

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 吳 雯 婷

論 文 題 目


Synergistic Effect of Bolus Exposure to Zinc Oxide Nanoparticles on Bleomycin-Induced Secretion of Pro-Fibrotic Cytokines without Lasting Fibrotic Changes in Murine Lungs

(酸化亜鉛ナノ粒子大量瞬時曝露のマウス肺における持続的線維化変化を伴わないブレオマイシン誘導性線維化促進サイトカイン分泌に対する相乗作用)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

豊 岡 伸 政 

名古屋大学教授

委 員 横 井 毅 

名古屋大学教授

委 員 石 井 晃 

名古屋大学教授

指 導 教 授

加 藤 昌 志 

論文審査の結果の要旨

酸化亜鉛ナノ粒子は化粧品や電子部品など様々な製品に大量に使用され、その安全性評価は重要である。本研究ではマウスを用いて、ブレオマイシンによって誘導される肺線維化に対する酸化亜鉛ナノ粒子暴露の修飾作用を検討した。

酸化亜鉛ナノ粒子の咽頭吸引曝露により、マウスの肺において一過性の炎症反応が認められた。曝露 10 日後、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、好中球数およびリンパ球数が増加し、IL-1 β レベルが上昇した。さらに酸化亜鉛ナノ粒子曝露とブレオマイシン投与は線維化促進サイトカインである IL-1 β および MCP-1 の分泌に対する相乗作用を示した。しかしながら、こうした変化は曝露 14 日後に回復し、有意差は認められなかった。なお、線維化に関連する collagen、MMP、TIMP と FSP の肺組織での発現量を検討したところ、変化は見られなかった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 酸化亜鉛ナノ粒子は肺胞上皮細胞やマクロファージの細胞膜恒常性を乱し、毒性作用を引き起こす。ブレオマイシンは肺胞上皮細胞や血管内皮細胞における DNA 損傷と酸化ストレスをもたらす、炎症反応と線維化を引き起こす。
2. IL-1 β と MCP-1 は、線維芽細胞の活性化と増殖および collagen 蛋白の増生を促進し、肺線維化を進展させると言われている。本研究において示された酸化亜鉛ナノ粒子とブレオマイシンとの相乗作用から、ブレオマイシン投与マウスが酸化亜鉛ナノ粒子暴露に対してより高い感受性を持っていると考えられる。
3. 本研究において設定された酸化亜鉛ナノ粒子の曝露濃度は、米国産業衛生専門家会議で定められた酸化亜鉛粒子曝露許容濃度に基づいて計算した。低濃度群のマウスの肺に投与した酸化亜鉛量は、体重換算をした上で労働者が一週間の労働時間内に許容濃度レベルの酸化亜鉛を吸入する量に相応する。大量瞬時曝露なので、酸化亜鉛ナノ粒子が引き起こした重篤な炎症反応は一過性で、持続的変化は見られなかった。
4. 本研究では咽頭吸引法という経肺曝露方法を使用した。しかし、酸化亜鉛ナノ粒子はイオン化するゆえに、曝露後肺内分布の形態学上の確認が難しいと考えられる。一方、肺組織の病理変化を観察したところ、気管支および血管を中心にした炎症反応の進展が示された。咽頭吸引と比べ、吸入曝露はよりヒトの曝露状況に近い環境を与えられる。今後は慢性吸入曝露実験を実施し、酸化亜鉛ナノ粒子がブレオマイシン誘導の線維化への長期かつ持続的影響を検討する必要がある。

本研究は、酸化亜鉛ナノ粒子がマウスにおいて、ブレオマイシン誘導性線維化促進サイトカイン分泌に対する相乗作用を解明し、酸化亜鉛ナノ粒子の安全性評価のための重要な知見を提供した。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	吴雯婷
試験担当者	主査	豊岡 伸哉	横井 毅	石井 晃
	指導教授	加藤 昌志		
(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"> 1. 酸化亜鉛ナノ粒子とブレオマイシンの作用機序について 2. IL-1βおよびMCP-1を測定した理由について 3. 酸化亜鉛ナノ粒子の曝露濃度について 4. 酸化亜鉛ナノ粒子の曝露方法とその肺内分布について <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、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、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				