

直径 15 nm の多層カーボンナノチューブは中皮腫を発生しない
—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】

- 中皮腫発がん性が懸念されている多層カーボンナノチューブのうち、互いに絡み合い凝集するタイプの直径 15 nm の繊維が中皮腫を発生しないことを、動物モデルの長期（～3年間）に渡る観察により明らかにしました。
- 製造過程の残余鉄を比較的多く含む多層カーボンナノチューブでも、構造特性により中皮腫発がん性がないことを明らかにしました。

【概要】

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）生体反応病理学の豊國伸哉（とよくにしんや）教授と永井裕崇（ながいひろたか）客員研究員らの研究グループは、互いに絡み合う凝集タイプである直径 15 nm の多層カーボンナノチューブをラット腹腔内に過量投与しても中皮腫を形成しないことを、3年に渡る長期間観察によって初めて明らかにしました。この発見により、多層カーボンナノチューブの更なる安全性向上が期待でき、日本が得意とする多層カーボンナノチューブの産業応用に弾みがつくものと考えられます。

本研究成果は、学術誌「Pathology International」（平成 25 年 10 月 8 日付けの電子版）に掲載されました。

【研究の背景】

新しい物質はひとの生活を豊かにしますが、時として重大な健康被害をもたらすことがあります。最も有名な例の一つにアスベストがあります。アスベストは 20 世紀を通じて工業・産業に全世界的に使用されてきましたが、吸入後に悪性中皮腫や肺癌をもたらすことが分かり、現在においても大きな社会問題となっています。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ますが、発がんの詳細なメカニズムは未だ不明です。そのような状況の中で、期待の新素材として多層カーボンナノチューブが開発されました。多層カーボンナノチューブは優れた物理化学的性質を持ちますが、同時に、針状の構造と高い耐久性というアスベストと類似の性質を持つために、同様の毒性・発がん性を持つのではないかという懸念があります。実際、多層カーボンナノチューブがアスベスト繊維と同様に、炎症や発がんをおこすことが 2008 年に学術雑誌に相次いで報告され、大きく報道されました。私たちのグループは、多層カーボンナノ

チューブの形状が製法により制御可能であることに着目し、カーボンナノチューブの直径と剛性がその発がん性に重要であることを2011年に報告しました(Nagai H *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci USA 108: E1330-8, 2011)。しかしながら、動物実験は時間や費用がかかるために長期観察が難しく、一定期間内に発がん性をもたないものでも、より長期的に観察した場合にどうなるかは不明でした。そこで今回私達は、以前の報告において投与後1年以内に中皮腫発がんを起こさなかった凝集するタイプの多層カーボンナノチューブ (NTtngl) をラット腹腔内に投与し、さらにラットの寿命相当期間 (~3年間) にわたり観察することで発がん性の有無を検討しました。

【研究の内容】

凝集するタイプの多層カーボンナノチューブをラット腹腔内に過量投与 (10 mg) し、3年間にわたって死亡するまで観察しました。その結果、6匹の個体中1匹も中皮腫を発生しませんでした。陽性コントロールとして使用した細くて剛性の高い直径50 nmのカーボンナノチューブ (NT50a) は、1 mg と 10 mg 投与でそれぞれ13匹ならびに43匹の全個体において、1年以内に中皮腫を発生しました。また、今回使用した互いに絡み合う凝集タイプの多層カーボンナノチューブは製造過程で混入した鉄の含量が比較的高いために、多層カーボンナノチューブに微量混入した鉄は、中皮腫発がん性とは関連しないことも分かりました。

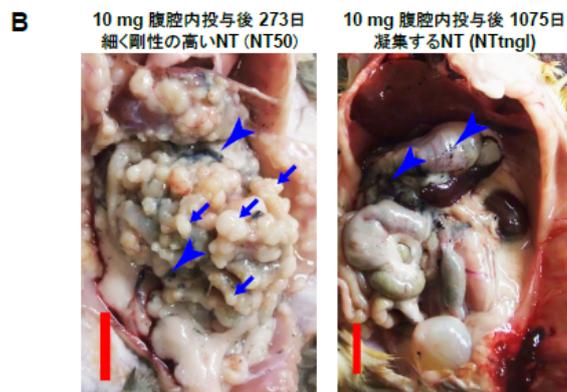
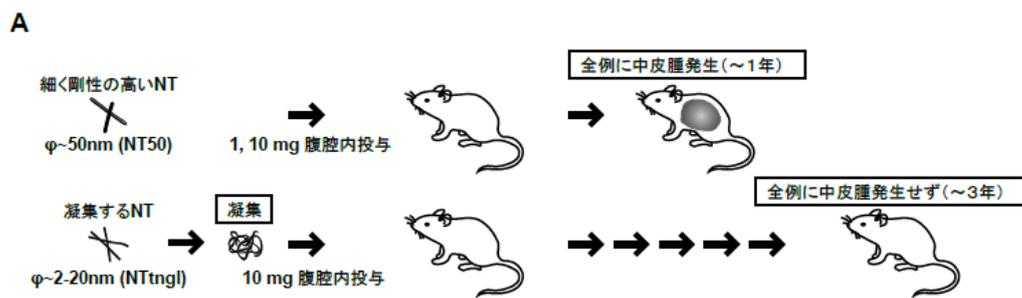


図 (A) 今回の研究成果。凝集する NT (多層カーボンナノチューブ) は中皮腫を発生しません。(B) 左図は細く剛性の高い NT 投与から 273 日後の腹腔内の様子。腹腔内全体に腫瘍 (がん) が塊をつくりながら広がっています。青矢印は悪性中皮腫の結節 (塊) を示し、青矢頭は NT の沈着 (黒色) です。一方、右図は互いに絡み合う凝集タイプの NT 投与から 1075 日経過後の腹腔内の様子。NT の沈着は見られますが、悪性中皮腫などのがんは見られません。

【今後の展望】

今回の発見により、それぞれの多層カーボンナノチューブの特性に注意を払うことで、安全性のさらなる向上が期待でき、日本が得意とする多層カーボンナノチューブの産業応用に弾みがつくものと思われます。また、カーボンナノチューブ腹腔内投与後の腹腔内の炎症の程度と発がん性が相関することも明らかになってきました。新規線維性マテリアルに関しては、中皮腫発がん性に関してこのような評価を安全性試験に取り入れていくように社会に働きかけていきたいと考えています。

【用語説明】

カーボンナノチューブ：現在、名古屋大学特別招聘教授である飯島澄男博士により 1991 年に発見された。代表的合成ナノマテリアルの一つであり、炭素のみからなる。炭素原子が六角形に配置されたグラファイトシートを筒状に巻いた構造をしている。これが一層に巻いていると単層カーボンナノチューブとよばれ、その直径は 1-5 nm であり、ほぼ DNA と同じレベルの大きさである。多層に巻いていると多層カーボンナノチューブとよばれ、その直径は 10-150 nm であり、さまざまな直径のものが存在する。カーボンナノチューブは、その優れた導電性・熱伝導性・耐久性より幅広い産業応用が考えられており、すでに燃料電池や液晶フィルムなどに使用されている。一方、多層カーボンナノチューブは大きさや剛性・耐久性がアスベスト繊維と類似することより、労働衛生上の健康リスクが懸念されることとなった。現在、労働環境に関する法的な規制が盛んに議論されている。

中皮細胞：胸腔・腹腔・心嚢腔を覆う一層の薄い平べったい細胞であるが、ほとんどの実質臓器の表面も覆っている。ヒアルロン酸を主体とするムコ多糖を分泌することにより、動きに伴う摩擦熱の発生や臓器同士が癒着することを予防している細胞である。

中皮腫：中皮細胞由来の悪性腫瘍であり、悪性中皮腫ともよばれる。80%以上でアスベスト繊維が発症に関与していると考えられている。カーボンナノチューブによる中皮腫の発生報告例はまだない。発症部位の特性から早期診断は極めて困難であり、ほとんどの症例は進行がんとして見つけられる。診断後は、化学療法、外科療法、放射線療法を組み合わせた集学的な治療がなされるが、標準的なプロトコルでさえまだ試験的な段階にあり、5年生存率は 10%以下と予後が悪い腫瘍である。

【論文名】

Intraperitoneal administration of tangled multiwalled carbon nanotubes of 15 nm in diameter does not induce mesothelial carcinogenesis in rats (直径 15 nm の互いに絡み合い凝集するタイプの多層カーボンナノチューブの腹腔内投与は、ラットにおいて中皮腫を形成しない)

病理学専門誌「Pathology International」 掲載 (2013 年 10 月 8 日付けの電子版に掲載) **Pathology International 63: 457-62, 2013 (October 8, 2013).**