

## リスク評価候補物質選定参考資料

## ＜カーボンナノチューブ＞

## ＜目 次＞

1  同じ化学組成の物質等と異なる有害性が認められるかどうか カーボンナノチューブに関する有害性情報	-----	2
2  技術的な観点から、当面、リスク評価が実施可能であるかどうか		
(1) 有害性評価の観点から評価値の設定が可能であるかどうか		
① 関係機関における許容濃度等の設定状況	-----	3 0
② 評価値の設定に利用可能な試験データの状況	-----	3 2
(2) ばく露実態の把握が可能であるかどうか		
① 公表されている主要な測定方法の状況	-----	3 2
② 労働現場におけるばく露実態調査の例	-----	3 3
(参考) 主要なカーボンナノチューブ製品の特性	-----	4 0

## 1 同じ化学組成の物質等と異なる有害性が認められるかどうか

(カーボンナノチューブの有害性に関する情報)

以下に示すカーボンナノチューブの有害性は、炭素の単体が一般に有するものではないことは明らかであるので、ここでは、他の同素体との比較は行わず、カーボンナノチューブに関する情報のみを整理した。

### ア 対象とした有害性の種類

リスク評価対象物質の選定に当たって勘案している主な有害性である、発がん性、生殖毒性、神経毒性の3種類に、多くの試験研究報告においてカーボンナノチューブの主要な有害性とされている肺毒性を加えた4種類

### イ 作成に用いた資料

- ①「ナノマテリアルに係る有害性等の情報収集報告書」(平成23年3月中央労働災害防止協会(22年度委託調査報告書))  
カーボンナノチューブの有害性に関する情報を要約して、表に記載。(「出典」の右肩の1))
- ②「ナノ材料リスク評価書「カーボンナノチューブ」」(平成23年8月)(経済産業省委託研究(NEDOプロジェクト)報告)  
上記①を補足するために、カーボンナノチューブの有害性に関する情報を要約して、表に記載。(「出典」の右肩の2))
- ③NIOSH Current Intelligence Bulletin "Occupational Exposure to Carbon Nanotubes and Nanofibers" (Draft Document 2010)  
上記①、②を補足するために、カーボンナノチューブ及びカーボンナノファイバーの有害性に関する情報を要約して、表に記載。  
(「出典」の右肩の3))

注1：上記イ③のNIOSHのドラフトCIBの対象物質は、カーボンナノチューブ及びカーボンナノファイバーとなっている。  
カーボンナノファイバーの構造は、多層カーボンナノチューブに似ているが、ISOのテクニカルレポート12885(2008)によると、両者の主要な違いは、グラフェン面の配置(stacking)であるとされており、グラフェン面と繊維の軸が平行な場合はカーボンナノチューブ、両者が平行でない場合はカーボンナノファイバーとなっている。

注2：以下では、単層カーボンナノチューブをSWCNT、多層カーボンナノチューブ(複層カーボンナノチューブ)をMWCNTと表記する。

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果									
1 発がん性 (動物試験)	<p>[出典] Takagi <i>et al.</i> (2008)<sup>1)</sup></p> <p>[試料] Mitsui 社製、MWCNT-7</p> <p>[動物種] p53+/-ノックアウトマウス (雄性)</p> <p>[投与方法] 腹腔内投与 (単回)</p> <p>[用量] 3 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>中皮腫の有意な発生</u> 88 % (14/16 例) 陽性対照としてのクロシドライトとフラレンは 78 % と 0 %</li> <li>・ 25 週の観察期間に多核巨細胞を含む肉芽腫と線維症の形成</li> <li>・ 5 μm より長い棒状の繊維に起因と考察されている。</li> </ul> <p>[掲載誌への Letter to Editor]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ichihara <i>et al.</i> (2008)、Donaldson <i>et al.</i> (2008) 投与用量等について批判</li> </ul>									
	<p>[出典] Sakamoto <i>et al.</i> (2009)<sup>1)</sup></p> <p>[試料] Mitsui 社製、MWCNT-7</p> <p>[動物種] F344 ラット (雄性)</p> <p>[投与方法] 陰嚢内投与 (単回)</p> <p>[用量] 0.24 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>7 匹中 6 匹に中皮腫と過形成</u> がみられ、6 匹は 1 年以内に死亡した。</li> <li>・ 同様にクロシドライト 0.47 mg を投与した個体は、1 年間の観察期間で過形成も中皮腫もみられなかった。</li> </ul>									
	<p>[出典] Muller <i>et al.</i> (2009)<sup>1)</sup></p> <p>[試料] MWCNT (+) 格子欠陥を有するもの MWCNT (-) 格子欠陥を持たない非活性型</p> <p>[動物種] Wistar ラット (雄性)</p> <p>[投与方法] 腹腔内投与 (単回) 投与後 2 年間観察</p> <p>[用量] MWCNT (+) 2、20 mg MWCNT (-) 20 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>腹腔内の中皮腫発生の増加は認められず。</u></li> </ul> <table border="0"> <tr> <td>MWCNT (+) 2 mg 群</td> <td>2 / 50 匹</td> </tr> <tr> <td>MWCNT (+) 20 mg 群</td> <td>0 / 50 匹</td> </tr> <tr> <td>MWCNT (-) 20 mg 群</td> <td>3 / 50 匹</td> </tr> <tr> <td>陰性対象群</td> <td>1 / 26 匹</td> </tr> <tr> <td>クロシドライト 2 mg 群</td> <td>9 / 26 匹 (陽性対照)</td> </tr> </table>	MWCNT (+) 2 mg 群	2 / 50 匹	MWCNT (+) 20 mg 群	0 / 50 匹	MWCNT (-) 20 mg 群	3 / 50 匹	陰性対象群	1 / 26 匹	クロシドライト 2 mg 群
MWCNT (+) 2 mg 群	2 / 50 匹										
MWCNT (+) 20 mg 群	0 / 50 匹										
MWCNT (-) 20 mg 群	3 / 50 匹										
陰性対象群	1 / 26 匹										
クロシドライト 2 mg 群	9 / 26 匹 (陽性対照)										

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
1 発がん性 (動物試験) (つづき)	<p>[出典] Varga and Szendi (2010)<sup>1)</sup></p> <p>[試料] SWCNT &lt;2 nm × 4-5 μ m、純度 90 % MWCNT 10-30 nm × 1-2 μ m、 Shenzhen Nanotech Port 製</p> <p>[動物種] F344 ラット</p> <p>[投与方法] 対象物質を封入したゼラチンカプセルを中皮細胞で覆われた腹腔に埋め込んだ。投与約 12 ヶ月後に解剖。</p> <p>[用量] 10 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>中皮腫は認められなかった。</u></li> <li>・ 異物型の肉芽性反応と多核巨大細胞を認めた。</li> </ul>
2 生殖毒性	イ①～③の文献には特に記載なし。	
3 神経毒性	<p>[出典] Bardi <i>et al.</i> (2009)<sup>1)</sup></p> <p>[試料] 非イオン性界面活性剤プルロン F127 で被覆した MWCNT</p> <p>[試験内容] 脳障害治療薬の担体としての中樞神経系ニューロンに及ぼす毒性影響を in vivo と in vitro 法で検討</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>[出典] Sriram <i>et al.</i> (2007,2009)<sup>3)</sup></p> <p>[試料] MWCNT</p> <p>[動物種] マウス</p> <p>[投与方法] 咽頭吸引、全身吸入</p> <p>[用量] 咽頭吸引 10、20、40 μ g (2007)、10、80 μ g (2009) 全身吸入 10mg/m<sup>3</sup>、5 時間/日、2、4、8 日</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ガラスピペットで皮質表面の注入しても、注入部位を除いて<u>脳に障害は現れなかった。</u></li> <li>・ in vitro 法では、一次ニューロンにアポトーシスを惹起したが、このアポトーシスはプルロン F127 に起因し、分散性の高い MWCNT はアポトーシスを抑制する傾向を示した。</li> </ul> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>脳の神経炎症を含む炎症</u>が報告されている。</li> </ul>

区 分	出典及び試験方法	試 験 結 果
4 肺毒性 (動物実験) ①吸入ばく露	<p>[出典] Mitchell <i>et al.</i> (2007)<sup>1) 2)</sup></p> <p>[期間] 7日又は14日間 (6時間/日)</p> <p>[試料] MWCNT (Shenzen Nanotech Port 社製)            10 ~ 20 nm × 5 ~ 15 μ m            比表面積 100 m<sup>2</sup>/g            ニッケルと鉄 0.5 %を含む。</p> <p>[動物種] C57BL/6 マウス (雄性)</p> <p>[用量] 0.3, 1.0, 5.0 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>肺の炎症反応、組織障害、繊維症は一切みられなかった。</u></li> <li>・ 14日目には、<u>全身性の免疫抑制反応</u>がすべての投与群で認められた。</li> </ul>
	<p>[出典] Li JG <i>et al.</i> (2007)<sup>1) 2)</sup></p> <p>[期間] 5, 10, 15日間 (90分/回、4回/日)</p> <p>[試料] MWCNT (Shenzhen Nanotech Port 社製)            50 nm × 1 μ m 比表面積 280 m<sup>2</sup>/g</p> <p>[動物種] Kunming マウス (雌性)</p> <p>[用量] 90分間平均値 : 32.6 mg/m<sup>3</sup> (経時的に減衰)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>肺胞壁の増殖と肥厚が観察された。</u>            (病理組織学的変化は気管内投与の結果と大きく異なった。)</li> </ul>
	<p>[出典] Li JG <i>et al.</i> (2009)<sup>1)</sup></p> <p>[期間] 30日又は60日間            (90分/回、4回/日、1日おき)</p> <p>[試料] MWCNT</p> <p>[動物種] kunming マウス (雌性)</p> <p>[用量] 1日の平均値濃度 : 32.6 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 60日ばく露群では、<u>肺洗浄液の上清液中のALP、ACP、LDH濃度が有意に上昇し、肺胞壁の肥厚がみられた。</u></li> </ul>

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
①吸入ばく露 (つづき)	<p>[出典] Ma-Hock <i>et al.</i> (2009)<sup>1) 2)</sup></p> <p>[期間] 5日間 (6時間/日、13週間の試験の予備試験) 13週間 (6時間/日、5日/週)</p> <p>[試料] MWCNT (Nanocyl 社製 NC7000) 5 ~ 15 nm × 0.1 ~ 10 μ m 比表面積 250 ~ 300 m<sup>2</sup>/g</p> <p>[動物種] Wistar ラット (雄雌)</p> <p>[用量] 5日間 : 2、8、32 mg/m<sup>3</sup> 13週間 : 0.1、0.5、2.5 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>5日間ばく露の予備試験では、BALFの指標値が2 mg/m<sup>3</sup>から有意な変化を示し、ばく露終了24日後も持続</u></li> <li>・ 13週間試験では、肺泡マクロファージの細胞質内に対象物質がとりこまれ、多核巨大細胞もみられた。<u>0.1 mg/m<sup>3</sup>ばく露群に、び慢性組織球症、僅少な肺泡マクロファージの増加と肉芽性炎症、0.5 mg/m<sup>3</sup>ばく露群に、肺泡リポ蛋白症と縦隔リンパ節の肉芽性炎症がみられた。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Ellinger-Ziegelbauer and Pauluhn (2009)<sup>1)</sup></p> <p>[期間] 単回鼻部吸入ばく露 (6時間)</p> <p>[試料] MWCNT (Baytubes) 触媒として使用されたコバルトを0.53%含むものと0.12%に減らしたもの</p> <p>[動物種] Wistar ラット (雄性)</p> <p>[用量] 11、241 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>肺洗浄液中の炎症細胞数 (好中球、マクロファージ) の増加、蛋白、コラーゲン、LDH の増加、肺重量の増加が認められた。</u></li> <li>・ <u>コバルトの影響は、ばく露終了後の初期に炎症性反応の亢進として認められた。</u></li> <li>・ 酸化ストレス反応、肺水腫形成、繊維化過程に関係する遺伝子の亢進性調節と抑制性調節が認められた。</li> <li>・ 対象物質の肺毒性には、不純物 (コバルト) と対象物質の凝集性が関与すると結論づけられている。</li> </ul>

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
①吸入ばく露 (つづき)	<p>[出典] Ryman-Rasmussen <i>et al.</i> (2009)<sup>1)</sup></p> <p>[期間] 単回鼻部吸入ばく露 (6時間)</p> <p>[試料] 粉碎した MWCNT (Helix Material Solutions 製) 30 ~ 50 nm × 0.3 ~ 50 μ m</p> <p>[動物種] C57BL6 マウス (雄性) 予め卵白アルブミンを 14 日間腹腔内投与した アレルギー性喘息モデルマウス</p> <p>[用量] 100 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 対象物質は、肺内にマクロファージに貪食された状態で存在していた。</li> <li>・ <u>気管内に繊維化が出現し、かつ肺洗浄液内の TGF-β 1 と PDGF-AA の増加及び IL-5mRNA の相乗的増加と IL-13 の増加が認められた。</u></li> <li>・ アレルギー性喘息を有する労働者には、対象物質が気管繊維化を引き起こす可能性があることを示唆したとされている。</li> </ul>
	<p>[出典] Ryman-Rasmussen <i>et al.</i> (2009)<sup>1)</sup></p> <p>[期間] 単回鼻部吸入ばく露 (6時間)</p> <p>[試料] MWCNT</p> <p>[動物種] C57BL6 マウス (雄性)</p> <p>[用量] 1、30 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 30 mg/m<sup>3</sup> 投与群で、1 日後及び 2 週間後の観察で、胸膜下に単核細胞の集合体が、その下には対象物質を貪食したマクロファージが存在していた。 2、4 週間後には <u>胸膜化に単核細胞が集合した繊維化に発展し、繊維化層の下には対象物質を含有するマクロファージが認められた。</u></li> <li>・ 中皮腫等の悪性新生物への発展は認められなかった。</li> </ul>

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
①吸入ばく露 (つづき)	<p>[出典] Pauluhn (2010)<sup>1) 2)</sup></p> <p>[期間] 13 週間鼻部吸入ばく露 (6 時間/日、5 日/週)</p> <p>[試料] MWCNT (Baytubes) 原料をボールミルで破碎 比表面積 257 m<sup>2</sup>/g コバルト 0.46 % 又は 0.53 %</p> <p>[動物種] Wistar ラット (雄雌)</p> <p>[用量] 0.1、0.4、1.5、6.0 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>肺洗浄液中の炎症性細胞成分と上清の生化学成分は、ばく露期間中及びばく露終了後も用量依存性の増加傾向を示した。その後は、時間経過とともに減衰傾向を示した</u></li> <li>・ 大きな変化を示した指標は好中球、溶解性コラーゲン、LDH 等であった。</li> <li>・ 病理組織学的特徴は、肺間質内コラーゲン、内蔵側中皮の肥厚、肺リンパ節における対象物質の沈着と細胞数の増加であった。</li> <li>・ 0.1 mg/m<sup>3</sup> が無毒性濃度とされている。</li> <li>・ 破碎された MWCNT は電顕観察ではコイル状に緩く凝集した球の形状を示しており、この形状がマクロファージに貪食され、そのクリアランス機能が損傷された結果を反映する肺洗浄液指標の変化をもたらしたと考察されている。</li> </ul>
	<p>[出典] NEDO プロジェクト報告書</p> <p>[期間] 4 週間 (6 時間/日、5 日/週)</p> <p>[試料] MWCNT (N社製) 30 nm × &gt;1 μm 比表面積 69 m<sup>2</sup>/g 気中では 63 nm × 1.1 μm 鉄 0.0053 %</p> <p>[動物種] Wistar ラット (雄性)</p> <p>[用量] 0.37 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>ポイントカウンティングによる肺の炎症度評価では、炎症度の増加傾向はみられたものの、微細な変化であり、ばく露後3ヶ月では非ばく露群と比べ有意差はみられなかった。</u></li> <li>・ 繊維性変化のポイントカウントでは、肺胞道部、胸膜部ともに非ばく露群との間に差はなかった。</li> <li>・ 大脳、小脳、鼻腔、精巣、肝臓、腎臓、脾臓の病理組織学的検索では、対象物質吸入による変化は認められなかった。</li> </ul>



区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
①吸入ばく露 (つづき)	<p>[出典] Porter <i>et al.</i> (2009)<sup>3)</sup></p> <p>[期間] 2～12日間 (5時間/日)</p> <p>[試料] よく分散したMWCNT</p> <p>[動物種] マウス</p> <p>[用量] 10 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>深刻な肺の炎症と障害がみられた。</u></li> <li>・ 肉芽腫が観察され、肺の終末細気管支、肺胞近傍域に対象物質を封じ込めていた。</li> <li>・ 肺の繊維症も報告されている。</li> </ul>
	<p>[出典] Arkema (2008)<sup>3)</sup></p> <p>[期間] 5日間鼻部ばく露 (6時間/日)</p> <p>[試料] MWCNT</p> <p>[動物種] ラット</p> <p>[用量] 0.1、0.5、2.5 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 0.5 と 2.5 mg/m<sup>3</sup> ばく露群で、<u>肉芽腫の発生、肺での各種サイトカインとケモカインの増加がみられた。</u></li> <li>・ 0.1 mg/m<sup>3</sup> ばく露群では投与関連の影響は報告されていない。</li> </ul>
	<p>[出典] Shvedova <i>et al.</i> (2008)<sup>1) 2)</sup></p> <p>[期間] 4日 (5時間/日)</p> <p>[試料] SWCNT (CNI社) 切断により分散 0.8～1.2 nm × 0.1～1 μm 比表面積 508 m<sup>2</sup>/g 鉄を 17.7 %含有</p> <p>[動物種] C57BL/6 マウス</p> <p>[用量] 5.0 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 吸入ばく露は、咽頭内吸引 (5～20 μg) よりも強い肺毒性反応 (生化学指標値の増加と炎症) を示した。</li> <li>・ 吸入ばく露後 28 日目に <u>肺胞結合組織の肥厚を伴う繊維化と肉芽性炎症がみられた。</u> また、k-ras 遺伝子座に変異の増加がみられた。</li> </ul>

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
①吸入ばく露 (つづき)	<p>[出典] NEDO プロジェクト報告書</p> <p>[期間] 4 週間 (6 時間/日、5 日/週)</p> <p>[試料] SWCNT (A 社) 直径 3 nm 比表面積 1,064 m<sup>2</sup>/g 気中では 0.2 μm × 0.7 μm 鉄 0.015 %、ニッケル 0.01 %</p> <p>[動物種] Wistar ラット (雄性)</p> <p>[用量] 0.03、0.13 mg/m<sup>3</sup></p> <hr/> <p>[出典] NEDO プロジェクト報告書</p> <p>[期間] 4 週間 (6 時間/日、5 日/週)</p> <p>[試料] 長繊維 SWCNT (N 社) 直径 1.8 nm 比表面積 878 m<sup>2</sup>/g 気中では 0.04 μm × 0.49 μm、0.07 μm × 0.70 μm 鉄 4.4 %</p> <p>[動物種] Wistar ラット (雄性)</p> <p>[用量] 0.08、0.4 mg/m<sup>3</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・吸入 3 日後にマクロファージの浸潤と極めて軽微な繊維増生と上皮増生等が観察され、吸入後 1～3 ヶ月には一部のラットで微細な炎症細胞の出現を認めるのみであり、<u>細気管支・肺胞上皮の増生、繊維化、細網繊維の増生等は認められなかった。</u></li> <li>・ポイントカウンティング法による炎症エリアの評価及び繊維化度の評価では、<u>対象物質のばく露群と対象群との間に差は認められなかった。</u></li> <li>・吸入後 3 ヶ月の脳、小脳、鼻腔、精巣、肝臓、腎臓、脾臓の病理組織学的検索では、異常は認められなかった。</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>・吸入 3 日後には、<u>対象物質を貪食したマクロファージが肺胞腔内に散見されるのみで、炎症細胞浸潤や繊維増生は対象群と同様ほとんど認められなかった。</u></li> <li>・ポイントカウンティング法による炎症エリアの評価及び繊維化度の評価では、対象物質のばく露群と対象群との間に有意な差は認められなかった。</li> <li>・吸入後 3 日の脳、小脳、鼻腔、精巣、肝臓、腎臓、脾臓の病理組織学的検索では、異常は認められなかった。</li> </ul>
②その他の投与 方法	<p>[出典] Muller <i>et al.</i> (2005)<sup>1) 2)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] 自作した MWCNT 未処理のもの (9.7 nm × 5.9 μm、比表面積 378m<sup>2</sup>/g) 破砕したもの (11.3 nm × 0.7 μm、比表面積 307m<sup>2</sup>/g)</p> <p>[動物種] SD ラット (雌性)</p> <p>[用量] 0.5、2.0、5.0 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>用量依存的な BALF 中の炎症細胞数 (好中球、好酸球) 及び炎症バイオマーカー (LDH、蛋白) の増加がみられた。</u></li> <li>・BALF 中の LDH、総蛋白、多形核白血球、TNF-α の増加は、破砕した対象物質が未処理のものより大きかった。<u>破砕したものは、分散性が高く、炎症性と繊維性反応を惹起し、マクロファージによる TNF-α の過剰産生をもたらした。</u></li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Carrero-Sanchez <i>et al.</i> (2006)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT PBS に懸濁した窒素原子を炭素構造に挿入したもの(CN<sub>x</sub>)及び精製したもの</p> <p>[動物種] ICR マウス (雄性)</p> <p>[用量] 1、2.5、5.0mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5.0mg/kg の CN<sub>x</sub> は肺に肉芽腫と炎症性反応を惹起したが、<u>精製した MWCNT よりもはるかに低い毒性を示した</u>。CN<sub>x</sub> は生体に親和性があるために、<u>薬物送達システムとしての応用が期待されるとされている</u>。</li> </ul>
	<p>[出典] Li JG <i>et al.</i> (2007)<sup>1) 2)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT (Shenzhen Nanotech Port) 50 nm × 10 μ m、比表面積 280m<sup>2</sup>/g</p> <p>[動物種] Kunming マウス (雌性)</p> <p>[用量] 50 μ g</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 μ m より<u>大きな粒径の対象物質が肺内に沈着し</u>、吸入ばく露の場合とは異なった。</li> <li><u>投与後 24 日時点において、肺胞のネット構造の破壊が認められた</u>。</li> </ul>
	<p>[出典] Elgrabli <i>et al.</i> (2007)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT 仔牛血清アルブミン (BSA) を添加したものと添加しないもの</p> <p>[動物種] SDラット (雄性)</p> <p>[用量] 100 μ g 0.7 mg/ml MWCNT 0.7 mg/ml MWCNT + 0.5 mg/ml BSA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>BSA を添加したものではありません、無添加のものに比べて肺洗浄液中の細胞数が増加し、増加した細胞はマクロファージであり、対象物質を貪食したものが多かった</u>。BSA 添加によって分散性が亢進するので、対象物質に吸着した BSA はマクロファージへの取り込みを促進し、肺胞から対象物質を除去すると考えられるとされている。</li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Li JG <i>et al.</i> (2008)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT</p> <p>[動物種] SDラット (雄性)</p> <p>[用量] 0.1、1.0、2.0mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ X線位相差イメージング法と従来の病理組織診断による肺障害を投与後5日及び140日に観察した。<u>投与量とX線による映像の間に用量-反応関係が認められた。</u>0.1mg投与後140日には明確な肉芽腫が認められた。</li> </ul>
	<p>[出典] Muller <i>et al.</i> (2008)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT (精製したものと破碎したもの)</p> <p>[動物種] Wistarラット (雌性)</p> <p>[用量] 0.5、2、5 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与3日後のBALFの分析で<u>LDH、総蛋白、マクロファージ、好中球の増加が認められ、肺から採取したII型肺胞上皮細胞の小核形成が認められた。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Muller <i>et al.</i> (2008)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT 前処理として、破碎(g) 破碎+600℃熱処理(g600) 破碎+2,400℃熱処理(g2400) 2,400℃熱処理後に破碎(2400g)</p> <p>[動物種] Wistarラット (雌性)</p> <p>[用量] 2 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与3日後では、<u>LDH、総蛋白、マクロファージ、好中球、IL-1B、TNF-<math>\alpha</math>ともに、<math>g &gt; g600 &gt; g2400</math>の順で増加した。</u></li> <li>・ 投与60日後では、ヒドロキシプロリン量は、上記の3つの処理で同程度に増加した。</li> <li>・ 病理組織学的には、コラーゲンに富む肉芽腫が間質に多数みられた。</li> <li>・ 対象物質の毒性発現には、炭素構造の格子欠陥部分の関与が示唆されたとされている。</li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Elgrabli <i>et al.</i> (2008)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT 幅 20 ~ 50 nm、長さ 0.5 ~ 2 μ m (アルブミンを添加)</p> <p>[動物種] SDラット (雄性)</p> <p>[用量] 1、10、100 μ g</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>肺胞マクロファージのアポトーシスが有意な変化として認められた。</u></li> <li>・ アルブミンの添加によって対象物質の分散性が向上し、マクロファージの貪食とアポトーシスが促進されることが示唆されたとされている。</li> </ul>
	<p>[出典] Han SG <i>et al.</i> (2008)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引 投与 12 時間後、オゾン (0.5 ppm) に 3 時間吸入 ばく露</p> <p>[試料] MWCNT</p> <p>[動物種] C57BL マウス (雌性)</p> <p>[用量] 20 μ g</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BALF 中の多形核白血球、全細胞数、総蛋白、LDH、TNF-α、IL-1 β、ムチン、サーファクタント蛋白-D で評価した結果、<u>対象物質とオゾンの相加効果も相乗効果も認められず、一種の交叉耐性がみられた。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Liu <i>et al.</i> (2008)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT (Shenzhen 社製) 径 40 ~ 60 nm、長さ 0.5 ~ 500 μ m</p> <p>[動物種] Wistar ラット (雄性)</p> <p>[用量] 1、3、5、7 mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>投与後 3 ヶ月までの肺を病理組織学的に検索した結果、用量依存性の間質性炎症、投与後時間経過とともに傷害が進行する傾向、高用量群での多重性傷害と炎症性浸潤を特徴とした。</u></li> <li>・ 電顕観察では、対象物質は肺細胞内の細胞質内空胞に存在した。</li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Park <i>et al.</i> (2009)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT (Sigma-Aldrich) 110 ~ 170 nm × 5 ~ 9 μ m</p> <p>[動物種] ICR マウス (雄性)</p> <p>[用量] 5、20、50mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与後 1 日では、肺洗浄液中の好中球と親炎症性サイトカイン (IL-1、TNF-α、IL-10、IL-12) の増加、血清中の IL-1、TNF-α、IFN-γ、IL-4、IL-5 の増加が認められた。</li> <li>・ 投与後 3 日以降では、<u>肉芽性傷害がみられ、対象物質は肺胞マクロファージの細胞質内にみられた。</u></li> <li>・ リンパ細胞のフェノタイプの変化 (血清と脾臓中の B 型細胞の増加) が認められた。</li> </ul>
	<p>[出典] Li YS <i>et al.</i> (2010)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT (Shenzhen Nanotech Port) 40 ~ 60 nm × 5 ~ 15 μ m ベンゼンに懸濁したもの、生理食塩水に懸濁したもの</p> <p>[動物種] Kunming マウス (雄性)</p> <p>[用量] 6.67 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 対象物質の投与により肺洗浄液生化学成分と肺病理組織所見に変化がみられ、<u>ベンゼンに懸濁したものの投与群では、顕著な変化がみられた。</u>(ベンゼンのみの投与群では、ほとんど有意な変化がみられなかった。)</li> <li>・ ベンゼンへの懸濁により対象物質の凝集性が低下し、良く分散した結果、顕著な変化がみられたと推測されている。</li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Aiso <i>et al.</i> (2010)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT (三井 NWNT-7)</p> <p>[動物種] F344 ラット (雄性)</p> <p>[用量] 40、160 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肺内の対象物質については、気管支腔と肺胞腔では肺胞マクロファージに貪食されていないものは迅速に排出されるが、肺胞マクロファージに貪食されたもの及び肺胞壁中のものは長く保持されていた。また、気管支周囲リンパ組織中のものは、投与後の時間経過とともに増加する傾向を示した。</li> <li>・ <u>BALF 中の総蛋白、アルブミン、LDH、ALP の増加、及び肺の病理組織学的変化 (肺胞マクロファージの浸潤、好中球を主体とした炎症性細胞浸潤、Ⅱ型肺胞上皮細胞の増生、微小肉芽腫、繊維化) が用量依存的に増加した。</u></li> <li>・ コラーゲンの沈着による軽微な繊維化は投与後 28 日になって初めて検出され、投与後 91 日目には繊維化発生率と程度 (強さ) は用量増加とともに増加した。</li> <li>・ <u>対象物質の肺毒性は、陽性対照として用いたα-石英よりも強いと報告されている。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Porter <i>et al.</i> (2010)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] MWCNT (三井 NWNT-7) 幅 49 nm、長さ 3.86 μm、20 ~ 50 層の結晶性構造鉄 0.32 % マウス血清アルブミン+肺サーファクタント+ Ca,Mg フリー PBS に懸濁</p> <p>[動物種] C57BL/6j マウス (雄性)</p> <p>[用量] 10、20、40、80 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肺洗浄液中の多形核白血球は投与後に大きく増加し、その後減少傾向を示したが、56 日目でも有意な変化を示した。</li> <li>・ 肺胞マクロファージは持続的に増加傾向を示した。</li> <li>・ LDH とアルブミンは高値を示した。</li> <li>・ 肺胞壁の組織像は持続的な繊維化を示した。</li> <li>・ <u>肺間質内に肉芽性炎症反応がみられ、さらに、炎症は胸膜にもみられ、肺リンパ管拡張症がみられた。</u></li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Han SG <i>et al.</i> (2010)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] 合成した MWCNT を硝酸で熱処理し、カルボキシル基と水酸基を持つ機能化</p> <p>[動物種] C57B1 マウス (雌性)</p> <p>[用量] 20、40 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺洗浄液で投与 1 日後に用量依存的に多形核白血球、蛋白量、LDH、TNF-α、IL-1β の増加がみられた。</li> <li>・肺ホモジェネート中の SOD 蛋白 (SP-D とムチン) が投与後 1 日と 7 日にみられた。</li> <li>・<u>炎症は投与後 1 日にみられ、7 日では回復するが、SOD 蛋白は炎症の持続性を示唆したとされている。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Crouzier <i>et al.</i> (2010)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 鼻腔内投与</p> <p>[試料] DWCNT (二層カーボンナチューブ) 塩酸で処理し精製、0.5 ~ 2.5 nm × 1 ~ 10 μm</p> <p>[動物種] スイスマウス (雄性)</p> <p>[用量] 50 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>精製された対象物質の投与により活性酸素種の産生は抑制され、活性酸素種の清掃効果が示唆されたとされている。</u></li> <li>・炎症性サイトカインとして、レプチン、IL-6 の上昇が認められ、肺胞壁の肥厚がみられた。</li> </ul>
	<p>[出典] Wako <i>et al.</i> (2010)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT (Mitsui, MWCNT-7) 破砕したものと非破砕のもの</p> <p>[動物種] Crj:CD (SD) ラット (雌性)</p> <p>[用量] 5 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・破砕した対象物質は、BALF 中に高い LDH と好中球比を示した。</li> <li>・破砕した対象物質を貪食したマクロファージは肺胞に多くみられたが、非破壊のものを貪食したマクロファージは間質に多く存在した。</li> <li>・<u>破砕された対象物質は、繊維の凝集性が減弱して分散性が高まり、異なった肺有害影響を与えることが判明したとされている。</u></li> </ul>



区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Mercer <i>et al.</i> (2010)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] MWCNT (Mitsui, MWNT-7) マウス血清アルブミン+肺サーファクタント+ Ca, Mg フリー PBS に懸濁</p> <p>[動物種] C57BL/6j マウス (雄性)</p> <p>[用量] 10、20、40、80 <math>\mu</math>g</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与後 56 日までの肺と中皮の病理組織所見を光学及び電子顕微鏡で観察した結果、28 ~ 56 日後には、胸膜下と胸膜内の対象物質は増加傾向を示した。</li> </ul>
	<p>[出典] Kobayashi <i>et al.</i> (2010)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT (Mitsui, MWNT-7)</p> <p>[動物種] SD ラット (雄性)</p> <p>[用量] 0.04、0.2、1 mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>中・高投与群では、<u>肺洗浄液中の炎症性細胞は投与後 3 日に、LDH と蛋白量は投与後 1 週目に増加したが、一過性の変化であった。</u></li> <li>中・高投与群では、肺間質にマクロファージと炎症性細胞の浸潤と肉芽形成、対象物質を貪食したマクロファージを認め、これらの変化は 6 ヶ月後も持続した。</li> <li>肝臓、脾臓、脳には変化がなかった。</li> <li>すべての投与群で、<u>肺繊維化は認められなかった。</u>また、対象物質の胸膜への移行もなかった。</li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] NEDO プロジェクト報告書</p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] MWCNT (N社) 44 nm × &gt;1 μ m、比表面積 69m<sup>2</sup>/g 投与液中では 48 nm × 0.94 μ m 鉄 0.0053 %</p> <p>[動物種] Wistar ラット (雄性)</p> <p>[用量] 0.2、1 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>細気管支・肺胞上皮細胞の増生、肺胞内の繊維貪食マクロファージの増加と炎症細胞浸潤が認められた。</u></li> <li>・ 注入3日後では、0.2mg 投与群で炎症細胞浸潤の程度が増し、好中球又は好酸球の出現が目立ち、1 mg 投与群では、これらはさらに顕著であった。</li> <li>・ 腫瘍発生や気腫性変化発現は、注入後 24 ヶ月まで、明らかな変化はみられなかった。</li> <li>・ ポイントカウンティングによる炎症度評価は、0.2mg 投与群では注入後 1 ヶ月以降で減少傾向を示したが、1 mg 投与群では、12 ヶ月まで対象群に比べ有意な炎症エリアの増加を認めた。</li> <li>・ ポイントカウンティングによる繊維化評価では、肺胞道部、胸膜部ともに有意な変化はなかった。</li> </ul>
	<p>[出典] NEDO プロジェクト報告書</p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] 長繊維 MWCNT (N社) 44 nm、比表面積 69 m<sup>2</sup>/g 投与液中の長さ 3.4 μ m 鉄 0.0053 %</p> <p>[動物種] Wistar ラット (雄性)</p> <p>[用量] 0.2、0.6 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>細気管支・肺胞上皮細胞の増生、肺胞内の繊維貪食マクロファージの増加と炎症細胞浸潤が認められ、注入後 1 週間の 0.6 mg 投与群では、肺胞壁の軽度の繊維化を伴った細気管支・肺胞上皮細胞の増生が観察された。</u></li> <li>・ 腫瘍発生や気腫性変化は認められなかった。</li> <li>・ ポイントカウンティングによる炎症度評価では、注入後 3 日をピークに 1 週間で減少傾向を示したが、対象群に比べ有意な炎症エリアの増加が認められた。</li> <li>・ ポイントカウンティングによる繊維化評価では、肺胞道部、胸膜部ともに影響は認められなかった。</li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	[出典] Huczko <i>et al.</i> (2005) <sup>3)</sup> [投与方法] 気管内投与 [試料] MWCNT [動物種] モルモット [用量] 15 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>肺炎のような反応、肺抵抗上昇が報告されている。</u></li> </ul>
	[出典] Grubek-Jaworska <i>et al.</i> (2005) <sup>3)</sup> [投与方法] 気管内投与 [試料] MWCNT [動物種] モルモット [用量] 12.5 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>肺への影響として肉芽腫、炎症、繊維症が報告されている。</u></li> </ul>
	[出典] Deng <i>et al.</i> (2007) <sup>3)</sup> [投与方法] 気管内投与 [試料] MWCNT [動物種] マウス [用量] 600 μg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>肺の炎症は観察されなかったと報告されている。</u></li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Hubbs <i>et al.</i> (2009)<sup>3)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] MWCNT</p> <p>[動物種] マウス</p> <p>[用量] 20、80 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>肺への影響として、肉芽腫、炎症、繊維症が報告されている。</u></li> <li>・ 対象物質を含む肺胞マクロファージがリンパ管に移動し、リンパ炎を発症させる可能性があることが証明された。</li> <li>・ 対象物質が、肺外壁を通り抜けて胸膜腔に移動することが観察された。</li> </ul>
	<p>[出典] Wolfarth <i>et al.</i> (2009)<sup>3)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] MWCNT</p> <p>[動物種] マウス</p> <p>[用量] 40 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>肺への影響として、肉芽腫、炎症、繊維症が報告されている。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Lam <i>et al.</i> (2004)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] SWCNT 原料 (鉄、ニッケル含有) SWCNT 精製品 (鉄含有)</p> <p>[動物種] B6C3F1 マウス (雄性)</p> <p>[用量] 0.1、0.5 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>用量依存生の類上皮肉芽腫、間質炎及び壊死を観察し、死亡もみられた。</u></li> <li>・ 対象物質は、カーボンブラック、石英よりも強い毒性を示した。</li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Warheit <i>et al.</i> (2004)<sup>1) 2)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] SWCNT (DuPont 社 nanorope)  &lt;30 nm × 1 μ m、5 %ニッケル、コバルト</p> <p>[動物種] SD (CD) IGS BR ラット (雄性)</p> <p>[用量] 1.0、5.0mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与後 24 時間には多形核白血球、LDH、総蛋白の増加がみられるが、その後には増加は認められなかった。</li> <li>・ <u>窒息による死亡と肉芽腫が認められたが、肉芽腫は用量—反応関係もなく、凝集した対象物質の多量投与による非生理的なものと示唆されたとされている。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Shvedova <i>et al.</i> (2005)<sup>1) 2)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] 精製した SWCNT (CNI 社製)  1 ~ 4 nm、非表面積 1,040 m<sup>2</sup>/g  0.23 %鉄含有</p> <p>[動物種] C57BL/6 マウス (雌性)</p> <p>[用量] 10、20、40 μ g</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BALF 中の総蛋白、多形核白血球、TNF-α、IL-1 β、TGF-β 1 が増加した。</li> <li>・ <u>肉芽腫と肺胞壁の肥厚を伴う間質性繊維症、呼吸機能の低下が認められた。</u></li> <li>・ これらの変化には用量依存性が認められた。</li> </ul>
	<p>[出典] Mangum <i>et al.</i> (2006)<sup>1) 2)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] 粉碎した SWCNT  Helix Material Solutions 社製  2.6 %コバルト、1.7 %モリブデン含有</p> <p>[動物種] CDF (F344)/Cr1BR ラット (雌性)</p> <p>[用量] 2 mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 明らかな炎症性反応はみられなかったが、<u>巣状間質性繊維化傷害及び炭素架橋をもつ多核マクロファージの数</u>が有意に増加した。</li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Miyawaki <i>et al.</i> (2007)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] SWCNT SWNH (単層のカーボンナノホーン (先端が尖った円錐状になっているナノカーボン) と考えられる。)</p> <p>[動物種] Wistar-Hannover ラット (雄性)</p> <p>[用量] 2.25 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>両群ともに死亡例がなかったが、肺重量が増加した。</li> <li><u>SWNH 投与群では、泡沫状のマクロファージと炭粉症 (anthracosis) がみられた。</u></li> <li><u>SWCNT 投与群では、炎症性細胞の浸潤を伴う異物性肉芽腫と肺胞腔内に泡沫状のマクロファージ及び繊維症を示すフィブリンの蓄積がみられた。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Chou <i>et al.</i> (2008)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] SWCNT</p> <p>[動物種] ICR マウス (雄性)</p> <p>[用量] 0.5mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与後3日目には、対象物質を貪食し、空胞のあるマクロファージがみられたが、肉芽性変化は認められなかった。</li> <li>14日目には、対象物質を貪食したマクロファージから主に構成される肉芽腫の形成を認め、<u>T-リンパ球、好中球、好酸球やその他の炎症性細胞の集ぞくがみられた。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Mercer <i>et al.</i> (2008)<sup>1) 2)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] SWCNT (CNI 社製) 未処理のもの (15.2 μ m) 良く分散したもの (0.69 μ m)</p> <p>[動物種] C57BL/6 マウス (雄性)</p> <p>[用量] 10 μ g</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>未処理 SWCNT 投与群では、上皮にマクロファージに囲まれた肉芽腫がみられた。</li> <li>分散性 SWCNT 投与群では、肉芽腫はみられなかったが、コラーゲンの沈着と肺胞壁の肥厚がみられ、より強い繊維化反応を惹起した。</li> <li><u>分散性 SWCNT 投与群で肺の反応がより強く、肺胞間質への対象物質の沈着が増加した。</u></li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Shvedova <i>et al.</i> (2008) <sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] SWCNT</p> <p>[動物種] NADPH オキシダーゼ欠損マウス (gp91<sup>phox-/-</sup>) C57BL/6 マウス</p> <p>[用量] 40 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ NADPH オキシダーゼ欠損マウスでは、C57BL/6 マウスに比べ、BALF 中の炎症性細胞の増加、TNF-<math>\alpha</math>、IL-6、MCP-1の増加、TGF-<math>\beta</math> 産生の低下、アポトーシスを起こした細胞数の増加、コラーゲン量の低下、肉芽腫性変化の低下が認められた。</li> <li>・ <u>対象物質によって誘発された肺の炎症性反応と繊維症には、NADPH オキシダーゼ依存性の活性酸素産生が関与していると考察されている。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Shvedova <i>et al.</i> (2008) <sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引 投与後3日後にリステリア菌 10<sup>3</sup> 個を咽頭内吸引</p> <p>[試料] SWCNT</p> <p>[動物種] C57BL/6 マウス (雌性)</p> <p>[用量] 10、40 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 対象物質とリステリア菌の投与群では、対象物質、リステリア菌それぞれの単独投与群と比較して、肺洗浄液等の指標値において、より大きな変化を示し、リステリア菌のクリアランスは対象物質の投与によって低下した。</li> <li>・ 対象物質とリステリア菌の投与群では、単独投与群に比べて、より強い肺炎と肉芽性像を呈した。</li> <li>・ <u>対象物質の投与群では、肺の病原菌に対する感受性が高まると考察されている。</u></li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Inoue <i>et al.</i> (2008)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] SWCNT、MWCNT 単独投与、リポ多糖体との混合投与、及びリポ多糖体の単独投与</p> <p>[動物種] ICR マウス (雄性)</p> <p>[用量] 4 mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肺洗浄液中の全細胞数、好中球、蛋白量は、リポ多糖体の投与によって大幅に増加した。</li> <li>・ 上記の指標は、SWCNT の単独投与では有意な増加を示したが、MWCNT の単独投与では増加しなかった。SWCNT 又は MWCNT とリポ多糖体の混合投与では、リポ多糖体の単独投与よりも、これらの指標は増加したが、相乗効果は認められなかった。</li> <li>・ 同様の効果が、肺組織上清液中の親炎症性サイトカインとケモカイン及び血漿中凝固因子にも認められた。</li> <li>・ <u>SWCNT、MWCNT のばく露により、免疫高感受性群に有害性影響が強く出現することが懸念されるとされている。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Jacobsen <i>et al.</i> (2009)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] SWCNT</p> <p>[動物種] アポリポ蛋白Eノックアウトマウス C57BL/6 マウス</p> <p>[用量] 54 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>アポリポ蛋白Eノックアウトマウスでは、肺の炎症性反応指標と BALF 中の白血球指標が、C57BL/6 マウスに比べ、有意に増加した。</u></li> </ul>



区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Mutlu <i>et al.</i> (2010)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] SWCNT 非イオン性界面活性剤プルロン酸水溶液、又は生理食塩水に懸濁 (他にPM2.5、クロシドライトの投与群)</p> <p>[動物種] C57BL/6 マウス</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>対象物質は、PM2.5、クロシドライトに比べて肺洗浄液成分には変化はみられず、界面活性剤による分散化の影響もみられなかった。</li> <li>生理食塩水に懸濁した対象物質の投与群では、炎症性反応と肺繊維化がみられたが、分散化した対象物質の投与群では、炎症も繊維化もみられなかった。</li> <li>凝集した対象物質は、<u>アスペクト比よりも凝集性による肺胞マクロファージの貪食作用を通じて、マクロファージの活性化と肉芽形成を惹起させることが示唆された</u>とされている。</li> </ul>
	<p>[出典] Wang <i>et al.</i> (2010)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] SWCNT 超音波で処理し分散性を高めたもの</p> <p>[動物種] C57BL/6 マウス</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺洗浄液中のLDH活性と細胞成分には影響が認められなかったが、肺組織中のMMP-9の産生を確認した。</li> <li>対象物質がより重篤な肺繊維症を惹起することが報告されている。</li> <li>対象物質が持続性の炎症と酸化ストレスによる繊維化反応とは異なったメカニズムによる繊維化反応（<u>肺繊維芽細胞への直接的刺激による細胞増殖の亢進とコラーゲン産生</u>）を引き起こすという仮説がたてられている。</li> </ul>
	<p>[出典] Kagan <i>et al.</i> (2009)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] SWCNT、生物分解したSWCNT</p> <p>[動物種] C57BL/6 マウス</p> <p>[用量] 40 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>対象物質の投与により、肺に肉芽腫が形成され、炎症性サイトカイン（TNF-α、IL-6）が放出されるが、<u>生物分解した対象物質は、肉芽性反応もサイトカインの放出も惹起しないことを見出した。</u></li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Shvedova <i>et al.</i> (2007)<sup>2)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] SWCNT (CNI 社製) 1 ~ 4 nm、非表面積 1,040 m<sup>2</sup>/g</p> <p>[動物種] C57BL/6 マウス (雌性) ビタミンEを含まない飼料を用いて飼育したもの (ビタミンE欠乏マウス) にも投与</p> <p>[用量] 40 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与後 1 日、7 日における炎症細胞数、炎症バイオマーカーの増加、及び 28 日後におけるコラーゲン沈着などの繊維化の反応が認められた。</li> <li>・ビタミンE欠乏マウスにおいては、より顕著な肺組織の炎症反応、繊維化反応が認められた。</li> </ul>
	<p>[出典] Shvedova <i>et al.</i> (2008)<sup>2)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] SWCNT (CNI 社) 0.8 ~ 1.2 nm × 0.1 ~ 1 μm 比表面積 508 m<sup>2</sup>/g 鉄を 18 %含有</p> <p>[動物種] C57BL/6 マウス (雌性)</p> <p>[用量] 5、10、20 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・用量依存的な肺の炎症反応が観察され、10 μg 投与群においては、投与後 28 日 (観察の最終時点) までコラーゲン濃度の増加が持続した。</li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] NEDO プロジェクト報告書</p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] SWCNT (A社) 3 nm、比表面積 1,064m<sup>2</sup>/g 投与液中では 8.2 nm × 0.23 μ m 鉄 0.015 %、ニッケル 0.01 %</p> <p>[動物種] SDラット (雄性)</p> <p>[用量] 1回目 0.2、2 mg/kg 2回目 0.04、0.2、1 mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>用量依存的な肺の炎症反応が認められた。</u></li> <li>・ 0.04mg/kg 投与群においては生体影響はほとんど認められなかった。</li> <li>・ 0.2 mg/kg 投与群においては、1～3ヶ月程度で回復する一過性の肺の炎症反応が認められた。</li> <li>・ 1及び2 mg/kg 投与群においては、最終観察時点である3ヶ月又は6ヶ月後まで、肺組織の炎症及び炎症バイオマーカーの有意な増加が持続し、肺胞内において対象物質を貪食したマクロファージの飛沫化と肉芽腫の形成が認められた。</li> </ul>
	<p>[出典] NEDO プロジェクト報告書</p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] SWCNT (CNI社製) 比表面積 1,000m<sup>2</sup>/g  DWCNT (二層カーボンナチューブ) (T社製) 2種類 (1種類は表面処理により親水性)  MWCNT (S) 比表面積 12.8 m<sup>2</sup>/g 投与液中で 0.218 μ m × 3.19 μ m 鉄 0.3 %</p> <p>[動物種] SDラット (雄性)</p> <p>[用量] 0.2、1 mg/kg (MWCNT は 1 mg/kg のみ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>SWCNT の投与により用量依存的な肺の炎症反応が認められ、0.2 mg/kg 投与群においては1ヶ月程度で炎症が回復したが、1 mg/kg 投与群においては3ヶ月 (最終観察時点) まで炎症が持続した。</u></li> <li>・ <u>DWCNT の投与においても、同様に用量依存的な肺の炎症反応が認められ、0.2 mg/kg 投与群においては1ヶ月程度で炎症が回復したが、1 mg/kg 投与群においては3ヶ月 (最終観察時点) まで炎症が持続した。</u></li> <li>・ <u>MWCNT の投与では、炎症反応は他の対象物質よりも弱く、投与後4週時点で炎症反応は消失した。</u></li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] NEDO プロジェクト報告書</p> <p>[投与方法] 気管内投与</p> <p>[試料] SWCNT (N社製) 1.8 nm、比表面積 878 m<sup>2</sup>/g 投与液中では 43.6 nm × 0.69 μ m 鉄 4.4 %含有</p> <p>[動物種] Wistar ラット (雄性)</p> <p>[用量] 0.2、0.4mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BALF 中の総細胞数は、0.2 mg 投与群で投与後 1 週間、0.4 mg 投与群で投与後 1 週間及び 1 ヶ月で上昇し、好中球数は、0.2 mg 投与群で投与後 6 ヶ月まで、0.4mg 投与群で投与後 12 ヶ月まで上昇していた。</li> <li>・ <u>肺胞内の繊維貪食マクロファージの出現と細気管支・肺胞上皮細胞の増生が認められ、間質における炎症細胞出現が散見された。</u>投与後 6 ヶ月には、集ぞくしたマクロファージ周囲の少量の細網繊維増生も認められた。</li> </ul>
	<p>[出典] NEDO プロジェクト報告書</p> <p>[投与方法] 気管内投与 (反復投与)</p> <p>[試料] SWCNT (A社製) 3 nm、比表面積 1,064m<sup>2</sup>/g 投与液中では 8.2 nm × 0.23 μ m 鉄 0.015 %、ニッケル 0.01 %</p> <p>[動物種] S D ラット (Cri:CD (SD)、雄性)</p> <p>[用量] 0.04、0.2 mg/kg × 5 回 (1 週間に 1 回)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 0.04、0.2 mg/kg 両投与群において、BALF 中の白血球数、好中球比率、蛋白、LDH、IL-1 βの上昇が最終投与後 13 週 (最終観察時点) まで観察された。</li> <li>・ 0.04 mg/kg 投与群において、肺胞マクロファージの集ぞく、肺胞上皮・細気管支上皮の肥厚、0.2 mg/kg 投与群において、<u>肺胞マクロファージの集ぞく、泡沫化したマクロファージの出現、好中球を主体とした炎症性細胞浸潤、肉芽等が観察された。</u></li> </ul>

区 分	試 験 方 法 等	試 験 結 果
②その他の投与方法 (つづき)	<p>[出典] Kisin <i>et al.</i> (2010)<sup>3)</sup></p> <p>[投与方法] 咽頭内吸引</p> <p>[試料] カーボンナノファイバー (CNF) SWCNT (他にクロシドライト)</p> <p>[動物種] マウス</p> <p>[用量] 40、120 <math>\mu</math>g (クロシドライトは 120 <math>\mu</math>g)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>CNF のばく露により、急性の炎症発症、間質性繊維症の早期発症、コラーゲンの沈着の増加がみられた。</u></li> <li>・ <u>120 <math>\mu</math>g の SWCNT のばく露群においては、同用量の CNF、クロシドライトのばく露群よりもコラーゲンの沈着が多かった。</u></li> </ul>
	<p>[出典] Poland <i>et al.</i> (2008)<sup>1)</sup></p> <p>[投与方法] 腹腔内投与</p> <p>[試料] 4 種類の MWCNT アモサイト (長繊維のものと短繊維のもの) ナノ粒子カーボンブラック</p> <p>[動物種] C57BL/6 マウス (雌性)</p> <p>[用量] 50 <math>\mu</math>g</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与 24 時間後に、長い MWCNT (2 種類) の投与群で、多形核白血球と総蛋白の増加がみられた。</li> <li>・ 投与 7 日後には、長い MWCNT (2 種類) と長繊維アモサイトの投与群で、不完全貪食機能と肉芽腫性炎症がみられた。</li> <li>・ <u>MWCNT のアスベスト様病理的挙動は、繊維の長さに構造活性的に相関するとされている。</u></li> </ul>

## 2 技術的な観点から、当面、リスク評価が実施可能であるかどうか

### (1) 有害性評価の観点から評価値の設定が可能であるかどうか

#### ① 関係機関における許容濃度等の設定状況

関係機関が公表している主なものとしては、以下に示す NEDO プロジェクト報告書における提案と NIOSH のドラフト CIB における REL があるが、後者については、意見募集のために公表されているものであり、NIOSH において決定されているものではないため、あくまで参考としてその概要を示すこととする。

	経済産業省委託研究 (NEDO プロジェクト) 提案(2011)	(参考) NIOSH ドラフト CIB (2010)
設定の考え方	当面 15 年程度の亜慢性的のばく露期間を想定した許容ばく露濃度 (10 年程度での見直しを前提)	労働生涯 (45 年間) を通じてばく露した場合における初期段階の肺の有害性影響の 10% 過剰リスクに対応する濃度を求め、この値と NIOSH の推奨している測定法における定量限界を比較した結果、定量限界の濃度のほうが高いため、この濃度を REL としている。
許容濃度等	<p>許容ばく露濃度 (PL (Period Limited))</p> <p>MWCNT 0.08 mg/m<sup>3</sup></p> <p>SWCNT 0.03 mg/m<sup>3</sup></p> <p>カーボンナノチューブによる生体影響は、比表面積に大きく影響される可能性があることから、カーボンナノチューブ全体としては 0.03 mg/m<sup>3</sup></p> <p>1 日 8 時間、週 5 日、15 年程度の作業期間を想定吸入性粉じんとしての濃度</p> <p>注：リスク管理に当たって、吸入性粒子であって、二次粒子の長さが 20 μm 以上のものがある場合は、その数はアスベストに対する基準値を目標に管理することが望ましい。</p>	<p>REL (Recommended Exposure Limit)</p> <p>— TWA (Time Weighted Average)</p> <p>7 μg/m<sup>3</sup></p> <p>対象物質：カーボンナノチューブ 及びカーボンナノファイバー</p> <p>健康を完全に守るものではないが、この REL を使用することで、肺疾患発症リスクを低減する助けとなり、ハザード監視及び医学的サーベイランスを盛り込んだ職業健康監視プログラムを作成する担当者を助けるはずであるとされている。</p> <p>以下の欄に示す方法により計算した結果、2 つの亜慢性的吸入試験から導かれる 8 時間 TWA 濃度は、0.2 ~ 2 μg/m<sup>3</sup> となり、定量限界 (7 μg/m<sup>3</sup>) を下回った。</p>
評価のエンドポイント	肺の炎症	REL を検討するため、初期段階の肺の有害性影響 (肉芽腫性炎症、局所性中隔肥厚等) の 10% 過剰リスクに相当する 8 時間 TWA 濃度を計算している。

	経済産業省委託研究（NEDOプロジェクト）提案(2011)	（参考）NIOSH ドラフトCIB(2010)
計算の根拠とした試験	<p>ラットの4週間吸入ばく露試験 NEDOプロジェクト報告書 試料：</p> <p>MWCNT（N社製） 30 nm × &gt;1 μm 比表面積 69 m<sup>2</sup>/g 気中では 63 nm × 1.1 μm 鉄 0.0053 %</p> <p>SWCNT（A社） 直径 3 nm 比表面積 1,064 m<sup>2</sup>/g 気中では 0.2 μm × 0.7 μm 鉄 0.015 %、ニッケル 0.01 %</p>	<p>ラット又はマウスを対象とした亜慢性及び短期吸入試験、気管内投与試験、並びに咽頭吸引試験から8時間TWA濃度を計算しているが、定量限界（7 μg/m<sup>3</sup>）と直接比較を行っている2つの亜慢性吸入試験は以下のとおり。</p> <p>Ma-Hock <i>et al.</i> (2009) ラットを対象とした13週間吸入試験 MWCNT (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 9.6%)</p> <p>Pauluhn (2010) ラットを対象とした13週間吸入試験 MWCNT (Co 0.5%)</p>
計算方法の概要	上記試験の気中重量濃度によるNOAELをヒトでのばく露濃度に換算	初期段階の肺の有害性影響の10%過剰リスクに相当する濃度をベンチマーク用量法により計算
計算内容	<p>上記試験におけるラットのNOAEL MWCNT 0.37 mg/m<sup>3</sup> SWCNT 0.13 mg/m<sup>3</sup></p> <p>以下についてラットとヒトの差を補正</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 分当たりの呼吸量</li> <li>・ 1日のばく露時間及び1週のばく露日数</li> <li>・ 肺への沈着率</li> </ul> <p>（上記MWCNTの試験における実測値をラットとヒトの両方に適用）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重（肺胞表面積のかわり）</li> </ul> <p>以下により不確実係数=6を採用</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 種間差 3（TK3、TD1）</li> </ul> <p>（上記補正において肺への沈着率を用いることに関連する不確実係数であり、NEDOプロジェクトの酸化チタン評価書では、用量指標に係る不確実係数として整理されている。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ばく露期間（亜急性→亜慢性） 2 （対象期間は亜慢性を想定している。）</li> </ul>	<p>動物試験の用量反応データをベンチマーク用量法を用いてモデル化し、10%過剰リスクの95%信頼下限値を算出</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ラット又はマウスの用量は、肺胞上皮表面積の腫特有の違いに基づいてヒトに外挿</li> <li>・ 生涯労働時間の気中濃度は、肺内の沈着量又は肺内の保持量に基づいて計算</li> </ul>

- ② 評価値の設定に利用可能な試験データの状況  
有害性に関する動物試験のデータは、本資料の1を参照。

(2) ばく露実態の把握が可能かどうか。

- ① 公表されている主要な測定手法の状況

文献名	目的等	測定手法の概要
<p>OECD Joint Meeting of the Chemical Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology</p> <p>"Emmision Assessment for Identification of Sources and Release of Airborne Manufactured Nanomaterials in the Worlplace :Compilation of Existing Guidance" (2009)</p>	<p>OECD工業用ナノマテリアル作業部会プロジェクト8の取組の一環として、労働現場におけるナノマテリアルの simple semi-quantitative determination を示したもの(対象はナノマテリアル全体)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CPC及びOPCによる測定によって、バックグラウンドに対する気中粒子数の増加を求める。</li> <li>・バックグラウンドに対し、気中の粒子数が10%以上増加している場合は、フィルターによるサンプリングを行い、電子顕微鏡(TEM又はSEM)により粒子の識別及び重量濃度の測定を行う。</li> <li>・必要に応じ、比較的大きな粒子を取り除くために、カスケードコンパクターやサイクロンを用いる。</li> </ul>
<p>NIOSH Method 5040</p>	<p>ディーゼル排気微粒子の計測のために開発された方法であるが、他のタイプの炭素系エアロゾルにも応用できる。</p> <p>NIOSH はカーボンナノチューブ及びカーボンナノファイバーの気中濃度の測定に当たり、この手法を推奨している。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・サンプリング：石英繊維フィルター</li> <li>・計測：熱光学分析 フィルターを加熱し、気化した炭素成分をCO<sub>2</sub>に酸化した後、CH<sub>4</sub>に還元し、FID検出器により測定</li> </ul> <p>注：NIOSH は2009年に公表した「安全なナノテクノロジーへのアプローチ」の付属書の「工業用ナノ物質の発生と放出の特定のためのナノ粒子放出評価技術 Nanoparticle Emission Assessment Technique for Identification of Sources and Releases of Engineerd Nanomaterials」(NEAT)により、ナノマテリアル全体を対象とした Initial Assessment として CPC、OPC による測定と、化学的分析や顕微鏡による分析のためのフィルターによるサンプリングの組合せを示している。</p>



② 労働現場におけるばく露実態調査の例

出典	ナノ粒子の測定に使用した機器等	測定結果の概要
Tsai <i>et al.</i> (2009) <sup>1)</sup>	高速移動度分級装置 (FMPS) 空気力学的粒子分級装置 (APS) 透過型電子顕微鏡 (TEM)	SWCNT と MWCNT を CVD 法で製造している施設の作業環境中のナノカーボン粒子濃度の調査 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SWCNT 製造装置の近傍では、平均粒径が約 50 nm で、<math>10^7</math> 個/cm<sup>3</sup> であったのに対し、排気装置から離れた定点の位置では、ほとんどバックグラウンドレベルと変わらない濃度であり、排気装置が効果的に作動していることを確認したとされている。</li> <li>・ MWCNT 製造装置の近傍では、<math>4 \times 10^6</math> 個/cm<sup>3</sup> であったのに対し、排気装置の外では、バックグラウンドレベルの濃度とほぼ同じであった。</li> <li>・ TEM 観察では、20 nm の球形粒子から 300 nm の凝集体粒子まで様々な径の粒子が存在することが判明した。</li> </ul>
Takaya <i>et al.</i> (2010) <sup>1)</sup>	光散乱式粒子計数器 (OPC) 走査型移動度粒径測定器 (SMPS)	MWCNT を CVD 法で製造している施設の作業環境調査 OPC (>0.3 μm) と SMPS (10 ~ 400 nm) で 8 時間の作業中に自動測定 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 手動の袋詰め作業では、ホッパーから大袋への袋詰め過程で、ナノレベルの粉じん濃度の上昇がみられた。その後の小分け作業では、上昇はみられなかった。</li> <li>・ 自動袋詰め工程では、ナノ粉じん濃度の上昇は、8 時間の作業では認められなかった。</li> <li>・ 作業者のばく露濃度は、手動袋詰め工程では、総粉じんが 2.39 mg/m<sup>3</sup>、吸入性粉じんが 0.39 mg/m<sup>3</sup> であり、自動袋詰め工程では、総粉じんが 0.39 mg/m<sup>3</sup>、吸入性粉じんが 0.08 mg/m<sup>3</sup> であった。</li> </ul>

出典	ナノ粒子の測定に使用した機器等	測定結果の概要
Lee <i>et al.</i> (2010) <sup>1)</sup>	<p>SMP S 凝縮粒子計数器 (CPC) 粉じん計 TEM</p> <p>ポータブルアセロメーター (ブラックカーボンの質量濃度を測定)</p> <p>呼吸域の全粒子を混合セルロースエステル紙に捕集しアセトンでろ紙を透明化し TEM 観察</p>	<p>MWCNT の製造・取扱作業場での環境濃度、ばく露濃度の測定</p> <p>&lt;作業場 C&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MWCNT を 1 日 5 回製造している工場の CVD 装置付近で捕集した繊維数は 0.00312 本/cc であった。</li> <li>・ 粒子濃度は、環境濃度で 0.0311 ~ 0.1204 mg/m<sup>3</sup>、個人ばく露濃度で 0.0422 ~ 0.2859 mg/m<sup>3</sup> であった。</li> <li>・ CVD 開放時に放出された粒子は 50 nm 以下であったが、ブラックカーボン濃度の上昇は認められず、鉄とアルミニウムが検出され、触媒粒子と考えられるとされている。</li> </ul> <p>&lt;作業場 A&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CVD 用の触媒、シリカエアロジェルを合成している作業場で、1 日 1 回カーボンナノチューブが合成される。ドラフトや全体換気がなされている。環境濃度は 0.0177 ~ 0.1241 mg/m<sup>3</sup>、個人ばく露濃度は 0.0627 ~ 0.212 mg/m<sup>3</sup> であった。</li> <li>・ カーボンナノチューブをドラフト内で小さなビンに移す作業では、0.25 μm の粒子について 800 個/m<sup>3</sup> 程度の上昇がみられた。カーボンナノチューブである確証はない。</li> </ul> <p>&lt;作業場 D&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ カーボンナノチューブをドラフト内で水溶液に分散する作業では、120 ~ 320 nm の粒子が観察された。粒子濃度は、環境濃度で 0.0877 ~ 0.1609 mg/m<sup>3</sup>、個人ばく露で 0.0078 ~ 0.1450 mg/m<sup>3</sup> であったが、カーボンナノチューブである確証はない。</li> </ul> <p>&lt;作業場 E&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ カーボンナノチューブの応用研究施設である。</li> <li>・ 水中に分散させた水溶液をウェハー上に噴霧する作業を行っている、排気装置のある密閉施設で、噴霧装置のカバーを開けると、50 ~ 110 nm の粒子が検出された。ブラックカーボン濃度にはほとんど変化がなく、カーボンナノチューブである確証はない。</li> <li>・ ウェハーを加熱乾燥する作業は、噴霧装置のカバーを開けて 10 分間行われた。捕集粒子の TEM 観察では、カーボンナノチューブは検出されなかった。</li> </ul>

出典	ナノ粒子の測定に使用した機器等	測定結果の概要
Maynard <i>et al.</i> (2004) <sup>2)</sup>	CPC OPC 走査型電子顕微鏡 (SEM)	<p>SWCNT 材料を取り扱う米国の 4 施設での測定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バックグラウンドのエアロゾルの影響を低減するために、作業場の周囲をシートで囲い、HEPA フィルターを通した清浄空気を導入した環境で CPC と OPC で個数濃度を測定した。 SWCNT 材料のハンドリング時において、エアロゾルの個数濃度の明確な増加はみられなかった。 濃度の増加は、作業者が囲いの中に入る時、及び掃除機の使用時にみられた。掃除機使用時の粒子濃度の増加（ピーク濃度は <math>10^4 \sim 10^5</math> 個/cm<sup>3</sup>）は、掃除機の排気と関連していると考えられたが、SWCNT がエアロゾル化したものかどうかは分からなかったとされている。</li> <li>・フィルターで総粉じんを捕集して、捕集粒子中の金属量と SWCNT 材料中の触媒金属の含有量から、SWCNT の気中濃度は <math>0.7 \sim 53 \mu\text{g}/\text{m}^3</math> と推定されている。</li> <li>・SEM による観察によると、HiPco 法により製造された SWCNT 材料のハンドリング時の排出粒子では <math>100 \mu\text{m} \sim 1 \text{mm}</math> の大きさの比較的オープンなナノロープ構造の粒子がみられ、一方、多くのミクロンサイズの粒子はコンパクトな構造をもっており、SWCNT ではなかった。 対照的に、レーザーアブレーション法により製造された SWCNT 材料のハンドリング時の排出粒子では、ミクロンサイズの SWCNT 粒子がみられた。</li> </ul>
Han <i>et al.</i> (2008) <sup>1) 2)</sup>	走査型透過電子顕微鏡 (STEM) APS SMPS	<p>熱 CVD 法による MWCNT の製造・取扱いを行う韓国の研究実験室において、管理対策（換気の改善や囲い込みなど）の前後の MWCNT の排出状況を調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・フィルターで捕集した MWCNT の本数を STEM により計数したところ、MWCNT と金属を混合する実験室で顕著な MWCNT の排出がみられ、個人ばく露濃度で <math>193.6 \text{本}/\text{cm}^3</math>、作業環境濃度で <math>172.9 \text{本}/\text{cm}^3</math> であったが、管理対策後には、それぞれ <math>0.018 \text{本}/\text{cm}^3</math>、<math>0.05 \text{本}/\text{cm}^3</math> に減少した。</li> <li>・この実験室で APS による空気力学径約 <math>500 \text{nm} \sim 20 \mu\text{m}</math> の気中粒子濃度を測定したところ、MWCNT と金属の混合機を開けた時に濃度が上昇し、特に <math>2 \sim 3 \mu\text{m}</math> の粒子が増加した。この時にはブラックカーボン濃度も上昇した。 一方、SMPS による電気移動度径 <math>14 \sim 630 \text{nm}</math> の気中粒子濃度は、混合機を開けた際には上昇がみられなかった。（バックグラウンド濃度は約 <math>10,000 \text{個}/\text{cm}^3</math>）</li> </ul>

出典	ナノ粒子の測定に使用した機器等	測定結果の概要
Methner <i>et al.</i> (2007) <sup>1) 2)</sup>	CPC 拡散チャージャー 電子式低圧インパクター (ELPI) TEM	<p>カーボンナノファイバーを使用した高性能ポリマー複合材料を製造する米国の大学実験室において、気中へのカーボンナノファイバーの放出等を調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 気中の吸引性粉じんや、床や台などの表面に付着する粒子の全炭素を測定したところ、気中の全炭素濃度は、周辺オフィスの2～64倍、実験室の表面7カ所の全炭素は、一般領域の床表面の3～30倍であった。</li> <li>・ CPCによる球相当径約10～1,000 nmの気中粒子個数濃度が、11種類の工程の間行われたが、いずれも屋外のバックグラウンド濃度を超えていなかった。しかし、非換気域で行われるカーボンナノファイバーの秤量及び混合工程、複合材料の湿式切断時の気中濃度は実験室のバックグラウンド濃度（約10,000～15,000個/cm<sup>3</sup>）より若干上昇していた。</li> <li>・ 拡散チャージャーによるエアロゾルの表面積濃度は、11種類の工程中にバックグラウンド値を上回る顕著な上昇は見られなかった。</li> <li>・ 光散乱式粉じん計による重量濃度（PM10）では、複合材料の湿式切断時に、実験室内の直前のバックグラウンド値の約3倍（ピーク濃度は約160 μg/m<sup>3</sup>）であり、カーボンナノファイバーの秤量及び混合時は若干増加した程度（ピーク濃度は約40 μg/m<sup>3</sup>、直前のバックグラウンド濃度は約10 μg/m<sup>3</sup>）であった</li> <li>・ ELPIによる個数濃度の粒径分布では、空気力学径が30～200 nmの粒子が最も多かったが、これは屋外大気への侵入によるものと考えられた。複合材料の湿式切断時には約400 nm以上の粒子が増加しており、カーボンナノファイバーの秤量及び混合時には、約500 nm以上の粒子が増加していた。</li> <li>・ 静電捕集器により捕集された気中粒子のTEM観察によれば、繊維の多くは単独の繊維でなく、緩く結束した100 nmを超える凝集体であった。</li> </ul>

出典	ナノ粒子の測定に使用した機器等	測定結果の概要
Johnson <i>et al.</i> (2010) <sup>1) 2)</sup>	CPC OPC TEM	<p>MWCNT 及び水酸化 MWCNT を使用する実験室作業のエアロゾル排出の調査 使用した MWCNT は Cheap Tubes, Inc より購入。10 ~ 20 nm × 10 ~ 30 μm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MWCNT 及び水酸化 MWCNT について、それぞれ秤量・移し替えの作業、及び水溶液の超音波攪拌の実施時に、CPC（球相当径約 10 nm ~ 1 μm の総個数）及び OPC（光散乱径 0.3 ~ &gt;10 μm）による測定を行ったところ、全ての作業で、個数濃度がバックグラウンドよりも高かった。 ただし、この個数濃度の上昇がナノ材料の排出によるものかどうかは明確ではない。</li> <li>・ 上記作業時に捕集した粒子の TEM 観察により、MWCNT 水溶液の超音波攪拌時には 500 nm 程度に凝集した MWCNT が、水酸化 MWCNT の秤量・移し替え時、及びその水溶液の超音波攪拌時には、1 μm より大きな凝集した MWCNT がみられた。</li> </ul>
Methner <i>et al.</i> (2010) <sup>1) 2)</sup>	CPC OPC TEM	<p>NIOSH の現場調査チームは、MWCNT とカーボンナノファイバーについて、4 つの調査を実施しており、そのうちの 2 つは、上記の Methner <i>et al.</i> (2007) と Johnson <i>et al.</i> (2010) で報告されており、残りの 2 つは、カーボンナノファイバーの製造施設と MWCNT の合成実験室に関するものである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ カーボンナノファイバーの製造施設では、70 ~ 200 nm × 50 ~ 100 μm の製品を製造しており、乾燥させたトレイ上のカーボンナノファイバーを空のドラムに手作業で投入する作業において、総粉じん中の全炭素濃度が 1,839 μg/m<sup>3</sup> と最も高かった。</li> <li>・ MWCNT の合成実験室では、20 nm × 0.5 μm の MWCNT を合成しており、物質を回収する際に、CPC の測定による球相当径約 10 nm ~ 1 μm の気中粒子個数濃度が、42,400 個/cm<sup>3</sup> と最も高かった。</li> </ul>

出典	ナノ粒子の測定に使用した機器等	測定結果の概要
Bello <i>et al.</i> (2008) <sup>2)</sup>	CPC FMPS SEM、TEM	<p>大学研究室におけるカーボンナノチューブ配向構造体の合成時におけるエアロゾル排出について調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CVD 法により、合成炉内で、触媒を付着した基板上にカーボンナノチューブは約 3 mg/cm<sup>2</sup> の密度で 1.5mm の高さまで成長し、繊維の外径は約 8 nm であった。炉から回収された基板上的カーボンナノチューブは、局所排気装置のない実験室の机の上で、かみそりを使って基板から剥離され、エポキシコート剤に入れられた。</li> <li>・ 一連の作業の間、CPC 及び FMPS によりエアロゾルの気中濃度が測定されたが、個数濃度の上昇は認められなかった。(バックグラウンドの粒子濃度は 4,000 ~ 7,000 個/cm<sup>3</sup> であった。)</li> <li>・ また、捕集したエアロゾル粒子の SEM/TEM 観察及びエネルギー分散型 X 線分析による元素分析が行われたが、カーボンナノチューブの排出は認められなかった。</li> </ul>
Ogura <i>et al.</i> (2011) <sup>2)</sup>	CPC OPC SEM	<p>スーパーグロース法による SWCNT 製造実験室において、カーボンナノチューブの排出を調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CPC 及び OPC による測定の結果、相対的に高い濃度がみられた工程は、基板上の生成したカーボンナノチューブをへらで剥離して容器に集める作業と、カーボンナノチューブの剥離回収に使用したサイクロン掃除機の排気フィルターをエア吹き付けで掃除する作業であった。</li> <li>・ 濃度上昇がみられた工程において捕集したエアロゾル粒子を SEM で観察したところ、繊維が複雑に絡み合った束状あるいは塊状のカーボンナノチューブが観察された。</li> </ul>

出典	ナノ粒子の測定に使用した機器等	測定結果の概要
鷹屋ら (2010) <sup>1)</sup>	S M P S C P C O P C	<p>MWCNT 製造工場の製品の袋詰め工程におけるエアロゾルの発生を調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製品をホッパからフレキシブルコンテナに取り出す工程では、100 nm ~ 1 μ m の粒子の発生が確認されたが、100 nm 未満の粒子の発生は確認できなかった。</li> <li>・ その後の小分け工程では、1 μ m 以下の粒子の発生はなく、1 ~ 5 μ m の粒子が確認された。</li> <li>・ 作業の行われていない昼休み時間には粒子の発生がなかったことから、作業由来の粒子の発生だと考えられるとされている。</li> </ul>
厚生労働省委託調査報告（労働安全衛生総合研究所）2011 <sup>3)</sup>	C P C O P C カスケードインパクター S E M	<p>MWCNT 製造工場の自動袋詰め装置による製品の袋詰め工程におけるエアロゾルの発生を調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CPC 及び OPC による粒子個数濃度の測定では、作業に関連した濃度変化はみられなかった。</li> <li>・ カスケードインパクターで捕集した粒子について、炭素分析を行った。SEM による観察等から、測定された炭素は MWCNT 由来と考えられ、気中濃度は 3 ~ 4 μ g/m<sup>3</sup> であった。</li> </ul>

<上表の作成に当たって用いた資料>

- ① 「ナノ材料に係る有害性等の情報収集報告書」（平成23年3月中央災害防止協会（22年度委託調査報告書）  
「出典」の右肩の1）
- ② 「ナノ材料リスク評価書「カーボンナノチューブ」」（平成23年8月）（経済産業省委託研究（NEDOプロジェクト）報告）  
「出典」の右肩の2）
- ③ 「ナノ材料の作業環境中における挙動等の調査事業報告書」（平成23年3月労働安全衛生総合研究所（22年度委託調査報告書））  
「出典」の右肩の3）

注：上記①、②については、測定機器が明記されている調査結果を抜粋した。

(参考) 主要なカーボンナノチューブ製品の特性

	一次粒径	製品粒径	比表面積	特 性	主な用途
A社	平均外径 およそ 80 ~ 100 nm 平均長さ およそ 5 μ m	凝集体 およそ 20 μ m	およそ 50 m <sup>2</sup> /g	機械的物性向上 電氣的物性向上 触媒担持 等	プラスチック、プラスチック添加剤、プラスチック加工、塗料、コーティング剤
B社	代表値 直径 150 nm 長さ 10 μ m	凝集体 数 μ m 程度	代表値 13 m <sup>2</sup> /g	通電性付与 熱伝導性付与	一次電池、二次電池（電解質材料、電解液材料、導電剤、絶縁材料、セパレータ）
C社	径 1 ~ 5 nm 長さ 数 μ m ~ 1,000 μ m	マイクロタ-の凝集 状態で存在	1,000 m <sup>2</sup> /g 程度	単層カーボンナノチューブ 高強度、高柔軟性 高熱伝導性 高電流密度 比表面積が大きい	試験研究用（一次電池、二次電池の電極材料、減極剤）
D社	外径 およそ 3 ~ 30 nm 長さ およそ 1 ~ 10 μ m	ナノチューブ同士が併 存して太い桿状 を呈することが 多い。	測定データなし	単層カーボンナノチューブ 半導体性能を有し、その高弾性、 高熱伝導性は、電子材料ばかり でなく、構造材、成形材料とし ての用途も見込める。	電子材料
E社	平均 直径 60 nm 長さ 10 μ m	30 ~ 100 μ m	25 ~ 30 m <sup>2</sup> /g	導電性、熱伝導性、電磁波吸収 性、発熱性、靱性	・ プラスチック、プラスチック添加剤、プラスチック加工助剤 ・ 合成ゴム、ゴム添加剤、ゴム加工助剤 ・ 塗料、コーティング剤

注：経済産業省ホームページ「ナノマテリアル製造事業者からの情報提供」により作成