

多層カーボンナノチューブの発がん性を決める物性因子の発見
—より安全な多層カーボンナノチューブの利用に向けて—

【ポイント】

- ・ 炭素原子のみからなるナノカーボン（フラーレン、カーボンナノチューブ、グラフェンなど）は、電子デバイス・燃料電池・パネルディスプレイ材料などへの広範囲の応用・実用化研究が急速に進展している。
- ・ 2008 年に多層カーボンナノチューブが、アスベスト繊維と同様の中皮腫発がん性を持つことが報告された。
- ・ 今回、多層カーボンナノチューブの発がん性が、その直径と剛性に強く関連している事を明らかにした。
- ・ 物性の制御により、多層カーボンナノチューブの環境安全性向上が期待される。

【概要】

この度、名古屋大学大学院医学系研究科（祖父江元研究科長）の永井裕崇^{ながいひろたか}大学院生と豊國伸哉^{とよくにしんや}教授らの研究グループは、多層カーボンナノチューブの発がん性が、その直径と剛性に強く関連している事を明らかにした。この研究成果は米国科学誌「米国科学アカデミー紀要：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」オンライン版（11 月 14 日付け：日本時間 11 月 15 日）に掲載される。

【背景】

新しい物質はひとの生活を豊かにするが、時として重大な健康被害をもたらすことがある。最も有名な例の一つにアスベストがあり、20 世紀を通じて工業・産業に全世界的に使用されてきたが、吸入後に悪性中皮腫や肺癌をもたらすことが分かり現在にも続く社会的な問題を引き起こした。アスベストの発がん性はその針状の構造と高い耐久性に由来すると考えられているが、近年、類似の性質を持つ新たな物質、多層カーボンナノチューブが発見され、既に商業利用され始めている。こうした中、2008 年に多層カーボンナノチューブが、アスベスト繊維と同様の中皮腫発がん性を持つことが報告された。アスベストと同様の健康被害を未然に防ぐために、多層カーボンナノチューブ（以下ナノチューブと省略）の毒性と発がん性の機構を明らかにする事は、緊急の課題である。

中皮細胞は胸腔や腹腔などの体腔を覆う中皮の最表層に存在する細胞である。

細胞ががん化するときにはその細胞においてゲノム DNA の傷害が起こる。アスベスト等の繊維状物質による中皮細胞の発がんは、主に次の 2 つの機構によると考えられている。それらは、繊維が中皮細胞を傷害する機構と、繊維が炎症細胞を継続的に活性化して慢性炎症を引き起こす機構の 2 つであり、実際には、慢性炎症を素地に、中皮細胞が繊維によって直接傷害されるとがん化が起きると考えられている。これまでナノチューブとアスベストの発がん性における類似性に関して、炎症細胞との相互作用については調べられてきたが、中皮細胞に対する傷害性については殆ど分かっていなかった。

当研究グループは、ナノチューブが中皮細胞を傷害するメカニズムを明らかにするために、様々な種類のナノチューブとアスベストを用いてその細胞毒性、発がん性を検討した。

【研究の内容】

5 種類のナノチューブ(NT50a, NT50b, NT115, NT145, NTtngl; NT はナノチューブの頭文字、数字はナノメートル単位の繊維の平均直径を示す。なお、tngl は tangled であり「絡まった」の意味で、凝集塊を作るナノチューブの名称)、3 種類のアスベスト(クリソタイル、クロシドライト、アモサイト)を、それぞれ中皮細胞、マクロファージ(大食細胞)に投与し光学顕微鏡で観察した。すると、アスベストは中皮細胞、マクロファージに共によく取り込まれたが、ナノチューブはマクロファージにのみ効率良く取り込まれた。この結果は、アスベストとナノチューブが、中皮細胞への取り込みという観点で異なる性質を持つ事を示している。また、ナノチューブを中皮細胞に投与すると、ナノチューブの直径と逆相関する細胞毒性が観察された。すなわち、細いナノチューブ(NT50a, NT50b)の方が毒性が強く、太いナノチューブ(NT145)は毒性が低かった。さらに、透過型電子顕微鏡を用いた観察により、細いナノチューブの方が太いナノチューブよりも中皮細胞の細胞膜や核を突き刺すように貫通し易い事が明らかになった(図1)。これに対して、アスベストはナノチューブよりも直径が大きくても中皮細胞に取り込まれ、マクロファージの場合の取り込み(ファゴサイトーシス)のように膜構造に囲まれた状態で細胞内に高頻度に存在していた。一方、ナノチューブは膜構造に囲まれておらず、ナノチューブとアスベストは異なる機構で中皮細胞に入る事が示唆された。

また、ナノチューブをラットの腹腔内に投与すると、細いナノチューブは

太いナノチューブと比べて、強い炎症を起こし、中皮腫発生までの期間も短く、発がん率が高かった。一方、ナノチューブの直径はマクロファージに対する毒性やサイトカイン産生能には影響しなかった。したがって、ナノチューブの炎症惹起性や発がん性に関して、今回使用したラット腹腔内投与のモデルにおいては、中皮細胞傷害性が強く関与している事が示唆された。

直径が最も小さく凝集塊をつくるようなナノチューブ(NTtngl)は細胞に入らず、炎症惹起性や発がん性が最も低かったことから、中皮細胞に入るためには、直径が小さい事のみでなく、剛性が高く、直線性の高いことが重要であると考えられた。

カーボンナノチューブで誘発した中皮腫のゲノムをアレイ CGH 法によって解析すると、12 例全例で *Cdkn2A/2B* がん抑制遺伝子の欠損が認められた。この遺伝子欠損はアスベスト誘発中皮腫と同一の特徴であり、ナノチューブとアスベストが同様のゲノム変化を伴う中皮腫を誘発する事が明らかとなった。

結論として、ナノチューブとアスベスト繊維は異なる機構で中皮細胞に侵入する。その機構の差異故に、直径の大きなナノチューブは中皮細胞に入りにくく、発がん性も低い事が明らかとなった（図2）。

【成果の意義】

- ・ナノチューブとアスベストの発がん性における重要な相違性を発見した。
- ・ひとと環境に安全なナノチューブを作るための重要な情報を提示した。

【今後の展望】

直径や剛性、並びにその他の性質を制御したナノチューブを製造し、その毒性や発がん性を検討していくことが必要であると考えられる。中皮細胞に突き刺さるナノチューブが中皮細胞傷害を引き起こす機構、ならびに、中皮細胞傷害が発がんを引き起こす機構について、継続した研究が必要である。

【図説】

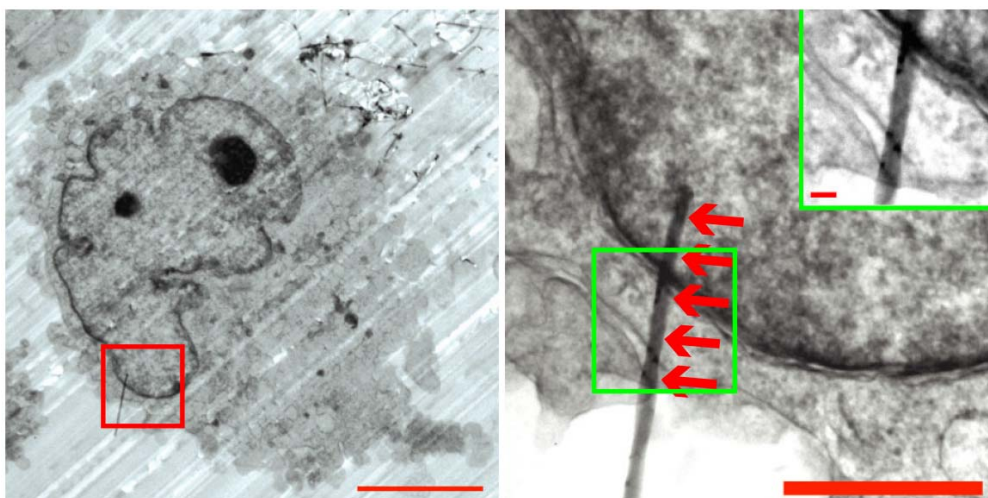


図1. 中皮細胞の核膜にまで突き刺さる多層カーボンナノチューブ

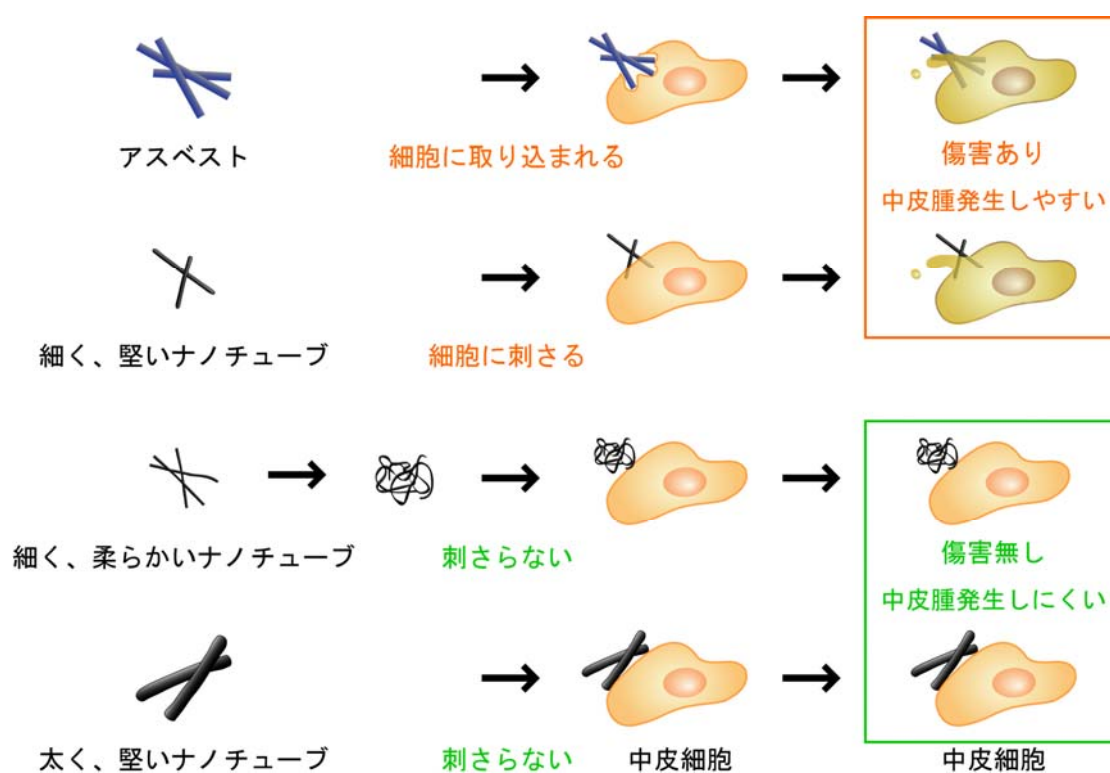


図2. 本研究内容の図式化

【用語説明】

ナノチューブ：炭素の同素体の一つ。六員環構造のグラフェンが筒状の形状をとっている状態。

アスベスト：ケイ酸塩を主体とする鉱石。耐久性や断熱性に優れ、安価であるため前世紀に全世界的に使用された。

中皮細胞：胸腔や腹腔、心腔を覆う一層の細胞層であり、他臓器が物理的に接触しないようにほとんどの臓器の表面を覆っている。

【論文名】

Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis

(多層カーボンナノチューブの直径と剛性は、中皮細胞傷害と中皮腫形成に重要な因子である)

平成 23 年 米国科学アカデミー紀要 : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 掲載

問い合わせ先：

名古屋大学医学部・医学系研究科

生体反応病理学／分子病理診断学 教授

豊國 伸哉

466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 6 5

TEL:052-744-2087

FAX:052-744-2086

e-mail: toyokuni@med.nagoya-u.ac.jp

広報担当

名古屋大学医学部・医学系研究科総務課総務企画掛

TEL:052-744-2228

FAX:052-744-2785

e-mail: iga-souk@post.jimu.nagoya-u.ac.jp