

28U-am09S

カーボンブラックナノ粒子の胎児期曝露により出生児の脳血管周囲病変で誘導される小胞体ストレス

○小野田 淳人^{1,2}, 近藤 洋介³, 宮崎 智³, 武田 健⁴, 梅澤 雅和⁵ (¹東理大院薬, ²学振 DC, ³東理大薬・生命, ⁴山東理大薬, ⁵東理大総研院)

【背景・目的】大気環境中に浮遊する微小粒子 (PM_{2.5}) の超微小画分であるナノ粒子の出生前曝露が引き起こす、発達神経毒性の評価とその機序の解明が求められている。先行研究により、ナノ粒子の胎児期曝露は児の脳血管周辺にアストログリオーシスと β -sheet 含有率の高いタンパク質 (β -sheet rich protein) の増加を誘導することが明らかになった。本研究は、ナノ粒子の胎児期曝露によって生じる脳血管周辺の病態と β -sheet rich protein 増加の要因を明らかにすることを目的として行った。

【方法】カーボンブラックナノ粒子 (CB-NP) を妊娠 5, 9 日目の ICR 系マウスに点鼻投与 (95, 73, 15, 2.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$) し、6 週齢児の脳を摘出した。脳血管周囲病変を、網羅的遺伝子発現解析とタンパク質二次構造予測、免疫蛍光染色により解析した。

【結果・考察】CB-NP の胎児期曝露によって発現亢進する遺伝子を精査した結果、19 の遺伝子が抽出された。この 19 遺伝子がコードするタンパク質に対し、Entrez Protein から得たアミノ酸配列情報をもとに、二次構造予測ツール (PSIPRED) を用いて、 β -sheet 含有率を算出した。結果、Robo4, Kdr, Ftl1, Tiel の 4 種が、 β/α 比 1 以上のタンパク質として抽出された。これらの発現分布を免疫蛍光染色で評価した結果、CB-NP の胎児期曝露による脳血管周辺での増加は認められなかった。次に、ナノ粒子とタンパク質の相互作用によって増加する β -sheet rich なタンパク質構造変化体に注目して解析を進めた。脳内において、タンパク質構造変化体は血管周辺に排出され、集積すると小胞体ストレスを誘導する。小胞体ストレスマーカー ATF6 および CHOP は、CB-NP の胎児期曝露に起因するアストログリオーシスの病変部において発現亢進していた。したがって、CB-NP の胎児期曝露による脳血管周辺での β -sheet rich protein の増加は、異常な構造変化体の集積であることが示唆され、それが小胞体ストレス誘導とアストログリオーシスの要因となっている可能性が示された。