

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2006-2008
課題番号：18590549
研究課題名 (和文) 低濃度カドミウムと環境化学物質の複合影響に関する疫学的・実験的研究
研究課題名 (英文) Epidemiological and experimental studies on the combined effect of low dose of cadmium and environmental chemicals.
研究代表者
稲寺 秀邦 (INADERA HIDEKUNI)
富山大学・大学院医学薬学研究部・教授
研究者番号：10301144

研究成果の概要：

本研究はカドミウム (Cd) と環境化学物質の複合影響を疫学的・実験的に明らかにすることを目的とする。疫学的な調査研究により、Cd 汚染地域の住民では、尿中に vitamin-D binding protein が排出されており、その結果 vitamin D の代謝に異常が生じ、骨障害に通じる可能性を明らかにした。また Cd と環境化学物質の複合影響を評価するための in house cDNA マイクロアレイの構築とその検証を行った。本研究において作成したアレイは、目的特化型であり、安価でかつ後の解析が容易なものである。そのために、トランスクリプトーム情報をもとにして、ストレス応答遺伝子、アポトーシス関連遺伝子、生体異物の代謝に関与する核内受容体の応答遺伝子等の収集を行い、マイクロアレイの構築を行った。代表的な環境化学の急性投与、および長期投与における遺伝子発現の変動を解析し、構築したアレイの有用性を明らかにした。さらにクラスター解析とパスウェイ解析を行い、これまでの報告と合致する成績を取得するとともに、化学物質投与により影響を受ける新規パスウェイを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,800,000	0	1,800,000
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,500,000	510,000	4,010,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：カドミウム、化学物質、マイクロアレイ

1. 研究開始当初の背景

工業化時代の発展とともに環境中には様々な化学物質が放出されてきた。化学物質は生活に不可欠な存在であり、その利便性、有用性から人類の生活レベルの向上に貢献している。その一方、取扱いを誤ったため、野生生物や人体、さらに環境に大きな被害を与えたケースは数えきれない。

富山県神通川流域はカドミウム(Cd)汚染地域として知られており、イタイイタイ病の発症地区である。本症の患者数は年とともに減少しているが、Cdによる環境汚染は現存しており、Cdによる慢性的な、かつ世代を超えた影響を解明することは今日なお重要な課題である。近年わが国において、産業現場や環境汚染によるCd中毒はほとんど認められていないが、Cdは米などの食品や喫煙を介して生涯にわたり身体に取りこまれるため、長期微量暴露による健康影響が懸念されている。

2. 研究の目的

わが国はCdによる土壌・水環境の汚染が高レベルにあり、米食等を介して体内に取りこむCdの量が諸外国に比べて高い。このためわが国において、環境化学物質の生体影響評価を行う際には、Cd汚染がベースにあることを考慮した複合影響を評価する必要がある。本研究では、疫学的な解析に加えて、動物実験や培養細胞を用いた細胞生物学・分子生物学的手法により、Cdとその他の環境化学物質に複合的に曝露した際の生体への影響について包括的に解析し、評価を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

疫学研究によりCdの骨に及ぼす影響についてビタミンD代謝の面から検討した。Cd汚染地域に少なくとも50年以上居住した8名と年齢・性をマッチさせ非汚染地域に居住する21名を対象とし、血液生化学データと尿中のvitamin-D binding protein等を測定した。

本研究ではCdと環境化学物質の複合影響を実験的に明らかにすることも目的のひとつである。そのために、環境化学物質の生体影響を簡便に評価するためのマイクロアレイシステムの構築を試みた。cDNAマイクロアレイはスライドガラスに目的とする遺伝子を貼りつけたものであり、多数の遺伝子の発現変動を同時に解析できることから、今日種々の用途に用いられている。われわれは目的特化型であり、安価でかつ後の解析が容易なアレイの作成を目指した。そのために、正常マウスの肝臓における発現遺伝子のプロフィール(トランスクリプトーム)を明らかにし、その情報から必要最小限の遺伝子を収集したin house cDNAマイクロアレイシステムの構築し、構築したアレイの有用性を検証した。

4. 研究成果

疫学的な調査研究により、Cdによる腎臓障害と骨障害との関連について検討した。その結果、Cd汚染地域の住民では、尿中にvitamin-D binding proteinが排出されvitamin Dの代謝に異常が生じ、それが骨障害に通じる可能性を明らかにした。研究成果は、*Tohoku J. Exp. Med.* 211:269-274, 2007 に報告した。

またCdと環境化学物質の複合影響を評価するためのin house cDNAマイクロアレイ

イの構築を行った。われわれは目的特化型で、安価でかつ後の解析が容易なアレイの作成をめざしている。そのために、トランスクリプトーム情報に基づいて、ストレス応答遺伝子、アポトーシス関連遺伝子、生体異物の代謝に関与する核内受容体の応答遺伝子等の収集を行い、アレイの構築を行った。代表的な環境化学物質投与における遺伝子発現の変動を解析し、構築したアレイの有用性を明らかにした。さらにクラスター解析とパスウェイ解析を行い検討した。その結果、これまでの報告と合致する成績が得られるとともに、化学物質投与により影響を受ける新規のパスウェイを明らかにした。研究成果はToxicol. Lett. 177:20-30, 2008 に報告した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- 1) Inadera H, Shimomura A, Tachibana S. Effect of Wnt-1 inducible signaling pathway protein-2 (WISP-2/CCN5), a downstream protein of Wnt signaling, on adipocyte differentiation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 379: 969-974, 2009. 査読有.
- 2) Inadera H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. Int. J. Med. Sci. 5: 248-262, 2008. 査読有.
- 3) Inadera H, Tachibana S, Takasaki I, Tabuchi Y, Matsushima K, Uchida M, Shimomura A. Expression profile of liver genes in response to hepatotoxicants identified using a SAGE-based customized DNA microarray system. Toxicol. Lett. 177: 20-30, 2008. 査読有.
- 4) Uchida M, Teranishi H, Aoshima K, Katoh T, Kasuya M, Inadera H. Elevated urinary levels of vitamin D-binding protein in the

inhabitants of a cadmium polluted area, Jinzu River Basin, Japan. Tohoku J. Exp. Med. 211: 269-274, 2007. 査読有.

- 5) Inadera H. The immune system as a target for environmental chemicals: xenoestrogens and other compounds. Toxicol. Lett. 164: 191-206, 2006. 査読有.

[学会発表] (計 8 件)

- 1) 稲寺秀邦、野尻謙二、谷口直子、棚田裕美、菅澤剛一、金森寛：国立大学法人における環境マネジメント-富山大学の取り組み-第 79 回日本衛生学会 2009, 3.29-4.1, 東京.
- 2) 橘信二郎、内田満夫、常山幸一、稲寺秀邦：四塩化炭素長期曝露による抗酸化酵素の誘導 第 79 回日本衛生学会 2009, 3.29-4.1, 東京.
- 3) 橘信二郎、稲寺秀邦、浅野泰久：プロテインチップ技術を用いたフェニルケトン尿症の微量スクリーン法の開発 第 78 回日本衛生学会 2008, 3.28-31, 熊本.
- 4) 堀口兵剛、小熊悦子、細井陽子、香山不二夫、青島恵子、佐々木敏、加藤輝隆、寺西秀豊、内田満夫、稲寺秀邦：富山県神通川流域カドミウム汚染地域住民におけるカドミウム暴露の腎機能及び骨密度への影響並びに骨密度低下と腎性貧血を伴うカドミウム腎症の症例 第 78 回日本衛生学会総会 2008, 3. 28-31, 熊本.
- 5) 稲寺秀邦、内田満夫、下村明子：毒性研究におけるゲノム技術等の現状と課題. 第 77 回日本衛生学会 2007, 3. 25-28, 大阪.
- 6) 堀口兵剛、小熊悦子、細井陽子、香山不二夫、青島恵子、佐々木敏、加藤輝隆、寺西秀豊、内田満夫、稲寺秀邦：富山県神通川流域カドミウム汚染地域住民におけるカドミウム暴露とその腎機能への影響についての近年の状況. 第 77 回日本衛生学会,

2007, 3. 25-28, 大阪.

- 7) 稲寺秀邦, 内田満夫: 化学物質の肝臓への影響を簡便に評価するためのDNAマイクロアレイシステムの開発. 第 80 回日本産業衛生学会, 2007, 4. 25-28, 大阪.
- 8) 内田満夫, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 稲寺秀邦: 産業保健現場における職種別健康評価の試み. 第 65 回日本公衆衛生学会総会, 2006, 10. 25-27, 富山.

[図書] (計 1 件)

- 1) 稲寺秀邦: 9-10 章 訳. P p. 249-264.
鏡森定信, 橋本英樹監訳: マーモット,
M. 著: ステータス症候群—社会格差と
いう病. 日本評論社, 東京, 2007.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲寺 秀邦 (INADERA HIDEKUNI)
富山大学・大学医学薬学研究部・教授
研究者番号: 1 0 3 0 1 1 4 4

(2) 研究分担者: なし

(3) 連携研究者: なし