

2023 年度年次報告書

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

高野 裕久

京都大学 大学院地球環境学堂

名誉教授

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)

木村 俊介 (慶應義塾大学 薬学部 准教授)

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

本研究は、『環境中微粒子(黄砂、金属、ディーゼル排気微粒子、PM2.5、マイクロプラスチック(MP)等)を対象とし、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?』を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、より短時間で精細な画像構築を可能にしました。また、肝臓全体の血管配置とクッパー細胞の局在を1細胞レベルで観察できる立体画像構築に成功しました。

種々の環境中微粒子を単回経気道曝露すると、肺の線維化が起こり、その程度や粒子の残存性がそれぞれ異なることを明らかにしました。喘息モデルマウスにおいては、気管支関連リンパ組織や肺門リンパ節へと粒子が移行することを見出しました。また、肺組織中あるいは気管支肺泡洗浄液中のMPを蛍光顕微鏡とラマン顕微鏡を用いて検出することに成功しました。さらに、PM2.5の経気道曝露において、肺炎症やDNA損傷の惹起、喘息病態の悪化が認められ、粒子を採取した地域によって影響が異なることが分かり、PM2.5の影響規定成分の絞り込みに成功しました。

また、炎症を誘導する粒子の特性について、等電点などの電気的性質が重要であることを見出しました。さらに、黄砂による炎症悪化因子を見出し、それが加齢により分泌が増大するSASP因子であること、また高齢モデルのマウスでは難治性の好中球性気道炎症が起こることを明らかにしました。

一方、マウス肺で物質取り込みを行う細胞を同定し、この細胞を欠損したマウスの作製に成功しました。

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、化学成分と毒性が異なることを見出しました。特に、金属成分や炭素成分によって酸化ストレス誘導能が異なる可能性を示しました。

最後に、MPが耐糖能障害や脂肪肝などを悪化するメカニズムとして、腸内環境の悪化と小腸の慢性炎症が重要であることを明らかにしました。

### 【代表的な原著論文情報】

1) Ishiyama S, Hayatsu M, Toriumi T, Tsuda H, Watanabe K, Kasai H, Kishigami S, Mochizuki K, Mikami Y, Assessing the Combined Impact of Fatty Liver-Induced TGF- $\beta$ 1 and LPS-Activated Macrophages in Fibrosis Through a Novel 3D Serial Section Methodology, *Scientific Reports*, (2024) *In press*. (謝辞あり)

2) Honda A, Inoue KI, Higashihara M, Ichinose T, Ueda K, Takano H, Differential Pattern of Cell Death and ROS Production in Human Airway Epithelial Cells Exposed to Quinones Combined with Heated-PM2.5 and/or Asian Sand Dust, *International Journal of Molecular Sciences*, **24**(13), 10544, (2023). doi: 10.3390/ijms241310544. (謝辞あり)

3) Nishita-Hara C, Nakano K, Iwata A, bin Mohd Nor MA, Mori T, Youn H, Okuda T, Development of an openable small cyclone for atmospheric particulate matter sampling for toxicological

experiments, *Aerosol Science and Technology*, **58**(6), 681-693, (2024). doi:  
10.1080/02786826.2024.2322680. (謝辞あり)

4) Okamoto T, Iwata A, Yamanaka H, Ogane K, Mori T, Honda A, Takano H, Okuda T,  
Characteristic Fe and Cu compounds in particulate matter from subway premises in Japan and their  
potential biological effects, *Aerosol and Air Quality Research*, **24**(3), 230156, (2024). doi:  
10.4209/aaqr.230156. (謝辞あり)

5) Hasegawa Y, Okamura T, Nakajima H, Kitagawa N, Majima S, Okada H, Senmaru T, Ushigome  
E, Nakanishi N, Hamaguchi M, Takano H, Fukui M, Metabolic Outcomes and Changes in Innate  
Immunity Induced by Diesel Exhaust Particles Airway Exposure and High-Fat High-Sucrose Diet,  
*Life Sciences*, **326**, 121794, (2023). doi: 10.1016/j.lfs.2023.121794. (謝辞あり)