

26PB-am010

ナノ最適デザインを目指した、非晶質ナノシリカによる急性毒性のメカニズム解析

○半田 貴之¹, 吉岡 靖雄^{1,2}, 平井 敏郎¹, 西島 伸郎¹, 和泉 夏実¹, 角田 慎一^{2,3}, 東阪 和馬^{1,2}, 堤 康央^{1,2,3} (¹阪大院薬, ²医薬基盤研, ³阪大 MEI セ)

【目的】100 nm 以下の超微小粒子であるナノマテリアル(NM)は、そのサイズ故の組織浸透性や生理活性から、DDS キャリアやイメージング担体に留まらず、新規薬効を有する主剤として、広範に医薬品への応用が進んでいる。一方で、従来までのサブミクロンサイズ素材とは異なる動態特性を有することから、安全性評価だけでなく、安全な NM の創製に資する基盤情報の収集が急務となっている。我々はこれまでに、医薬品添加剤などに汎用される非晶質ナノシリカをマウスへ過剰量投与することで、血小板数の減少を伴う凝固障害・体温低下・肝障害・致死作用などの急性毒性が誘発されることを明らかとしてきた。また、凝固障害が亢進している際に、同時に肝障害も亢進している傾向を確認している。そこで本検討では、非晶質ナノシリカによる凝固障害と肝障害の関連をより詳細に評価する目的で、凝固に必須である血小板に着目し、血小板が凝固障害や肝障害といった急性毒性に与える影響を精査した。

【方法・結果・考察】まず、C3H/HeN マウスの腹腔内へ抗血小板血清を投与することで、事前に血小板を枯渇させた。その後、粒子径が 10 nm の非晶質ナノシリカ(nSP10)を静脈内投与し、急性毒性を解析した。その結果、nSP10 によって誘導される肝障害は、血小板の非存在下において有意に緩和された。従って、非晶質ナノシリカによって誘導される急性毒性において、例えば DIC(播種性血管内凝固症候群)病態において報告されているように、凝固障害が肝障害の誘導に関与している可能性が考えられた。これまでに我々は、シリカと血液凝固因子が結合することで、血液凝固因子が活性化され、凝固障害を誘導することを明らかとしている。従って、今回の結果を踏まえると、表面性状の制御などによって、血小板数の減少を伴う凝固障害を回避することができれば、非晶質ナノシリカの安全性をより向上させることができるものと考えている。