

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

2021年度 年次報告書

高野 裕久

京都大学大学院地球環境学堂

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

§ 1. 研究成果の概要

本研究の目標は、『呼吸器・アレルギー疾患(肺炎や気管支喘息など)を悪化させる様々な環境中の微粒子(黄砂、金属、ディーゼル排気微粒子 (DEP)、及び、それらを含む PM2.5)を対象とし、生体応答へのエントリー(生体への侵入)経路や生体応答機序(健康影響をきたすメカニズム)を明らかにする。』ことです。環境中微粒子が、肺のどこにあり、どこから体内に入り、どのような細胞のどこに作用し、どういうメカニズムで肺の病気やアレルギーを悪くするのか?ということ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改良し、マクロファージやリンパ球という細胞が肺のどこにあるか識別することに成功しました。さらに、環境中微粒子によって肺に出現するようになる誘導性気管支関連リンパ組織(iBALT)が、免疫機能を発揮しうる特徴を持つことを明らかにしました。また、iBALT 以外にもリンパ球が血管周囲に集まるようになること、アレルギーと粒子により、マクロファージが気管支や血管を鞘状に囲むことなども明らかにしました。加えて、炎症の強い部位やマクロファージ、BALT に粒子やその成分が存在することも分かりました。炎症の強い部位では、ニトロ化ストレスが誘導され、粒子の種類によってもその影響は異なりました。ある粒子がマクロファージに取り込まれると、細胞死を誘導し、炎症をきたすことも明らかにしました。また、環境中微粒子が細胞外小胞(Extracellular vesicle)を増加させることも分かりました。粒子だけでなく化学物質の細胞内局在や細胞内代謝可視化の可能性も示しました。一方、独自の装置で採取した粒子状物質の分析を行い、有害性が懸念されるマンガンの化学形態が採取地点によって異なることも明らかにしました。環境中微粒子によるアレルギー関連抗体の増加には肺のリンパ組織が重要であること、また、リポドーム解析という方法でアレルギーを誘導する脂質が黄砂で増えることも明らかにしました。

§ 2. 研究実施体制

(1) 高野グループ

- ① 研究代表者: 高野 裕久 (京都大学大学院地球環境学堂 教授)
- ② 研究項目
 - ・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

(2) 市瀬グループ

- ① 主たる共同研究者: 市瀬 孝道 (大分県立看護科学大学看護学部 教授)
- ② 研究項目
 - ・黄砂とPM2.5の体内、細胞内動態、生体・免疫応答機序の解明

(3) 井上グループ

- ① 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)
- ② 研究項目
 - ・ナノ粒子とPM2.5の体内、細胞内動態、生体・免疫応答機序の解明

(4) 奥田グループ

- ① 主たる共同研究者: 奥田 知明 (慶應義塾大学理工学部 教授)
- ② 研究項目
 - ・環境中微粒子の物理、化学的分析と発生源解析

(5) 三上グループ

- ① 主たる共同研究者: 三上 剛和 (新潟大学大学院医歯学総合研究科 准教授)
- ② 研究項目
 - ・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

(6) 黒田グループ

- ① 主たる共同研究者: 黒田 悦史 (兵庫医科大学医学部免疫学講座 主任教授)
- ② 研究項目
 - ・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

【代表的な原著論文情報】

1) Sagawa, T. et al. (2021) Role of necroptosis of alveolar macrophages in acute lung inflammation of mice exposed to titanium dioxide nanoparticles. *Nanotoxicology*, 15:1312-1330.

2) 杉本和貴, 奥田知明, 長谷川就一, 西田千春, 原圭一郎, 林政彦 (2021) アスコルビン酸アッ

セイを用いた酸化能測定におけるアスコルビン酸の酸化メカニズムの解明, 大気環境学会誌, 56 (5), 96-107, doi:10.11298/taiki.56.96.

3) Jing, W., Saito, K., Okamoto, T., Saito, H., Sugimoto, K., Nishita-Hara, C., Hara, K., Hayashi, M., Hasegawa, S., Okuda, T. (2022) Characterization of elemental composition and valence state of cyclone-collected aerosol particles using EDXRF and XAFS at three sites in Japan, Asian Journal of Atmospheric Environment, in press.