

	れどるふい ぶりすとる だびで
氏 名	REDOLFI BRISTOL DAVIDE
学位(専攻分野)	博 士 ( 工 学 )
学 位 記 番 号	博 1 1 5 8 号
学 位 授 与 の 日 付	令和 7 年 3 月 21 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 ・ 専 攻	工芸科学研究科 物質・材料化学専攻
学 位 論 文 題 目	Cellular Responses and Biomedical Applications of Nanoparticles at Low Concentration Levels (低濃度ナノ粒子に対する細胞応答と生物医学的応用)
審 査 委 員	(主査)教授 朱 文亮 教授 高廣 克己 准教授 MARIN ELIA 関西医科大学教授 PEZZOTTI Giuseppe ベニス大学教授 Pietro Riello

### 論文内容の要旨

ナノサイエンスとナノテクノロジーへの関心が絶えず高まっているため、強化された有用な特性を備えたさまざまなナノ粒子 (NP) が生産されている。しかし、消費財におけるそれらの普及が進むにつれて、環境への影響と潜在的な毒性についての懸念が高まっている。したがって、ナノマテリアルと細胞との相互作用を研究して、その影響を評価したり、病気を引き起こす分子機構を特定して病気を診断したりすることが、ますます重要になっている。さらに、人間の活動によって生成されたものだけでなく、すでに環境中に存在するナノ粒子の影響を特定し、より深く研究することは、ナノ粒子の影響と生物システムとの関係について貴重な洞察を提供できるもう 1 つの要件である。NP の細胞に対する活性は、サイズ、形状、元素組成、表面化学などのさまざまな要因によって異なる。いくつかの研究では、NP は主に細胞シグナル伝達カスケードを活性化することで酸化ストレスを誘発し、活性酸素種の過剰生成と細胞毒性効果をもたらすことが示されている。しかし、ナノ毒性に関する科学文献には、特に毒性評価に不可欠な NP の特性評価において、大きなギャップがあることが明らかになっている。さらに、実験では現実世界のシナリオを反映していない、高濃度のナノ粒子が使用されることがよくある。微妙な影響や長期的な影響はすぐには明らかにならない可能性があるため、安全で生体適合性があると思われる濃度のナノ粒子にさらされた場合でも細胞に何が起こるかを理解することが重要である。本論文では、一般的に使用されている 2 つの NP と 1 つの新興 NP、つまり金、銀、セレンに注目した。申請者はこれらの NP の詳細な特性評価を行い、致死量以下の低濃度でのヒト細胞に対する効果と応用を調査した。これを実現するために、プロテオーム分析とラマン顕微分光法という 2 つの高度で革新的な分析技術を採用した。これらの技術により、細胞サンプルから特定の分子シグネチャーを特定することが可能になり、NP が細胞とどのように相互作用したか、また、その位置や相互作用中に活性化された生物学的メカニズムを理解するのに有用であった。

## 論文審査の結果の要旨

この論文では、ナノマテリアルと細胞の間の相互作用を研究し、その影響を評価し、それらを引き起こす分子機構を特定することで疾患の診断を行っている。さらに、人間の活動によって生成されたナノ粒子だけでなく、環境中にすでに存在するナノ粒子の影響を局所的に特定し、より深く研究する能力も、ナノ粒子 (NP) の影響や生体系との関係についての貴重な洞察を提供する可能性があるもう 1 つの要件である。細胞に対する NP の活性は、さまざまな要因によって異なる。さらに、実験では現実世界のシナリオを反映していない高濃度のナノ粒子が使用されることがよくある。申請者は、一般的に使用される 2 つの NP と、新たに登場する 1 つの NP、金、銀、セレンに注目した。これらの NP の詳細な特性評価を実行し、致死量未満の低濃度でのヒト細胞に対するその効果と応用を調査した。これを達成するために、申請者はプロテオミクス分析とラマン顕微分光法という 2 つの先進的且つ革新的な技術を採用した。これらの技術により、細胞サンプルからの特定の分子サインの同定が可能になり、NP が細胞とどのように相互作用するか、また、その位置および相互作用中に活性化される生物学的メカニズムを理解するのに役立っている。

この論文はよく計画され、構成されている。論文で取り上げられた研究課題の独創性と適時性、論文の手法部分の科学的厳密性、または科学的興味と論文の結果セクションと考察セクションの展開は優れている。既存の研究、学術的妥当性、論点からの貢献の全体的な質は優れている。

本論文は、主に以下に示す 2 編の学術論文から構成されている。いずれも筆頭著者として査読制度のある国際学術雑誌に掲載されている。

- [1] D. Redolfi-Bristol, A. Mangiameli, K. Yamamoto, E. Marin, W. Zhu, O. Mazda, P. Riello, G. Pezzotti, “Ammonia Toxicity and Associated Protein Oxidation: A Single-Cell Surface Enhanced Raman Spectroscopy Study”, *Chem. Res. Toxicol.* **37**, pp. 117–125 (2024).
- [2] D. Redolfi-Bristol, K. Yamamoto, E. Marin, W. Zhu, O. Mazda, P. Riello, G. Pezzotti, “Exploring the cellular antioxidant mechanism against cytotoxic silver nanoparticles: a Raman spectroscopic analysis”, *Nanoscale* **16**, pp. 9985-9997 (2024).