

論文審査の結果の要旨

外来性繊維状異物のマウスにおける胎仔毒性

Fetal Toxicity of Exogenous Fibrous Materials in Mice

論文提出者 藤谷 知子 (Fujitani, Tomoko)

ナノ物質は、医薬品、化粧品、家電、電気電子製品などの領域で、新素材としてその応用が期待されている。一方、その利用促進の為には、入念な安全性試験が必要である。代表的なナノ物質である多層カーボンナノチューブ (MWCNT) については、マウスおよびラットにおける中皮腫発生の報告がある。しかし、母体の曝露による胎仔への影響に関しては知られていない。そこで申請者は、MWCNT およびその類似物質であるアスベストについて、1) MWCNT の胎仔への影響、2) アスベストの胎仔への影響、3) サイズの異なる 6 種の MWCNT の胎仔毒性の比較を、マウスを用いて検討した。

まず、MWCNT の胎仔への影響を腹腔内投与で検討した結果、全投与群 (2-5mg/kg 体重) で母体の脾臓重量が用量依存的に増加し、2-4mg/kg 体重群で好中球数および好酸球数が増加した。4-5mg/kg 体重群では早期死胚の発現率が増加し、2-4mg/kg 体重群の雄雌の生存胎仔重量が低下し、全投与群で、生存胎仔中の外表奇形発現頻度と骨格奇形発現頻度が増加した。

また、気管内投与でも、5mg/kg 体重群で母体脾臓重量の有意な増加と白血球数の有意な増加、および雌雄の生存胎仔重量の低下が見られ、4-5mg/kg 体重群で生存胎仔中の外表奇形発現頻度と骨格奇形発現頻度が有意に増加した。MWCNT の腹腔内投与と気管内投与の結果、死胚や奇形の発現が見られた投与群で等しく母体の炎症性反応が見られ、胎仔毒性と母体の炎症性反応との関連が示唆された。一方、MWCNT と同様にナノサイズ直径の繊維性異物であるアスベストは、腹腔内投与直後にマクロファージによる貪食が促されるとの報告があり、ヒトおよび実験動物で胎盤通過と胎児(仔)への移行が実証されている。本研究でも、腹腔内に投与した MWCNT が胸腔内縦隔リンパ節に移行しているのが観察されており、貪食された MWCNT が、リンパあるいは血流に乗り移動していることが推測された。MWCNT による培養細胞の染色体異常や単層カーボンナノチューブによる異数倍数体の発現などの報告からは、MWCNT が直接胎仔の細胞分裂に干渉した可能性も考えられる。

次に、アスベストの胎仔への影響をクロシドライト、クリソタイルおよびアモサイトを用いて検討した。その結果、クロシドライトおよびアモサイトで母体の脾臓重量と好中球数の有意な増加が見られ、クリソタイルとアモサイトで早期死胚を有する母体頻度が増加し、アモサイトによる外表奇形発現頻度増加と 3 種全てでの骨格奇形発現頻度増加が見られた。観察された胎仔毒性の作用機序は MWCNT と類似していると考えられた。

最後に、サイズの異なる 6 種の MWCNT の胎仔毒性の比較を行った結果、2 μ m を超え数十 μ m 未満の長さの MWCNT で胎仔毒性があるという興味深いサイズ依存性が示された。また、胎仔毒性が見られた群で母体脾臓重量増加や好中球数の上昇に加えて、IL-6 および MCP-1 の血中濃度上昇も観察された。これらの結果から、サイズに依存した母体炎症性反応による胎

仔毒性の可能性が示唆された。

繊維状外来異物である MWCNT とアスベストはマウスにおいて胎仔毒性（死胚・奇形）を示し、その作用は、母体における炎症作用と関連することが示唆された。また、被検物質の母体内での移動が視認され、胎盤通過・胎仔への移行後の細胞分裂阻害作用による胎仔毒性発現機序も考えられた。

本研究は、繊維状新素材を適切な安全管理のもとで製造・実用化するに向けて、胎仔毒性に着目した情報を初めて提供するものである。従って、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいものと認めた。

平成 28 年 8 月 30 日

主査 明治薬科大学 教授

池田 玲子 印

副査 明治薬科大学 教授

石井 一行 印

副査 明治薬科大学 教授

小笠原 裕樹 印