HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Molecular responses of human lung epithelial cells to the toxicity of metal oxide nanoparticles [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	庄, 菲
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第11111号
Issue Date	2013-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53807
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Fei_Zhuang_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（生命科学）　　氏 名　庄　菲

審査担当者	主 査	客員教授	花 方 信 孝
	副 査	教 授	幸 田 敏 明
	副 査	教 授	出 村 誠
	副 査	客員准教授	山 崎 智 彦

学 位 論 文 題 名

Molecular responses of human lung epithelial cells to the toxicity of metal oxide nanoparticles
（金属酸化物ナノ粒子に対するヒト肺上皮細胞の毒性応答分子機構の解明）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

ナノテクノロジーの発展により、様々なナノ材料を含む製品が開発されているが、その一方でナノ材料による生物の健康被害が懸念されている。ナノ材料の安全性あるいは毒性評価は、統一された評価基準がなく、同じナノ物質でも評価方法によって異なる結果が提出されている。金属酸化物ナノ粒子は様々な産業で利用されているが、その中でも化粧品原料等に利用されている酸化亜鉛および酸化銅のナノ粒子には強い細胞毒性があることが報告されている。本学位論文において、庄菲氏は酸化亜鉛および酸化銅のナノ粒子に対する肺上皮細胞の *in vitro* の細胞応答を DNA マイクロアレイ実験から得られた網羅的遺伝子発現データに基づいて推測した。

酸化亜鉛ナノ粒子および酸化銅ナノ粒子は培地中にイオンを溶出する。この溶出したイオンが細胞毒性に及ぼす影響については、これまで異なる結果が報告されている。庄菲氏は、酸化亜鉛および酸化銅ナノ粒子から培地中に溶出する飽和イオン濃度は、どちらのナノ粒子とも約 10 μg/ml であること明らかにした。この飽和イオン濃度において、亜鉛イオン単独では細胞毒性を示さないが、細胞が酸化ストレスを受けている状態では、活性酸素種による細胞毒性を増幅する作用を有することを見出した。肺上皮細胞は酸化亜鉛ナノ粒子によりメタロチオネインファミリーの遺伝子発現が増加したが、このファミリーは亜鉛イオンによっても発現が増加し、酸化亜鉛ナノ粒子によって発生した活性酸素種の消去に関与していることを明らかにした。

一方、酸化銅ナノ粒子から溶出した銅イオンは細胞毒性を示したため、酸化銅ナノ粒子の毒性はナノ粒子自身と溶出した銅イオンの両方に起因することを明らかにした。また、網羅的遺伝子発現解析から、酸化銅ナノ粒子に暴露された肺上皮細胞は、細胞周期を積極的に停止し、GADD45B/G および NR4A1/3 を介した MAPK 経路の活性化によって細胞活性の維持を図っていることを見出した。さらに、酸化銅ナノ粒子によるこれらの細胞応答のうち、溶出した銅イオンは、細胞周期の積極的な停止の一部、および NR4A1/3 を介した MAPK 経路の活性化に関与していることを明らかにした。

酸化亜鉛ナノ粒子も酸化銅ナノ粒子も肺上皮細胞に同様な細胞毒性を示すが、網羅的遺伝子発現解析から推測された細胞応答はこれらのナノ粒子間では全く異なっているため、細胞毒性は、ナノサイズの効果よりも粒子の化学組成の影響を強く受けていることが明らかとなった。

これを要するに、庄菲氏は、ナノ粒子の毒性に対する溶出イオンの寄与を網羅的遺伝子発現解析によって解明する手法を構築し、酸化亜鉛および酸化銅のそれぞれのナノ粒子の毒性に対する溶出イオンの寄与を分子レベルで明らかにした。この研究で得られた解析手法は、他のナノ物質の安全性あるいは毒性評価に広く利用することができ、この分野に貢献するところ大なるものがある。

よって庄菲氏は，北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。