

組織的な若手研究者海外派遣事業 報告書

筑波大学医学医療系 環境医学分野
助教 新開泰弘

<出張先>

UCLA (University of California, Los Angeles), USA

<出張期間>

2012 年 8 月 1 日～2012 年 10 月 1 日 (62 日間)

<出張目的>

UCLA の分子薬理学研究室において、Dr. Arthur Cho 教授の下、大気汚染物質に対する生体応答システムの研究を行うため

<研究内容>

我々はこれまで、環境中にユビキタスに存在する化学物質に対する生体の防御応答機構について研究を行ってきた。特に、大気中を汚染している化学物質として 1,2-ナフトキノンや 1,4-ナフトキノンを同定し、これらの化学物質に対して生体が Keap1-Nrf2 システム等の活性化を介して防御・応答することを明らかにしている。しかし、実際に大気中を汚染しているサンプル中には多種多様な物質が含まれていることが分かっており、大気汚染物質に対する生体応答系の総合的な理解も重要である。

ロサンゼルスはカリフォルニア州最大、全米では第 2 の大都市である。広域に分散したコミュニティ間を移動する手段として、ロサンゼルスにはフリーウェイをはじめとする非常に効率的な道路網が整備されている。しかし、人口の増加やそれに伴う自動車数の急激な増加は大気汚染問題を深刻化しており、その生体影響が懸念されている。この原因としては、晴れの日が多い事、“Los Angeles Basin” と呼ばれるように周囲を山地で遮られており空気の入れ替わりが少ない地形であることが挙げられる。大気汚染物質を介した循環器等の健康障害には、炎症反応の惹起が関与しているとされているが、その詳細なメカニズムは明らかとなっていない。また、大気中汚染物質は大きく粒子状成分と揮発性成分の 2 種類に大別されるが、それぞれの生体影響および生体応答の差異は未解明の課題である。我々はこれまで、UCLA の分子薬理学研究室 Dr. Arthur Cho 教授との共同研究により、大気中汚染物質を粒子状成分と揮発性成分に分別して採取できるシステムを構築することに成功した。更に、南カリフォルニア地区リバーサイドで採取した大気中揮発性成分中において親電子物質の存在を明らかにし、生体が親電子応答経路である Keap1/Nrf2 システムの活性化を介して、抗炎症に働くヘムオキシゲナーゼ-1 の誘導を引き起こすことを明らかにした。

以上の経緯を踏まえ、私は以下の 3 つの目的で本海外派遣事業に参加した。1) 大気中サンプルの粒子状成分と揮発性成分に対する生体応答反応についての実験をサポートすること、2) 大気中揮発成分による生体防御遺伝子群の発現変動解析の結果（既得しているもの）を元に Cho 教授とディスカッションを行いつつ、共同で論文を執筆す

ること、3) 今後の共同研究の方針・内容について、Cho 教授のグループと、同じく海外共同研究者である UC Riverside 工学部の David Cocker 教授のグループとの綿密な打ち合わせを行うこと、である。

滞在期間は 2 ヶ月間と短かったが、テクニシャンの Debra に培養細胞を用いた様々な解析手法を教えることができた。細胞毒性試験である MTT 法、細胞内の活性酸素種の産生を測定するための DCF 蛍光法、ARE や $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ の転写活性化レベルを測定する Luciferase アッセイ等である。これらの手法を用いて、大気中の粒子状成分および揮発性成分に対する生体の炎症応答および親電子応答とそれぞれの差異を明らかにすることが期待できる。また、滞在中に大気中揮発成分による遺伝子変動の網羅的な解析結果に関する論文を Cho 教授と共同執筆することができ、この論文は当該分野の学術雑誌である *Environmental Toxicology* に現在投稿中である。更に、2012 年 9 月 20 日、UC Riverside の環境科学技術センターにおいて合同打ち合わせ会議を開催し(写真 1)、今後の共同研究に関して、Cho 教授のグループには主に大気中サンプルの成分分析および論文作成に関するサポート、UC Riverside 工学部の David Cocker 教授および研究助手 George Karavalakis 博士のグループには主に大気中サンプル(粒子状成分と揮発性成分)の分別採取をサポートして頂けることが決定した。我々は炎症応答を引き起こす主役は粒子状成分であり、揮発性成分は親電子応答を介して抗炎症に働いていることを予想している。現在、大気汚染物質による健康影響が危惧されているが、その中のどのような成分が炎症応答に働き、どのような成分が抗炎症に働く可能性があるのかを理解することにより、大気汚染物質の安全性を評価する上で考慮すべき重要な因子を特定できると期待している。



写真1. 研究打ち合わせ集合写真(2012年9月20日撮影)

<留学で得たもの・感じたこと>

短い滞在であったが得たものは非常に大きく、研鑽を積むことができた。まず、UCLA にて研究を実施する前にラボの安全管理等の初心者講習会に参加したが、日本とは異なった非常にしっかりとしたシステムが構築されていると感じた。とても基本的ではあるが、見落としがちな安全管理に関する講義が充実しており、講義の終了時に毎回実施される小テストにパスしないと研究が開始できないようになっている。そして、実際に研究を行うにあたっては、生きた英語に触れながらディスカッションを行うことができ、論理性や合理性に基づく論文構築の手法について直接 Cho 教授から指導を受けることができた。更にプレゼンの組み立て方に関しても、どのような事に注意を払って準備する必要があるかなどをラボのメンバーと話し合い、学ぶことができた。勿論、今後の共同研究に繋がる人脈が形成できたことは言うまでもなく大きな財産であり、このような貴重な機会を与えて頂いたことに非常に感謝している。