

細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創
出

2022 年度
年次報告書

2019 年度採択研究代表者

高野 裕久

京都大学 大学院地球環境学堂
教授

環境中微粒子の体内、細胞内動態、生体・免疫応答機序の解明と外因的、内因的健康影響決定
要因、分子の同定

主たる共同研究者:

井上 健一郎 (静岡県立大学 看護学部 教授)

奥田 知明 (慶應義塾大学 理工学部 教授)

黒田 悦史 (兵庫医科大学 免疫学講座 主任教授)

濱口 真英 (京都府立医科大学 大学院医学研究科 講師)

三上 剛和 (新潟大学 大学院歯学総合研究科 准教授)

研究成果の概要

本研究の目標は、『呼吸器・アレルギー疾患等を悪化させる環境中微粒子(黄砂、金属、ディーゼル排気微粒子 (DEP)、PM2.5 等)を対象とし、生体応答へのエントリー経路や生体応答機序を明らかにする。』ことです。粒子が、どこから体内に入り、どう移動し、どのような細胞に作用し、どのようなメカニズムで病気を悪くするのか? 明らかにしようとしています。

今年度は、まず、肺の立体観察技術を高度化し、従来の1/4の時間で精細な立体画像構築を可能にしました。粒子により浸潤してくる細胞の定量に成功するとともに、これらの細胞が、血管、気管支、結合組織のわずかな隙間を通過して移動してくる可能性も見出しました。また、遺伝子改変動物を用い、肺組織内のリンパ管の立体観察にも成功しました。

一方、黄砂による炎症では、補体とその受容体、炎症に関わる転写因子の早期核内移行が重要であることを示しました。また、PM2.5の構成成分により生体応答が異なる可能性を視覚的に明らかにできました。加えて、粒子とアレルギーの曝露により細胞外小胞が増加し、炎症誘導能が高い粒子で顕著であることも分かりました。また、蛍光免疫とラマンイメージングを組み合わせ、新型コロナウイルスの細胞内侵入に関わるタンパク発現と粒子の局在を同視野で可視化することに成功しました。

一方、独自開発サイクロン装置により複数の地点、季節で粒子を採取し、金属の化学形態が異なることを示しました。また、サイズの異なる粒子の採取を可能にし、化学成分と毒性が異なることも見出しました。

また、炎症を引き起こす粒子と引き起こさない粒子の物理化学的特性の違いについて解析を進め、炎症を引き起こす粒子に特徴的な物理化学的特性の一部を明らかにしました。

最後に、対象を生活習慣病、マイクロプラスチック(MP)に拡大し、DEPやMPが高脂肪高シヨ糖食による耐糖能障害や脂肪肝などを悪化することと、そのメカニズムを明らかにしました。

【代表的な原著論文情報】

1) Okamura T, Hamaguchi M, Hasegawa Y, Hashimoto Y, Majima S, Senmaru T, Ushigome E, Nakanishi N, Asano M, Yamazaki M, Sasano R, Nakanishi Y, Seno H, Takano H, Fukui M. Oral exposure to polystyrene microplastics of mice on a normal or high-fat diet and intestinal and metabolic outcomes. *Environ Health Perspect.* 2023 Feb; 131(2): 27006. doi:10.1289/EHP11072.

2) Akaji S, Sagawa T, Honda A, Miyasaka N, Sadakane K, Ichinose T, Takano H. Post-staining Raman analysis of histological sections following decolorization. *Analyst.* 2022 Oct 10; 147(20): 4473-4479. doi:10.1039/d2an01138g.

3) Jing W, Nakano K, Shen Z, Okuda T. Optimization of the QuEChERS extraction method to determine Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in powder aerosol particles collected by cyclone. *Environmental Technology & Innovation.* 2023 Aug; 31: 103141. doi:10.1016/j.eti.2023.103141.