

2019年度採択研究代表者

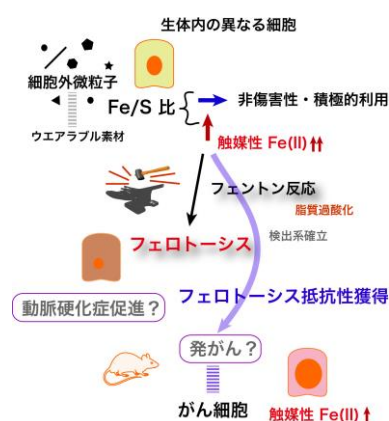
豊國 伸哉

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

§ 1. 研究成果の概要

結核などの感染症の克服により、ヒトの寿命はこの半世紀のあいだに飛躍的に伸びた。現在、COVID-19 新興感染症が問題になっているが、1980年代から長らく日本人死因の第1位はがん、第2位は心筋梗塞、第3位は脳血管障害であり、後者2つは動脈硬化症が病因となっているものである。このCRESTプロジェクトにおいて私たちは、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しようとしている。外因性の細胞外微粒子は主に産業の発展と関わっており、産業が使用する原料・製品そのもの・産業活動の廃棄物の3者に分けられる。産業が使用する原料として、今でも多くの発展途上国で多く使用されている繊維性鉱物のアスベスト(石綿)、製品としては米国で卵巣癌との関連性が近年社会的な問題となっているタルク、産業活動の廃棄の結果としての大気中のPM2.5に特に注目し、初年度の実験をスタートさせた。これらは、産業活動を最優先したために健康リスクの評価が軽視され生じた結果とも解される。アスベストにはメジャーなものが3種類、マイナーなものが3種類あるが、今年度はマイナーアスベストであるトレモライトがラットに起こす悪性中皮腫で、ヒト悪性中皮腫の場合と同様に高率に *Cdkn2a/2b* がん抑制遺伝子の欠損を起こすことを発見した。また、タルクの卵巣曝露モデルの作製に成功した。さらに、近未来にウェアラブル素材として多用されるナノ材料の多量合成・計測に成功し、種々の培養細胞への傷害性を検討した。このような過程で、細胞外微粒子が細胞傷害性・発がん性を有する場合には、フェロトーシスという新たな2価鉄依存性制御性壊死が関与することがわかってきた。フェロトーシスの特異的検出法の開発も進めている。



【代表的な原著論文】

1. Yasumasa Okazaki, Nobuaki Misawa, Shinya Akatsuka, Nobuhiko Kohyama, Yoshitaka Sekido, Takashi Takahashi and Shinya Toyokuni. "Frequent homozygous deletion of *Cdkn2a/2b* in tremolite-induced malignant mesothelioma in rats." *Cancer Sci.* 111, 1180–1192, 2020
2. Sihan Zhao, Pilkyung Moon, Yuhei Miyauchi, Taishi Nishihara, Kazunari Matsuda, Mikito Koshino, and Ryo Kitaura. "Observation of Drastic Electronic-Structure Change in a One-Dimensional Moiré Superlattice" *Phys. Rev. Lett.* 124, 106101, 2020

§ 2. 研究実施体制

(1) 豊國グループ

- ① 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)
- ② 研究項目
 - 1) 疾患との関連解析
 - 2) 分子レベルでの生体応答
 - 3) 新規ナノ粒子の安全性評価と利用法の開発

(2) 室原グループ

- ① 主たる共同研究者: 室原 豊明 (名古屋大学大学院医学系研究科 教授)
- ② 研究項目
 - 1) 細胞外粒子の循環動態への影響評価
 - 2) 細胞外粒子の血管・臓器への取込み
 - 3) 細胞内シグナル伝達メカニズムについて

(3) 北浦グループ

- ① 主たる共同研究者: 北浦 良 (名古屋大学大学院理学研究科 准教授)
- ② 研究項目
 - 1) 生体応答試験に向けたナノマテリアルの多量合成法の確立
 - 2) ナノマテリアルの構造および電子状態評価