

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

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 (和歌山県立医科大学 医学部 准教授)

岡本 章玄 (物質・材料研究機構 高分子・バイオ材料研究センター グループリーダー)

佐藤 好隆 (名古屋大学 大学院医学系研究科 准教授)

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。本プロジェクトで開発したFFPE標本においてフェロトーシスを検出可能な抗体の研究は順調な広がりを見せ、眼トキソプラズマ症やCOVID-19感染肺でフェロトーシスを検出するのに成功した。これまでの研究より内因性・外因性細胞外微粒子の病態には鉄代謝が重要であることを示してきたが、今年度、細胞基質の鉄シャペロンPCBP2からミトコンドリアへ鉄を渡す新たなメカニズムを明らかにした。ミトコンドリアの外膜に存在するTOM20と内膜に存在するsideroflexin-3が協働して働き、ミトコンドリアへ鉄を運搬する経路が確立されたため、その解析をさらにすすめている。環境中の微粒子と卵巣がんの関連性に関しては、これまでタルクで展開してきたラット・マウスへの卵巣曝露実験をアスベストでも行い、タルクとアスベストが同程度の卵巣発がん性を示すことを見出した。また、アスベストとタルク曝露卵巣では共通して、鉄過剰による酸化ストレスレベルの上昇とDNA傷害が起こることを動物モデルと細胞実験で明らかにした。現在、これらの物質がどのような機序で鉄代謝を変化させるのかに関して、追加データを収集中である。マイクロプラスチックが生体に及ぼす影響として、複数の種類のマイクロプラスチックが子宮内膜症の病巣の増大に寄与することを動物モデルで見出し、現在分子生物学的な機序を検討中である。カーボンナノチューブの動脈硬化モデルへの影響の法則性が確立しつつある。また、別の外因性細胞外微粒子が慢性心不全を増悪させることも見出しつつある。新規ナノマテリアルの合成に加えて、半導体性のカーボンナノチューブを活用したガスセンサーの開発や、2次元層状物質であるマキシムを使った透明導電性フィルムを簡便な作製法と評価方法を開発している。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同定したSiglec-14のその他カーボンナノ材料の認識能についてさらに解析を進めている。Epstein-BarrウイルスはB細胞をがん化するとき、ウイルス因子BNRF1が宿主因子IFI27を誘導し、感染細胞の安定した細胞増殖を実現していることを明らかにした。また、がんと密接に関わることが知られている病原細菌が高い酸化ストレスを生み出す膜小胞微粒子を産生することを見出した。同様に酸化ストレスを生み出す脂質微粒子材料を合成することに成功した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Yamada K, Tazaki A, Ushio-Watanabe N, Usui Y, Takeda A, Matsunaga M, Suzumura A, Shimizu H, Zheng H, Ariefta NR, Yamamoto M, Hara H, Goto H, Sonoda KH, Nishiguchi KM, Kato M, Nishikawa Y, Toyokuni S, Kaneko H. Retinal ferroptosis as a critical mechanism for the induction of retinochoroiditis during ocular toxoplasmosis. *Redox Biology*. 2023 Sep 17;67:102890. doi: 10.1016/j.redox.2023.102890.
- 2) Mi D, Yanatori I, Zheng H, Kong Y, Hirayama T and Toyokuni S. Association of poly(rC)-binding

protein-2 with sideroflexin-3 through TOM20 as an iron entry pathway to mitochondria. *Free Radical Research*. 2024 Apr 22:1-15. doi: 10.1080/10715762.2024.2340711.

3) Sagou K, Sato Y, Okuno Y, Watanabe T, Inagaki T, Motooka Y, Toyokuni S, Murata T, Kiyoi H, Kimura H. Epstein-Barr virus lytic gene BNRF1 promotes B-cell lymphomagenesis via IFI27 upregulation. *PLoS Pathogens*. 2024 Feb 1;20(2): e1011954. doi: 10.1371/journal.ppat.1011954.

4) Ying-Chi Chen, Yi-Ting Li, Chin-Lai Lee, Yen-Ting Kuo, Chia-Lun Ho, Wei-Che Lin, Ming-Chien Hsu, Xizi Long, Jia-Sin Chen, Wei-Peng Li, Chia-Hao Su, Akihiro Okamoto, Chen-Sheng Yeh. Electroactive membrane fusion-liposome for increased electron transfer to enhance radiodynamic therapy. *Nature Nanotechnology*. 2023; 18, 1492-1501.

5) Shibata Y, Suizu R, Awaga K, Hirotsu J, Omachi H. Fabrication of MXene transparent conductive films via transfer process. *Applied Physics Express*. 2023 16 037001. doi: 10.35848/1882-0786/acbbb8.