

別紙1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号
------	-------	---

氏名 常 杰

論文題目

Copper Oxide Nanoparticles Reduce Vasculogenesis in Transgenic Zebrafish Through Down-Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Induction of Apoptosis

(酸化銅ナノ粒子はトランスジェニックゼブラフィッシュにおける血管新生を血管内皮細胞増殖因子の発現低下およびアポトーシスの誘導を介して抑制する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主査委員 豊岡伸哉

名古屋大学教授

委員 宝原豊明

名古屋大学教授

委員 松尾清一

名古屋大学教授

指導教授

加藤昌志

別紙 1 - 2

## 論文審査の結果の要旨

ナノレベルの粒子は表面積が大きいため、粒子そのものの表面性状が毒性と関連し、活性酸素の産生、酸化ストレスや炎症反応を惹起すると指摘されている。また、妊娠マウスへのナノ酸化チタン粒子、カーボンブラック曝露による胎児脳発達、胎児脳傍血管マクロファージへの障害、アストロサイトの活性化が報告されている。しかし、血管発達や血管新生に対する工業ナノマテリアルの影響は十分に調べられていない。本研究は、ゼブラフィッシュおよび正常ヒト臍帯内皮細胞を使って、in vivo および in vitro で酸化金属ナノ粒子曝露による血管新生の影響および細胞毒性を検討した。

本研究では、酸化銅ナノ粒子の曝露によりゼブラフィッシュの腹部血管数が有意に減少し、さらに正常ヒト臍帯内皮細胞で細胞生存率の減少やアポトーシスの促進が認められた。また、酸化銅ナノ粒子曝露によるゼブラフィッシュの血管内皮細胞増殖因子の発現低下が示された。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 酸化銅ナノ粒子の曝露は、ゼブラフィッシュにおける血管新生を抑制すること。
2. 酸化銅ナノ粒子曝露は正常ヒト臍帯内皮細胞のアポトーシスを引き起こすこと。
3. ゼブラフィッシュ血管新生に関連している遺伝子 VEGF および VEGFR-1 の発現を解析した結果、両遺伝子の発現量が有意に低下していた。

本研究は in vivo と in vitro での評価を通して、酸化銅ナノ粒子が血管新生の抑制作用を有することを示した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	常 杰
試験担当者	主査	豊岡伸哉	室原豊明	木尾透
	指導教授	加藤昌志		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 粒子のサイズと毒性との関係について
2. 酸化金属ナノ粒子の毒性メカニズムについて
3. VEGFR-2の発現への影響について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、環境労働衛生学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。