

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

2020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

§ 1. 研究成果の概要

1980年代以降、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ます。私たちはCRESTプロジェクトにおいて、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ます。外因性の細胞外微粒子は産業の発展と密接に関わっており、産業が使用する原料・製品・産業廃棄物の3つに分類されます。原料としては今でも多くの発展途上国で使用されている繊維性鉱物アスベスト(石綿)、製品としては米国で卵巣癌との関連性が社会的な問題となっているタルク、産業廃棄物として広汎な産業活動の結果として発生した大気中PM2.5に特に注目してプロジェクトを開始し、1年半が経過しました。今年度はアスベストに関して研究の進展がみられ、論文を公表しました。体内のアスベストを処理するマクロファージがリソソーム障害からフェロトーシスに陥り、その結果としての過剰鉄が中皮細胞に作用しがん抑制遺伝子の不活性化を起こしている機構を明らかにしました。また、miR-199/214がラット悪性中皮腫の肉腫型形質に重要であることや、中皮腫細胞と共生する線維芽細胞が作る結合組織増殖因子の量が予後不良と関連することを見いだしました。動脈硬化症に関しては、発がん性のある直径の多層カーボンナノチューブの投与でも血圧・心電図など生理学的な循環動態に変化はみられないが、動脈傷害モデルでは血管リモデリングを起こすことを明らかにしました。ウェアラブルデバイス材料の作成技術が進展し、培養細胞を使用した評価を開始しました。これらの技術は、口腔内に注目したプロジェクトと併せてCOVID-19感染の制御に役立つ可能性があります。また、外因性微粒子と内因性微粒子を結びつける機構に関する研究で成果があがりつつあります。

§ 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(研究計画書に対応)
 - 1) タルクの卵巣発がん性評価
 - 3) 外来性微粒子の安全性評価・病態解明(がん)
 - 4) 新規ナノマテリアルの新たな利用法の開発(がん)

(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(研究計画書に対応)
 - 3) 外来性微粒子の安全性評価・病態解明(動脈硬化症)
 - 4) 新規ナノマテリアルの新たな利用法の開発(動脈硬化症)

(3) 大町グループ

- ① 主たる共同研究者: 大町 遼 (名古屋大学物質科学国際研究センター 講師)
- ② 研究項目 (研究計画書に対応)
 - 2) 新規ナノマテリアルの作製と解析

【代表的な原著論文情報】

- 1) Ito F, Yanatori I, Maeda Y, Nimura K, Ito S, Hirayama T, Nagasawa H, Kohyama N, Okazaki Y, Akatsuka S, Toyokuni S. Asbestos conceives Fe(II)-dependent mutagenic stromal milieu through ceaseless macrophage ferroptosis and β -catenin induction in mesothelium. *Redox Biology* 36: 101616, 2020. doi: 10.1016/j.redox.2020.101616.
- 2) Okazaki Y, Chew SH, Nagai H, Yamashita Y, Ohara H, Jiang L, Akatsuka S, Takahashi T and Toyokuni S. Overexpression of miR-199/214 is a distinctive feature of iron- and asbestos-induced sarcomatoid mesothelioma in rats. *Cancer Science* 111(6): 2016-2027, 2020.
- 3) Matsumoto K, Ueno K, Hirotsu J, Ohno Y, Omachi H. Fabrication of carbon nanotube thin films for flexible transistors by using a cross-linked amine polymer. *Chemistry A European Journal* 26: 6118-6121, 2020.
- 4) Matsunaga Y, Hirotsu J, Ohno Y, Omachi H. Cross-linking gelation of isomaltodextrin for the chromatographic separation of semiconducting carbon nanotubes. *Applied Physics Express* 14: 017001, 2021
- 5) Omori S, Tsugita M, Hoshikawa Y, Morita M, Ito F, Yamaguchi SI, Xie Q, Noyori O, Yamaguchi T, Takada A, Saitoh T, Toyokuni S, Akiba H, Nagata S, Kinoshita K, Nakayama M. Tim4 recognizes carbon nanotubes and mediates phagocytosis leading to granuloma formation. *Cell Reports* 2021 Feb 9;34(6):108734. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108734. PMID: 33567275.