

**Lung biopersistence, in-vitro dissolution and pathogenicity
of selected fibres from inhalation studies in rats**

| Fibre | | Biopersistence: fibres > 20 µm in length; lung clearance rates | | | In-vitro dissolution (k _{dis}) at pH 7.4 (pH 4.5)* | Pathogenicity (chronic inhalation) | | intraperitoneal mesothelioma | IARC Cancer Classification |
|--------------------------|---------------------------|--|-----------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------------|----------|---------------------------------|-------------------------------|
| | | Slower pool (T _{1/2}) | WT _{1/2} (days) | 90% clearance (T90, days) | | Lung fibrosis | Thoracic | | |
| Amosite | Asbestos | 1160 | 418 | 2095 | <1 | + | + | + | Group 1 |
| Crocidolite ^d | Asbestos | 0 | 817 | 2770 | <1 | + | + | + | Group 1 |
| MMVF32 | E Glass wool | 179 | 79 | 371 | 9(7) | + | + | + | Group 2B |
| RCFla ^a | Refractory ceramic | 88 | 55 | 227 | 3 | + | + | + | Group 2B |
| MMVF33 | 475 Glass wool | 155 | 49 | 240 | 12(13) | + | +/- | | Group 2B |
| MMVF21 | Rock (stone) wool (96) | 613 | 91 | 206 | 20(72) | + | - | + | Group 3 |
| MMVF21 | Rock (stone) wool (98) | 95 | 67 | 264 | | | | + | Group 3 |
| MMVF10 ^d | 901 Glass wool (96) | 0 | 37 | 123 | 300(329) | - | - | + | Group 3 |
| MMVF10.1 ^c | 901 Glass wool (96) | 30 | 14.5 | 69 | | - | - | | Group 3 |
| NNVF11 | Glass wool | 31 | 9 | 38 | 100(25) | - | - | + | Group 3 |
| NNVF22 | Slag wool | 35 | 9 | 37 | 400(459) | - | - | + | Group 3 |
| MMVF34 | HT Stone wool | 24 | 6 | 19 | 59(620) | - | - | - | |

A paradigm of particle toxicity based on biologically effective dose (BED)

- **Surface attribute** = surface area **X** specific surface reactivity
(i.e., reactivity per unit SA) **X** surface availability
- **Dimension attribute** = length + diameter (mainly length if greater than a critical length)
- **Composition attribute** = Volume **X** specific volumetric reactivity (i.e., the toxic material per unit volume) **X** availability (= release rate i.e., amount per unit time)

For acute effects

BED is related to the Potency (which can be best described as sum of above)

$$\text{Potency} = \text{Surface attribute} + \text{Dimension attribute} \\ + \text{Composition attribute}$$

For chronic effects

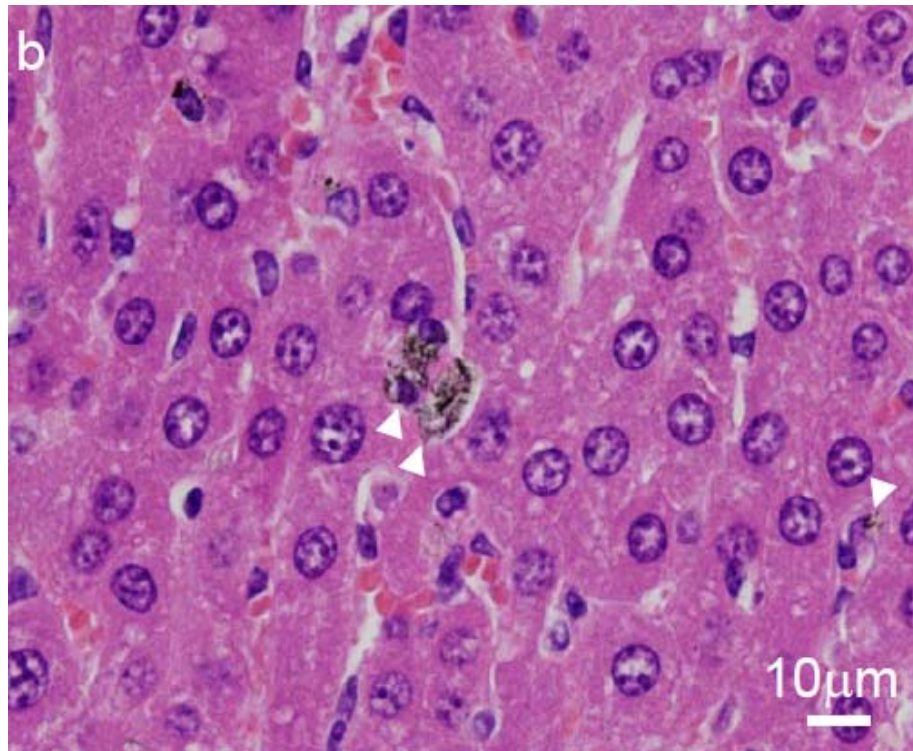
the biopersistancy play a dominant role

$$\text{BED} = \text{Bio-persistancy} \times \text{Potency}$$

腹腔内投与による研究結果の意義

- 本実験結果は、過去のアスベストやガラス繊維で認められた形状と大きさに基づく知見の法則性が、炭素を主成分とする繊維にも適用され得る可能性を示している。なお、今回の投与量は、これまでに繊維状粒子の発がん性を調べた報告で投与された繊維数の範囲の上限にあたる。現在、用量依存性実験(1/1000~1/10)を追加実施中である。
- 本結果のヒトへ外挿を検討する際に注意すべき点として、齧歯類(最長2年程度)で発がん性を発揮する繊維状粒子物質でも、ガラス繊維の如く体内での変性、分解、或いは排泄が、アスベストと比較して相対的に早いものでは、ヒトにおける発がん性は著しく低いか、殆ど認められないと報告されていることが挙げられる(ヒトで発がん性を発揮するには20年~30年以上、繊維状粒子として残存する必要があるとされる)。従って10年単位の長期間生体内運命を明らかにすることも重要な研究である。
- 尚、今回の実験条件では中皮腫発生等の影響が強いことから、バルク検体に含まれる短い繊維状粒子やさらに小さいナノサイズ微粒子成分による影響に関しては、その影響の有無を把握するに至らず判断できない。必要に応じて、ナノサイズ微粒子のみから成る検体等について別途検討することが推奨される。

**Hepatic sinusoids 肝臓内類洞
(MWCNT)**



Serosa 腹膜の漿膜 (fullerene)

