論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第 1031 号	氏名	野村博紀
論文審査担当者	主査　森泉哲次 副査　中山淳・菅野祐幸		

これまでカーボンナノチューブ（Carbon nanotubes、以下 CNTs）に対する生物学的反応の評価は、吸い込みを対象として肺や腹腔にある組織や細胞で行われることがほとんどであった。しかし、CNTs を生体材料に応用する場合には、使用する部位の組織や細胞によって、その生物学的反応が大きく異なると考えられる。近年 CNTs を人工関節の強化剤 filler に用いる研究、関節リウマチの薬剤伝達系に用いる研究等が進んでおり、これらの場合には、CNTs を応用した生体材料を関節内に使用する可能性が高い。今回野村は動物実験にて多層 CNTs（Multi-walled CNTs、以下 MWCNTs）をラットの膝関節内に投与し、主たる生物学的反応の場である滑膜組織の反応を評価した。MWCNTs 投与量は 0.003mg、0.03mg、0.3mg の 3 群に分けた。ネガティブコントロール群としてナノサイズ比較炭素材料に生体安全性が証明されており、刺青に使われているカーボンブラック（Carbon Black、以下 CB）を用いて、0.3mg のみ投与した。投与後 1 週、4 週、12 週と経時的に評価した。また細胞実験にてヒト正常滑膜線維芽細胞（Human Fibroblast Like Synoviocytes、以下 HFLS）とマウスマクロファージである RAW264 に対する毒性を Alamar blue 法にて、炎症性サイトカイン、ケモカイン分泌量の変化を Cytometric Bead Array System 法にて評価した。

その結果は、野村は次の結論を得た。

1．関節内への 0.003mg の MWCNTs 投与による滑膜炎症反応は CB と同様に滑膜表層のみであり軽度であった。
2．関節内への 0.03mg の MWCNTs 投与による滑膜炎症反応は一過性に滑膜深層部へ浸潤したやや強い炎症反応を引き起こすが経時的に改善傾向を示した。
3．関節内への 0.3mg の MWCNTs 投与による滑膜炎症反応は滑膜全体に及ぶ非常に強い炎症反応であったが、投与後 12 週の時点で明らかな増悪はなく、正常な滑膜細胞も認められた。
4．高濃度の MWCNTs 暴露では HFLS、RAW264 ともに強い毒性を示した。
5．MWCNTs 暴露によるサイトカイン、ケモカイン分泌量は HFLS では減少したが、RAW264 では上昇した。

今回の結果から MWCNTs に対して滑膜が特異的な生物学的反応を示すこと、MWCNTs を関節内に使用する際には、中等度量以下であれば人体への安全性が証明されている CB とほぼ同等に滑膜組織に対して大きな炎症反応を引き起こさないことが明らかになった。今後 CNTs を生体材料として臨床応用するためには、使用する部位に合致した生物学的反応評価が必要である。これらの評価が蓄積され CNTs を用いた生体材料が臨床応用されれば、医療のさらなる発展が期待できる。

主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。