

様式 F - 7 - 1

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実施状況報告書（研究実施状況報告書）（令和元年度）

所属研究機関名称	奈良先端科学技術大学院大学		機関番号	14603
研究 代表者	部局	バイオサイエンス領域		
	職	助教		
	氏名	印東 厚		

1. 研究種目名 基盤研究(C)(一般)

2. 課題番号 19K07507

3. 研究課題名 オルガネラ損傷により誘導される細胞応答の分子機序解明

4. 補助事業期間 令和元年度～令和3年度

## 5. 研究実績の概要

本研究では環境中の汚染物質や自己代謝物の蓄積などにより引き起こされる細胞の損傷を起因とする疾患の発症機序解明を目的とする。平成31年度（令和元年度）の研究において、環境汚染物質による胎児の正常発生への影響を解析した。母体が水銀化物を過剰に摂取することによって発症リスクがあがる二脊椎症モデルにおいて、ヒトiPS細胞から3次元的な構造を作成する技法を応用した。通常の培養条件下では体幹伸長を模した細胞塊の伸長を試験管内で再現できるが、子宮通過性の毒性物質を培地に添加したところこの伸長が有意に阻害されることを見出した。さらに水銀化物による遺伝子発現の影響を解析し、胎児の体幹伸長に関わるWNTシグナルの阻害が起こることを明らかにした。また、このiPS細胞の3次元培養による体幹伸長モデルはその他の毒性物質でも同様に伸長が阻害される結果が得られた。詳細な分子機序の解明については更なる解析を必要とするが、本研究で確立した環境汚染物質によるリスクアセスメントの解析手法を国際学術論文誌に第二著者として投稿し、掲載された (Ninomiya H et al, Chemosphere, 2020)。また、環境汚染物質による皮膚がんへの影響の解析として、重金属暴露による上皮由来細胞の解析を行い、その分子機序の一端を解明し、現在論文を投稿準備中である。さらにドライスキンの原因遺伝子としてAbca1のノックアウトマウスの解析を行い、共著者として掲載された (Deng Y et al, Eur J Dermatol., 2019)。

## 6. キーワード

環境因子 プロテオミクス解析 幹細胞 細胞応答 分化誘導 器官発生

## 7. 現在までの進捗状況

区分 (2) おおむね順調に進展している。

## 理由

本研究は環境汚染物質など環境因子によって引き起される細胞毒性の詳細な分子機序、及びそれを起因とする疾患発症機序の解明を目指して取り組んでいる。平成31年度（令和元年度）における研究の進捗状況は申請通り細胞レベル、生体レベルにおける影響を解析した。特にiPS細胞を用いて環境因子による正常な発生の阻害を試験管内で再現することに成功し、影響を受ける遺伝子群を同定した。また、原因遺伝子のノックアウトマウスの解析を実施した。予定していた解析を実施し、その成果が国際学術誌に掲載されたことから進捗状況はおおむね順調に進展していると判断する。

## 8. 今後の研究の推進方策

本研究の1年目の業績として、iPS細胞を用いた体幹伸長モデルにおいて環境汚染物質による発生異常を再現することに成功した。2年目も本研究の申請時の予定通りに研究を推進し、特に細胞内小器官の損傷やそれによる疾患発症機序の解明につながる分子機構の解析を進める。ターゲットとする疾患モデルとして、1年目に引き続きiPS細胞を含む幹細胞を利用した器官・組織の3次元構造の再現とその破綻モデルを確立し、環境因子や病原体成分による疾患発症機序について解析を推進していく。

## 9. 次年度使用が生じた理由と使用計画

本研究で実施した解析に際して、使用した機器利用費、消耗品等を所属研究所内の質量分析器を使用することで安価に使用することが可能であった。このため、測定実験試薬、質量分析実験試薬の分に余剰が生じた。

一方で、2年目に計画していた解析などを予定を早めて開始しており、その展開として進めていく遺伝子変異実験やノックアウトマウスの解析にかかる費用に充足させる。

## 10. 研究発表（令和元年度の研究成果）

[雑誌論文] 計3件 (うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件)

1. 著者名 Ninomiya Hiromasa, Intoh Atsushi, Ishimine Hisako, Onuma Yasuko, Ito Yuzuru, Michiue Tatsuo, Tazaki Akira, Kato Masashi	4. 卷 250
2. 論文標題 Application of a human mesoderm tissue elongation system in vitro derived from human induced pluripotent stem cells to risk assessment for teratogenic chemicals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemosphere	6. 最初と最後の頁 126124
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemosphere.2020.126124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Deng Yuqi, Ohgami Nobutaka, Iida Machiko, Tazaki Akira, Intoh Atsushi, Kondo-Ida Lisa, Lu Rui, Tsuzuki Toyonori, Yokoyama Shinji, Kato Masashi	4. 卷 29
2. 論文標題 Histological analysis of the skin of Abca1-deleted mice: A potential model for dry skin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 549 ~ 551
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3621	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1.著者名 Chen Wei、Hashimoto Kazunori、Omata Yasuhiro、Ohgami Nobutaka、Tazaki Akira、Deng Yuqi、Kondo-Ida Lisa、Intoh Atsushi、Kato Masashi	4.巻 24
2.論文標題 Adsorption of molybdenum by melanin	5.発行年 2019年
3.雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6.最初と最後の頁 PMC6525471
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-019-0791-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

## 1 1. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件(うち出願0件/うち取得0件)

## 1 2. 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

## 1 3. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

-

## 1 4. 備考

-