



Title	安全性評価マーカーの探索研究に立脚したナノ粒子のハザード発現機序の解明に関する研究
Author(s)	東阪, 和馬
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/56183
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名 (東 阪 和 馬)

論文題名

安全性評価マーカーの探索研究に立脚したナノ粒子のハザード発現機序の解明に関する研究

論文内容の要旨

近年、ナノテクノロジーの発展に伴い、少なくとも1次元の大きさが100 nm以下に制御されたナノマテリアル (NM) の開発研究が進展している。NMは、粒子径の微小化に伴い比表面積が増大した結果、従来素材と比較し、熱伝導性や化学反応性の向上といった有用機能を発揮することから、様々な分野で既に応用されており、今後もその使用拡大と有効活用が期待されている素材の一つである。しかしながら、NMの開発研究におけるボトルネックは、NM特有の有用機能が、逆に、二面性を呈してしまい、我々の意図しない生体影響を誘発する可能性が指摘されていることである。従って、安全かつ有用なNMの開発・使用に向けては、NMのリスク解析に資する、科学的根拠に基づいた安全性情報を幅広く収集することが必要不可欠である。一方で、NMの安全性評価研究に関して、現状では、一部のハザード研究に偏っており、生殖発生毒性や免疫毒性、神経毒性といった特殊毒性に関する情報や、曝露実態情報 (所謂、ADMET情報) の集積、およびこれらを活用したリスク解析・評価が急務となっている。また、何よりも、安全なNMの開発を支援し、その安全性を評価、担保できる方法の開発が、ヒトの健康確保とヒトの生活の質的向上を同時に達成できる最重要課題となっている。従って、NMのリスク解析に資するADMET情報の収集のみならず、NM曝露により誘発されるハザードの発現機序の解明、さらには、NMの曝露により誘導されるハザードを動物実験の段階で事前に予測・評価し得るシステムの確立が求められている。即ち、NM投与により誘発されるハザードに対して、これら科学的知見を集積することが、NMの安全性を理解することにつながるものと期待される。さらには、各種ハザードに対する予防法・解毒法の開発、および安全性を担保されたNMの開発に貢献できることから、国内外を問わず、緊急性と社会的ニーズの高い取組みと位置付けられている。

このような背景のもと、これまでに筆者らは、非晶質ナノシリカを対象とした安全性評価を推進しており、過剰量を投与した場合のハザード同定であるものの、粒子径70 nmの非晶質ナノシリカ (nSP70) の物性によっては、急性毒性、肝障害、血液凝固障害といった様々なハザードを引き起こすことを見出してきた。さらに、我々は老若男女を問わず、NMに意図的・非意図的に曝露されている現状を鑑み、社会的関心の非常に高い問題でもある、妊婦・胎児・乳幼児といった脆弱な個体を対象とした安全性評価にも取り組んできた。その結果、nSP70が、胎盤・胎仔にまで移行し得ることや、胎仔発育不全をはじめとする生殖毒性を誘発する可能性を見出してきた。一方で、nSP70曝露により誘発される生殖毒性の発現機序については殆ど明らかとされていないのが現状である。そこで本博士論文では、nSP70曝露による生殖毒性に焦点を当て、その発現機序の一端を明らかとすることを目的に、生体防御機構に重要な好中球の役割との関連解析を図った。また、安全なNMの粒子設計に資する基盤情報の集積を目的に、各種物性 (粒子径、表面性状など) の異なる非晶質シリカ投与後の、生体における好中球の変動、および好中球が果たす役割について、基礎情報の収集を試みた。その結果、①nSP70曝露による母体への影響、特に、妊娠維持の破綻に対し、好中球が、nSP70曝露による胎盤傷害を抑制することで、保護的に働く可能性、および、②nSP70曝露が、血中G-CSF量の増加を介した好中球数の増加を引き起こし、好中球の活性化を誘導することを明らかとした。本知見は、NM投与後の好中球の変動が、NM投与により誘発される生殖毒性の発現やそれら生体影響に対する防御的な働きに少なからず寄与していることを示すものである。従って今後、NM投与後の生体における、好中球が果たす正負の役割について精査していくことで、NMのADMET情報の理解につながり、安全性に優れたNMを開発していくうえで必要不可欠な情報になり得ると考えられる。また、これら一連のメカニズム解析を通じて、ハザード発現の原因となり得る分子 (作用点) を見出すことができれば、表面性状の適切な制御といった方法 (ハザードに対する予防法) 等で、それら分子の発現に影響をおよぼさないようなNMを設計 (ハザードに対する解毒法の確立) し、負の生体影響の発現の低減につながることを期待される。

さらに、本博士論文において筆者は、NMの安全性を開発段階において、早期に予測・診断し得る安全性評価マーカーの探索、同定を試みた。安全性評価マーカーの探索を進めることは、①NMの開発期間の削減に加え、その安全性を高度に確保することや、②NM曝露による生体影響の発現機序に関与する分子を同定することにつながり、安全性情報の

集積や、安全なNMの開発・使用に貢献できるものと期待される。本検討の結果、③急性期蛋白質が、非晶質ナノシリカ曝露により誘発される負の生体影響を予測する安全性評価マーカーになり得ることを先駆けて見出すと共に、④トキシプロテオミクスを活用した、NMの安全性評価マーカーの探索研究が、NMの有効性・安全性を事前に評価する予測システムの確立に貢献できることを提示した。これら、トキシプロテオミクスによる安全性評価マーカーの探索研究は、見出された種々の発現変動蛋白質と、ナノ安全科学研究を通じて得られた情報との関連解析を進めることで、ハザード発現機序の解明に資する更なる情報収集に寄与できる可能性をも有する。即ち、NM投与による様々な生体影響（遺伝毒性・免疫毒性・生殖発生毒性等）に対し、それらを特異的に反映し得る複数種の指標を探索・同定することで、同定された分子（作用点）の発現変動を指標とした、NMの毒性/安全性の予測、さらには解毒法の確立につながるものと確信している。これら取組みから得られた情報を集積・有効活用することで、開発段階におけるNMの安全性を特異的に、かつ網羅的にスクリーニングするシステムの確立につながり、安全なNMの創製に貢献できればと願っている。

このように、NM曝露により誘発されるハザードに対して、その発現機序の解明に向けた科学的知見を収集すること、および、安全性評価マーカーの探索研究を通じて、ハザード発現に対する関連分子の同定につなげることが、NMの安全性を理解することに直結し、ひいては、各種ハザードに対する予防法・解毒法の開発に貢献できることが期待される。本研究成果の発信が、NMの継続的な利用および社会受容を図るための、安全かつ有効に持続利用可能なナノテクノロジーの実現、さらには、ヒトの健康が確保された安全・安心で豊かな社会の実現につながることを期待している。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (東 阪 和 馬)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 堤 康央
	副 査 教授 土井 健史
	副 査 教授 宇野 公之
論文審査の結果の要旨	
<p>本博士論文では、Nano-Safety Science：ナノ安全科学の推進によるナノ毒性のリスク解析や、将来的なNano-Safety Design：ナノ最適デザインによるナノ有効活用を目標に、ナノマテリアルのハザード発現メカニズムを追究すると共に、その安全性を評価できるバイオマーカーの探索を試み、以下の有用な知見を得た。</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 非晶質ナノシリカが、血中のG-CSF量を高め、その結果、好中球が増加・活性化することを先駆けて認めた。 2. この非晶質ナノシリカによる好中球の増加・活性化は、NETs形成を誘導していることを初めて示した。 3. 非晶質ナノシリカは、胎盤障害を誘導するものの、逆に、非晶質ナノシリカによる好中球の増加は、これを抑制し、妊娠合併症の惹起を抑制していること、即ち、二面性を呈していることを先駆けて認めた。 4. 非晶質ナノシリカ曝露により、負の生体応答と関連し、急性期蛋白質が誘導されること、これらが安全性評価マーカーになり得ることを先駆けて提示した。 	
<p>今後、本研究成果は、ナノ毒性のメカニズム解明や種々オミクス技術の活用も相俟って、安全で有用なナノマテリアルの開発・実用化、ひいては、医療への展開が期待されるものであり、Sustainable Nanotechnology：安全かつ有効に持続利用可能なナノテクノロジーの進展に貢献するものである。</p>	
<p>以上より、人の健康環境を科学する薬学領域において、興味深い知見であり、博士(薬学)の学位を授与するにふさわしいものと考えられる。</p>	