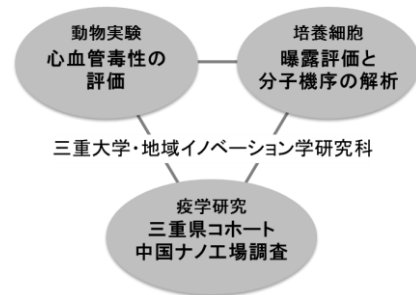


最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

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科・准教授
氏名	市原 佐保子

【研究目的】

かつての環境問題は、工業化の進展にともなう工場を発生源とする大気汚染や水質汚濁などが中心であったが、近年では、自動車排気ガスによる大気汚染や生活排水による水質汚濁などの都市・生活型公害が問題となっている。それに伴い、環境による健康問題も、典型的な産業中毒症例は減り、低濃度の環境化学物質などによる環境ストレスの長期曝露における影響が問題となってきている。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。本研究では、環境ストレスによる心血管系システムへの障害につき、動物モデルおよび培養細胞等を用い、またナノ素材取扱工場の労働者で検討する。また、血管幹細胞（血管内皮前駆細胞）の役割の解明をはじめ、その影響のメカニズムを分子生物学的に解析する。さらに、心血管疾患に対する個人の感受性の差にも注目し、ヒト集団を対象とする疫学研究を含め、以下の項目を研究目的として実施した。



【補助事業期間内に何をどこまで明らかにするのか】

(1) ナノ粒子の心血管系に対する影響

ナノ粒子は凝集状態によって、生体への影響が異なるため、①ナノ粒子の分散条件の確立 後、ナノ粒子の ②動脈硬化に対する影響 および ③血管新生に対する影響 を明らかにする。

(2) 環境ストレスに対する酸化ストレスや炎症反応に関連する因子の関与

炎症反応関連因子を中心に、①低亜鉛高リンによる心肥大に対する影響 および ②オゾン層破壊物質による中枢神経系に対する影響 を分析し、その作用メカニズムを明らかにする。

(3) ナノ粒子やタバコ煙による血管障害における血管幹細胞の役割

障害血管の修復に重要な役割を果たす血管幹（前駆）細胞に着目し、①ナノ粒子による血管内皮前駆細胞への影響 および ②タバコ投与による血管内皮前駆細胞への影響 を明らかにする。

(4) 障害に寄与する標的分子マーカーの同定

タンパク質の発現や修飾を網羅的に解析し、①メタボリック症候群における標的分子マーカーの同定 および ②オゾン層破壊物質における標的分子マーカーの同定 を目指す。

(5) ナノ粒子取扱工場における、ナノ粒子のヒトへの影響評価

中国にある工場の現場調査を行い、①ナノ粒子取扱工場でのナノ粒子の曝露評価を実施し、また、労働者に健康診断を実施し、②ナノ粒子曝露と健康指標との関連性 を検討する。

(6) ヒト感受性遺伝子および遺伝因子-環境因子の相互作用

関連解析を実施し、①心筋梗塞と関連する疾患感受性遺伝子の同定 および ②いなべ市を中心とした住民コホートの構築と疾患感受性遺伝子の検証 と同時に、③喫煙と動脈硬化との関連性 を明らかにする。さらに ④疾患と関連する環境要因にて後天的に制御されるメチル化サイトの同定 を目指し、心血管疾患の予防法の確立に寄与することを目的とする。

【総合評価】	
<input type="checkbox"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】
<p>① 総合所見</p> <p>本研究代表者が掲げている、①産業保健、②地域保健、③心筋幹細胞による心臓の再生研究、のいずれにおいても、特に大きな成果が見られたとは言い難い。</p> <p>1点目としては、「以前から指摘されていたことであるが、年度ごとに研究テーマが変動していて、一貫性がないという点の改善が必要である」との指摘に答えていない。2点目としては、これも以前から指摘されていたことであるが、「①産業保健、②地域保健、③心筋幹細胞による心臓の再生研究、という3つの研究をどう結び付けるか、という観点からの改善が必要である。」との指摘にもまともに答えていない。</p> <p>3点目として、「特に人を対象とした①産業保健や②地域保健の疫学研究では、研究計画において、研究仮説やそれを証明するための対象と方法について、明確にして研究を実施していくことが必要である。」との指摘に対しても答えていない。4点目として、「研究助成を受けて得られた結果については、その成果の善し悪しにかかわらず、学会発表や論文発表をすることが必要である。そして、本研究助成金によって得られた結果の発表か否かが分かるように報告書に記載することが必要である。」との指摘に対して、事後評価に係る調査票では、多くの箇所に（論文発表）（学会発表）のように記述されている。しかし、これも以前から指摘されていることであるが、どの論文・学会発表がそれに対応するのか全く示されず改善されていない。しかも、雑</p>

誌論文には in press も含めて 28 編の論文が示されているが、その内の 4 編は本事業が開始する以前の 2010 年の公表論文である。また、中間評価で、「今後は、これら複数の課題を統一しようとするのではなく、②については成果をまとめ、③については遂行の体制構築が必要である。」との指摘を受けたが、それについては、事後評価における調査において、研究実施体制の状況については「当初の研究計画では、放射線による心臓に対する影響の解明もテーマにあげていたため、放射線医学総合研究所と労働安全衛生総合研究所の研究者も共同研究者として、加わっていたが、ナノ素材の血管に対する影響に、焦点を絞ったため、研究体制から外れた。また、ナノ素材の分散条件の決定や電子顕微鏡観察等の助言をもらうため、三重大学工学研究科や独立行政法人 物質・材料研究機構の研究者や、細胞内の金属イオンの取り込み測定のために、名古屋市衛生研究所が加わった。」と指摘に基づいて体制を変更したことが記載されている。しかし、この変更が研究全体にどのように寄与したかは全く不明のままである。

以上の点を総合的に判断すると我々の中間評価その他での指摘事項はほとんど無視され、その結果として「十分な成果が得られていない」との評価になった。

② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

中間評価で「平成 22・23 年度における進捗状況確認結果・所見に指摘された改善すべき点としては、次の 2 点があった。1 点目は、年度ごとに研究テーマが変動していて、一貫性がないという点である。2 点目は、①産業保健、②地域保健、③心筋幹細胞による心臓の再生研究、という 3 つの研究をどう結び付けるか、という点であった。平成 25 年度までに提出された報告書や研究計画書を見ると、以上の 2 点の指摘に関して具体的な改善がみられなかった。

1 点目については、当初の研究目的を達成しないうちに、新しい研究テーマが提出されるので、いずれも実現可能性が疑わしくなっている。例えば、平成 22 年度の研究計画には、ナノ物質の血管内皮細胞および血液脳関門に対する影響を研究するとあるが、その経過や結果が平成 22 年度やそれ以降の報告書には記載がなくなっている。平成 23 年度の研究計画には、エピジェネティック解析による遺伝子発現抑制と心血管系疾患発症との関連解析を実施するために、住民コホートを構築し、心血管疾患発症に係る遺伝因子・環境因子の相互作用を明らかにするとあるが、その経過や結果が平成 23 年度やそれ以降の報告書には記載がなくなっている。さらに、平成 23 年度の研究計画には、中国上海市にある酸化チタン製造工場において、各職場で 5-10 箇所のポイントを決め、ナノ粒子の曝露濃度と健康指標との関連性を統計学的に検討するとあるが、平成 23 年度やそれ以降の実施状況報告書には僅かな記載があるのみで、学会発表や論文発表がなされていない。

2 点目の、①産業保健、②地域保健、③心筋幹細胞による心臓の再生研究、という 3 つの研究をどう結び付けるか、という点に対しても、その解決策としての明確な方向性が示されなかった。その内、産業保健としては、中国ナノ製造および取扱工場労

働者の調査研究を行うことが示唆されているが、上海市や広州市のナノ工場での研究についての断片的な記載はあるが、その研究に関する具体的な対象と方法が明確になっていない。研究目的には、ナノ素材製造工場、取扱工場の曝露と健康影響の監視システムを構築することが盛り込まれているが、その進捗状況に関する記載がない。また、地域保健として挙げられている三重県いなべ市を中心とした地域における調査研究についても、具体的な対象と方法が明確になっていない。どの程度の規模の住民を無作為抽出するのか、収集する生体指標としての DNA 抽出後に何を測定するのか、質問紙調査の内容は何か、などの記載が必要であるが、いなべ市の住民のコホート研究の進捗状況に関する系統的な記載がない。さらに、心血管障害における心筋幹細胞と血管幹細胞の役割を解明し、治療方法の開発に寄与する、という研究目的の記載がみられる。しかし、心筋幹細胞（こちらは断念したと記載されている）や血管幹細胞の研究の進捗状況や成果に関する記載が乏しい。以上のように、3つの研究分野の進捗状況がいずれもあいまいであるために、以前から指摘されている3つの研究をどう結びつけるかという指摘に対する明確な方向性を示すに至らなかった。

- ① 産業保健研究として、ナノ粒子工場労働者の曝露評価および脈拍変動などの健康への影響を検討する、というが、具体的な対象と方法の記載がない。
- ② 地域保健の研究として、一般住民から DNA を抽出し、喫煙歴と DNA メチル化の程度との関連性を検討するというが、具体的な対象と方法の記載がない。さらに、当初の仮説であった環境ストレスと心血管系障害の関連性の研究に関する視点が消失している。
- ③ 血管幹細胞による心血管系の再生研究として、動物実験や培養細胞実験を行うとしているが、このテーマでのこれまでの成果が明確に示されていないことから、今後の成果も期待できない。」と指摘された。

事後評価における調査やその他の提出資料中に若干のグラフや写真等とともに結論めいたことが記述されているが、ほとんどが学会報告でありその信憑性を調査できなかった。また、論文を in press を含めて 28 編公表したと記述されているがその内の 4 編は 2010 年の本事業開始前の公表論文である。残りの 24 編についてのタイトルを見る限り本事業と関連する論文はあまり多くないと思われた（なお、残りの 24 編の内、研究代表者が first または last author になっている論文は in press を含めて 10 編ある）。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

業績として記載されている論文発表や学会発表の中で、本研究課題である「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」と直接関連する研究成果が乏しい。特に、中国ナノ製造および取扱工場労働者の調査研究や、三重県いなべ市を

中心とした地域における調査研究と関連する研究成果が業績欄に見当たらない。

追加調査票の中に、ナノ取扱工場で調査研究を実施し、環境中のナノ粒子のサイズ別個数濃度の変化を連続的にデータ化し、労働者の自律神経機能との関連性を明らかにした、という記載があるが、具体的な対象と方法の記載がないままに結果のみが記載されており、論文発表や学会発表の業績欄にも関連する記載がないことから、確証が得られない。

中間評価で、「症例対照研究の結果から冠動脈疾患の感受性遺伝子の同定を行っているとのことだが、いなべ市住民のコホート研究ではなく、医療機関で実施された症例対照研究の結果が示されており、最終報告書ではこの点を明確にすることが求められる。」との指摘がなされたが、最終的に示されていない。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

研究成果は、関連する研究分野の進展に寄与ものではなく、社会的、経済的課題の解決への貢献も見込まれるものではない。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

①産業保健、②地域保健、③血管幹細胞による心血管系の再生研究、という3つの分野に、研究費をどのように配分しているのかが不明である。特に、地域保健のコホート研究への研究費の配分が不明である。3つの分野の研究のそれぞれに責任者を置いて研究実施体制を取るなどの方策がなく、適切なマネジメントがなされているとは言い難い。論文発表、会議発表のうち、本助成金による研究課題によって実施された研究がどれなのかが明確でない。従って、助成金が有効に利用されているのかが明確ではない。前回の指摘事項であった2つの点である、年度ごとに研究テーマが変動していて、一貫性がないという点と、①産業保健、②地域保健、③血管幹細胞による心血管系の再生研究、という3つの研究をどう結び付けるかという点に関して、対策の方向性が示されていない。特に、当初の研究目標を達成しないうちに、新しい研究テーマが提出されるので、いずれも実現可能性が疑わしい。

平成24年度の主な論文発表として、1-bromopropane への曝露研究、肥満 rat を用いた遺伝子変異研究、慢性腎疾患患者の染色体の感受性座位研究、メタボリック症候群における adipocytokine 研究、メタボリック症候群の rat モデル研究が記載されているが、本助成金による研究課題との直接的な関連性があるとは考えにくい。

国民との科学・技術対話については、積極的に行ったとは思わず、平成26年2月になって三重大大学主催の市民対象の会で研究内の発表と、別の会でのポスター発表

であり、後は、広報誌に掲載と web ページでの発信のみである。それも、本研究に関連する事項を含めて行っていると記載されているが、本研究のどの成果であるのかが不明確である。