

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 井上 正英

論 文 題 目

Size and surface modification of silica nanoparticles affect the severity of lung toxicity by modulating endosomal ROS generation in macrophages

(シリカナノ粒子の粒子径、および表面化学修飾はマクロファージのエンドソーム内での ROS 産生を調節する事で肺障害の重症度に影響する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

室原 豊明

名古屋大学教授

委員

加藤 昌志

名古屋大学教授

委員

豊國 伸哉

名古屋大学准教授

指導教員

橋本 直純

## 論文審査の結果の要旨

## 別紙1-2

今回、非晶質性シリカナノ粒子が引き起こす肺毒性のメカニズムを解明するために、非晶質性シリカナノ粒子の粒子径、表面化学修飾の差異による呼吸器系への影響を解析した。その結果、シリカナノ粒子による肺毒性のメカニズムとして、シリカナノ粒子を貪食したマクロファージのエンドソーム内における ROS の産生が重要である事が明らかとなった。また、エンドソーム内の ROS 産生には NOX2 の活性が重要であり、それにはシリカナノ粒子の表面化学修飾が関与することが示唆された。さらに、NOX2 の活性化を制御する事で肺炎症を司るケモカインの産生を抑制できる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1, 2.

マウスに対する至適用量を求めるために、50nm-plain シリカナノ粒子 1000 $\mu$ g、400 $\mu$ g、30 $\mu$ g/body をそれぞれ気管支内に投与して評価した。1000 $\mu$ g/body では投与後 72 時間内に約 50%が死亡した。一方で 30 $\mu$ g/body では部分的な肺炎症像や BALF 中のわずかな好中球の増加を認めたが、シリカナノ粒子の特性（粒子径、表面修飾）による差異を見出すには不十分であった。以上から、400 $\mu$ g/body を至適用量と考えた。

3

シリカナノ粒子の表面をアミノ基修飾とすることで、粒子表面の電荷が正となる。それを利用して負に帯電している DNA 分子などをシリカ表面に吸着させることができ、イメージング、診断、gene delivery や drug delivery に用いるための研究が進んでいる。そういった方法で今後ナノメディシンにおいて使用が増加し、曝露機会が増えると想定したため、アミノ基修飾のシリカナノ粒子を用いた研究を行った。

4

生体内において MIP2 mRNA の発現は、組織常在マクロファージのみだけではなく、上皮細胞、線維芽細胞、好中球でも発現することが知られている。今回の研究において、マウス肺組織における MIP2 mRNA の発現が RAW264.7 細胞よりも著しく高いのは、シリカナノ粒子によって刺激された常在マクロファージ、上皮細胞が発現した MIP2 mRNA のみではなく、炎症部位に遊走してきた好中球、単球によって発現した MIP2 mRNA も併せて測定しているためと考えられる。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	井上 正英
試験担当者	主査 室原豊明		副査 <sub>1</sub> 加藤昌志	
	副査 <sub>2</sub> 豊國伸哉		指導教員 橋本直純	
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. シリカナノ粒子の投与量はどのように決定したか。</li><li>2. シリカナノ粒子のdose dependencyはどうか</li><li>3. 表面化学修飾の差異を比較するために、アミノ基修飾を選択した理由は</li><li>4. in vivoでMIP2のマグニチュードがin vitroよりも著しく高いのはなぜか</li></ol> <p>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、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				