

ナノマテリアルに起因する 新たなDNA損傷メカニズム

くらし工学研究グループ・田部井 陽介、堀江 祐範

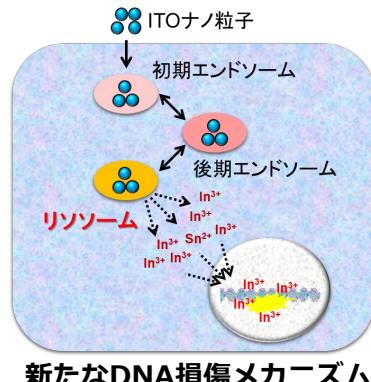
研究のねらい

- インジウムスズ酸化物（ITO）は透明導電膜のターゲット材として広く利用されているものの、ITOに起因する肺障害の発症が報告されて以来、その安全性が懸念されている。
- 作業環境中ではナノレベルの ITO粒子が検出されるにもかかわらず、ITOナノ粒子の毒性発現メカニズムに関しては解析・報告がされていなかった。
- ITOナノ粒子による毒性発現メカニズムを明らかにするとともに、ナノマテリアルによって引き起こされる新たなDNA損傷メカニズムを見出した

新規技術の概要と特長

DNA損傷は、細胞死や突然変異、ひいては癌化、老化の原因となる。金属ナノ粒子暴露に起因するDNA損傷は、ナノ粒子とDNA分子の相互作用によって引き起こされる直接的DNA損傷と、ナノ粒子暴露によって生じた活性酸素種（ROS）によって引き起こされる間接的DNA損傷に大別される。本研究で用いたITOナノ粒子は、ラットでの発がん性が報告されているものの、これまでDNA損傷メカニズムに関する知見は非常に不足していた。そこで、ITOナノ粒子によるDNA損傷メカニズムを明らかにすべく、解析を行った。

透過型電子顕微鏡観察の結果、ITOナノ粒子は細胞内に取り込まれ、リソソームに局在していた。ところが、核内に移行したITOナノ粒子が観察されなかったことから、DNA分子とITOナノ粒子の直接的な相互作用は生じていないものと推察される。ITOナノ粒子処理細胞では、ROS産生は促進されていたものの、N-アセチルシステイン処理を行っても、DNA損傷は軽減されなかったことから、ROSによるDNA損傷の関与も小さいことが示唆された。興味深いことに、リソソームの酸性化を抑制したところ、細胞内でのITOナノ粒子の溶解が抑えられると同時に、DNA損傷も抑制されることが見出された。また、核内のインジウムイオンの定量を行ったところ、核内に蓄積したインジウム量とDNA損傷レベルに高い相関性が認められた。以上の結果、ITOナノ粒子によるDNA損傷は、リソソーム内でのITOナノ粒子の溶解とインジウムイオンの核内蓄積によって引き起こされることが明らかとなった。



新たなDNA損傷メカニズム

細胞内に取り込まれたITOナノ粒子はリソソーム内で溶解し、インジウムイオンが放出される。核内に移行したインジウムイオンはDNAを切断する。

期待される連携・応用分野

- ナノマテリアルの開発事業者などの自主安全管理の支援
- 安心、安全なナノマテリアル関連素材の開発促進

関連特許および文献

- Tabei et al., Metallomics, 7 (5), 816-827 (2015)
- Tabei et al., J. Biochem., 159 (2), 225-237 (2016)
- Tabei et al., Food Chem. Toxicol., 118, 264-271 (2018)