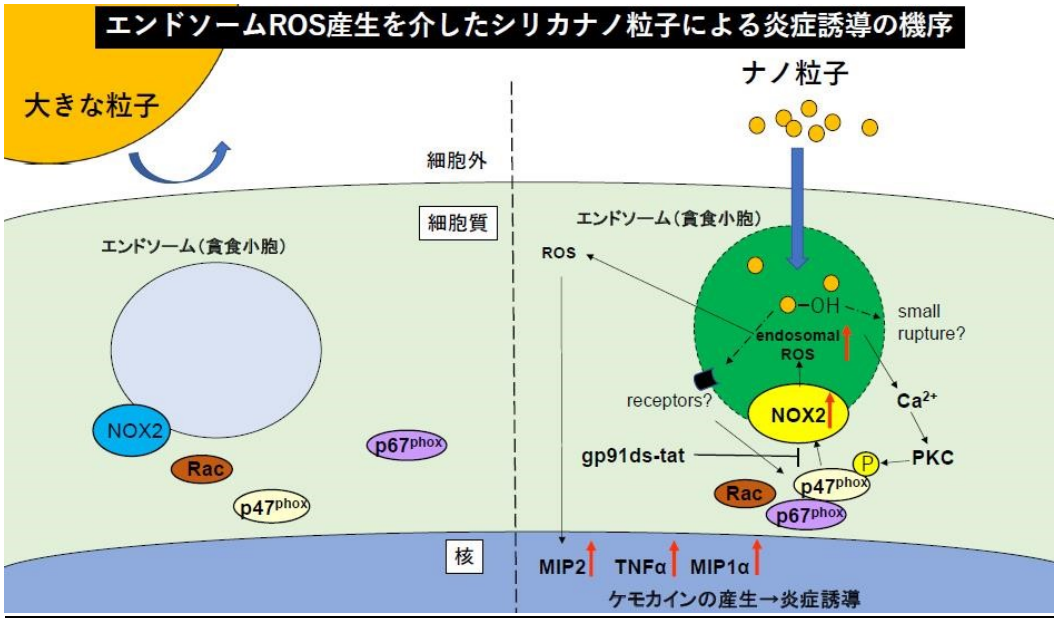


ナノ素材による健康被害の新たなメカニズムを明らかに！
～貪食細胞の小器官エンドソームに着目～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松健治）呼吸器内科学の橋本　直純（はしもとなおずみ）准教授、同大医学部附属病院呼吸器内科の阪本　考司（さかもとこうじ）助教、同大大学院医学系研究科の井上　正英（いのうえ　まさひで）大学院生らの研究グループは、同大大学環境医学研究所の澤田　誠（さわだまこと）教授、大阪府立大学の中瀬　生彦（なかせ　いくひこ）教授らとの共同研究で、ナノサイズの人工微粒子（ナノ粒子）の肺への沈着が引き起こす炎症のメカニズムを検討し、細胞の小構造エンドソームにおける活性酸素の発生が炎症の制御物質として重要な働きをすることを見つけました。

炭素やシリカ（ケイ素）などを原料としたナノメートル※1サイズの人工物（ナノマテリアル）は、食品や化粧品、医薬品などへの応用が進み、その工業生産量は年々増加していますが、一方でナノマテリアルによる健康被害の可能性も懸念されています。とりわけ肺は呼吸によって外界と接する臓器であり、これまでも微粒子吸引による健康被害が報告されています。このため、微粒子による肺傷害のメカニズムの更なる理解と対策が求められます。

研究チームは、ナノマテリアルとして代表的なシリカ粒子※2に着目しました。大きさや表面化学特性の異なる粒子をマウスの肺に投与し、肺の炎症を分析しました。その結果、ナノサイズのシリカ粒子により起こる肺の炎症と比べ、大きな径の粒子や表面を化学修飾した粒子では大幅に軽減することが分かりました。次に肺の中でシリカ粒子を取り込むマクロファージを分析した結果、ナノ粒子は細胞の小構造物・エンドソーム（貪食小胞）の中に活性酸素の異常産生を引き起こすことを見出しました。更にエンドソームの活性酸素を制御する NOX2※3という酵素の働きを抑制することでシリカ粒子を取り込んだマクロファージのエンドソーム内の活性酸素産生を抑えて、炎症誘導因子の産生を軽減できることがわかりました。

この研究結果は、これまで詳細が不明であったシリカナノ粒子による活性酸素を介した肺傷害のメカニズムを明らかにするもので、微粒子の細胞毒性を調べる新たな手法として、更に粉塵曝露による健康被害に対する新たな治療方法開発にも応用が期待できる成果です。

本研究は国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業 CREST「細胞外微粒子」の支援を受けて行われました。

本研究成果は、国際科学誌「Particle and Fibre Toxicology」（英国時間 2021 年 6 月 17 日付の電子版）に掲載されました。

ポイント

〇工業用途・医薬品・食品に広く応用される人工微粒子であるナノマテリアルには臓器や細胞を傷害する恐れがあるが、その明確なメカニズムと対策は未解明であった。

〇今回の研究では、シリカ微粒子の“大きさ“や”表面の性質“が肺に引き起こす炎症の重症度や、肺の中で微粒子を取り込むマクロファージから産生されるケモカイン※4（炎症誘導因子）の量を左右することをマウスの解析から発見した。

〇微粒子の性質の違いにより取り込んだマクロファージのエンドソームの活性酸素の濃度が変化しており、エンドソーム内の活性酸素発生を制御する NOX2 という酵素の抑制でケモカインの産生が抑止できることが分かった。

１．背景

シリカや炭素などを原料としたナノメートルサイズの微粒子は、工業用・医薬品・食品など広く応用されており生産量は増加傾向です。一方で、ナノマテリアルによる各種の細胞や臓器に対する毒性が懸念されています。肺は呼吸によって常に外界と接しているため、毒性のある微粒子の吸引により健康被害を引き起こす臓器であるが、ナノ粒子の肺毒性についてはそのメカニズムと対処法の解明が進んでいません。

２．研究成果

研究チームは、マウスの気管に 3 種類の異なるシリカ微粒子を投与して、肺が引き起こす炎症を解析しました。大きさ 50nm のシリカナノ粒子は、同じ大きさで表面を化学修飾したシリカナノ粒子、より大きいシリカ微粒子（大きさ 3μm）と比べより重度の肺炎症を引き起こしました(図 1)。炎症の程度はシリカ粒子を取り込んだマクロファージなどが産生する MIP2 をはじめとするケモカインの量と比例していました。

研究者らは肺においてシリカ粒子を主に取り込んだマクロファージに着目しシリカ粒子の違いによりケモカインの産生が変化するメカニズムを探索しました。追跡の結果、シリカ微粒子は取り込まれたマクロファージの貪食小胞（エンドソーム）の中に蓄積しており、エンドソーム内部に活性酸素の産生を誘導していました(図 2)。エンドソーム内の活性酸素のレベルはマクロファージが産生するケモカイン発現量と相関していたため、エンドソーム内の活性酸素産生をつかさどる NOX2 という酵素の働きを特異的な阻害物質で抑制したところシリカ微粒子を貪食した細胞からケモカインの発現がほぼ完全に抑制されました。

以上の結果から、微粒子による肺傷害において微粒子の大きさや表面の特性が非常に重要であること、またシリカ微粒子による炎症誘導のメカニズムとしてマクロファージなど貪食細胞のエンドソーム内部に誘導される活性酸素が重要であり、NOX2 という酵素がそのコントローラーである可能性が示されました。

３．今後の展開

今回の研究結果から、ナノマテリアルによる炎症を媒介するメカニズムとしてエンドソーム内の活性酸素の重要性を明らかにしました(図 3)。またエンドソーム内活性酸素を誘導する酵素 NOX2

の制御により微粒子による肺炎症をつかさどるケモカインの産生を効果的に抑制できることがわかりました。

本研究はシリカ微粒子を題材に解析した研究の結果であり、研究チームは今後、ほかのナノマテリアルや PM2.5 など環境中のナノ粒子の毒性に共通したメカニズムであるか検討を進めると共に、微粒子が誘導する肺傷害の治療法として NOX2 を適切に制御する方法の開発などを目的に研究を進展させていく方針です。

図１：　粒子の大きさ・表面修飾によるシリカ微粒子誘導肺炎症の違い

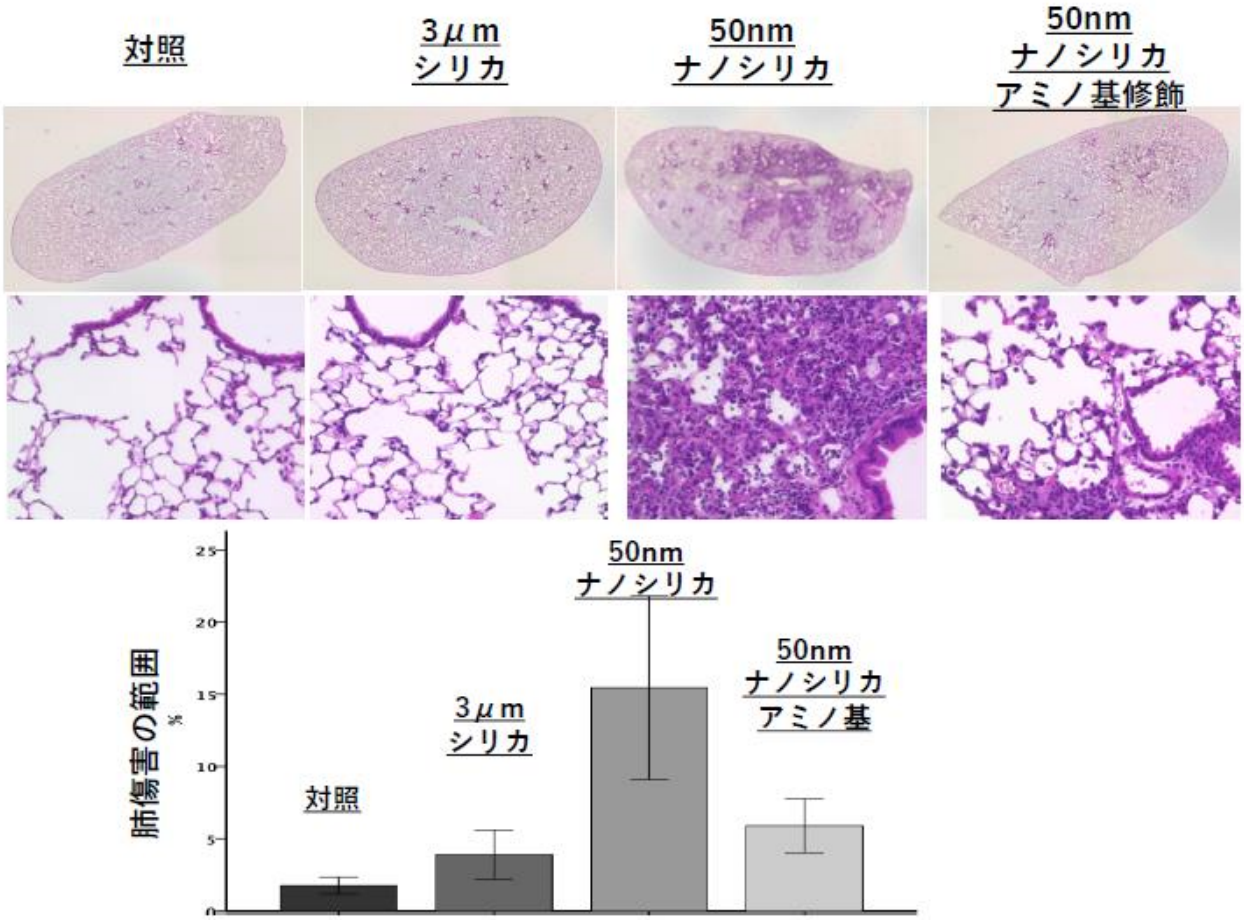


図 2：　シリカ微粒子の貪食マクロファージ細胞における微粒子の局在とエンドソーム内活性酸素シグナルの可視化

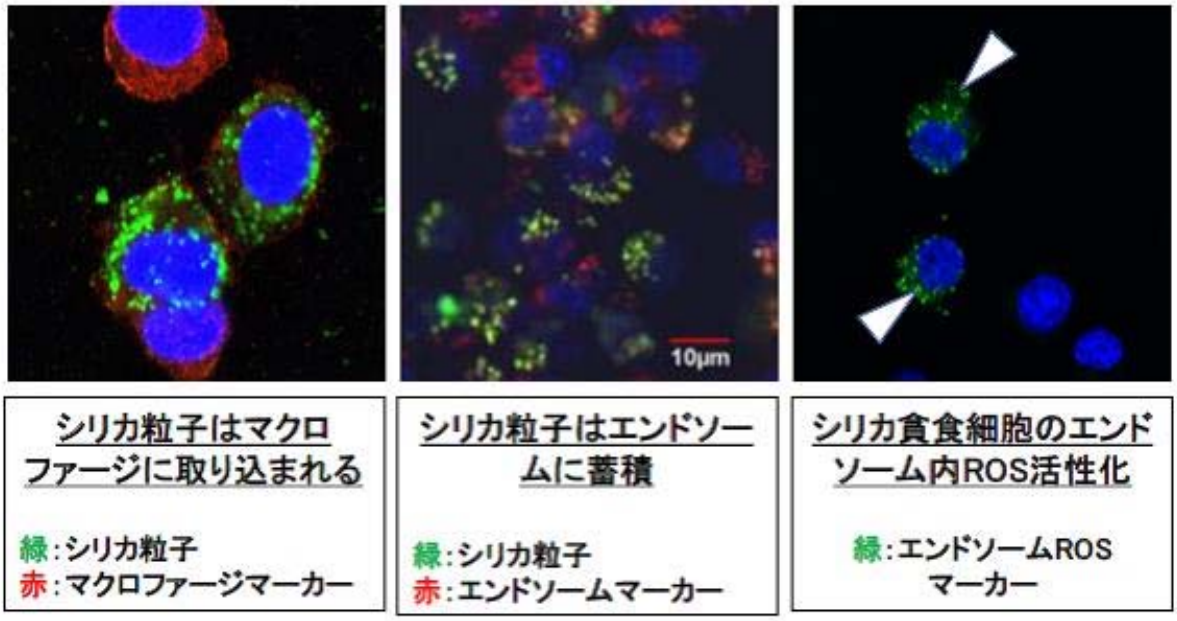
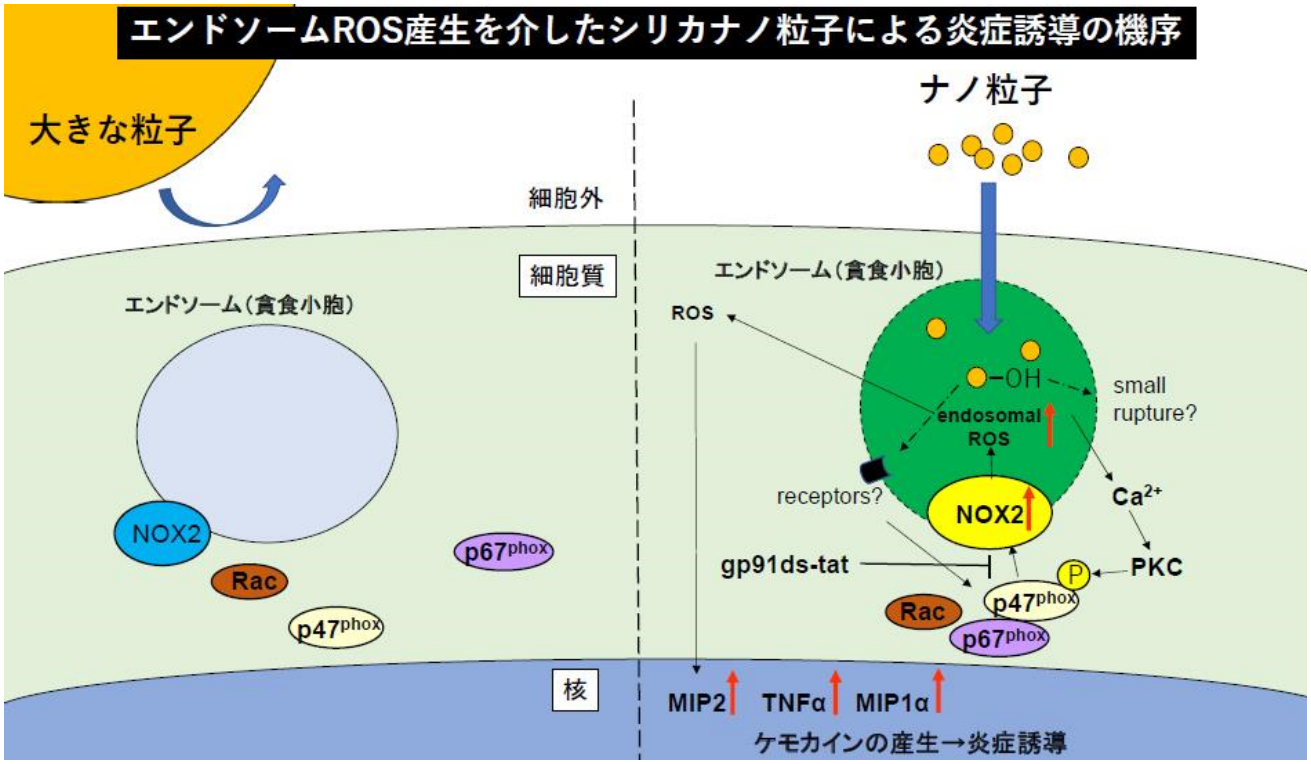


図 3:　シリカナノ粒子によるケモカイン発現誘導の仕組みの模式図



４．用語説明

※1　ナノメートル：(nm) は 1 ミリメートルの 100 万分の一の長さ。

※2　シリカ粒子：非晶質性シリカ。

※3　NOX2：NADPH オキシダーゼ（NADPH から受け取った電子を酸素分子に渡すことで，ROS の一種であるスーパオキシドを産生する酵素群:NOX）のひとつで食細胞に特に発現する。

※4　ケモカイン：組織の炎症などの際に細胞から分泌される炎症制御物質サイトカインのうち、好中球※5 などを遊走させる効果のあるもの。MIP1, MIP2,MCP-1 などが挙げられる。

※5　好中球：白血球の一種で炎症の部位に積極的に移動（遊走）して、主に生体内に侵入してきた細菌や真菌類を貪食（飲み込む事）殺菌を行うことで、感染を防ぐ役割を果たす。

５．発表雑誌

掲雑誌名：Particle and Fibre Toxicology

論文タイトル：Size and surface modification of silica nanoparticles affect the severity of lung toxicity by modulating endosomal ROS generation in macrophages

著者：Masahide Inoue[1*], Koji Sakamoto[1*], Atsushi Suzuki[1], Shinya Nakai[2], Akira Ando[1], Yukihiko Shiraki[3], Yoshio Nakahara[1], Mika Omura[2], Atsushi Enomoto[3], Ikuhiko Nakase[2], Makoto Sawada [4 5], and Naozumi Hashimoto[1]

所属：1 Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

2 Graduate School of Science, Osaka Prefecture University, Sakai, Osaka, Japan

3 Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

4 Department of Brain Function, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

5 Department of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Medicine, Nagoya University

DOI：10.1186/s12989-021-00415-0

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Par_and_Tox_210617en.pdf