

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

2019年度採択研究代表者

2022年度  
年次報告書

豊國 伸哉

名古屋大学 大学院医学系研究科  
教授

細胞外微粒子への生体応答と発がん・動脈硬化症との関連の解析

主たる共同研究者:

大町 遼 (名古屋大学 大学院理学研究科 講師)

中山 勝文 (立命館大学 薬学部 教授)

室原 豊明 (名古屋大学 大学院医学系研究科 教授)

## 研究成果の概要

1980年代以降、日本人の死因はがんと動脈硬化症が主病因である。本研究の目的は、特に外因性の細胞外微粒子が、がんならびに動脈硬化症の発症や進展に及ぼす影響を明らかにすることである。外因性細胞外微粒子は産業の発展と密接に関連しており、原料・製品・産業廃棄物の3段階に分類される。原料として今でも多くの発展途上国で使用される繊維性鉱物アスベスト(石綿)、製品として米国で卵巣癌との関連性が社会的問題となったタルク、産業廃棄物として広汎な産業活動に起因するPM2.5、中途よりマイクロプラスチックとCOVID-19にも着目して研究を継続実施した。異物発がんでは局所の過剰鉄に伴う酸化ストレスが2本鎖切断などDNA傷害を起こすことが主要な病態となることを明らかにしてきた。それに伴い*BRCA1 Mutant* ラットで種々の石綿投与による発がん解析を行うと、雄で白石綿の場合にフェロトーシス抵抗性を介して著明な中皮腫発がん促進が見られることが明らかになった。鉄過剰による腎がんモデルでは、*BRCA1 mutant* で発がん促進のみならず、*c-Myc* の特異的増幅がおこることがわかり、将来的にはヒト*BRCA1 Mutant* へフィードバックできる可能性がある。タルクによるラット卵巣発がんでは他の鉄過剰発がんモデルに類似の変異を確認した。COVID-19に関してヒト舌においてはACE2よりTMPRSS2の発現が高く、ともに神経鞘での発現を認めた。TMPRSS2は女性と飲酒歴で有意に高発現であった。遷移金属ジカルコゲニドとよばれる半導体ナノシートを用いたCOVID-19センサーを試作し、微量かつ数秒で検出できるシステムを構築した。グラフェン・マキシンなど高導電性2次元ナノシートの多量合成に成功し、簡便に透明導電フィルムを作製できる転写プロセスを確立した。カーボンナノチューブやPM2.5の動脈硬化モデルへの影響の法則性が確立しつつある。ヒトにおける新たなカーボンナノチューブの受容体としてSiglec-14を同定し、この経路により炎症が惹起されることを明らかにした。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Kong Y, Akatsuka S, Motooka Y, Zheng H, Cheng Z, Shiraki Y, Mashimo T, Imaoka T, Toyokuni S. BRCA1 haploinsufficiency promotes chromosomal amplification under Fenton reaction-based carcinogenesis through ferroptosis-resistance. *Redox Biol.* 2022 Aug;54:102356. doi: 10.1016/j.redox.2022.102356.
- 2) Luo Y, Akatsuka S, Motooka Y, Kong Y, Zheng H, Mashimo T, Imaoka T, Toyokuni S. BRCA1 haploinsufficiency impairs iron metabolism to promote chrysotile-induced mesothelioma via ferroptosis-resistance. *Cancer Sci.* 2023 Apr;114(4):1423-1436. doi: 10.1111/cas.15705.
- 3) Yamaguchi S, Xie Q, Ito F, Terao K, Kato Y, Kuroiwa M, Omori S, Taniura H, Kinoshita K, Takahashi T, Toyokuni S, Kasahara K and Nakayama M. Carbon nanotube recognition by human Siglec-14 provokes inflammation. *Nat Nanotechnol.* 2023 Jun;18(6):628-636. doi: 10.1038/s41565-023-01363-w.