

22i-am10

銀ナノ粒子の ADMET 解析に基づく、Amyloid β 産生の誘導機序の解明

○東阪 和馬^{1,2}, 笠原 淳平², 櫻井 美由紀², 辻野 博文², 長野 一也², 堤 康夫^{2,3} (大阪大院医,²大阪大院薬,³阪大 MEI セ)

【背景・目的】近年のナノテクノロジーの進展に伴い、我々がナノマテリアル (NM) を吸入曝露する機会は増加している。従って、NM を吸入曝露した際の生体内動態や生体影響 (ADMET) に関する情報を集積する必要があるものの、吸入曝露後の ADMET に着目した検討は、主に呼吸器系を対象としたものが多い。一方で、DDS 研究の領域で、脳内デリバリーとして鼻腔投与が検討されているように、NM を吸入曝露した際には、鼻腔から脳へ直接移行し得ることから、NM が脳神経系に対しても予期せぬ影響をおよぼしてしまうことが危惧されている。この点、昨年度の本会までに我々は、①マウスへの経鼻曝露後、粒子径 10 nm の銀ナノ粒子 (nAg10) が脳内にまで到達し、滞留性を示すこと、②nAg10 がアルツハイマー病の原因物質としても知られる Amyloid β やその前駆体 (APP) の発現量を増加させることを報告してきた。そこで本検討では、nAg10 曝露による Amyloid β 産生の誘導機序の解明に向け、神経モデル細胞 (SH-SY5Y) を用いた ADMET 情報の収集を試みた。

【方法・結果・考察】Amyloid β の発現変動に酸化ストレスや炎症経路が関与することが知られていることから、抗酸化剤である N アセチルシステイン (NAC) を作用した際の、APP 発現変動を解析した。その結果、nAg10 曝露により認められた APP の発現増加が、NAC 添加により抑制されることが示され、nAg10 による APP 発現増加に酸化ストレスや炎症経路が一部関与していることが示唆された。そこで、酸化ストレスの主要な産生部位であるミトコンドリアへの移行量を解析したところ、対照である銀イオン作用群と比較し、多くの銀量が検出された。そこで現在、nAg10 曝露によるミトコンドリアに対する機能障害と、それに伴う酸化ストレス産生について追究することで、詳細な機序解明を進めている。