

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実施状況報告書(平成23年度)

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	環境ストレスによる心血管系障害に対する予防システムの確立
研究機関・ 部局・職名	国立大学法人三重大学・地域イノベーション学研究科・准教授
氏名	市原佐保子

1. 当該年度の研究目的

近年、ダイオキシン類や内分泌攪乱化学物質などによる環境汚染に加え、ナノ素材などの新規工業的素材の健康への影響に社会的関心が高まっている。さらに、鉛やヒ素などの重金属は血液脳関門を通過し、中枢神経障害を引き起こすことが知られているが、その他多くの環境化学物質も脳内に侵入する可能性が示され、その長期曝露や複合効果により中枢神経および心血管系に影響を及ぼしている可能性が考えられる。本研究は、化学的また物理的な環境ストレスによるヒトの健康への影響を評価し、そのメカニズムを明らかにすることを目的とする。本年度は、1)ナノ素材の心血管系システムに対する影響を培養細胞・動物実験にて検討する。さらに、ナノ取扱工場労働者の健康影響を検討する。2)環境化学物質により惹起される酸化ストレスや炎症反応に関連する因子を検討し、血管系および中枢神経系に対する障害の作用メカニズムを解明する。3)環境ストレスに対するヒト感受性遺伝子およびエピジェネティクス解析による遺伝子発現制御を検討する。

2. 研究の実施状況

1)ナノ素材の心血管系システムに対する影響

培養細胞もしくは実験動物にてナノ粒子の影響を評価する際、溶媒にナノ粒子を超音波ホモジナイザーにて分散させ投与するため、分散状態の評価が大切である。そのため、粒子径測定装置を使用し、多種の酸化金属ナノ粒子の分散条件を確立した。マクロファージ様細胞に、いろいろな種類の酸化金属ナノ粒子を投与し、細胞毒性や活性酸素種の産生を検討した。現在、動物実験にて、酸化金属ナノ粒子および炭素系ナノチューブの血管系および中枢神経系に対する影響を解析中である。また、ナノ取扱工場労働者に携帯型心電図を装着し、ナノ粒子による自律神経系へ影響を検討した。

2)環境化学物質により惹起される酸化ストレスや炎症反応に関連する因子の検討

環境化学物質の1つであるオゾン層を破壊するフロン類の代替品における中枢神経毒性を、ラットを使用し病理学的に検討し、ノルアドレナリン作動性軸策の変性を確認した。また、その分子機構を解明するため、プロテオミクス解析を用い、中枢神経毒性に関連するたんぱく質を同定した。

3)環境ストレスに対するヒト感受性遺伝子およびエピジェネティクス解析の検討

冠動脈疾患患者群とコントロール群との間で、関連解析を実施し、疾患感受性遺伝子を同定した。また、環境要因にて後天的に制御されるエピゲノム情報を付加し、遺伝因子-環境因子の相互作用を統合的に解析するために、網羅的にDNAメチル化解析を実施している。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 8 件</p>	<p>Tanimura D, Shibata R, Izawa H, Hirashiki A, Asano H, Murase Y, Miyata S, Nakatochi M, Ouchi N, <u>Ichihara S</u>, Yasui K, Yoshida T, Naruse K, Matsubara T, Yokota M. Relation of a common variant of the adiponectin gene to serum adiponectin concentration and metabolic traits in an aged Japanese population. <i>European Journal of Human Genetics</i> 2011;19(3):262-9. ISSN: 1018-4813. http://www.nature.com/ejhg/journal/v19/n3/full/ejhg2010201a.html</p> <p>Yamada Y, Nishida T, <u>Ichihara S</u>, Sawabe M, Fuku N, Nishigaki Y, Aoyagi Y, Tanaka M, Fujiwara Y, Yoshida H, Shinkai S, Satoh K, Kato K, Fujimaki T, Yokoi K, Oguri M, Yoshida T, Watanabe S, Nozawa Y, Hasegawa A, Kojima T, Han BG, Ahn Y, Lee M, Shin DJ, Lee JH, Jang Y. Association of a polymorphism of <i>BTN2A1</i> with myocardial infarction in East Asian populations. <i>Atherosclerosis</i> 2011;215(1):145-52. ISSN: 0021-9150. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915010010257</p> <p>Nakatochi M, Miyata S, Tanimura D, Izawa H, Asano H, Murase Y, Kato R, <u>Ichihara S</u>, Naruse K, Matsubara T, Honda H, Yokota M. The ratio of adiponectin to homeostasis model assessment of insulin resistance is a powerful index of each component of metabolic syndrome in an aged Japanese population: Results from the KING Study. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 2011;92(3):e61-5. ISSN: 0168-8227. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822711001136</p> <p>Mohideen SS, <u>Ichihara S</u>, Nakamura S, Ichihara G. Exposure to 1-bromopropane causes degeneration of noradrenergic axons in the rat brain. <i>Toxicology</i> 2011;285(1-2):67-71. ISSN: 0300-483X. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X11001442</p> <p>Elshazley M, Shibata E, Hisanaga N, Ichihara G, Ewis AA, Kamijima M, <u>Ichihara S</u>, Sakai K, Sato M, Kondo M, Hasegawa Y. Pleural plaques profile on chest radiograph and CT scan of asbestos-exposed Japanese construction workers. <i>Industrial Health</i> 2011;49(5):626-33. ISSN: 1880-8026. https://www.jstage.jst.go.jp/article/indhealth/49/5/49_MS1268/_article</p> <p>Ichihara G, Wang H, Zhang L, Wakai K, Li W, Ding X, Shibata E, Zhou Z, Wang Q, Li J, <u>Ichihara S</u>, Takeuchi Y. Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane: authors' response. <i>Journal of Occupational and Environmental Medicine</i> 2011;53(10):1095-8. ISSN: 1536-5948. http://journals.lww.com/joem/Citation/2011/10000/Dose_Dependent_Neurologic_Abnormalities_in_Workers.1.aspx</p> <p>Huang Z, <u>Ichihara S</u>, Oikawa S, Chang J, Zhang L, Takahashi M, Subramanian K, Mohideen SS, Wang Y, Ichihara G. Proteomic analysis of hippocampal proteins of F344 rats exposed to 1-bromopropane. <i>Toxicology and Applied Pharmacology</i> 2011;257(1):93-101. ISSN: 0041-008X. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X11003371</p>
-----------------------	--

様式19 別紙1

	<p>(掲載済み一査読有り) 計 7 件</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>Ichihara G, Kitoh J, Li W, Ding X, <u>Ichihara S</u>, Takeuchi Y. Neurotoxicity of 1-bromopropane: Evidence from animal experiments and human studies. <i>Journal of Advanced Research</i> 2011; in press. ISSN: 2090-1232.</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p>
<p>会議発表 計 27 件</p>	<p>Sahabudeen Sheik Mohideen, Sahoko Ichihara, Zhenlie Huang, Lingyi Zhang, Kaviarasan Subramanian, Gaku Ichihara. Effects of 1-bromopropane exposure on myelination and glia in rat brain. The 13th International Neurotoxicology Association Meeting & 11th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Xi'an, China, June 2011.</p> <p>Zhenlie Huang, <u>Sahoko Ichihara</u>, Shinji Oikawa, Jie Chang, Lingyi Zhang, Kaviarasan Subramanian, Sahabudeen Sheik Mohideen, Gaku Ichihara. Proteomic analysis of hippocampal protein in f344 rats exposed to 1-bromopropane. The 13th International Neurotoxicology Association Meeting & 11th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Xi'an, China, June 2011.</p> <p>Gaku Ichihara, Weihua Li, Zhijun Zhou, Xuncheng Ding, <u>Sahoko Ichihara</u>, Sahabudeen Sheik Mohideen, Lingyi Zhang, Zhenlie Huang, Kaviarasan Subramanian, Eiji Shibata, Yasuhiro Takeuchi. Neurotoxicity of 1-bromopropane, an alternative to ozone-depleting solvents. The 13th International Neurotoxicology Association Meeting & 11th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Xi'an, China, June 2011.</p> <p>Lingyi Zhang, Taku Nagai, Kiyofumi Yamada, <u>Sahoko Ichihara</u>, Kaviarasan Subramanian, Zhenlie Huang, Sahabudeen Sheik Mohideen, Gaku Ichihara. Effects of 1-bromopropane exposure on monoamine levels in brain and hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression in rats. The 13th International Neurotoxicology Association Meeting & 11th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Xi'an, China, June 2011.</p> <p>Kaviarasan Subramanian, Sahabudeen Sheik Mohideen, Zhenlie Huang, Lingyi Zhang, <u>Sahoko Ichihara</u>, Gaku Ichihara. Central nerve system toxicity of 1-bromopropane: an oxidative stress hypothesis. The 13th International Neurotoxicology Association Meeting & 11th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Xi'an, China, June 2011.</p> <p><u>Sahoko Ichihara</u>, Takahiro Kobayashi, Weihua Li, Seiichi Omura, Yusuke Hiraku, Xuncheng Ding, Gaku Ichihara. Occupational health Survey on workers handling titanium dioxide. The 5th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health, Boston, USA, August 2011.</p>

Kaviarasan Subramanian, Sahabudeen Sheik Mohideen, Zhenlie Huang, Lingyi Zhang, Sahoko Ichihara, Gaku Ichihara. Central nervous system toxicity of 1-bromopropane: an oxidative stress hypotheses. The 48th Congress of the European Societies of Toxicology, Paris, France, August 2011.

Sahoko Ichihara, Takahiro Kobayashi, Seiichi Omura, Weihua Li, Xuncheng Ding, Yusuke Hiraku, Naomi Hisanaga, Gaku Ichihara. Occupational health Survey on workers handling titanium dioxide. The 48th Congress of the European Societies of Toxicology, Paris, France, August 2011.

Yuka Suzuki, Takanori Yamaguchi, Ai Kato, Gaku Ichihara, Sahoko Ichihara. Hyperphosphatemia and hypozincemia aggravated hypertension and cardiac dysfunction in SHR/NDmcr-cp, a model of metabolic syndrome. The 84th Scientific Sessions of American Heart Association, Orlando, USA, November 2011.

Sahoko Ichihara, Jie Chang, Chisa Ando, Kentaro Kuzuya, Gaku Ichihara, Shinji Oikawa. Oxidative modification of the proteins related to ATP synthesis leads to the left ventricular dysfunction in cardiomyopathy. The 84th Scientific Sessions of American Heart Association, Orlando, USA, November 2011.

Zhenlie Huang, Sahoko Ichihara, Shinji Oikawa, Jie Chang, Lingyi Zhang, Kaviarasan Subramanian, Sahabudeen Sheik Mohideen, and Gaku Ichihara. Proteomic Identification of Carbonylated Proteins in F344 Rat Hippocampus after 1-Bromopropane Exposure. The 50th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Francisco, USA, March 2012.

市原学、圓藤陽子、金良昊、市原佐保子、鬼頭純三、上島通弘、那須（中島）民江、酒井潔、柴田英治、久永直見、竹内康浩（イブニングシンポジウム）：ヒト研究と動物実験による産業化学物質の毒性解明 第84回日本産業衛生学会、東京、2011年5月

黄振烈、市原佐保子、及川伸二、常杰、張靈逸、スブラマニアンカピアラサン、シェイクモヒディーンザハブデー、市原学：1-ブロモプロパンに曝露されたラットにおける脳海馬蛋白のプロテオミクス解析 第84回日本産業衛生学会、東京、2011年5月

シェイクモヒディーンザハブデー、市原佐保子、黄振烈、張靈逸、スブラマニアンカピアラサン、市原学：1-ブロモプロパン曝露によるラット脳のエリニン化、アストロサイト活性化への影響 第84回日本産業衛生学会、東京、2011年5月

常杰、市原佐保子、安藤知沙、葛谷憲太郎、及川伸二：マイクロアレイ・プロテオミクス技術を用いたメタボリック症候群に伴う肥満に関連するタンパク質の探索 日本プロテオーム機構学会2011年大会、新潟、2011年7月

Kentaro Kuzuya, Sahoko Ichihara, Shinji Oikawa: Peroxiredoxin 2 is a promising novel marker mediating the early

phase of the left ventricular dysfunction in cardiomyopathy 第75回日本循環器学会総会・学術集会、横浜、2011年8月

Jie Chang, Sahoko Ichihara, Shinji Oikawa: Genomic and proteomic analysis identifies the proteins associated with adipocyte lipolysis as key regulators for the pathogenesis of metabolic syndrome 第75回日本循環器学会総会・学術集会、横浜、2011年8月

黄振烈、市原佐保子、及川伸二、常杰、張靈逸、スブラマニアンカビアラサン、シェイクモヒディーンサハブディーン、市原学：Proteomic Identification of Carbonylated Proteins in F344 Rat Hippocampus after 1-Bromopropane Exposure 第11回分子予防環境医学研究会大会、倉敷、2012年1月

張靈逸、永井拓、山田清文、市原佐保子、スブラマニアンカビアラサン、黄振烈、シェイクモヒディーンサハブディーン、市原学：ラット脳内モノアミンレベルと海馬神経栄養因子の発現における1-ブロモプロパン曝露の影響 第11回分子予防環境医学研究会大会、倉敷、2012年1月

シェイクモヒディーンサハブディーン、市原佐保子、スブラマニアンカビアラサン、黄振烈、鬼頭純三、市原学：Exposure to 1-bromopropane induces activation of astrocyte and degeneration of neuronal cells in rat cerebellum 第11回分子予防環境医学研究会大会、倉敷、2012年1月

紅林真理恵、市原佐保子、竹下享典、常杰、市原学、及川伸二：高血糖状態における血小板リン酸化タンパク質の同定 第11回分子予防環境医学研究会大会、倉敷、2012年1月

張靈逸、永井拓、山田清文、市原佐保子、スブラマニアンカビアラサン、黄振烈、シェイクモヒディーンサハブディーン、市原学：ラット脳内モノアミンレベルと海馬神経栄養因子の発現への1-ブロモプロパン曝露の影響 第82回日本衛生学会総会、京都、2012年3月

黄振烈、市原佐保子、及川伸二、常杰、張靈逸、スブラマニアンカビアラサン、シェイクモヒディーンサハブディーン、市原学：1-ブロモプロパン曝露によるF344ラット海馬のカルボニル化蛋白の同定 第82回日本衛生学会総会、京都、2012年3月

シェイクモヒディーンサハブディーン、市原佐保子、スブラマニアンカビアラサン、黄振烈、鬼頭純三、市原学：1-ブロモプロパン曝露のラット小脳におけるグリア、ミエリンに対する影響 第82回日本衛生学会総会、京都、2012年3月

及川（多田）佐枝子、呉ウエンティン、市原学、常杰、及川伸二、市原佐保子：二酸化チタンナノ粒子による細胞毒性作用の解析 第82回日本衛生学会総会、京都、2012年3月

市原佐保子、常杰、及川（多田）佐枝子、安藤知紗、葛谷憲太郎、及川伸二：心筋症における左室機能不全に関与するタンパク質の酸化的修飾の検討 第82回日本衛生学会総会、京都、2012年3月

様式19 別紙1

	<p>常杰、及川伸二、市原学、安藤知紗、<u>市原佐保子</u>：メタボリック症候群の標的分子マーカーの検索 第82回日本衛生学会総会、京都、2012年3月</p> <p>専門家向け 計27件</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計1件</p>	<p><u>Ichihara S.</u> Role of AHR in the development of the liver and blood vessels. The AH Receptor in Biology and Toxicology, Edited by Raimo Pohjanvirta, John Wiley & Sons. Inc. 2011;413-422.</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://escees.org/</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>最先端・次世代研究開発支援プログラムの専用webページを開設し、積極的に、研究の実施状況や研究成果を社会・国民に発信している。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

第82回日本衛生学会学術総会で奨励賞を受賞した。

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	101,000,000	43,452,000	5,000,000	52,548,000	0
間接経費	30,300,000	13,035,600	1,500,000	15,764,400	0
合計	131,300,000	56,487,600	6,500,000	68,312,400	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	42,480,000	5,000,000	0	47,480,000	47,461,087	18,913	0
間接経費	12,744,000	1,500,000	0	14,244,000	14,238,326	5,674	0
合計	55,224,000	6,500,000	0	61,724,000	61,699,413	24,587	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	32,124,026	粒子径・分子量測定装置、蛍光顕微鏡、実験試薬
旅費	3,504,441	研究打合せ、学会出席
謝金・人件費等	7,040,960	プロジェクト助教人件費、研究補助員謝金
その他	4,791,660	DNA抽出代、英文校閲代、学会参加費
直接経費計	47,461,087	
間接経費計	14,238,326	
合計	61,699,413	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
血圧脈波検査装置 一式	フクダ電子社製 VS-1500AE	1	2,992,500	2,992,500	2011/4/18	三重大学
超音波ホモジナイ ザー 一式	BRANSON 101- 063-839	1	896,805	896,805	2011/7/19	三重大学
バランスシステム	オリエンタル技研 工業 XFB-900	1	1,065,330	1,065,330	2011/9/5	三重大学
蛍光顕微鏡 一式	オリンパス FSX100	1	4,893,000	4,893,000	2011/11/25	三重大学
粒子径・分子量測 定装置 一式	英国マルバーン 社製 ゼータサイ ザーナノS	1	5,999,700	5,999,700	2012/1/19	三重大学
				0		