

# ナノ粒子の発がん性評価の現状

Present status of nanomaterial  
carcinogenic risk assessment



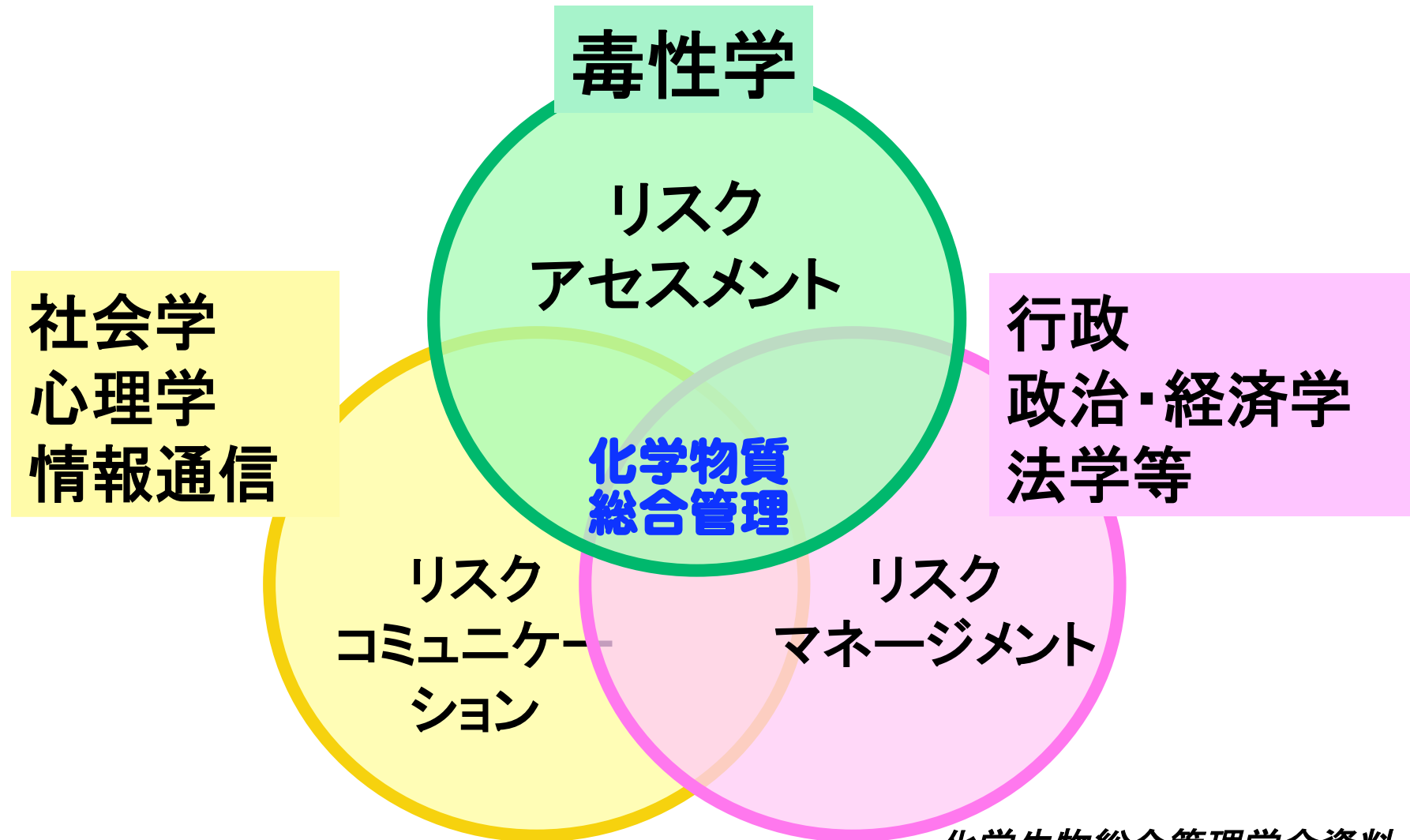
# ナノ粒子の毒性評価の現状

1. 化学物質の生活環境における安全の三原則
2. ナノ粒子の発がん性評価の現状
3. 厚生労働科学研究補助金・化学物質リスク研究事業における研究
  - 1) 経皮毒性  
二酸化チタニウム
  - 2) 肺およびその他の臓器毒性（発がん性）  
-二酸化チタニウム・フラーレン・MWCNT
4. 異物毒性と発がんの考察・IARC評価・まとめ



# 安全で安心な生活環境

## —化学物質の総合管理三原則—



# 1. 化学物質・ナノ粒子のリスク評価

---

形態—ナノ粒子・あり姿（凝集体？）

ADME

---

発がん—長期試験が必要

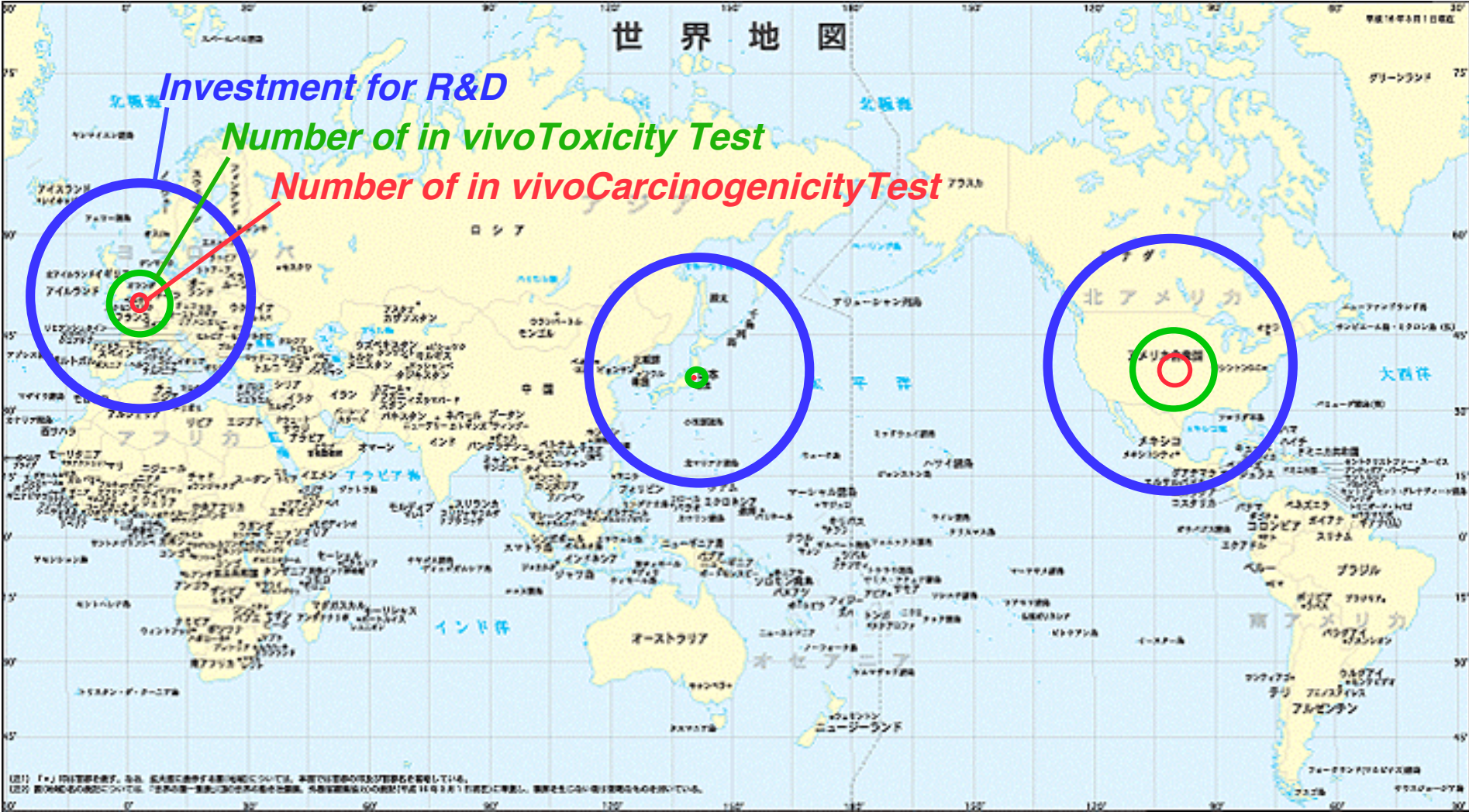
遺伝毒性

発生毒性





器官毒性—腎泌尿器・呼吸器・神経系・視  
覚器・心血管系・皮膚・生殖  
器・内分泌器  
造血器・免疫系



# ナノ粒子の毒性・発がん性データ---R & Dとの比較



# ナノ粒子の長期試験のPubMed掲載論文数 (2008年までに**10報**)(Pub. Med)

					合計
TiO <sub>2</sub>			2	2 <sup>a</sup>	4
S/MW-CNT	1				1
Fullerenes	1 <sup>b</sup>		1 <sup>c</sup>		2
<hr/>					
Uf-Carbon black				5 <sup>a</sup>	<b>5!</b>
<hr/>					
合計					<b>10</b>

<sup>a</sup> 吸入/器官内投与試験, 雌ラット, 肺腫瘍 (扁平上皮がん+腺がん)

<sup>b</sup> 皮膚塗布+UV, マウス, 腫瘍発生なし (20 週)(PubMed掲載ではない)

<sup>c</sup> 皮膚塗布, マウス, DMBA+C60, プロモーション作用無し (24 weeks)

津田のCB、TiO<sub>2</sub>, Talcの  
レポート

CB

CB

全ナノマテリ  
アルの文献

TiO<sub>2</sub>

Talc

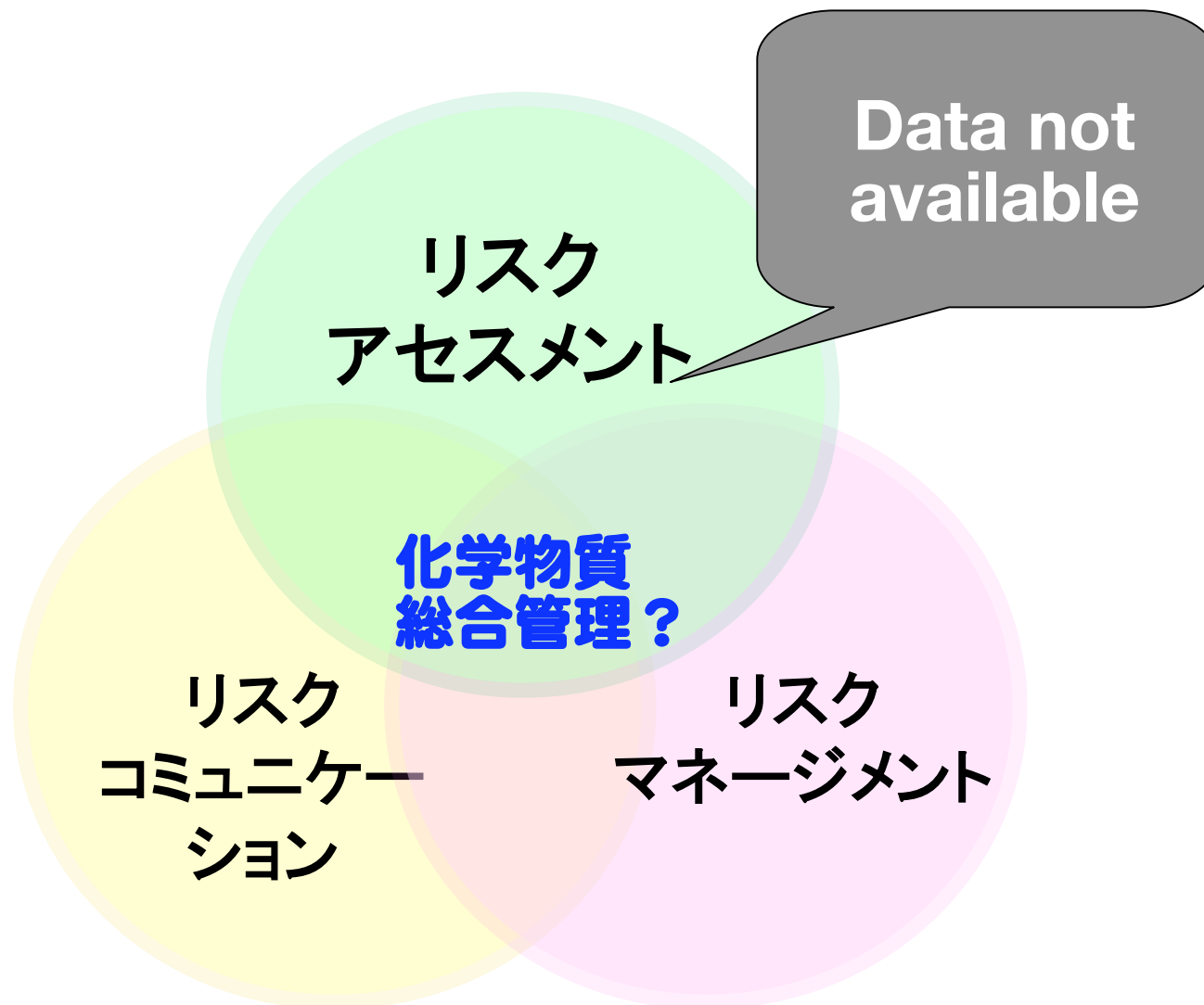
**IARC Monograph Vol. 93, Carbon black,  
TiO<sub>2</sub> and non-astiform Talc  
(Feb.7-14, 2006, Lyon)**

現状のナノマテリアルのin vivo発がん試験の文献は少なすぎて評価に値しない



# 安全で安心な生活環境

## —化学物質の総合管理三原則—





# Titanium Dioxide

## 皮膚・肺発がんプロモーション研究

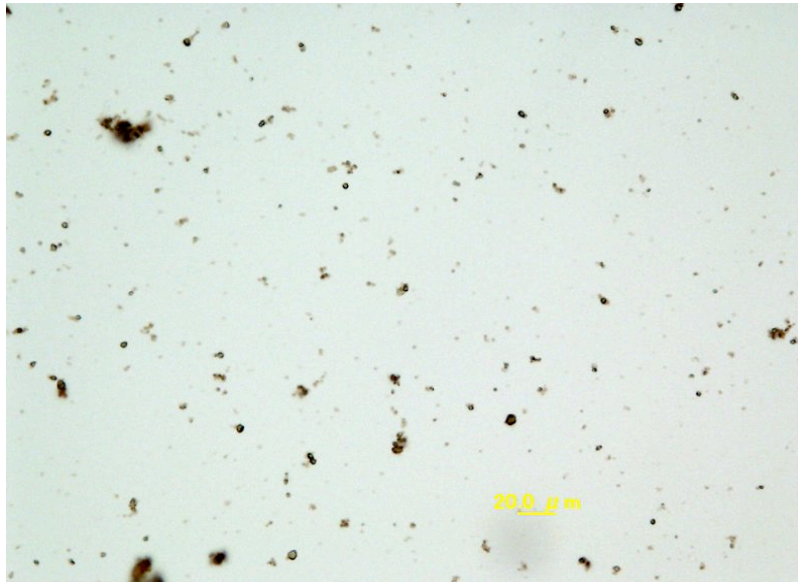
雄Hrasトランスジェニックラット  
および通常ラット

発がん物質によるイニシエーション  
→TiO<sub>2</sub>皮膚塗布

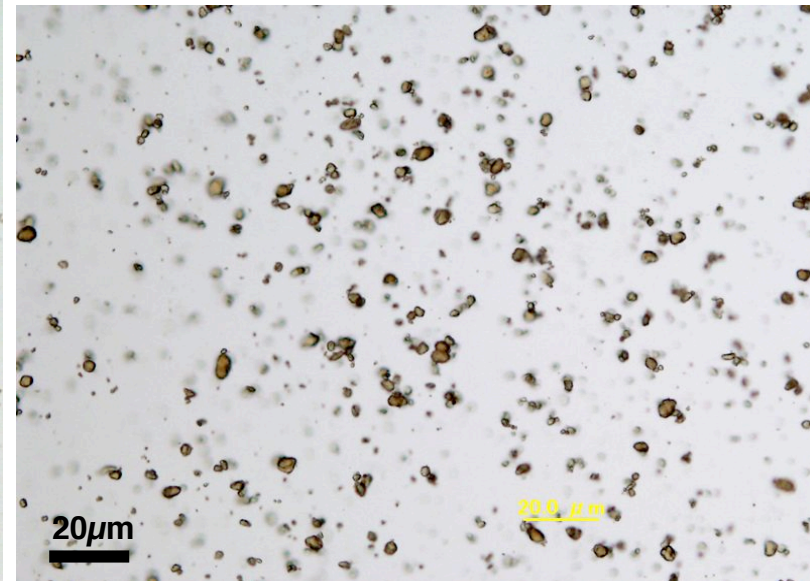
発がん物質によるイニシエーション  
→TiO<sub>2</sub>肺内投与



# TiO<sub>2</sub> の溶媒・分散液中での凝集体 (aggregates)形成



生食  
(肺内投与)

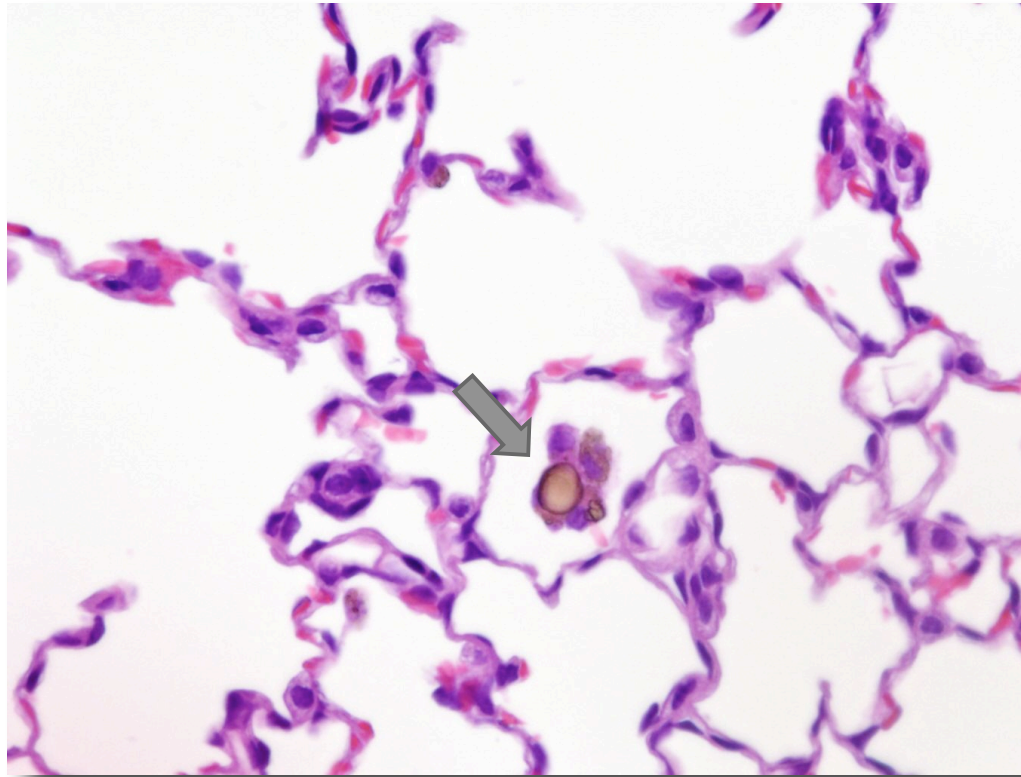


Pentalan  
(皮膚塗布)

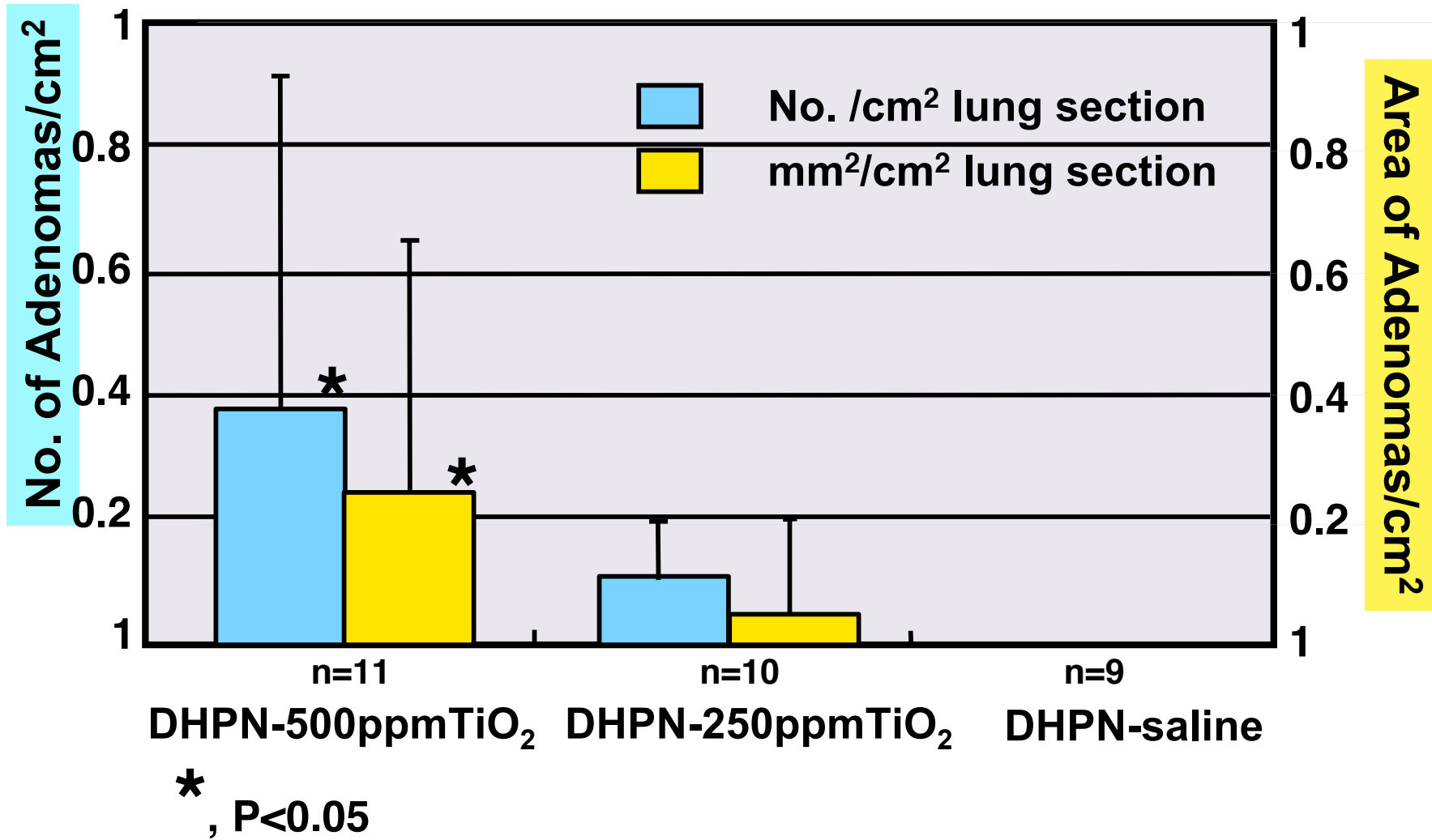
# TiO<sub>2</sub> の皮膚塗布



## 肺胞内マクロファージによる $\text{TiO}_2$ の取りこみ



# Multiplicity of Lung Adenoma



# フラーレン (C60)

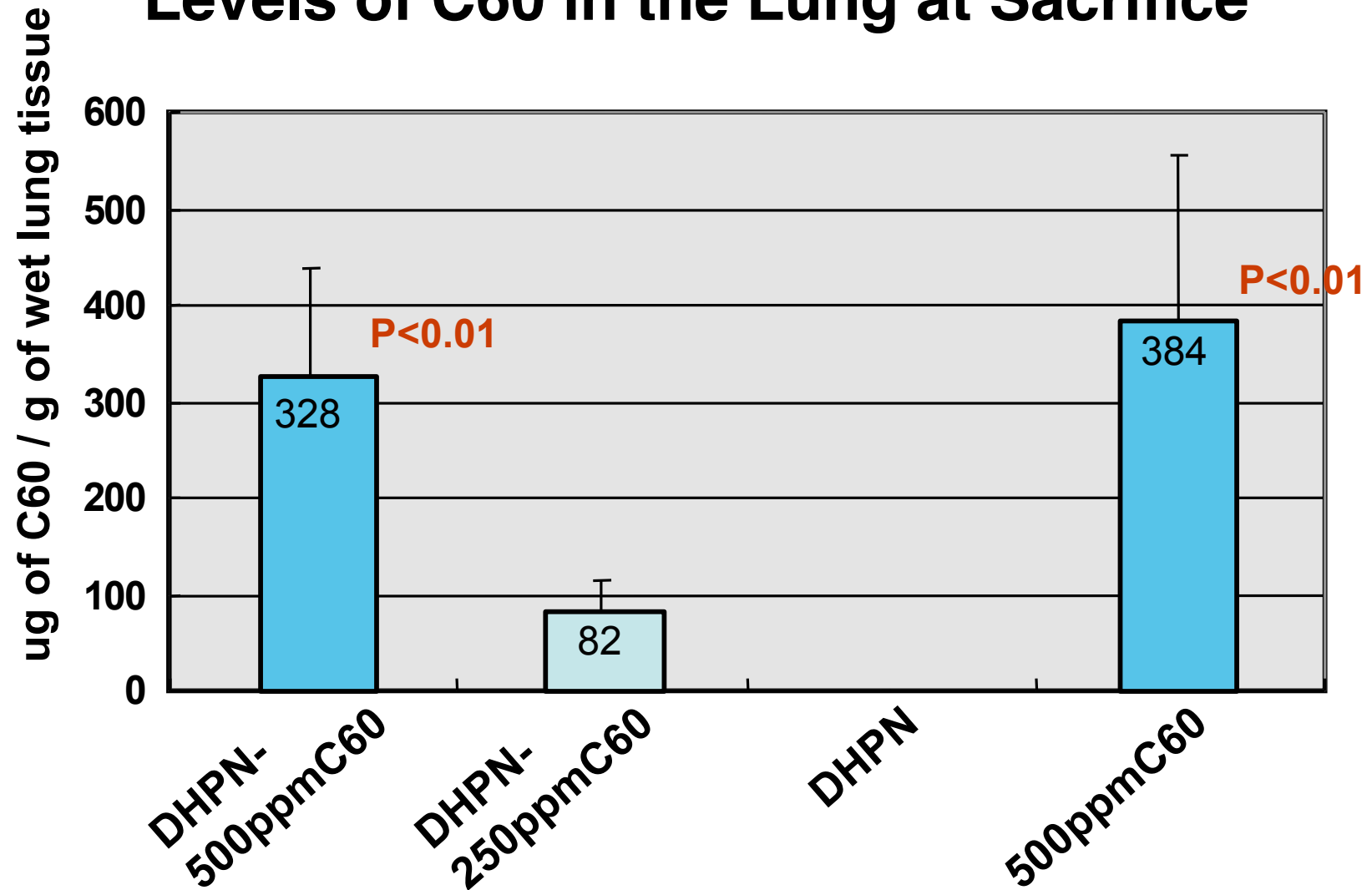
## 肺発がんプロモーション研究

通常雄F344ラット

発がん物質によるイニシエーション  
→C60肺内投与



# Levels of C60 in the Lung at Sacrifice



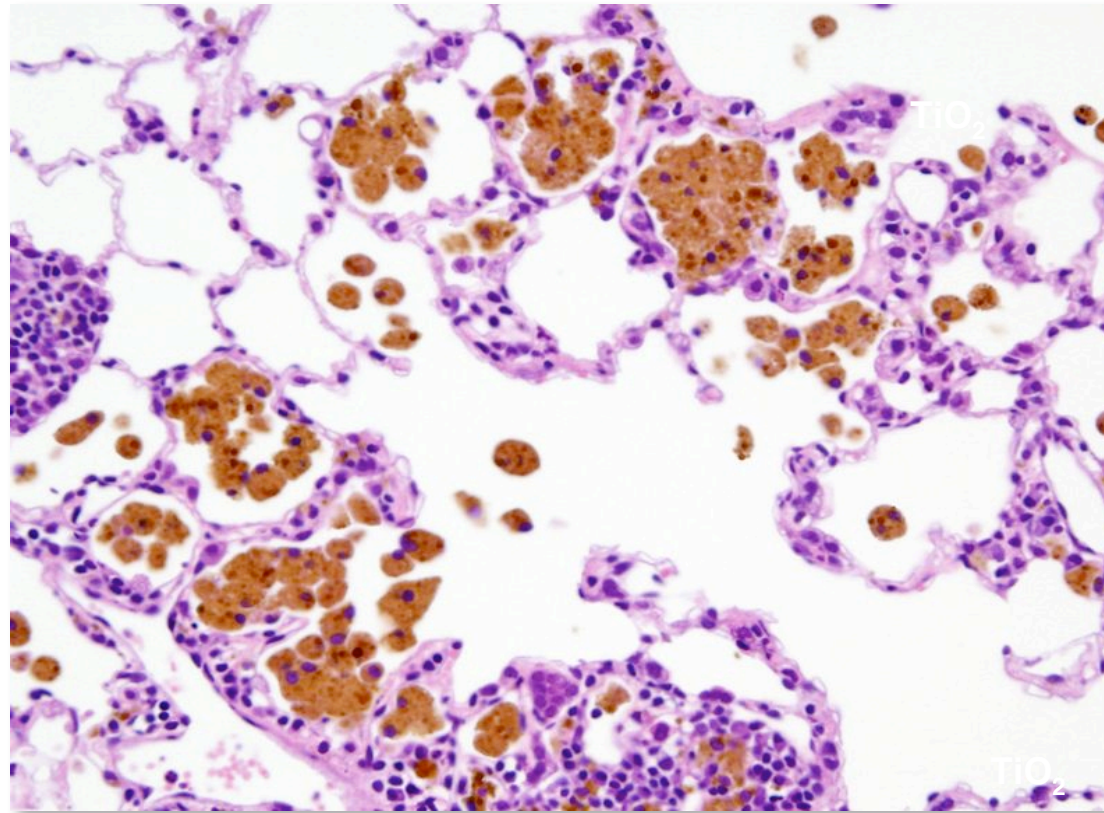
n=10 for each group

P, VS DHPN + 250 ppm C60

Dr. Nishimura's lab., NIHS, Tokyo



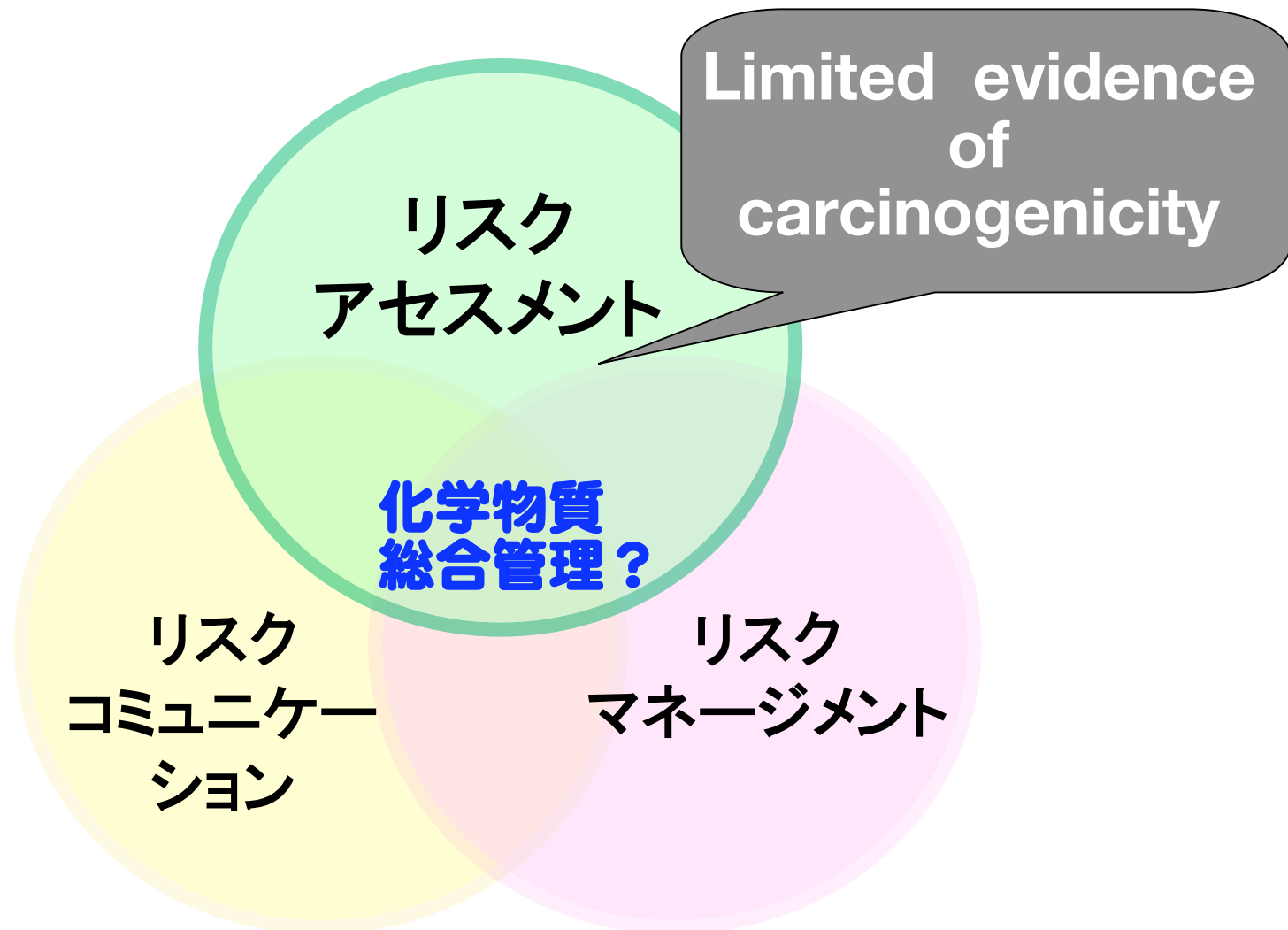
## TiO<sub>2</sub> の肺胞内マクロファージによる 取りこみ





# 安全で安心な生活環境

## —化学物質の総合管理三原則—



# Carcinogenic Hazard Evaluation of Particles and Fibers by WHO/IARC (~2005)

Group 2		
Group 1 Carcinogenic to humans	Group 2A Probably carcinogenic to humans	Group 2B Possibly carcinogenic to humans
Asbestos	Diesel engine exhaust	Carbon black *
Cadmium	Lead cpd.	Nickel
Chromium	Cobalt	Gasoline engine exhaust
Erionite		Welding fumes
Nickel cpd.		TiO <sub>2</sub> *
Silica		Talc (non-asbest.)
Talc (asbestiform)		
Soots		
Coal gasification		
Iron founding		

Including nanoparticles

\* Induced lung tumors in female rats

Why only in female rats?



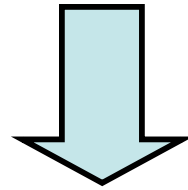
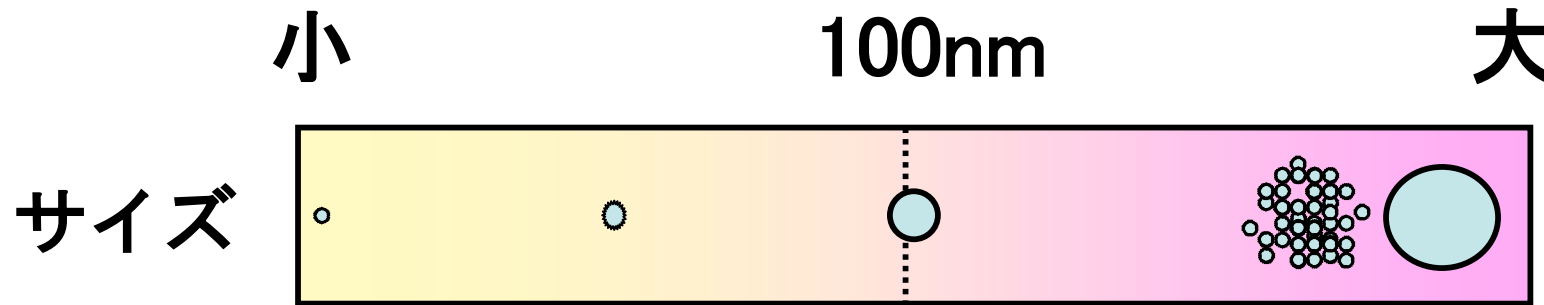
# IARC の環境発がん物質評価分類34

		動物試験		
		確実にあり	可能性あり	データ不十分
ヒト疫学データ	確実にあり (100物質)	1	1	1
	可能性あり (300物質)	2A	CB TiO <sub>2</sub> 2B	2B
	データ不足 (500物質)	2B	3	3

*R.A.Baan, Inhalation Toxicol. , 19, 2007*

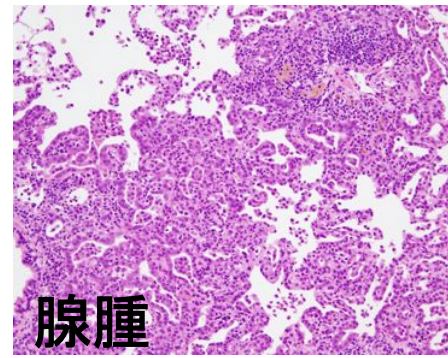
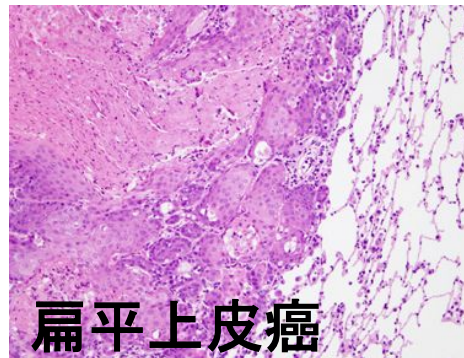


# 吸入曝露による粒子サイズと発がん性



雌ラットの肺に腺扁平上皮腫瘍を発生させる  
(粒子発がんに通見の所見)

腫瘍



グループ1  
95のうちの例  
(発がん性あり)

**アスベスト(1973,77,83)**

ホルムアルデヒド  
ベンゼン、塩化ビニル  
コールタール、シリカ  
ニッケル、抗がん剤  
喫煙 (能動・受動)  
アルコール摂取  
エストロゲン (合成・天然)  
ヒ素化合物 (合成・天然)  
アフラトキシン (かび毒)  
ヘリコバクターピロリ菌  
ヒトパピローマウィルス  
B/C型肝炎ウィルス  
X線・γ線照射

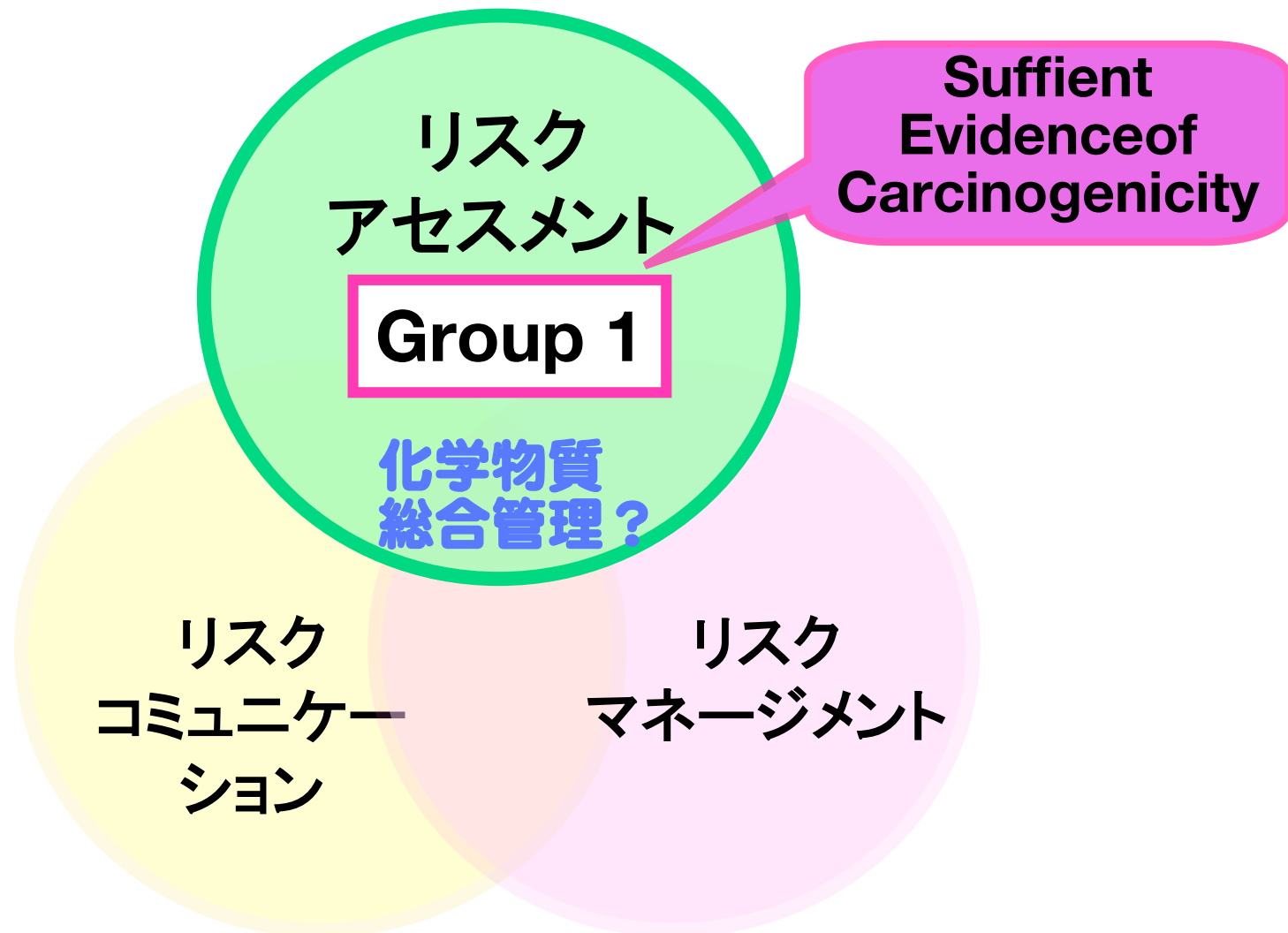
グループ2A  
66のうちの例  
(発がん性の可能性高い)

ベンチジン  
ベンツ[a]ピレン  
シスプラチン  
フェナセチン  
PCB  
無機鉛化合物  
アンドロゲン  
アクリルアミド  
IQ (2-Amino-3-methylimidazo  
[4,5-f]quinoline)  
肝吸虫  
紫外線照射 (A,B,C)



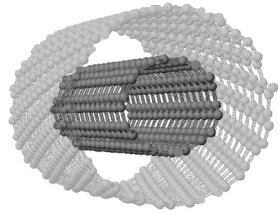
# 安全で安心な生活環境

## —化学物質の総合管理三原則—

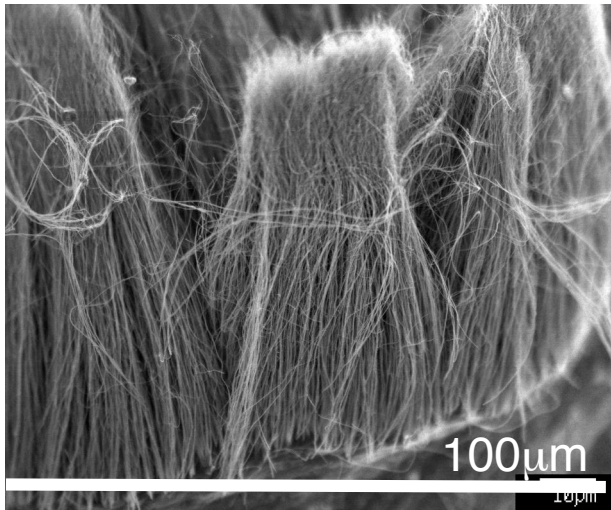


# Asbestos

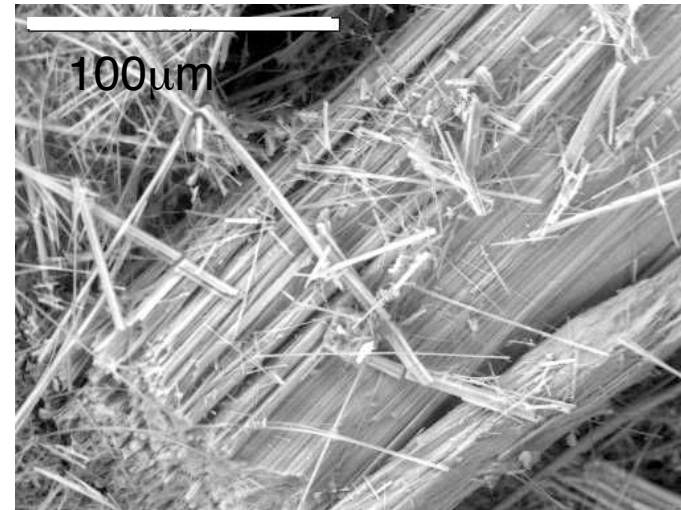
	蛇紋岩	角閃石		
種類	白石綿 Chrysotile	直閃石綿 Anthophyllite	茶石綿 Amosite	青石綿 Chocidolite
色調	灰/白	灰白/茶/緑	灰白/茶	緑青
柔軟性	+++	-	++	+~+++
組成	$\text{FeMg}_6$ $\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_2$	$(\text{FeMg}_6)$ $\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	$(\text{Fe}_6\text{Mg})$ $\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$	$\text{Na}(\text{Fe}_3\text{Fe}_2)$ $\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$
鉄含量	-~+	+	++	+++
長さ	短/長	短	長	短/長
発がん性	-~+	+	++	+++



**Fe, ~3000ppm**



**MWCNT**



**Asbestos**

	Length	Diameter	Metal	Deposition
<b>Asbestos</b>	✓	✓	✓	✓
<b>MWCNT</b>	✓	✓	✓	✓

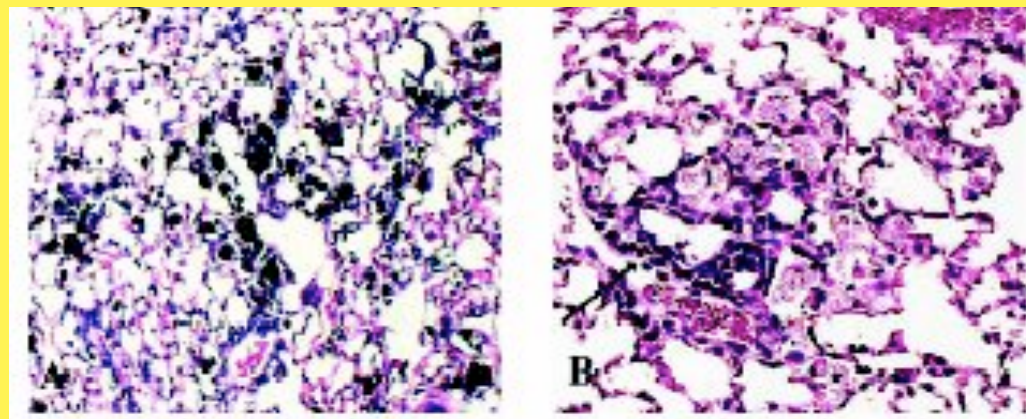
*From Dr. Donaldson, modified*



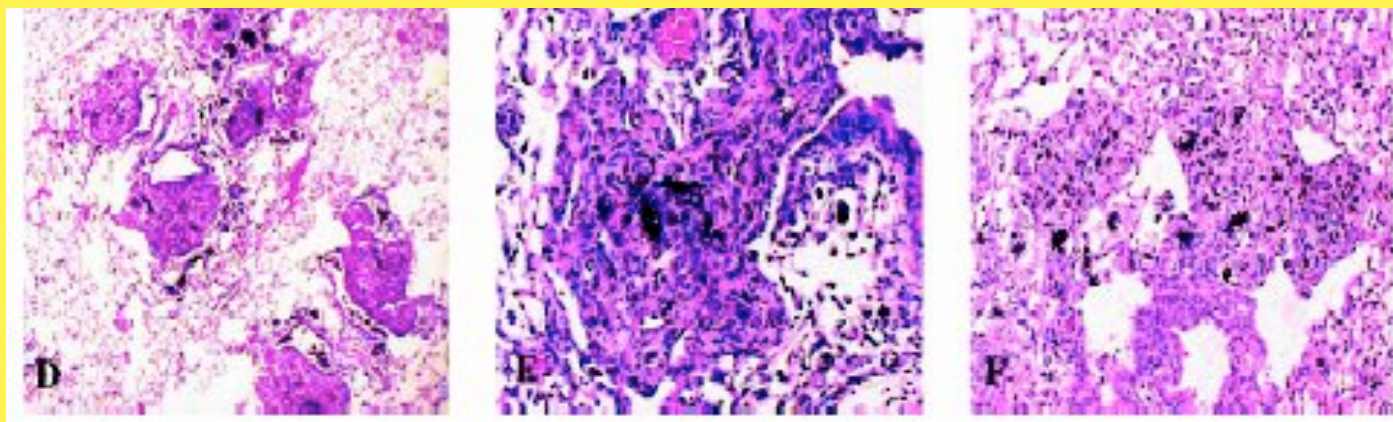


# ナノ粒子の肺内注入による残留

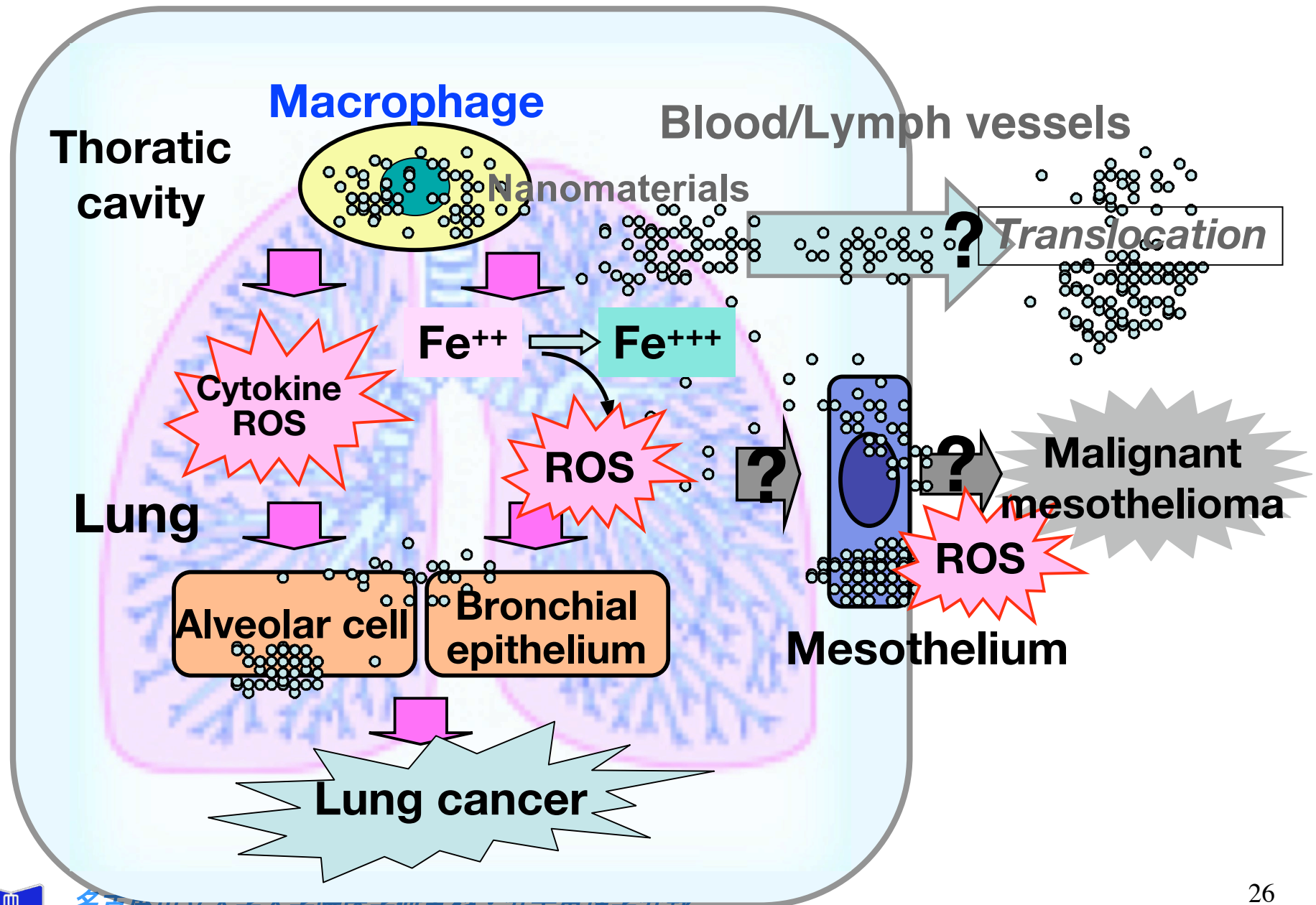
NPカーボンブラック      クォーツ



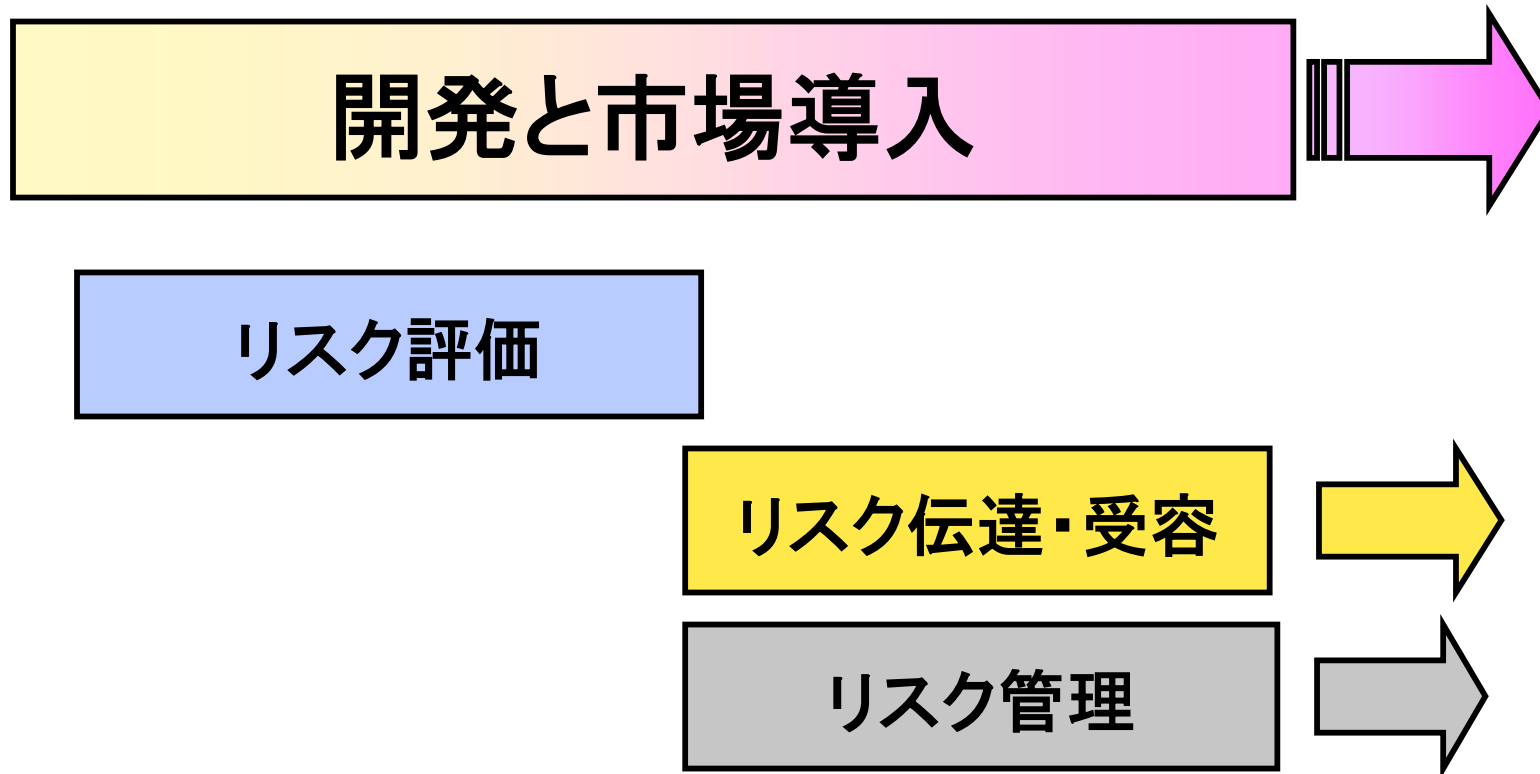
カーボンナノチューブ



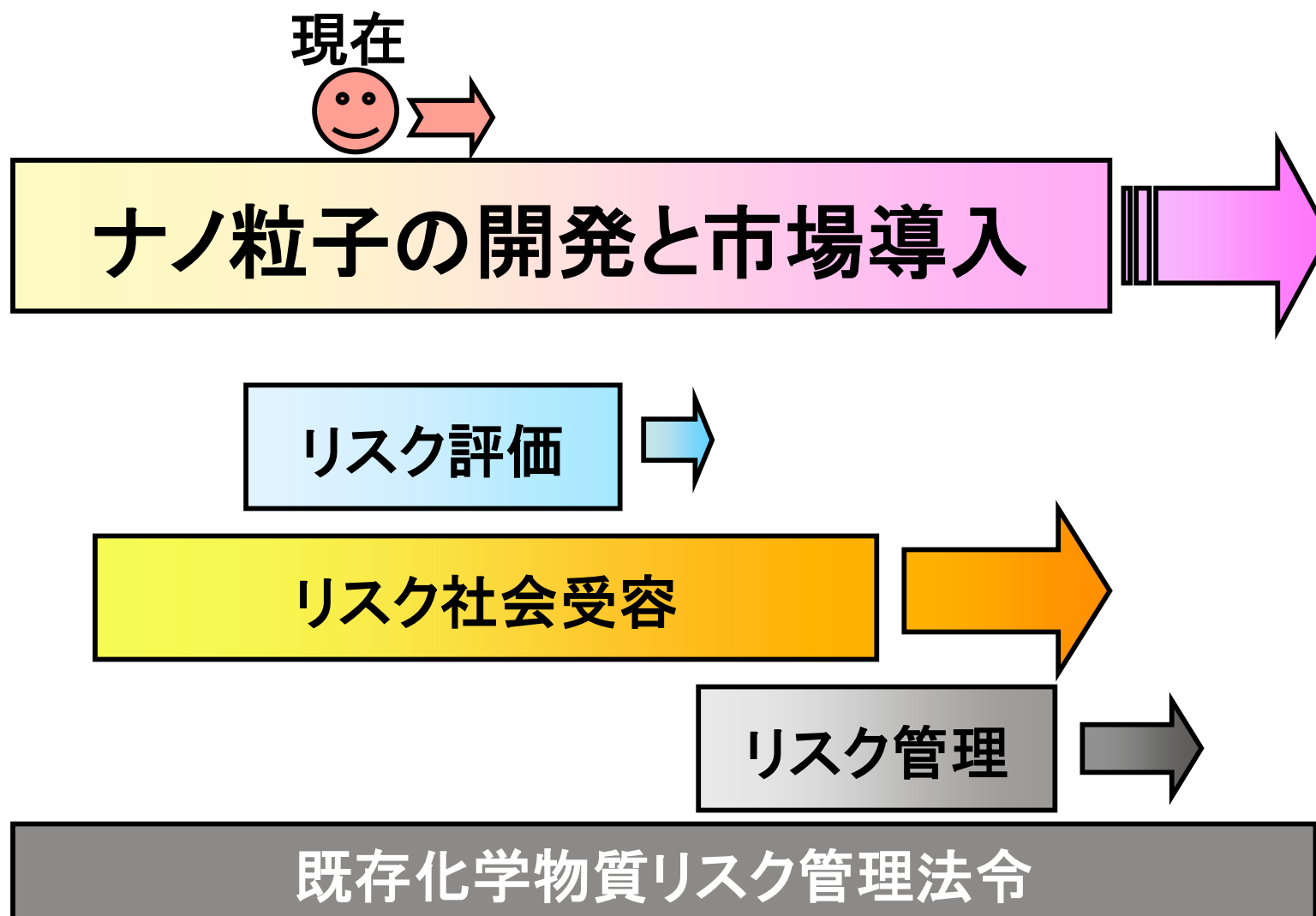
# Possible Mechanism of Nanomaterial Carcinogenicity



# 化学物質（農薬・医薬等）の開発と リスク評価の現状

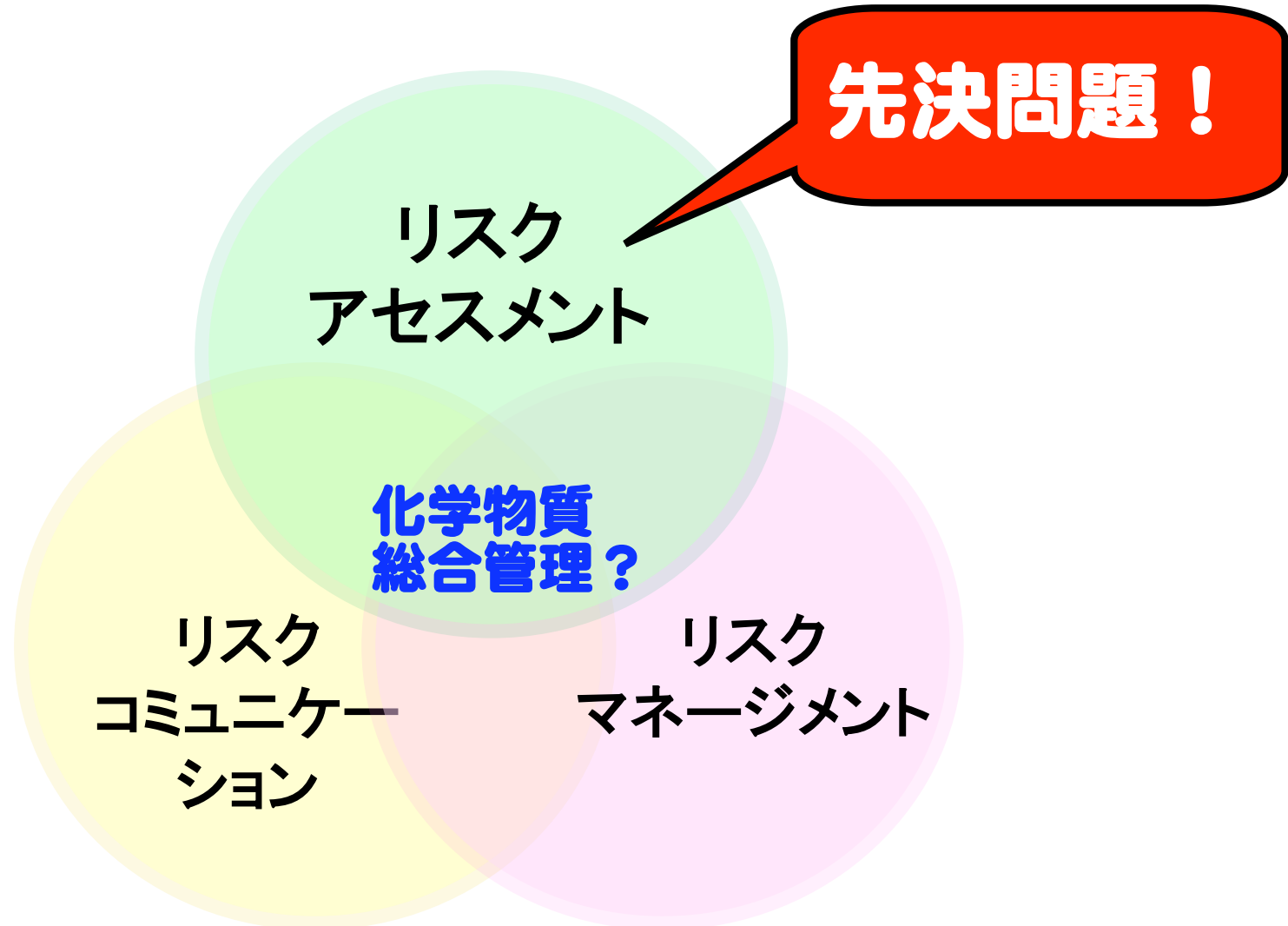


# ナノ粒子の開発とリスク評価の現状



# 安全で安心な生活環境

## —化学物質の総合管理三原則—



# まとめ

1.  $\text{TiO}_2$  と Carbon black 粒子はサイズに関わりなく（ナノ、非ナノ）吸入/気管内注入試験で、雌ラットに肺腫瘍を発生させる。IARCでは“Sufficient evidence for carcinogenicity to animals” (2B)（総合評価・人発がん物質の可能性はある）である。
2. 生体内では「ありすがた」として凝集体（aggregateまたは agglomerate）としても存在する。
3. 沈着部位（臓器）におけるマクロファージを介する異物炎症反応を誘発すると考えられる。CNTについてについては、含有される鉄によるROS産生（Fenton反応）が起こることが予測され、この意味でアスベストとの類似点が想定される。
4. C60についての情報は乏しい。
5. 動物を用いた毒性・発がん評価が不可欠である。現在の所、短期の代替法は確立されていない。発がんプロモーション作用の検出法はひとつの方向である。

