

課題番号	LS056
------	-------

**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24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	三重大学・ 地域イノベーション学研究所・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り、毒性のリスク評価や環境基準値の設定が求められている。平成24年度は、1)ナノ素材を培養細胞また動脈硬化モデル動物に投与し、ナノ素材の動脈硬化への影響を検討し、2)その作用機序を解明し、また、3)タバコ粒子の影響と比較しながら、作用機序における血管幹細胞(内皮前駆細胞)の役割を検討する。また、4)ナノ素材取扱工場の調査で、ヒトの呼吸器系および心血管系システムへの影響を検討する。さらに、5)住民コホート研究にて、心血管疾患発症に関連する疾患感受性遺伝子の同定、および、遺伝因子-環境因子の相互作用を明らかにすることを研究目的とした。

2. 研究の実施状況

1-3)ナノ素材の心血管系に対する影響の検討
 現在、工業的に最もよく使用されている、酸化チタンナノ粒子と酸化亜鉛ナノ粒子を血管内皮細胞に投与したところ、動脈硬化の原因となる接着分子や遊走因子が、酸化亜鉛ナノ粒子の高濃度の投与により、血管内皮細胞で増加することが、明らかになった。これらの因子の増加が、単球の血管内皮細胞への接着や、血管内皮細胞への侵入を亢進させていることも、血管内皮細胞と単球の共培養で明らかになった。これらは、動脈硬化の発症に関わる初期の過程であるため、動脈硬化モデル動物を使用し、実際、ナノ素材の投与で、動脈硬化が形成されるのか、検討している。また、高血圧モデルラットへのタバコ粒子の投与では末梢血の血管内皮前駆細胞の数が減る事が示唆されたため、ナノ粒子投与での影響も解析している。

4)ナノ素材取扱工場での、ナノ粒子のヒトへの影響の検討
 酸化チタンナノ取扱工場で、環境中のナノ粒子のサイズ別重量濃度を測定し、労働者の健康調査を実施した。その結果、明らかな呼吸器系や循環器系の異常所見は認められなかった。しかし、高血圧症を有する高齢者での連続心電図測定から得られた自律神経の指標の変化とナノ粒子重量濃度の変化と関連性が認められたため、特に、心血管疾患のある高齢者には、十分な観察が必要であることが示唆された。

5)心血管疾患発症に関連する疾患感受性遺伝子の同定と遺伝因子-環境因子の相互作用の検討
 冠動脈疾患を有する同胞対のゲノムワイドな関連解析にて、特に、若年者の心筋梗塞の発症に関連する遺伝子を同定することが出来た。また、環境要因にて変化するDNAのメチル化に着目し、DNAメチル化の変化と心筋梗塞の発症との関連を検討している。

3. 研究発表等

雑誌論文 計7件	<p>Huang Z, <u>Ichihara S</u>, Oikawa S, Chang J, Zhang L, Subramanian K, Mohideen SS, Ichihara G. Proteomic identification of carbonylated proteins in F344 rat hippocampus after 1-bromopropane exposure. <i>Toxicology and Applied Pharmacology</i> 2012;263(1):44-52. ISSN: 0041-008X http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X12002463</p> <p>Ichihara G, Kito 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> 2012;3(2)91-98. ISSN: 2090-1232. http://ac.els-cdn.com/S2090123211000452/1-s2.0-S2090123211000452-main.pdf?_tid=10bd8ec4-cbf7-11e2-9dd2-00000aab0f27&acdnat=1370227457_3ac139330beee839b27d908b803f8875</p> <p>Chang J, Oikawa S, Ichihara G, Nanpei Y, Hotta Y, Yamada Y, Tada-Oikawa S, Iwahashi H, Kitagawa E, Takeuchi I, Yuda M, <u>Ichihara S</u>. Altered gene and protein expression in liver of the obese spontaneously hypertensive/NDmcr-cp rat. <i>Nutrition & Metabolism (Lond)</i>. 2012;9(1):87. ISSN: 1743-7075 http://www.nutritionandmetabolism.com/content/9/1/87</p> <p><u>Ichihara S</u>. The pathological roles of environmental and redox stresses in cardiovascular diseases. <i>Environmental Health and Preventive Medicine</i> 2013;18(3):177-84. ISSN : 1342-078X http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12199-012-0326-2.pdf</p> <p>Yamada Y, Nishida T, <u>Ichihara S</u>, Kato K, Fujimaki T, Oguri M, Horibe H, Yoshida T, Watanabe S, Satoh K, Aoyagi Y, Fukuda M, Sawabe M. Identification of chromosome 3q28 and ALPK1 as susceptibility loci for chronic kidney disease in Japanese individuals by a genome-wide association study. <i>Journal of Medical Genetics</i> 2013;50(6):410-8. ISSN: 1468-6244 http://jmg.bmj.com/content/50/6/410.long</p> <p>(掲載済み一査読有り) 計5件</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計0件</p>
-------------	---

	<p>Yamaguchi T, Kitamori K, Ichihara G, Suzuki Y, Ochiai M, Yamada Y, Tada-Oikawa S, Tsuchikura S, Yamori Y, <u>Ichihara S</u>. Serial changes in adipocytokines and cardiac function in a rat model of the metabolic syndrome. <i>Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology</i> 2013; in press ISSN: 1440-1681</p> <p>Suzuki Y, Mitsushima S, Kato A, Yamaguchi T, <u>Ichihara S</u>. High-phosphorus/zinc-free diet aggravates hypertension and cardiac dysfunction in a rat model of the metabolic syndrome. <i>Cardiovascular Pathology</i> 2013; in press ISSN: 1054-8807</p> <p>(未掲載) 計2件</p>
<p>会議発表 計28件</p>	<p><u>Sahoko Ichihara</u>, Jie Chang, Saeko Tada-Oikawa, Chisa Ando, Kentaro Kuzuya, Gaku Ichihara, Shinji Oikawa: Oxidative modification leads to the left ventricular dysfunction in cardiomyopathy. The 49th Congress of the European Societies of Toxicology, Stockholm, Sweden, June 2012.</p> <p><u>Sahoko Ichihara</u>, Yuka Suzuki, Ai Kato, Takahiro Yamaguchi, Gaku Ichihara: NAC prevents high-P/Zn-free diet-induced peripheral nervous dysfunction. The 49th Congress of the European Societies of Toxicology, Stockholm, Sweden, June 2012.</p> <p>Wenting Wu, <u>Sahoko Ichihara</u>, Saeko Tada-Oikawa, Jie Chang, Gaku Ichihara: Dispersion method for in vivo safety reseaches on manufactured nanomaterials. The 6th International Congress of Asia Society of Toxicology, Sendai, Japan, July 2012.</p> <p><u>Sahoko Ichihara</u>, Saeko Tada-Oikawa, Masayuki Yabata, Kiyora Izuoka, Jie Chang, Yuka Ota, Wenting Wu, Gaku Ichihara: Cytotoxicity and inflammatory responses induced by nano-sized metal oxide nanoparticles in human monocytic leukemia cells. The 6th International Conference on Nanotoxicology, Beijing, China, September 2012</p> <p>Wenting Wu, Gaku Ichihara, Yuka Suzuki, Kiyora Izuoka, Saeko Oikawa-Tada, Jie Chang, Kiyoshi Sakai, Kunichi Miyazawa, Dale Porter, Vincet Castranova, Masami Kawaguchi, <u>Sahoko Ichihara</u>: Dispersion method for safety research on manufactured nanomaterials.</p>

The 6th International Conference on Nanotoxicology,
Beijing, China, September 2012

Saeko Tada-Oikawa, Sahoko Ichihara, Kiyora Izuoka,, Masayuki Yabata, Jie Chang, Yuka Ota, Wenting Wu, Gaku Ichihara: Cytotoxicity induced by nano-sized titanium dioxide in human monocytic leukemia cells (THP-1).
International Union of Materials Research societies-International Conference on Electronic Materials 2012, Yokohama, September 2012.

Wenting Wu, Gaku Ichihara, Yuka Suzuki, Kiyora Izuoka, Saeko Oikawa-Tada, Jie Chang, Kiyoshi Sakai, Kunichi Miyazawa, Dale Porter, Vincet Castranova, Masami Kawaguchi, Sahoko Ichihara: Dispersion method for safety researches on manufactured nanomaterials.
International Union of Materials Research societies-International Conference on Electronic Materials 2012, Yokohama, September 2012.

Gaku Ichihara, Saeko Tada-Oikawa, Masayuki Yabata, Kiyora Izuoka, Jie Chang, Yuka Ota, Wenting Wu, Sahoko Ichihara: Cytotoxicity and inflammatory responses induced by nano-sized metal oxide nanoparticles in human monocytic leukemia cells.
International Congress on Safety of Engineered Nanoparticles and Nanotechnologies, Helsinki, Finland, October 2012.

Yuka Suzuki, Saeko Tada-Oikawa, Gaku Ichihara, Sahoko Ichihara: Zinc oxide particles induced migration of monocytes and increased macrophage cholesterol uptake.
The 51th Annual Meeting of the Society of Toxicology,
San Francisco, USA, March 2013.

Sahoko Ichihara, Weihua Li, Seiichi Omura, Yuji Fujitani, Yusuke Hiraku, Naomi Hisanaga, Xuncheng Ding, Takahiro Kobayashi, Gaku Ichihara: Effects in respiratory and cardiovascular systems in workers handling titanium dioxide particles.
The 6th International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases, Tokyo, Japan, March 2013.

市原佐保子、小林隆弘、李衛華、尾村誠一、平工雄介、久永直見、丁訓誠、市原学：
ナノサイズ酸化チタンの心肺機能への影響に関する調査研究
第 85 回日本産業衛生学会、名古屋、2012 年 5 月

及川(多田)佐枝子、呉雯婷、市原学、常杰、矢端将行、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および炎症反応誘導作用の解析
第85回日本産業衛生学会、名古屋、2012年5月

呉雯婷、市原佐保子、常杰、及川(多田)佐枝子、太田有香、矢端将行、市原学：
工業ナノマテリアル安全性研究のための分散法
第85回日本産業衛生学会、名古屋、2012年5月

市原佐保子、常杰、安藤知紗、葛谷憲太郎、市原学、及川伸二：
心筋症における左室機能不全に關与するタンパク質の酸化的修飾の検討
日本プロテオーム機構学会2012年大会、東京、2012年7月

北島秀俊、市原佐保子、大中佳三、中柘昌弘、松原達昭、横田充弘、高柳涼一、山本健：
全エピゲノム解析により同定された、メタボリック症候群に關連する遺伝子を含む DNA メチル化レベルと加齢との相関
日本人類学会第57回大会、東京、2012年10月

磯本明子、市原佐保子、中柘昌弘、松原達昭、横田充弘、高柳涼一、山本健：
イルミナ 450K メチルチップを用いた喫煙により影響を受ける DNA メチル化サイトの同定
日本人類学会第57回大会、東京、2012年10月

中柘昌弘、市原佐保子、山本健、浅野展行、助川真代、松原達昭、砂川賢二、下川宏明、木村彰方、Lee Jong Young、井ノ上逸郎、横田充弘：
全ゲノム罹患同胞対連鎖解析による新規若年発症心筋梗塞感受性遺伝子の同定
日本人類学会第57回大会、東京、2012年10月

Wenting Wu, Gaku Ichihara, Yuka Suzuki, Kiyora Izuoka, Saeko Oikawa-Tada, Jie Chang, Kiyoshi Sakai, Kunichi Miyazawa, Dale Porter, Vincet Castranova, Masami Kawaguchi, Sahoko Ichihara. Dispersion method for safety research on manufactured nanomaterials.
第40回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、東京、2012年11月

常杰、市原学、及川伸二、堀田康弘、加藤智英子、市原佐保子：
メタボリック症候群の標的分子マーカーの探索
第40回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、東京、2012年11月

呉雯婷、市原学、鈴木悠加、常杰、橋本直純、長谷川好規、ガバザコリナ、ガバザエステバン、市原佐保子：

ナノ酸化亜鉛が、プレオマイシンによって誘導されるマウスの肺線維症に与える影響
第12回分子予防環境医学研究会、筑波、2013年2月

鈴木悠加、及川(多田)佐枝子、出岡淑、市原学、市原佐保子：

ナノ酸化亜鉛による単球遊走作用とマクロファージのコレステロール取り込み作用への影響

第12回分子予防環境医学研究会、筑波、2013年2月

常杰、市原学、及川(多田)佐枝子、島田康人、田中利男、市原佐保子：

The effects of metal oxide nanoparticles on angiogenesis in transgenic zebrafish.:

第12回分子予防環境医学研究会、筑波、2013年2月

市原佐保子、山本健、市原学、井ノ上逸朗、横田充弘：

全ゲノム罹患同胞対連鎖解析による新規若年発症心筋梗塞感受性遺伝子の同定

第12回分子予防環境医学研究会、筑波、2013年2月

及川(多田)佐枝子、鈴木悠加、出岡淑、市原学、市原佐保子：

ナノ酸化亜鉛によるマクロファージの変性LDL取り込み作用への影響

第83回日本衛生学会学術総会、筑波、2013年3月

鈴木悠加、及川(多田)佐枝子、出岡淑、市原学、市原佐保子：

ナノ酸化亜鉛による血管内皮障害への影響

第83回日本衛生学会学術総会、筑波、2013年3月

呉雯婷、市原学、及川(多田)佐枝子、鈴木悠加、常杰、橋本直純、長谷川好規、ガバザコリナ、ガバザエステバン、市原佐保子：

ナノ酸化亜鉛が、プレオマイシンによって誘導されるマウスの肺線維症に与える影響

第83回日本衛生学会学術総会、筑波、2013年3月

常杰、市原学、及川(多田)佐枝子、島田康人、田中利男、市原佐保子：

ゼブラフィッシュを用いたナノ酸化金属の血管新生に対する影響の検討

第83回日本衛生学会学術総会、筑波、2013年3月

市原佐保子、山本健、浅野展行、中梶昌弘、市原学、松原達昭、井ノ上逸朗、横田充弘：

全ゲノム罹患同胞対連鎖解析による新規若年発症心筋梗塞感受性遺伝子の同定

第83回日本衛生学会学術総会、筑波、2013年3月

専門家向け 計28件

一般向け 計0件

様式19 別紙1

図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	http://escees.org/
国民との科 学・技術対話 の実施状況	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。
新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24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	48,452,000	28,948,000	23,600,000	
間接経費	30,300,000	14,535,600	8,684,400	7,080,000	
合計	131,300,000	62,987,600	37,632,400	30,680,000	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	18,913	28,948,000	0	28,966,913	28,953,969	12,944	0
間接経費	5,674	8,684,400	0	8,690,074	8,686,190	3,884	0
合計	24,587	37,632,400	0	37,656,987	37,640,159	16,828	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	12,436,563	DNA測定キット、フリーズ超低温槽
旅費	2,110,354	学会出席及び研究資料収集
謝金・人件費等	7,370,382	研究支援者人件費、実験補助
その他	7,036,670	たばこ煙吸入実験装置賃貸借、DNA抽出
直接経費計	28,953,969	
間接経費計	8,686,190	
合計	37,640,159	

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
HumanMethylation4 50 DNA Analysis	イルミナ WG- 314-1001	1	1,665,216	1,665,216	2012-05-17	三重大学
HumanMethylation4 50 DNA Analysis	イルミナ WG- 314-1001	1	1,665,216	1,665,216	2012-06-01	三重大学
フリーズ超低温槽	日本フリーザー CLN-31U	1	937,650	937,650	2012-08-23	三重大学