

22I-am07S

細胞性免疫が非晶質ナノシリカ誘導性の肝障害を増悪する

○衛藤 舜一^{1,2}, 東阪 和馬^{1,3}, 越田 葵¹, 佐藤 建太¹, 小椋 万生¹, 辻野 博文¹,
長野 一也^{1,3}, 堤 康央^{1,3,4} (阪大院薬,²阪大 IPBS,³阪大院医,⁴阪大 MEIセ)

【背景・目的】少なくとも一次元が 100 nm 以下の微粒子であるナノマテリアル (NM) は、微小化に起因して組織浸透性や界面反応性の向上といった、革新的機能を有することから、身近な製品に汎用されている。一方で、従来サイズの素材とは異なるハザードを呈してしまうことが危惧されており、有用かつ安全な NM の利用促進に向けては、動態解析やハザード同定が喫緊の課題である。そこで我々は、NM の使用量及び使用用途を鑑み、持続的に曝露する NM の獲得免疫に着目したハザード同定を進めてきた。この点、昨年の本会において、①粒子径 50 nm の非晶質ナノシリカ (nSP50) の事前投与により、nSP50 誘導性の急性毒性のうち、肝障害が増悪すること、一方で、②この肝障害の増悪が免疫不全マウスを用いた検討では認められないことや、③増悪に対する抗体の関与は認められないことを報告し、獲得免疫を介したハザード解析の重要性を訴えた。そこで本検討では、細胞性免疫に着目し、肝障害増悪メカニズムの解明を試みた。

【方法・結果・考察】BALB/c マウスの耳介部に、PBS または nSP50 を、週 1 回、計 4 週にわたり、事前に皮内投与した。最終投与の 1 週間後に抗 CD8 抗体を投与し、細胞傷害性 T 細胞を除去した。その 24 時間後に尾静脈内より nSP50 を過剰量投与することで、急性毒性を誘導し、肝障害マーカーである血中 ALT、AST 量を測定した。その結果、コントロール群では認められていた ALT 量の増加が、抗 CD8 抗体投与群においては認められず、肝障害の増悪が改善することが示された。従って、本肝障害の増悪において、細胞傷害性 T 細胞が中心的な役割を果たしていることが示唆された。そこで現在、細胞傷害性 T 細胞を活性化する因子の特定などを試みることで、安全な NM の持続的利用に資する情報収集を目指している。