

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 王 越

論 文 題 目

Role of hemoglobin and transferrin in multi-wall carbon nanotube-induced mesothelial injury and carcinogenesis


(多層カーボンナノチューブに誘発した中皮細胞傷害または発がんにおけるヘモグロビン及びトランスフェリンの役割)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

高橋 雅 真 

委員

名古屋大学教授

藤 本 豊 士 

委員

名古屋大学教授

加藤 昌 志 

指導教授

名古屋大学教授

豊 岡 伸 哉 

論文審査の結果の要旨

今回、多層カーボンナノチューブ (MWCNTs) の表面物質吸着性質に着目し、直径が異なる 4 種類の MWCNTs 及びラット組織の溶解物を用い、発がんメカニズムについて検討した。結果、MWCNTs はタンパク質を吸着することを判明し、吸着したタンパク質が 400 種類以上同定した。その中から選択したヘモグロビン又はトランスフェリン (Tf) を MWCNTs に吸着すると、中皮細胞の増殖を抑制し、生存率を低減した。更に、中皮細胞内の二価鉄レベルを上昇させ、高レベルの DNA 損傷を誘発した。また、Tf を吸着することは、Tf 受容体を介し、細胞の MWCNTs 貪食率を促進した。以上の結果は、MWCNTs のタンパク質を吸着することが、MWCNTs の中皮細胞への毒性を増加させることを示した。これは、中皮細胞発がん重要な役割を果たしていると考えられる。そして、MWCNTs の表面を修飾することによって人に対するリスクを低減できる可能性を示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究に使用された 4 種類の MWCNTs の表面積は、同重量の条件下において直径が小さければ小さいほど広がっているため、吸着したタンパク質の種類が多かった。そのため、吸着したタンパク質の種類が異なったことは、MWCNTs の表面積と関係していると考えられる。
2. 本研究において検討された MWCNTs の細胞傷害毒性は細胞内の酸化ストレスを誘発することによる毒性であるため、運ばれた組織の場所が異なっても毒性は同様であるとされる。
3. 発がんメカニズムとして、物理的及び化学的ストレスは混合に存在していると考えられる。先行の研究では、MWCNTs の直径及び強度による物理的ストレスの発がんメカニズムについて検討されたため、本研究において、化学的ストレスのみについて検討を行った。
4. 本研究における細胞傷害つまり MWCNTs の毒性の評価は、死んだ細胞からの特異的なプロテアーゼ活性 (dead-cell protease activity) を測定することによって行った。
5. 他の化学物質や元素の影響で毒性が強くなる可能性はあると考えられるが、自然界における MWCNTs へ曝露した場合において、難しいと考えられる。他グループの研究において、MWCNTs の表面を様々な修飾することによって細胞に多様な影響を与えることができると報告したが、どちらも強酸などによる処理する必要があるため、処理しない MWCNTs の場合では、タンパク質との相互作用がより重要であると考えられる。

以上の理由より、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	王 越
試験担当者	主査	高橋 祥英	監査	豊 国 伸哉
	指導教授	豊 国 伸哉		

(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. カーボンナノチューブの直径により吸着されるタンパク質の種類がなぜ異なるかについて
2. カーボンナノチューブの発がん毒性について、運ばれる組織の場所によっても異なるかについて
3. 発がんメカニズムとして、物理的または化学的ストレスの混合が影響していると考えられますが、それに関する解析について
4. 細胞傷害の評価方法について
5. 他の化学物質や元素の影響で毒性が強くなるかについて

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、生体反応病理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。