

ナノマテリアル吸入曝露による肺発がん発生メカニズムに立脚した カーボンナノチューブの肺発がんリスク評価

名古屋市立大学大学院医学研究科 深町 勝巳

ナノマテリアルであるカーボンナノチューブ(CNT)は、シリコン以後の半導体の素材として期待され、またディスクブレーキ、スポーツジャケット、超高層ビルの建材などに幅広く用いられている。一方、CNTはその針状の形態がアスベストと酷似しており、CNTを大量に吸入するとアスベストと同様に肺がん、肺線維症、中皮腫を発症するのではないかと危惧されている。現在のCNTの市場での拡大する速度から、早急にCNTの吸入曝露による肺発がんリスク評価を行う必要がある。しかし、CNTの吸入曝露による発がんリスク評価を行うには、エアロゾルを動物に暴露させる特殊な装置を用いて長期間試験を行う必要があるため、設備・費用の面から困難である。

我々は、肺発がん促進作用のあるナノ粒子二酸化チタニウム ($n\text{TiO}_2$) を気管内噴霧した際に、 $n\text{TiO}_2$ を貪食したマクロファージから分泌されるMIP1 α が細胞増殖を促進することを報告している。したがって、気管内噴霧による肺発がん促進機構には、ナノマテリアルを貪食したマクロファージからの因子が、細胞増殖を促進すると考えられた。このように、ナノマテリアルの吸入曝露による肺発がん機構として、ナノマテリアルを貪食したマクロファージから分泌されたサイトカインによる細胞増殖促進作用が関与することを我々は明らかにしてきた。そこで、CNTの吸入曝露によりマクロファージを介した発がん機構が惹起されるか短期間で示すことで、CNTの発がんリスク評価を予測することが可能となると考えた。

本研究においては、アスベスト、単層カーボンナノチューブ (SWCNT)、多層カーボンナノチューブ (MWCNT) がマクロファージを介する肺がん細胞増殖促進作用を有するか検討した。陽性対照としてアスベストであるクロシドライトをラットに9日間に5回の気管内噴霧を行った検討では、肺内に吸入されたクロシドライトはマクロファージに貪食されていた。また、クロシドライトを貪食したマクロファージの培養上清が、肺癌細胞株であるA549細胞の増殖を促進した。同様にSWCNT、MWCNTを肺内に噴霧すると、いずれも肺の炎症がみられ、マクロファージに貪食されていた。SWCNT、MWCNTを貪食したマクロファージの培養上清は、A549細胞の増殖を有意に促進した。したがって、SWCNT、MWCNTは $n\text{TiO}_2$ やクロシドライトと同様に肺胞マクロファージにより貪食され、SWCNT、MWCNTを貪食したマクロファージの産生する因子が肺胞上皮細胞の増殖を促進したことから、SWCNT、MWCNTの吸入曝露により肺発がんが促進される可能性が示唆された。