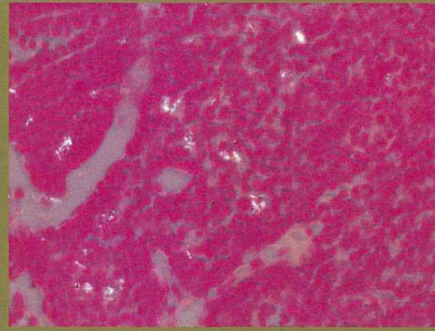


ケルンエヒトロート染色標本



左写真と同じ標本を偏光で観察

MWCNT-TaQの判定は、ケルンエヒトロート染色標本を通常の光学顕微鏡と偏光装置を備えた光学顕微鏡の観察を併用

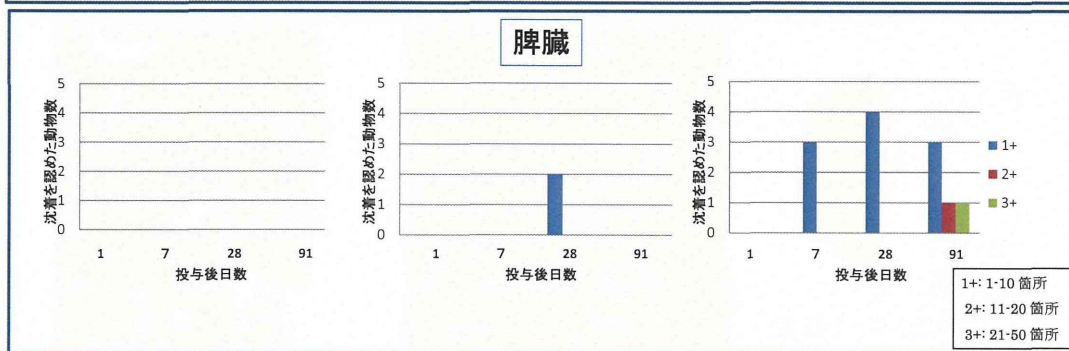
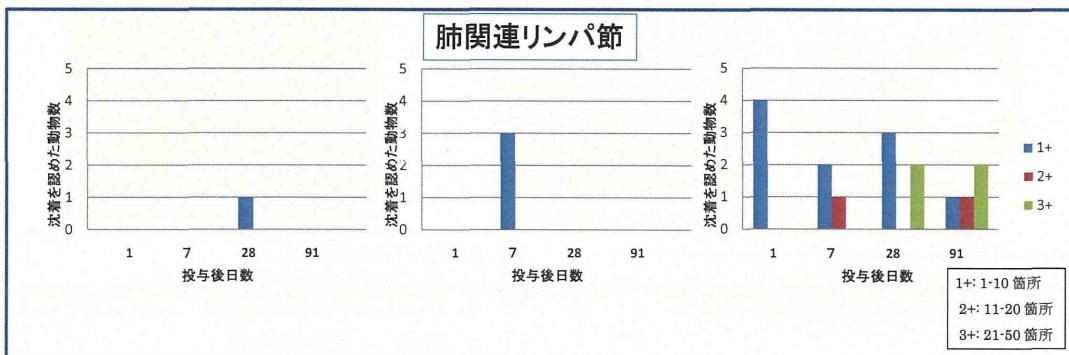
形状と色調から確実にMWCNTと判定できるものだけを拾いあげた

[グレード]  
 1+: 1-10 Spots  
 2+: 11-20 Spots  
 3+: 21-50 Spots

MWCNT-TaQは複数の線維が集まって認められることが多い

ひとつのまとまりと認識できるMWCNT-TaQを1箇所として拾いあげた

## 肺関連リンパ節と脾臓におけるMWCNT-TaQの沈着



## リンパ系組織へのMWCNT-Taqの移行

- 肺関連リンパ節では、10 $\mu$ g投与群は気管内投与後1日から移行が認められ、投与量が低いほど7日、28日と遅れて移行した。
- 脾臓では、10 $\mu$ g投与群は気管内投与後7日から移行が認められ、3.3 $\mu$ g投与群では28日だけに移行が認められた。
- 肺関連リンパ節、脾臓とも10 $\mu$ g投与群では、時間経過とともに移行が認められた動物数と、沈着の程度が増加した。
- 肺関連リンパ節での移行が、脾臓よりも多くみられたことからMWCNT-Taqは、肺→肺関連リンパ節→脾臓の順に移行したものと考えられる。
- 胸腺にはMWCNT-Taqの移行を認めなかったことから、胸腺は生体内移行の主要ルートからは外れているものと考えられる。
- 肺関連リンパ節、脾臓ともMWCNT-Taqが沈着した組織に著明な組織反応は認められなかった。

今年度後半で、肝臓、腎臓、脳への移行について検索を進める。

## 4) 3年全体の研究計画概要及び本年度の研究計画

### 【初年次(H23年度)】

- ① マウスにMWCNT-Taqを単回気管内投与、肺への毒性影響を最長投与後91日まで経時的な検索を実施、MWCNTによるマウスの呼吸器への亜急性毒性のプロファイルを明確にする。
- ② 平成20-22年度厚労科研補助金 化学物質リスク研究事業、ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する研究(福島班)での保存サンプルを活用して、MWCNTの生体影響について踏み込んだ研究を行う。

### 【二年次(H24年度)】

- ① 初年次に実施したマウスのMWCNT-Taqを単回気管内投与試験で保存した脳、肝、腎、脾臓などの諸臓器への移行を調べる。
- ② マウスの肺毒性病変について、ラットでみられた肺毒性病変との相異を明確にすることを目的とした電顕観察を併用した詳細な病態解析が可能なMWCNTの気管内投与による短期及び中期試験を実施する。まず、その為の電顕試料作製法の検討から始め、その目的が立つ年度後半に気管内投与試験を開始する。

### 【三年次(H25年度)】

二年次①で実施したMWCNTの遠隔臓器への移行について、未だ解明されていないMWCNT-Taqの気道・気腔内から肺組織への侵入経路について、二年次②で開発した電顕試料作製方法を応用した電子顕微鏡を用いた研究を行う。

現在の進捗状況：

- ① 二年次に予定していたMWCNT-Taqの遠隔臓器への移行を病理組織学的に検索を本年度着手、現在、リンパ系組織についての調査を終了、生体内移行経路について予想を裏付ける結果がえられた。今年度後半に肝臓、腎臓、脳への移行を調査する。
- ② MWCNT-Taqの気道・気腔内から肺組織への侵入経路を解明するために、TEMを用いて、MWCNT-Taqの気管内投与後1日に採材した肺組織へのMWCNT-Taqの侵入についての検索をほぼ終了したが、MWCNT-Taqが肺組織内に侵入した証を得ていない。今年度後半に投与後3日に採取した肺のサンプルについてTEMを用いた検索を実施する。

## 5) 予想される成果

- ヒトが実際に暴露されると想定される低濃度域でのMWCNT-Taqの呼吸器に対する亜急性期毒性に関するプロファイルが明確になる。
- MWCNTの気管内投与によって起こる呼吸器に対する亜急性器毒性について、先行研究との比較等によってラットとマウスでの病態の相異を明確にすることができる。
- 急性、亜急性に肺に起こる変化を、電顕検索レベルで詳細な検索を行うことで、体内動態に関する基礎データ、ことに肺組織への侵入経路の解明が期待されるが、これら解明にはさらに研究が必要。
- 各分担研究と連携して繊維状MWCNTIによる腫瘍性及び非腫瘍性病変の誘発に関わる背景、経過、要因の解析が可能である。

