

## 二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月20日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[代表者所属機関・部局]  
山梨大学・総合研究部  
[職・氏名]  
教授・範江林  
[課題番号]  
JPJSBP1 20187204

1. 事業名 相手国: 中国 (振興会対応機関: CAS)との共同研究

2. 研究課題名

(和文) PM2.5曝露による動脈硬化の増悪機序の解明

(英文) Elucidation of molecular mechanisms of PM2.5 exposure-enhanced atherosclerosis

3. 共同研究全実施期間 平成30年4月1日 ~ 令和4年3月31日 (4年 0ヶ月)

4. 相手国代表者(所属機関・職・氏名【全て英文】)

Key Laboratory of Urban Environment and Health, Institute of Urban  
Environment, Chinese Academy of Sciences, Xiamen, China,  
Professor, Sijun Dong

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		4,042,346 円
内訳	1年度目執行経費	1,470,000 円
	2年度目執行経費	1,402,500 円
	3年度目執行経費	1,169,846 円

6. 共同研究全実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	5名
相手国側参加者等	7名

\* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	6	0	2 (2)
2年度目	2	0	1 (1)
3年度目	1	0	0 (0)
4年度目	-	-	- (-)

\* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:本委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。  
受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は本委託費で滞在費等を負担した内数。

## 8. 研究交流実績の概要・成果等

### (1)研究交流実績概要(全期間を通じた研究交流の目的・研究交流計画の実施状況等)

中国では著しい経済発展とともに環境破壊と環境汚染が深刻な状況に陥っており、とりわけ大気汚染により呼吸器疾患、心疾患及び悪性腫瘍の発生が増加している。この20年間、中国での心血管疾患の発症がうなぎ上りに増えていて、死亡率の40%を占め、健康問題だけではなく、大きな社会問題となっている。しかし、様々な汚染物質による心血管疾患発生に及ぼす影響についての研究は呼吸器疾患や悪性腫瘍の研究と比べて少なく、この研究は未開拓の研究分野である。今回の二国間交流事業・共同研究の目的は、中国側の研究者から提供されたPM2.5を用いて、日本で呼吸器疾患と心血管疾患に関する研究を実施することであった。新型コロナウイルス感染症拡大の影響下、相互訪問がかなり難しい状況の中でも、4年間で延べ12回の直接的な交流ができた。また、PM2.5によりマクロファージや培養気管支上皮細胞に対するアポトーシスの誘導や炎症性サイトカインの高発現、それに関する分子メカニズムを明らかにした。今後は、我々が開発したユニークな動脈硬化ウサギモデルを用いて、更にPM2.5の動脈硬化の発生・進展への影響を調べる予定である。研究交流実施による英文論文の発表は15編であった。

Tang X, Zhou H, Niimi M, Fan J. Is apoCIII-lowering a double-edged sword? *J Atheroscl Thromb.* 2022;In press

Tang X, Niimi M, Zhou H, Chen L, Chen Y, Yan H, Shiomi M, Fan J. Pathological investigations of intracranial atherosclerosis using multiple hypercholesterolemic rabbit models. *Front Endocrinol* 2022;In press

Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol. Int.* 2022;72:151-160

Yan H, Niimi M, Wang C, Chen Y, Zhou H, Matsuhisa F, Nishijima K, Kitajima K, Zhang B, Yokomichi H, Nakanjima K, Murakami M, Zhang J, Chen YE, Fan J. Endothelial lipase exerts its anti-atherogenic effect through increased catabolism of  $\beta$ -VLDLs. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28:157-168

Nishijima K, Kitajima S, Matsuhisa F, Niimi M, Wang CC, Fan J. Strategies for highly efficient rabbit sperm cryopreservation. *Animals : an open access journal from MDPI.* 2021;11

Fan J, Wang Y, Chen YE. Genetically modified rabbits for cardiovascular research. *Frontiers in Genetics.* 2021;12

Yan H, Niimi M, Matsuhisa F, Zhou H, Kitajima S, Chen Y, Wang C, Yang X, Yao J, Yang D, Zhang J, Murakami M, Nakajima K, Wang Y, Liu E, et al. Apolipoprotein CIII deficiency protects against atherosclerosis in knockout rabbits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40:2095-2107

Niimi M, Yan H, Chen Y, Wang Y, Fan J. Isolation and analysis of plasma lipoproteins by ultracentrifugation. *J Vis Exp.* 2020:e61790

Niimi M, Chen J, Yan H, Wang Y, Koike T, Fan J. Hyperlipidemic rabbit models for anti-atherosclerotic drug development. *Appl. Sci.* 2020; 10:8681

Koike T, Koike Y, Yang D, Guo Y, Rom O, Song J, Xu J, Chen Y, Wang Y, Zhu T, Garcia-Barrio MT, Fan J, Chen YE, Zhang J. Human apolipoprotein a-ii reduces atherosclerosis in knock-in rabbits. *Atherosclerosis.* 2021;316:32-40

Matsuhisa F, Kitajima S, Nishijima K, Akiyoshi T, Morimoto M, Fan J. Transgenic rabbit models: Now and the future. *Appl Sci-Basel.* 2020;10

Chen Y, Waqar AB, Nishijima K, Ning B, Kitajima S, Matsuhisa F, Chen L, Liu E, Koike T, Yu Y, Zhang J, Chen YE, Sun H, Liang J, Fan J. Macrophage-derived mmp-9 enhances the progression of

atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits. J Cell Mol Med. 2020;n/a:1-14

Wang OG, Zhao PL, Huang QS, Chi YL, Dong SJ, Fan J. Bisphenol-a induces neurodegeneration through disturbance of intracellular calcium homeostasis in human embryonic stem cells-derived cortical neurons. Chemosphere. 2019;229:618-630

Wang C, Niimi M, Kitajima S, Matsuhisa F, Yan H, Dong S, Liang J, Fan J. Sex hormones affect endothelial lipase-mediated lipid metabolism and atherosclerosis. Lipids in health and disease. 2019;18:226

Chen Y, Waqar AB, Yan H, Wang Y, Liang J, Fan J. Renovascular hypertension aggravates atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. J. Vasc. Res. 2019;56:28-38

## (2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

本研究交流の実施によって気管支上皮細胞に対するPM 2.5の細胞死誘導作用を明らかにした。また、気管支炎がある場合には、PM2.5の毒性が更に増強し、その分子機序としては、細胞ギャップジャンクション蛋白であるCX43を介するものと考えられる。更にPM2.5はマクロファージからのTNF $\alpha$ やMCPの産生能を高めることが認められた。

## (3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

本共同研究の目的の一つは、相手国への訪問である。若手研究者を派遣し、現地の研究者と交流の場を持ったことにより、中国の研究者の考え方や研究に対するモチベーション、研究システムの管理運営などをさまざまな角度で理解することができ、今後の交流を図るうえで大変有益である。

## (4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

今回の共同研究で得られた研究成果は直接社会への貢献ができたとは言い難いが、その研究成果の発信によって環境汚染と疾患発生との関係に対する社会的な認識が高まり、今後の環境保護において重要な意義があると考えられる。

## (5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取り組み、成果)

今回の共同研究を通して、研究室の若手研究者が中国の研究者と直接交流し、研究指導を受ける過程において、激変しつつある中国の社会状況や研究水準を体感できた。今後の日中間の更なる相互理解、交流につながるものとする。

## (6)将来発展可能性(本研究交流事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本研究交流事業を実施したことにより、今後、中国科学院及びそれ以外の研究者との人的な交流や共同研究の実現が期待される。

## (7)その他(上記(2)~(6)以外に得られた成果があれば記述してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞、産業財産権の出願・取得など

研究代表は2021年度日本病理学賞を受賞した。また、中国の研究者と新たな共同研究の申請も行っているところである。