

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口	第 446号	氏名	大塚 邦紘
	甲口保 乙口 乙口保 口修			
審査委員		主査 藤猪 英樹		
		副査 常山 幸一		
		副査 松下 健二		

題目

Long-term polarization of alveolar macrophages to a profibrotic phenotype after inhalation exposure to multi-wall carbon nanotubes

(多層カーボンナノチューブの吸入曝露による線維化誘導型肺胞マクロファージへの長期変化)

要旨

ナノマテリアルは化学物質であり、その有用性から幅広い分野で使用されている。一方で、人体への毒性が指摘され、特にカーボンナノチューブ (carbon nanotube; CNT) の吸入による呼吸器への悪影響が報告されている。肺において、肺胞マクロファージは、炎症反応や外来性異物の貪食に重要な役割を担っており、CNT曝露によって、その表現型や機能に大きく影響を与えている可能性が示唆されているが、肺における詳細な免疫反応は知られていない。本研究では、分散性の高い処理法であるTaquann処理されたCNT (T-CNT) を曝露した後の長期観察により、肺胞マクロファージの表現型や機能をはじめとした肺の免疫機能システムへの影響を解析し、ナノマテリアルの生体への毒性との関連を明らかにすることを目的とした。

病理組織学的解析にて、CNT曝露群では、肺胞上皮の肥厚や肺胞マクロファージの集簇、間質の線維化が認められた。気管支洗浄液を採取し、フローサイトメトリー解析を行うと、T-CNT曝露群では対照群に比べ肺胞マクロファージが有意に増加し、その表現型はM1とM2マクロファージのマーカーが混在していた。また、肺のRT-PCRを行うと、対照群に比べてT-CNT曝露群では、線維化に関する遺伝子群であるCollagen type IV (Col IV), matrix metalloproteinase-12 (MMP-12), tissue inhibitors of metalloproteinase- 2 (TIMP-2), TIMP-3のmRNAレベルが上昇していた。免疫組織化学的にも、T-CNT曝露群から採取した肺の気管支や血管周囲にCol IVの発現がみられた。加えて、T-CNT曝露群の肺では、MMP-12⁺マクロファージの集簇が観察され、T-CNT濃度依存的に増加していた。

T-CNTの吸入曝露は、肺において肺胞マクロファージなどの慢性炎症を促進することで免疫機構に変化をもたらし、間質における線維化を誘導することが示された。ナノマテリアルの人体への健康被害に関与する示唆的な内容を含んでいる。