

## II. 基盤的な調査・研究

### 3. 環境健康研究

#### 1) 実施体制

代表者：環境健康研究領域 領域長 高野裕久

分担者：

分子細胞毒性研究室	野原恵子（室長）、小林弥生、前川文彦（主任研究員）、鈴木武博、馬場崇（研究員）* )
生体影響評価研究室	小池英子、伊藤智彦、柳澤利枝（主任研究員）、井上健一郎（室長）* )
総合影響評価研究室	田村憲治（室長）、佐藤ゆき（研究員）、小野雅司（室長）* )
環境疫学研究室	新田裕史（室長）、上田佳代、山崎新* )（研究員）
主席研究員	持立克身
上級主席研究員	小林隆弘* )、兜真徳* )

※所属・役職は年度終了時点のもの。また、\* )印は過去に所属していた研究者を示す。

#### 2) 基盤研究の展望

以下の5つの調査・研究を柱とする。

##### I. 環境ストレスの影響評価と分子メカニズムの解明に関する研究（主に分子細胞毒性研究室が担当）

環境化学物質が生体機能に及ぼす影響の分子メカニズムを明らかにし、影響の裏づけや影響評価に資するための研究を遂行する。トキシコゲノミクスなど最新技術を駆使して遺伝子発現変化を検出し、影響経路や影響の原因遺伝子を探索し、作用の分子メカニズムを明らかにするための研究を行う。また、無機ヒ素をはじめとする化学物質のエピジェネティック作用を検証するための研究を行う。さらに、メカニズムに基づき、動物実験で得られた結果をヒトへ外挿することを目標とし、環境化学物質の影響のヒトと実験動物の種差、臓器特異性に関する研究や、ヒ素等のメタボロミクスに関する研究を行う。

##### II. 環境ストレスに対する影響評価の実践、応用、検証と新たな影響評価手法の開発に関する研究（主に生体影響評価研究室が担当）

高感受性集団や高感受性影響を対象とし、高感度で環境ストレスの健康影響を評価することを目標とし、動物モデル等を用いた影響評価手法の開発、応用とそれによる影響評価の実践、検証、維持を遂行する。特に、環境化学物質が免疫・アレルギー系を中心とする高次機能に及ぼす影響を明らかにし、影響を総合的に評価することが可能な *in vivo* モデルを開発することをめざす。さらに、*in vivo* モデルを用いた評価システムの短期化、簡便化を目指すとともに、*in vitro* 評価モデルの可能性を検討する。また、ナノ粒子やナノマテリアル等の粒子状物質が、免疫・アレルギー系、呼吸器系、循環器系、凝固・線溶系、皮膚等に及ぼす影響を明らかにし、その特性やメカニズムを検討する。

##### III. 環境ストレスの体系的、総合的影響評価に関する研究（主に総合影響評価研究室、主席研究員が担当）

環境ストレスの健康影響を体系的、総合的に理解・評価するため、分子、細胞、組織、動物、ヒトと多岐にわたる環境影響評価研究を推進する。その結果の体系化、総合化により、新たな健康影響評価手法の開発をめざす。疫学的には、都市環境における二次生成汚染物質や自動車排ガスに起因する高レベル暴露の実態把握と健康影響予測や中国における大気汚染健康影響調査等を行うほか、「子どもの健康と環境に関する全国調査」（エコチル調査）など、各種調査研究、委員会の分担研究者、研究協力者として指導・助言を行う。実験的には、マトリックス細胞生物学を駆使して、表面弾性波を利用したナノデバイスセンサー上に、人工組織を再構築し、両者が機能統合したバイオナノ協調体を開発する。これを用いて、広範な環境化学物質の

毒性を、多角的に評価できるシステム構築を志向する。ES 細胞から成熟肝実質細胞や神経組織への分化誘導系を確立し、毒性評価系への応用を目指す。

#### IV. 環境ストレスに対する疫学的影響評価に関する研究（主に環境疫学研究室が担当）

一般環境において人々が種々の環境因子に曝露される結果として発生する健康リスクを疫学的手法によって解明することを目標とし、評価手法の開発、検証、維持、実践を遂行する。特に、都市大気汚染に焦点を当て、道路沿道や一般環境における微小粒子状物質や窒素酸化物などの環境測定データの解析、個人曝露量測定、曝露評価モデルの開発など曝露評価手法の検討を行なう。また、大気汚染の短期および長期の健康影響に関する疫学調査の実施しつつ、種々の健康影響指標に関する検討、収集したデータの統計解析を行って、大気汚染物質への曝露と健康影響との関連性について疫学的な検討を進める。

#### V. 「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」

「子どもの健康と環境に関する全国調査」において、環境要因が子どもの健康に与える影響を明らかにすること、特に化学物質の曝露や生活環境が、胎児期から小児期にわたる子どもの健康にどのような影響を与えているのかについて明らかにし、化学物質等の適切なリスク管理体制の構築につなげることを目的として、妊娠・生殖、先天奇形、精神神経発達、免疫・アレルギー、代謝・内分泌の各分野について、化学物質への曝露と健康影響の関係に関する仮説を設定し、その検証を行う。

### 3) 研究予算

(実績額、単位：百万円)

	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度	平成 22 年度	累計
運営交付金	96	168	152	157	164	737
その他外部資金	151	140	161	141	69	662
総額	247	308	313	298	233	1,399

(実績額、単位：百万円)

課題名 子どもの健康と環境に関する全国調査						
	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度	平成 22 年度	累計
運営費交付金					2,945	2,945

### 4) 平成 18～22 年度の実施概要とその成果

#### I. 環境ストレスの影響評価と分子メカニズムの解明に関する研究)

1. トキシコゲノミクスを利用した環境汚染物質の健康影響評価法の開発に関する研究：トキシコゲノミクス技術を利用して、環境汚染物質の健康影響や生物影響検出法の開発・有効性の検討を行い、有効性を示した。研究成果を掲載した Web サイトを作成して一般に公開し、この研究分野に学術的に貢献した。環境化学物質の免疫系への悪影響を簡便に検出・予測するための免疫毒性検出 DNA チップを完成し、トキシコゲノミクスによる簡便な影響検出が可能であることを実践的に示すことに貢献した。

2. ヒ素による生体影響の機序に関する研究：無機ヒ素の転写因子への作用に基づいた毒性発現メカニズム、及び無機ヒ素と有機ヒ素の体内動態について検討した。ヒ素の免疫細胞特異的な作用メカニズムを検討し、ポケットプロテインを安定化し、細胞周期進行に関与する転写因子 E2F の標的遺伝子群のプロモーター領域での転写抑制複合体形成を促進するというユニークな転写抑制のメカニズムを明らかにした。免疫細胞におけるヒ素の標的反応が絞られたことにより、影響検出や予防法を考えるための重要な基礎的知見を提供することに貢献した。また、無機ヒ素の解毒作用におけるグルタチオンや過酸化水素の重要性や、分析疫学的手法により無機ヒ素やジフェニルアルシンの体内動態について明らかにし、ヒ素の解毒・代謝機構に

関して学術的に貢献した。

3. エピジェネティック作用に着目した環境化学物質の影響評価に関する研究：環境化学物質の生体影響に関与する重要かつ未解明な機序であるエピジェネティクスについて、無機ヒ素やダイオキシンのエピジェネティック作用（DNAメチル化作用、ヒストン修飾作用、マイクロRNA）の検索・機序・生体影響との関連を解明するための研究を行った。各種エピジェネティック変化や、遺伝子発現・生体影響との関連を明らかにし、ヒ素によるエピジェネティック変化の誘導機序や臓器特異性に関する知見を得、学術的および生体影響評価のための基礎的知見を提供することに貢献した。また、グローバルなDNAメチル化変化の検出法としてLC/ESI-MS法を、ゲノムワイドなDNAメチル化プロファイリング法として最新の手法であるMeDIP-Seq法やMeDIP-Array法を用いてヒ素によるDNAメチル化の検討を行い、スクリーニング法開発のための基礎的知見を提供することに貢献した。

4. 環境負荷を低減する水系クロマトグラフィーシステムの開発：本技術をハイスループットな環境試料・生体試料分析へ応用することを検討し、ヒ素化合物などの環境有害物質やそれらの体内代謝物を親水/疎水性特性の温度勾配を利用して分離する方法を明らかにし、環境に優しい環境分析技法の確立に貢献した。

5. 情動・認知機能を定量化する包括的な行動毒性試験の構築、環境と社会性行動異常の関連を探るための新規行動評価法開発：マウスで情動・認知機能を定量できる新たな行動毒性試験を開発できるか検討し、従来困難であった行動柔軟性等の行動指標が定量可能であることを明らかにし、国際標準として提案しうる簡易型神経行動毒性試験の原型を提示する端緒となることに貢献した。

6. 摂食制御を担う視床下部NPYニューロンのエネルギー輸送機構：摂食制御中枢にある神経細胞の代謝機構を検討し、乳酸輸送がエネルギー代謝に重要である可能性を明らかにし、環境化学物質曝露がどのように摂食中枢に影響するか理解するための手がかりとなる結果を提示することに貢献した。

## II. 環境ストレスに対する影響評価の実践、応用、検証と新たな影響評価手法の開発に関する研究

1. 環境化学物質の高次機能への影響を総合的に評価する *in vivo* モデルの開発と検証に関する研究：アレルギー疾患モデルを用い、環境化学物質による免疫応答の変動を検討し、影響を簡易に評価できる *in vivo* モデルを確立した。当初の計画を上回り、*in vitro* の検討も加え、影響メカニズムの一部を解明した。急増するアレルギー疾患等現代病への環境ストレスの関与を感知できる評価系として有用であり、アレルギー制圧に貢献すると考えられた。

2. DNAチップを用いた有害化学物質の健康・生態影響評価手法の開発に関する研究：DNAマイクロアレイを用いてアレルギー疾患に対する化学物質の影響を予測・検知可能と考えられる遺伝子の選定を行い、簡便で安価なDNAチップの作成に成功した。従来品と比較し、より少ない遺伝子数で、効率よく影響を評価することが可能となり、アレルギー疾患増悪の予防対策の確立にも貢献すると考えられた。

3. アトピー素因を有する高感受性集団に環境化学物質が及ぼす影響を簡易・迅速に判定する抗原提示細胞を用いた評価手法の開発に関する研究：抗原提示細胞を用い、環境化学物質の影響を検討し、アレルギー疾患への修飾作用を簡易・迅速に判定する *in vitro* 評価手法を確立した。当初の計画を上回り、*in vivo* でアレルギー増悪影響を認めなかったものも含む複数の物質について検討し、当該評価手法の精度を向上させた。高感受性集団に健康影響をきたしやすい環境化学物質の絞り込みに有用であり、健康リスク低減の施策に貢献すると考えられた。

4. 環境中におけるナノ粒子等の体内動態と健康影響評価に関する研究：ナノ粒子による病態の修飾を検討し、ある種のナノ粒子がアレルギー、呼吸器系、凝固線溶系、皮膚等に悪影響を及ぼすことを明らかにした。当初の計画を上回り、曝露チャンバーを用いたディーゼル排ガス由来ナノ粒子曝露による肺炎症の増悪影響もとらえることができた。

ディーゼル排気ナノ粒子の脳、肝、腎、生殖器への影響バイオマーカー創出・リスク評価に関する研究：ディーゼル由来ナノ粒子の吸入曝露が多臓器に及ぼす影響を体系的に検討し、脳、肝、生殖器、ホルモン系

に影響を及ぼすことを明らかにした。

高感受性要因に配慮したナノマテリアルの健康影響評価とメカニズムの解明に関する研究：ナノマテリアルの曝露による病態の修飾を検討し、ある種のナノマテリアルが免疫・アレルギー疾患、皮膚疾患を増悪しうることを明らかにした。当初の計画を上回り、*in vitro*実験で増悪メカニズムを一部解明できた。

環境ナノ粒子が高感受性呼吸器疾患に及ぼす悪影響に関する研究：ディーゼル排気ナノ粒子の曝露が肺の炎症や細胞形態・活性等に及ぼす影響を検討し、肺気腫を増悪すること、免疫担当細胞や気道上皮細胞の傷害や活性化を修飾することを明らかにした。

以上、ナノ粒子の健康影響のデータベースとして有用であり、PM対策・環境対策に貢献すると考えられた。また、ナノ粒子、ナノマテリアル対策等、環境対策に貢献すると考えられた。

5. 東アジアにおけるエアロゾルの植物・人間系へのインパクトに関する研究：微小粒子・エアロゾルの含有成分である多環芳香族炭化水素類が、免疫担当細胞や気道上皮細胞に及ぼす影響を検討し、抗原提示細胞やリンパ球、気道上皮細胞の傷害や炎症に関わる反応を誘導することを明らかにした。当初の計画を上回り、物質によって標的となる細胞や反応性が異なることを明らかにすることもできた。微小粒子・エアロゾルの健康影響を規定する要因解明と予防対策の確立に貢献すると考えられた。

6. 廃棄物リサイクル制度展開の国際比較と化学物質管理の統合システム解析に関する研究：臭素系難燃剤が免疫担当細胞に及ぼす影響を検討し、脾細胞に対して傷害や活性化に関わる分子の発現やサイトカイン産生を増加すること、抗原提示細胞への直接的な影響は弱いことを明らかにした。また、気道上皮細胞に対する影響も検討し、炎症性サイトカインの産生増加を確認した。家庭系有害廃棄物の健康リスク評価に有用であり、その由来、影響、制御を念頭においた管理方策の確立に貢献すると考えられた。

7. 環境化学物質による発達期の神経系ならびに免疫系への影響におけるメカニズムの解明に関する研究：ある種の環境化学物質が喘息病態を増悪することを明らかにした。また、環境化学物質が免疫担当細胞の遺伝子発現に及ぼす影響についてDNAマイクロアレイを用いて検討し、バイオマーカー候補を見出した。今後、環境化学物質がアレルギー疾患に及ぼす影響メカニズムの解明とスクリーニング手法を確立することにより、小児アレルギー増加との関連を優先的に調査すべき対象物質とバイオマーカーを提案し、影響の未然防止にも貢献すると考えられた。

8. 細胞間・細胞内ネットワークに注目した環境汚染物質によるアレルギー増悪機構の解明：脾細胞から分離した特定の細胞種を環境汚染物質に曝露し、ある種の環境汚染物質は脾細胞に対しT細胞の活性化マーカーの発現を促進するが、単離したT細胞に対してはその作用が弱まることを明らかにした。今後、種々の環境汚染物質の標的細胞を特定し、影響に寄与する細胞間・細胞内ネットワークを明らかにすることにより、アレルギーの増悪を規定する要因や予防対策の確立に貢献すると考えられた。

### III. 環境ストレスの体系的、総合的影響評価に関する研究

1. 都市大気環境中における微小粒子・二次生成物質の影響評価と予測：サブテーマ「都市環境における大気汚染高レベル曝露と健康影響予測」に関連して、東京都内で一般住民の幹線道路沿道歩行中の自動車排ガスへの高曝露実態解明の予備調査を実施し、ナノ粒子、NO<sub>x</sub>などの高濃度曝露状況の抽出、曝露調査手法の提案及び地域内で生活する学童の大気汚染曝露量推定における基礎情報を提供した。

2. 微小粒子状物質等曝露影響調査：PM<sub>2.5</sub>環境基準設定に向けて、各種調査業務へ参画・協力を行った。特に全国7地区における微小粒子状物質の家屋内外濃度および個人曝露濃度の調査研究を分担し、一般大気測定局データを健康影響を評価する疫学的指標として採用することの妥当性を検証した。

3. 局地的大気汚染による健康影響に関する疫学調査（そらプロジェクト）：学童コホート調査の実施、並びに成人調査、小児症例対照調査の計画・実施に関する各種検討会において全面的協力を行った。特に屋外環境濃度による屋内濃度の推定の妥当性や影響解析における検討に貢献した。

4. 健康面からみた温暖化の危険性水準情報の高度化に関する研究：温暖化と熱中症・熱ストレスに及ぼ

す影響、温暖化に伴う大気汚染のリスクに関する感度関数の構築を行った。大気汚染への影響については、気候変動に伴う光化学オキシダントの増加分についてRCM20を用いて、国内5地域について2031～50年、2081年～2100年の夏季の推定をし、これに対する過剰死亡のリスクマップを作成した。これらの成果は、温暖化への適応策の検討に貢献した。

5. 熱中症予防情報提供並びに暑熱環境観測ネットワークの構築と観測実況値提供システムの開発業務：熱中症予防を目的に、熱中症予防情報提供システム（HP、携帯サイト）の運用を平成17年7月より開始し、毎年初夏から熱中症予防に対する警鐘を発信した。このHPへのアクセス数は毎年200万件近く（平成19年度は237万件）に及び、マスコミ等での照会や引用も多く、有効に活用されている。

6. 環日本海都市の多環芳香族炭化水素／ニトロ多環芳香族炭化水素の発生と曝露の国際比較：大気汚染が顕在化する環日本海域諸国に焦点を合わせ、浮遊粒子状物質（SPM）中の多環芳香族炭化水素（PAH）及びニトロ多環芳香族炭化水素（NPAH）の濃度と組成を分析し、エネルギーと交通事情の違いと寄与について解析した。この中で、尿を用いたPAH／NPAH曝露量測定法研究に参加し、上海、瀋陽では小学生の試料分析により曝露量測定法の妥当性を検証した。

7. 日本と中国における自動車排出ガスの健康影響の国際比較に関する疫学研究：日本と中国で自動車交通量の多い幹線道路周辺で生活する人を対象に、大気汚染物質への曝露評価と肺機能検査を各季節に繰り返して実施して大気汚染物質が呼吸器系に及ぼす影響を検討した。その結果、大気汚染が北京在住の健常高齢者の肺機能に影響していることを明らかにした。

8. 擬似基底膜を利用したES細胞の分化誘導制御技術の開発に関する研究：マウスES/iPS細胞からfeeder-freeで臍島β細胞に分化誘導するため、特定の株細胞及び特許「基底膜の調製方法」他関連特許3件を用いて、最適な基底膜基質の創製を検討した。

9. 擬似基底膜を利用したES細胞の分化誘導制御技術の開発に関する研究：マウス初代肝実質細胞の機能の中で、繊細で現在最も関心が高いCypやTransporterの機能を安定に維持するため、特定の株細胞及び特許「基底膜の調製方法」他関連特許3件を用いて、最適な基底膜基質の創製、及び、効果的な培養方法を検討した。

10. 人工組織ナノデバイスセンサー複合体を活用した多角的健康影響評価システムの開発に関する研究：表面弾性波を利用したナノデバイスセンサー上に上皮組織を再構築し、両者が機能統合したバイオナノ協働体の性能の高感度化と安定性を達成するため、楕形電極の素材と形状を再検討した。

#### IV. 環境ストレスに対する疫学的影響評価に関する研究

1. 都市環境における大気汚染高レベル曝露と健康影響予測：所内特別研究「都市大気環境中における微小粒子・二次生成物質の影響評価と予測」に関連して、全国20地域における推定PM2.5成分濃度と日死亡の関係を調べ、日死亡との関連性は微小粒子成分により異なることを明らかにした。

2. 大気中微小粒子状物質の健康影響に関する研究：PM2.5健康リスク評価のための基盤となる知見を提供するために環境省（水・大気環境局）が実施した「微小粒子状物質等曝露影響調査」における各種疫学調査研究のデータの取りまとめ、その結果は微小粒子状物質等曝露影響調査報告書および学術雑誌に公表され、平成21年9月に公示された微小粒子状物質の環境基準設定における科学的根拠を与える知見となった。

3. 幹線道路沿道における自動車排ガスの健康影響に関する研究：環境省が実施している「局地的大気汚染による健康影響に関する疫学調査（そらプロジェクト）」における各種調査業務を実施した。また、自動車排ガスに関する曝露量推計モデルの構築と、曝露推計量と健康影響指標との関連についての解析を行った。

4. 生活の質（QOL）に影響を及ぼす環境因子に関する研究：全国の成人約3000人を対象にした検討で、光化学オキシダント濃度といくつかのQOL指標との間の関連性を見だし欧文誌に発表した。

5. 急性冠症候群発症リスクにおける環境因子と個人レベルの修飾因子に関する疫学的検討：大気汚染物質や気象条件が心血管疾患発症に与える影響を修飾する因子について、茨城県内のデータを用いて検討した。

6. 大気中粒子状物質等が循環器疾患発症・死亡に及ぼす影響に関する疫学研究：既存の循環器疾患コホート調査データならびに特定地域での循環器疾患発症・死亡データと大気汚染物質曝露データベースを結合して、微小粒子状物質が循環器疾患に及ぼす健康影響について検討した。これらの成果の一部は微小粒子状物質の環境基準設定に係る中央環境審議会専門委員会に参考資料として提出され、微小粒子状物質の健康影響評価において我が国と欧米諸国との相違点、類似点を議論する際の重要な知見となった。

7. 黄砂エアロゾルが救急外来受診に及ぼす影響の疫学的検討：黄砂の救急外来受診に対する急性影響を評価し、黄砂日に救急搬送リスクの増加を認め関連する成果を学術誌に公表した。

## V. 「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」

子どもの健康と環境に関する全国調査の実施における中心機関（コアセンター）として、研究計画やプロトコルを取りまとめ、調査の実施体制を整備し、臨床医学の専門的立場からコアセンターを支援するメディカルサポートセンター（独立行政法人国立成育医療研究センター）及び調査の実施を担う全国15のユニットセンターと協働して、調査に着手する。

なお、エコチル調査では、参加者から血液等の生体試料採取を行い、各生体試料中の化学物質等の濃度を測定することにより化学物質への曝露評価を行う。また、質問票調査や面接調査等によって、環境要因の評価やアウトカム評価及び関連要因の評価を行う。リクルートは2011年1月から3年間、フォローアップは子どもが13歳に達するまで実施し、その後5年間のデータ解析期間を含めた2032年度までを全体の調査期間とする計画である。

## 5) 平成22年度の実施概要とその成果

### I. 環境ストレスの影響評価と分子メカニズムの解明に関する研究

1. エピジェネティクス作用による環境化学物質の影響評価法開発のための研究：無機ヒ素のエピジェネティック作用の検索・機序・生体影響との関連を解明するための研究を行った。胎児期ヒ素曝露によるエピジェネティック変化、後発的遺伝子発現変化・各種生体影響を明らかにし、ヒ素によるエピジェネティック変化誘導の機序として酸化的DNA損傷との関連を得、生体影響評価や学術的に貢献した。

2. 臓器特異的なTCDD反応性のAhR依存的な遺伝子発現調節メカニズムからの解析：ChIP on chipによるAhRが結合するゲノム領域の網羅的な解析から、AhR結合領域非依存的な遺伝子発現調節の違いが臓器特異的なTCDD反応性に関与している可能性が示唆され、TCDD反応性メカニズムに関して学術的に貢献した。

3. ヒ素の体内動態に関する分析毒性学的研究：無機ヒ素の化学形による赤血球への取り込み、および胆汁排泄の相違を明らかにし、ヒ素代謝機構解明に関して学術的に貢献した。また、GGT活性阻害剤投与によるジフェニルアルシン酸の分布と排泄を明らかにし、ジフェニルアルシン酸の毒性発現に関して学術的に貢献した。

4. 情動・認知機能を定量化する包括的な行動毒性試験の構築、環境と社会性行動異常の関連を探るための新規行動評価法開発：マウスで情動・認知機能を定量できる新たな行動毒性試験を開発できるか検討し、従来困難であった行動柔軟性等の行動指標が定量可能であることを明らかにし、国際標準として提案しうる簡易型神経行動毒性試験の原型を提示する端緒となることに貢献した。

5. 摂食制御を担う視床下部NPYニューロンのエネルギー輸送機構：摂食制御中枢にある神経細胞の代謝機構を検討し、乳酸輸送がエネルギー代謝に重要である可能性を明らかにし、環境化学物質曝露がどのように摂食中枢に影響するか理解するための手がかりとなる結果を提示することに貢献した。

### II. 環境ストレスに対する影響評価の実践、応用、検証と新たな影響評価手法の開発に関する研究

1. 東アジアにおけるエアロゾルの植物・人間系へのインパクトに関する研究：微小粒子・エアロゾルの含有成分である多環芳香族炭化水素類が、免疫担当細胞や気道上皮細胞に及ぼす影響を検討し、抗原提示細

胞やリンパ球、気道上皮細胞の傷害や炎症に関わる反応を誘導すること、化学物質の影響には官能基の有無やその種類と位置が大きく寄与していることを明らかにした。また、化学物質に対する反応性は、細胞種だけでなく、その分化・成熟過程でも異なる可能性があることを示した。微小粒子・エアロゾルの健康影響を規定する要因解明と予防対策の確立に貢献すると考えられた。

2. 廃棄物リサイクル制度展開の国際比較と化学物質管理の統合システム解析（室内環境の物質影響に関するスクリーニング）に関する研究：臭素系難燃剤が気道上皮細胞に対する影響を検討し、炎症性サイトカインの産生増加を明らかにした。家庭系有害廃棄物の健康リスク評価に有用であり、その由来、影響、制御を念頭においた管理方策の確立に貢献すると考えられた。

3. 環境化学物質による発達期の神経系ならびに免疫系への影響におけるメカニズムの解明に関する研究：ある種の環境化学物質が喘息病態を増悪することを明らかにした。また、環境化学物質が免疫担当細胞の遺伝子発現に及ぼす影響について DNA マイクロアレイを用いて検討し、いくつかのバイオマーカー候補を見出した。今後、環境化学物質がアレルギー疾患に及ぼす影響メカニズムの解明とスクリーニング手法を確立することにより、小児アレルギー増加との関連を優先的に調査すべき対象物質とバイオマーカーを提案し、影響の未然防止にも貢献すると考えられた。

4. 細胞間・細胞内ネットワークに注目した環境汚染物質によるアレルギー増悪機構の解明：脾細胞から分離した特定の細胞種を環境汚染物質に曝露してその影響を検討し、ある種の環境汚染物質は脾細胞に対し T 細胞の活性化マーカーの発現を促進するが、単離した T 細胞に対してはその作用が弱まることを明らかにした。今後、種々の環境汚染物質の標的細胞を特定し、影響に寄与する細胞間・細胞内ネットワークを明らかにすることにより、アレルギーの増悪を規定する要因や予防対策の確立に貢献すると考えられた。

### III. 環境ストレスの体系的、総合的影響評価に関する研究

1. 局地的大気汚染による健康影響に関する疫学調査（そらプロジェクト）：プロジェクトとしては最終年度の報告を取りまとめ中である。大都市における自動車由来の大気汚染物質により小児、学童、成人への健康影響について、正確な曝露推定に基づく評価の提示が期待される。

2. 日本と中国における自動車排出ガスの健康影響の国際比較に関する疫学研究：武漢市の大学生を対象にした、PM<sub>2.5</sub> 曝露推計と肺機能影響に関する 4 季の調査を終了した。武漢市では PM の炭素成分は粒径や季節により変化したが、顕著な差はなく、肺機能への影響もみられなかった。3 年間の調査の結果、中国大都市において、健常若年者には影響が見られなかったが高齢者には肺機能に影響がみられた、また汚染の改善による効果を確認できた。

3. 擬似基底膜を利用した ES 細胞の分化誘導制御技術の開発に関する研究：マウス ES/iPS 細胞から膵島 β 細胞に分化誘導するための基底膜基質の開発を検討し、目的の基底膜基質を創製した。この基質を用いた feeder-free 培養で、インスリンを分泌する β 細胞への分化誘導を検討し、β 細胞の作成を達成した。糖尿病の研究、或いは、内胚葉由来上皮細胞の分化研究に貢献できた。

4. 擬似基底膜を利用した ES 細胞の分化誘導制御技術の開発に関する研究：マウス初代肝実質細胞の機能の中で、繊細で現在最も関心が高い Cyp や Transporter の機能が安定維持できる基底膜基質を検討し、目的の基底膜基質を創製した。また、効果的な培養方法も考案できたことで、肝実質組織再構成の研究に貢献できた。

5. 人工組織ナノデバイスセンサー複合体を活用した多角的健康影響評価システムの開発に関する研究：表面弾性波（SAW）を利用したナノデバイスセンサー上に、上皮組織を再構築し、両者が機能統合したバイオナノ協調体を開発した。性能の高感度化と安定性を目指し、楕形電極の改良を検討し、設計変更を行った。また、SAW チップを収納する微小流体デバイスの試作を検討し、幾つか改良を加えた。バイオナノ協調体を用いた High Throughput Screening による毒性評価系の構築に、一歩貢献できた。

### IV. 環境ストレスに対する疫学的影響評価に関する研究

1. 大気中微小粒子状物質の健康影響に関する研究：微小粒子状物質およびガス状汚染物質の健康影響につい

て調査期間を延長した再解析を行い、それらの結果を取りまとめるとともに、平成 23 年度以降環境省が実施する微小粒子状物質等大気汚染物質に係る疫学調査研究の第 2 期計画の立案を行った。

2. 幹線道路沿道における自動車排ガスの健康影響に関する研究：自動車排出ガスへの曝露モデルによる推計量と健康影響指標との関連についての解析を行った。

3. 黄砂エアロゾルが救急外来受診に及ぼす影響の疫学的検討：西日本において黄砂と救急搬送リスクとの関連を評価し、成果に関連する論文を学術誌に公表した。

## V. 「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」

エコチル調査コアセンターとして、研究計画書やリクルートに使用する説明書及び同意書の作成、調査の実施に関する手順書の作成、データ及び生体試料等の集積・保管・管理体制の整備等を行い、平成 23 年 1 月から、調査対象者のリクルートを開始した。

### 6) 自己評価

**環境ストレスの影響評価と分子メカニズムの解明に関する研究：**トキシコゲノミクスやエピジェネティクスなどの新たな研究分野、手法、視点を導入し、環境化学物質の生体影響・機序に関して研究を進めた。分析毒性学的手法によるヒ素の代謝研究を含め、オリジナリティーの高い確実な成果を上げ、学術的に、また環境化学物質の生体影響評価に科学的根拠を与えることに貢献をした。

**環境ストレスに対する影響評価の実践、応用、検証と新たな影響評価手法の開発に関する研究：**大気環境や室内環境中の汚染物質として健康影響が懸念されている「化学物質」や「ナノ粒子・ナノマテリアル」といった社会的に重要なキーワードに関する影響評価に積極的にに関わり、それらを適正に評価する手法を確立したことで、学術的な貢献に加え、行政にも貢献し、時勢にマッチした環境問題の解決に努めた。

**環境ストレスの体系的、総合的影響評価に関する研究：**疫学研究では、微小粒子状物質（PM2.5）の新環境基準の制定に貢献した。地球温暖化による将来の大気汚染、熱中症などの増加予測に関し、詳細な対応策検討の基礎を提供した。熱中症予防情報システムの構築は市民啓発に貢献するとともに、今日のマスクによる熱中症予防情報提供の基礎となった。実験研究では、ES 及び iPS 細胞から feeder を用いずに、成熟した肝実質細胞や膵β細胞に分化誘導するためのマトリックスを創製出来た。ヒト神経組織再構築のため構成細胞の分化誘導を進めている。バイオナノ協調体は、SAW センサーやそれを収納する微小流体デバイス等ハード面での改良が進んだだけでなく、播種する環境応答細胞の開発も順調に推進できた。

**環境ストレスに対する疫学的影響評価に関する研究：**大気汚染物質における疫学研究における手法の検討を行い、それらを実際のデータに適用して、健康影響の評価や健康影響の受けやすさ（感受性）を修飾する因子についての解析等、大気汚染物質の健康影響評価について多面的な成果を挙げることができた。特に、環境省で進められた PM2.5 の環境基準設定に際し、日本における疫学知見を提供するとともに、課題となった日本と欧米諸国との循環器疾患に対する影響の相違について中期計画途中で新たな研究を立ち上げるなど、多くの貢献ができた。

**子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）：**エコチル調査については、全体で 22 年間という長期に及ぶ調査の初年度として、研究計画書やリクルートに使用する説明書及び同意書の作成、調査の実施に関する手順書の作成、データ及び生体試料等の集積・保管・管理体制の整備等を行い、調査対象者のリクルートを概ね予定どおり開始することができた。



## 誌上発表及び口頭発表

### 1 誌上発表（査読あり）

5年間の報告数（151件）

平成22年度分

Inoue K, Takano H. Aggravating impact of nanoparticles on immune-mediated pulmonary inflammation. *ScientificWorld J* (in press).

Kamata H, Tasaka S, Inoue K, Miyamoto K, Nakano Y, Shinoda H, Kimizuka Y, Fujiwara H, Ishii M, Hasegawa N, Takamiya R, Fujishima S, Takano H, Ishizuka A. Carbon black nanoparticles enhance bleomycin-induced lung inflammation and fibrotic changes in mice. *Exp Biol Med* (in press).

Inoue K, Takano H. Therapeutic effects of inhaled 1, 8-cineole on allergic airway inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* (correspondence: in press).

Inoue K, Fujitani Y, Kiyono M, Hirano S, Takano H. In vitro effects of nanoparticle-rich diesel exhaust particles on splenic mononuclear cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol* (in press).

Sumi D, Akimori M, Inoue K, Takano H, Kumagai Y. 1,2-Naphthoquinone suppresses lipopolysaccharide-dependent activation of IKKbeta/NF-kappaB/NO signaling: an alternative mechanism for the disturbance of inducible NO synthase-catalyzed NO formation. *J Toxicol Sci* (in press)

Inoue K, Kiyono M, Sone Y, Takano H. Cobalt-induced lung injury and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ . *Toxicol Sci* (correspondence: in press).

Inoue K, Takano H. Facilitating effects of nanoparticles/materials on sensitive immune-related lung disorders. *J Nanomater* (review: in press).

Tasaka S, Inoue K, Miyamoto K, Nakano Y, Kamata H, Shinoda H, Hasegawa N, Miyasho T, Satoh M, Takano H, Ishizaka A. Role of interleukin-6 in elastase-induced lung inflammatory changes in mice. *Exp Lung Res* (in press).

Inoue K, Takano H. Urinary trypsin inhibitor as a therapeutic option for endotoxin-related inflammatory disorders. *Expert Opin Investig Drugs* (in press).

Nohara K., Baba T., Murai H., Kobayashi Y., Suzuki T., Tateishi Y., Matsumoto M., Nishimura N., Sano T. (2010) Global DNA methylation in the mouse liver is affected by methy deficiency and arsenic in a sex-dependent manner. *Arch. Toxicol.* in press

Nguyen N.T., Kimura A., Nakahama T., Chinen I., Masuda K., Nohara K., Fujii-Kuriyama Y., Kishimoto T. (2010) Aryl hydrocarbon receptor negatively regulated dendritic cell immunogenicity via a kynurenine-dependent mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107 (46), 19961-19966

He M., Ichinose T., Yoshida S., Nishikawa M., Mori I., Yanagisawa R., Takano H., Inoue Ken-ichiro, Sun G., Shibamoto T. (2010) Urban particulate matter in Beijing, China, enhances allergen-induced murine lung eosinophilia. *Inhal.Toxicol.*, 22 (9), 709-718

Inoue Ken-ichiro, Koike E., Yanagisawa R., Takano H. (2010) Extensive analysis of elastase-induced pulmonary emphysema in rats: ALP in the lung, a new biomarker for disease progression?. *J.Clin.Biochem.Nutr.*, 46 (2), 168-176

Koike E., Yanagisawa R., Sadakane K., Inoue Ken-ichiro, Ichinose T., Takano H. (2010) Effects of diisononyl phthalate on atopic dermatitis in vivo and immunologic responses in vitro. *Environ.Health Perspect.*, 118 (4), 472-478

Yanagisawa R., Takano H., Inoue Ken-ichiro, Koike E., Sadakane K., Ichinose T. (2010) Size effects of polystyrene nanoparticles on atopic Dermatitis-Like skin lesions in NC/Nga mice. *Int.J.Immunopathol.Pharmacol.*, 23 (1), 131-141

Nitta H., Yamazaki S., Omori T., Sato T. (2010) An introduction to epidemiologic and statistical methods useful in environmental epidemiology, *J.Epidemiol.* 20(3), 77-184

橋爪真弘, 上田佳代, 西脇祐司, 道川武紘, 小野塚大介 (2010) 黄砂の健康影響・疫学文献レビュー, *日衛誌*, 65(3), 413-421

Ueda K., Nitta H., Odajima H. (2010) The effects of weather, air pollutants, and Asian dust on hospitalization for asthma in Fukuoka, *Environ.Health Prev.Med.* 15(6)350-357

Sato Y., Warabisako E, Yokokawa H, Harada S, Tsuda M, Horikawa R, Kurokawa Y, Inoue S (2010) High cardiovascular risk factors among obese children in an urban area of Japan. *Obesity Research and Clinical Practice*, 4, 333-337

Fujii C, Sato Y., Harada S, Kakee N, Gu YH, Kato T, Yoshino M (2010) Extended use and long-term storage of newborn screening blood spots in Japan. *Pediatrics International*, 52, 393-397

黒川叔彦, 佐藤ゆき, 井上修二 (2010) 肥満児童の生活習慣に関する研究. *体質医学会雑誌*,

佐藤ゆき, 井上修二 (2010) 都市部における小児肥満とそれに伴う生活習慣病の現状. *日本臨床生理学会雑誌*, 40, 27-36

Higuchi Y, Shiraki N, Yamane K, Zeng Q, Mochitate K, Araki K, Senokuchi T, Yamagata K, Hara M, Kume K, and Kume S. Synthesized basement membranes direct the differentiation of mouse embryonic stem cells into pancreatic lineages. *J. Cell Sci.* 123 : 2733-2742.

## 2 誌上发表 (査読なし)

5年間の報告数 (33件)

平成22年度分

野原恵子 無機ヒ素の胎児期曝露によるジェネティック/エピジェネティック変化. 臨床環境医学 (印刷中)

野原恵子 エピジェネティクスの導入による環境化学物質の健康影響研究の新展開. 科学技術動向 (印刷中)

小林弥生 (2010) 健康科学研究における化学分析. ぶんせき.10, 550

高野裕久: アレルギーと室内環境 クリーンテクノロジー 20: 5-9, 2010

## 3 書籍

### 4 口頭発表 5年間の総数 (括弧内は平成22年度分)

国外: 13件 (2件)

国内: 173件 (37件) うち招待講演 8件 (3件)

野原恵子, 立石幸代, 鈴木武博, 内匠正太, 前川文彦 (2010) 環境化学物質の生体影響とエピジェネティクス. 環境ホルモン学会 第13回研究発表会, 同予稿集, 27-27

野原恵子 (2010) ヒ素の胎児期曝露によるジェネティクス/エピジェネティクス変化. 第19回日本臨床環境医学会学術集会, プログラム, S1-1435

野原恵子 (2010) 環境化学物質のエピゲノミクス. 環境エピゲノミクス研究会 第3回定例会, 同予稿集, 7-8

野原恵子, 前川文彦(2011) 生活環境中の化学物質のエピジェネティック作用と後発的健康影響. 「食」による生活習慣病予防医学の展開,

新田裕史(2010) PM2.5の健康影響と環境基準, シンポジウム 微小粒子状物質(PM2.5)の現状と今後の課題, 同予稿集, 2-7

## 5 特許等 (8件)

平成22年度

持立 克身: 細胞培養基質および細胞接着蛋白質またはペプチドの固相化標品,

特許第4555773号 (特許査定, 2010年6月17日)

Katsumi MOCHTATE : Method of preparing basement membrane, method of constructing basement membrane specimen, reconstituted artificial tissue using the basement membrane specimen and process for producing the same. 米国出願番号 11/599, 760 (特許査定, 2010年7月06日)