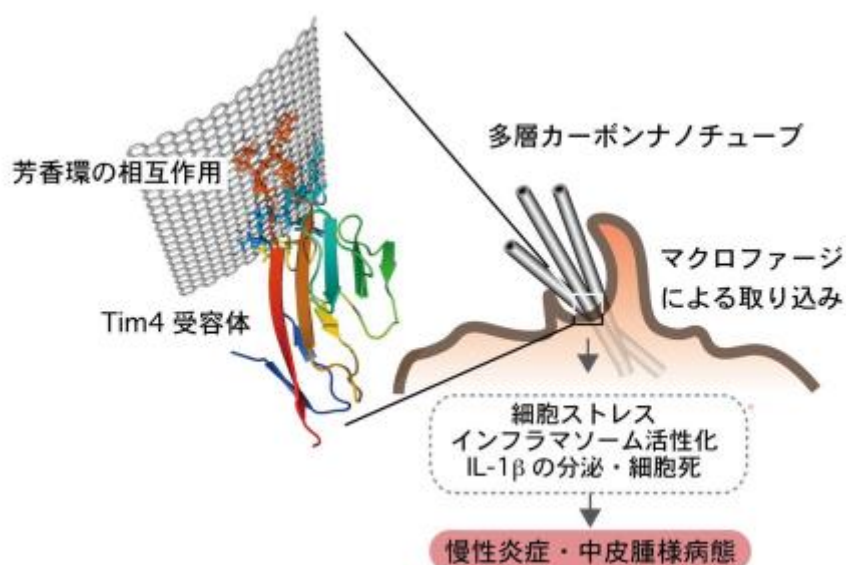


カーボンナノチューブの毒性の起因、免疫細胞が病原体と誤認識して過剰応答

カーボンナノチューブ(CNTs)は次世代ナノ材料であり、その用途は電池、航空機、医療など多岐にわたって期待されています。しかし、アスベストと同様に生体内に入るとマクロファージに効率良く取り込まれ、そのマクロファージ炎症応答により毒性を示すことが動物実験で報告されています。2019年、国際化学物質事務局 ChemSec はCNTs をヒトに有害な物質と判断し、Substitute It Now(SIN)リストに加えたため、今後のCNTsの使用継続は世界的に大きな議論となっています。なぜ炭素のみで構成されるCNTsがなぜマクロファージに取り込まれるのか、その毒性発現機構は長い間不明でした。

立命館大学薬学部の中山勝文教授、東北大学 大学院情報科学研究科の木下賢吾教授、大森聡博士研究員らの共同研究グループは、カーボンナノチューブ(CNTs)を認識する免疫受容体を発見しました。マクロファージが Tim4 という免疫受容体を介してCNTsを捕獲して細胞内に取り込み、このマクロファージ炎症応答が引き金となって中皮腫様の病態が起きることをマウス実験から明らかにしました。



<研究の内容>

研究では、マクロファージ受容体スクリーニングにより、CNT 受容体として Tim4 を同定しました。次にコンピューターシミュレーションにより、Tim4 の細胞外領域の芳香族アミノ酸クラスターと CNT の芳香環との間で安定した π - π 相互作用が形成されることが分かり、結合実験で Tim4 の芳香族アミノ酸クラスターが CNT 認識部位であることを明らかにしました。

CRISPR/Cas9 システムを用いて Tim4 遺伝子を欠損させたり、あるいは抗 Tim4 モノクローナル抗体で Tim4 タンパク質を阻害させたりすると、マクロファージによる MWCNTs の取り込み量が抑えられました。これに伴って、それらマクロファージからの炎症性サイトカイン IL-1 β 分泌が抑制され、最終的に中皮腫様病態も軽減されました。これらの結果は、マクロファージは Tim4 を介して MWCNTs を認識していることを示唆します。一方で、マクロファージによるアスベストの認識には Tim4 は関与しないことも分かりました。

本研究は、世界で初めて CNT 受容体を同定したものです。Tim4 は 2007 年に大阪大学の長田重一教授の研究グループにより発見されたホスファチジルセリン(PS) 受容体ですが、今回の実験で Tim4 の PS 認識部位と CNT 認識部位とは異なることが明らかになりました。本研究で見いだした CNT 受容体が PS 受容体、つまりアポトーシス細胞を認識する受容体と同一であったことから、免疫システムが次世代ナノ材料を病原体として見誤って過剰に応答している可能性が考えられます。

本研究成果は、今後 CNTs 曝露による肺疾患において Tim4 経路を阻害する治療の開発、および Tim4 に結合しない安全な CNTs の設計・開発につながることを期待されます。

【論文情報】

タイトル : Tim4 Recognizes Carbon Nanotubes and Mediates Phagocytosis Leading to Granuloma Formation

雑誌 : Cell Reports

DOI: doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108734

日本語発表資料

<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20210210/pdf/20210210.pdf>