

Title	Oral intake of silica nanoparticles exacerbates intestinal inflammation
Author(s)	小川, 恭生
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/87870">https://hdl.handle.net/11094/87870</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	小川 恭生
論文題名 Title	Oral intake of silica nanoparticles exacerbates intestinal inflammation (シリカナノ粒子の経口摂取は腸管炎症を悪化させる)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>ナノ粒子は材質によらず径100 nm以下の粒子をいう。今日では食品や化粧品、薬剤など様々な領域でナノ粒子が用いられてきており、食品においても保湿剤や安定剤、着色料、保存料として多彩な食品に添加されている。食品添加物としてナノ粒子の使用量は年々増加してきているが一方でその危険性についても指摘されてきている。</p> <p>最も多くまた最も古くから用いられているナノ粒子の一つである、二酸化チタン (TiO<sub>2</sub>) は、以前より吸入や食品としての摂取で発がん性が指摘されており一部制限はあるものの食品添加物として未だ使用されている。RuizらによりTiO<sub>2</sub>がNLRP3を介して炎症性腸疾患 (IBD) モデルの一つであるデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘導性腸炎を増悪させることが報告され (Gut 2017)、その危険性について徐々に報告されつつあるが研究はまだ不十分である。</p> <p>ナノシリカは二酸化ケイ素 (SiO<sub>2</sub>) のナノ粒子であり同様に汎用されるナノ粒子の一つで、こちらも食品添加物としてよく用いられている。こちらに関してはTiO<sub>2</sub>よりさらに研究が進んでおらず、その危険性についてはなお不透明である。今回我々はナノシリカについてもその危険性がないか検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>8週令のC57BL/6J miceを用いてControl群とナノシリカ投与群に分けてDSSを5日間飲水投与し、その後の体重減少、便の性状、血便の有無を評価し、投与後10日で安楽死させ、大腸組織の炎症細胞浸潤、潰瘍、粘膜の性状などを評価した。30 nmのナノシリカ投与群では明らかな体重減少や便の性状の悪化、大腸の組織学的な炎症の増悪は認められなかったが、10 nmのナノシリカ投与群ではControl群に比べ、明らかな体重減少や便の性状の悪化、大腸の組織学的な炎症の増悪を認め、DSS誘導性腸炎の増悪を認めた。この結果から、小サイズのナノシリカ経口投与により、大腸炎が増悪することが示唆された。</p> <p>次にどのような機序でナノシリカ経口投与が大腸炎を悪化させるかを検討した。Ruizらは、TiO<sub>2</sub>経口投与が腸管マクロファージのNLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) インフラマソーム活性化を介してDSS誘導性腸炎を悪化させることを報告しており、ナノシリカについてもインフラマソームを活性化することが報告されていることから、ナノシリカ投与の場合もTiO<sub>2</sub>投与と同様のメカニズムが考えられた。</p> <p>Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) を欠損させたASC欠損マウスでは上記インフラマソームの活性化が起こらなくなる。そこでこのASC欠損マウスを用いて同プロトコールでDSS誘導性腸炎を評価したところ、10 nmナノシリカによるDSS誘導性腸炎の悪化は認められず、10 nmナノシリカによるDSS誘導性腸炎の増悪はインフラマソーム依存性であることが示唆された。</p> <p>インフラマソームは腸管内においては、マクロファージもしくは上皮細胞に主に発現している。今回の結果に対しどちらのインフラマソームがDSS誘導性腸炎の増悪に寄与しているか評価するために、骨髄キメラマウスを用いて評価した。ASC欠損マウスから野生型マウスに骨髄移植したマウスでは野生型マウスから野生型マウスに移植されたマウスに比べ、DSS誘導性腸炎は緩和された。既報でもマクロファージのインフラマソームは炎症を惹起させるが、上皮細胞のインフラマソームはむしろ保護的で炎症抑制の傾向があるとされており、マクロファージのインフラマソーム活性化が今回の10 nmナノシリカのDSS誘導性腸炎の増悪に寄与していることが示唆された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>本研究により、小サイズのナノシリカ経口投与は、腸管マクロファージのインフラマソーム活性化を介して、腸管炎症を悪化させることが、動物実験により示された。この結果から、炎症性腸疾患のような腸管炎症を来す疾患のある患者にとって、食品添加物中のナノシリカは炎症を増悪させる危険性があると考えられる。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 小川 恭生	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 竹田 潔
	副 査 大阪大学教授 山崎 晶
	副 査 大阪大学教授 茂呂 和世
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>ナノ粒子は構成素材によらず直径が100 nm以下の粒子をいい、食品添加物として様々な加工食品に用いられている。二酸化ケイ素 (SiO<sub>2</sub>、シリカ) ナノ粒子は食品添加物として広く使用されているが、腸の恒常性に及ぼすSiO<sub>2</sub>ナノ粒子の経口摂取の影響は未だ明らかでなかった。</p> <p>発表者は10 nmのSiO<sub>2</sub>ナノ粒子 (nSP10) の経口投与がデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性大腸炎を悪化させるが、30 nmのSiO<sub>2</sub>ナノ粒子 (nSP30) の経口投与は悪化させないことを示した。nSP10によるDSS誘導性腸炎の悪化は、ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) を欠損したマウスでは認められず、ASCインフラマソーム依存的事であることを証明した。また骨髄キメラマウスを用いて免疫細胞のASCがDSS誘導性腸炎の悪化に寄与していることを明らかにした。</p> <p>以上から発表者はより小さな粒子径のSiO<sub>2</sub>ナノ粒子の経口摂取が、ASCインフラマソームの活性化を通じて腸管の炎症を悪化させる可能性があることを示し、いまだ難治である炎症性腸疾患の病態解明に寄与するものが大きいと考えられる。</p> <p>よって本論文を、博士論文として価値のあるものとして認める。</p>	