

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
-----------------

豊國 伸哉

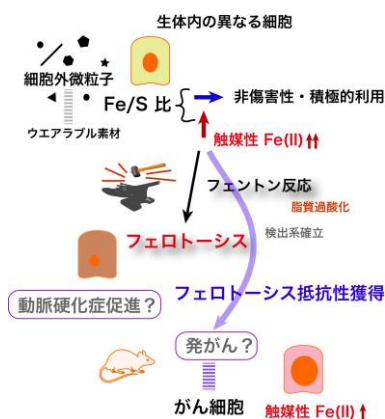
名古屋大学大学院医学系研究科

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、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ているタルク、産業廃棄物として広汎な産業活動により発生した大気中PM2.5に特に注目してプロジェクトを開始し、2年半が経過しました。今年度は細胞外小胞(EV)と鉄代謝の原理に関して研究の進展がみられました。EVの代表的なマーカーであるCD63はヒトにおいて鉄代謝の特徴であるIRE/IRPの制御下にあり、鉄過剰状態で細胞は鉄を貯蔵したフェリチンをEVとして分泌することを初めて明らかにしました。これは鉄を自身の他の細胞と安全にシェアするという機構である一方、アスベスト繊維を食食しフェロトーシスを起こすマクロファージも同様のEVを放出し、発がんの標的である中皮細胞に取り込まれ酸化的DNA傷害を起こす負の作用も報告しました。動脈硬化症に関しては、多層カーボンナノチューブNT50の曝露法により影響が異なることが判明し、PM2.5の影響はマクロファージが鍵を握ることが明らかになりつつあります。また、次世代のウェアラブル素材のナノ材料を多量に合成し評価することに成功しました。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感染制御にも役立つ可能性があります。このように、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も確実に成果があがっています。



## § 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
  - 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
  - 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
  - 2) 新規ナノマテリアルの作製と解析

### (4) 中山グループ

- ① 主たる共同研究者: 中山 勝文(立命館大学薬学部 教授)
- ② 研究項目
  - 3) 外来性微粒子の安全性評価・病態解明(免疫応答)

## 【代表的な原著論文情報】

1) Yanatori I, Richardson RD\*, Dhekne HS, Toyokuni S\*, Kishi F (\*co-corresponding authors). CD63 is regulated by iron via the IRE-IRP system and is important for ferritin secretion by extracellular signals. *Blood* ;138(16):1490-1503, 2021. doi: 10.1182/blood.2021010995.

2) Ito F, Kato K, Yanatori I, Murohara T, Toyokuni S. Ferroptosis-dependent extracellular vesicles from macrophage contribute to asbestos-induced mesothelial carcinogenesis through loading ferritin. *Redox Biol.* 2021 Oct 21;47:102174. doi: 10.1016/j.redox.2021.102174.

3) Cheng Z, Akatsuka S, Li GH, Mori K, Takahashi T, Toyokuni S. Ferroptosis-resistance determines high susceptibility of murine A/J strain to iron-induced renal carcinogenesis. *Cancer Sci.* 113: 65-78, 2022. doi: 10.1111/cas.15175.

4) Zheng H, Jiang L, Tsuduki T, Conrad M, Toyokuni S. Embryonal Erythropoiesis and Aging Exploit Ferroptosis. *Redox Biol* 48: 102175, 2021.

5) Saita E, Iwata M, Shibata Y, Matsunaga Y, Suizu R, Awaga K, Hirotsu J, Omachi H. Exfoliation of Al-residual multilayer MXene using tetramethylammonium bases for conductive film applications. *Front Chem* 26: 232 2022.