

アスコルビン酸による ZnO ナノ粒子の細胞毒性に対する防御的効果

SATテクノロジー・ショーケース2015

■ はじめに

ZnO ナノ粒子 (ZnO NPs) は、肺の急性の酸化ストレスや炎症を誘導する。更に、ZnO NPs から溶け出した Zn^{2+} が細胞内 ROS 生成に関与していることも分かっている。このことから ZnO NPs による主な毒性要因として、ZnO NPs から溶け出した Zn^{2+} と酸化ストレスが挙げられる¹⁾。一方で ZnO NPs による毒性影響の予防・防御に関する研究報告はない。我々は、Zn のキレート作用と、抗酸化作用の 2 つの効果を持つアスコルビン酸 (AA) を用いて、ZnO NPs による急性毒性に対する防御効果を確認した。その結果、AA 水溶液の事後給水によって ZnO NPs の気管内注入が誘導するラット肺の酸化ストレスや炎症を抑制できた²⁾。これらの背景から、我々は ZnO NPs が誘導する毒性に対する AA の防御的効果のメカニズムについてヒト肺上皮細胞 (A549) を用いた実験により解明し、作業環境におけるナノ粒子の曝露による健康被害の軽減を目指した。

■ 研究内容

《1. ZnO NPs が誘導する細胞毒性に対する AA の効果の確認》

ZnO NPs を培地中に分散し、ZnO NPs 粒子濃度 0.1 mg/ml, AA 濃度 5mM の分散液を作製した。A549 細胞に分散液を 6 時間曝露した後、酸化ストレス、炎症関連マーカー等を測定した。その結果 AA を同時処理することによって、ZnO NPs が誘導する

・細胞内 ROS 生成レベル上昇 ・酸化ストレスマーカーの発現上昇 ・炎症関連マーカーの発現上昇

が抑制されることを確認した。

《2. AA による防御的効果メカニズムの解明》

上記の結果から AA には、ZnO NPs が誘導する細胞毒性を防御する効果があることが分かった。この防御的効果のメカニズムとして、1) Zn^{2+} のキレート、2) ROS の消去の 2 つが考えられる。

このメカニズムを解明するために、金属結合タンパク (MT-2) の発現を確認したところ、ZnO NPs の曝露によって誘導される発現上昇が、AA の処理によって抑制される

ことが分かった。しかし同時に、細胞内の Zn^{2+} 局在が AA の処理によって増加することも分かった (図 1)。

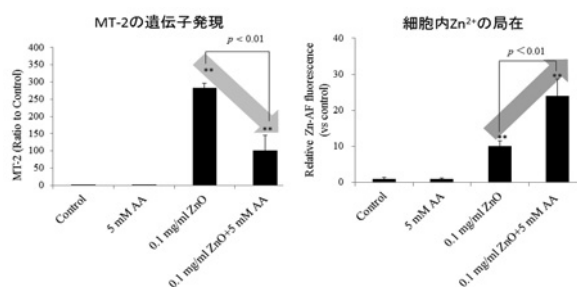


図1 左) 金属結合タンパクMT-2の発現、右) 細胞内 Zn^{2+} の局在

これらの結果から、次に Zn^{2+} と AA の反応性を調べた。その結果 Zn^{2+} と AA の反応性が確認されたことから (図 2)、AA による ZnO NPs が誘導する細胞毒性に対する防御的メカニズムを以下のように考察した。AA は細胞内外で溶出した Zn^{2+} と結合し、細胞外の結合体も AA の膜受容体を經由して取り込まれるため細胞内の Zn^{2+} 量は増加する。しかしながら、AA-Zn の結合体は安定しているため Zn^{2+} による細胞毒性影響が抑えられると考えられる。

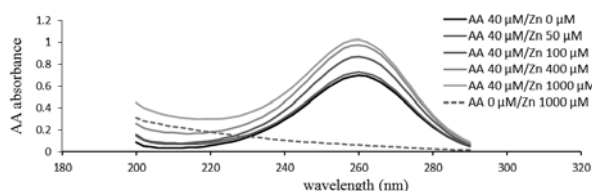


図2 Zn濃度によるAAの反応吸収曲線の変化

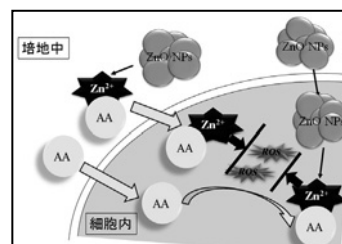


図3 AAによるZn NPsの細胞毒性に対する防御メカニズム

■ 関連情報

- 1) Fukui H, et al. *Chem Biol Interact.* 198: 29-37 (2012)
- 2) Fukui H, et al. *J Occup Health.* Submitted

■キーワード: (1) ナノ粒子
(2) 金属毒性
(3) 酸化ストレス

代表発表者 **福井 浩子 (ふくい ひろこ)**
 所属 **岐阜大学大学院 連合農学研究科
 生物機能制御学講座**
 問合せ先 **〒305-8569 茨城県つくば市小野川16-1
 TEL: 029-861-3381 FAX: 029-861-8415
 hiroko-fukui@aist.go.jp**