

ITO(インジウム・スズ酸化物)の有害性試験について

○受託者：日本バイオアッセイ研究センター

○委託者：ITO 製造事業者の共同出資

○対象物質：ITO（インジウム・スズ酸化物）研削粉

製造工程で発生する研削粉（粒径 $1\mu\sim 3\mu$ の範囲のものを使用）
インジウムはレアメタルの一つであり、ITO は主に液晶パネル、太陽電池
の透明導電膜材料として製品内部に使用されている。

○実施期間：平成 18 年 10 月～平成 22 年 3 月

○試験方法：労働環境と同様のばく露方法となるよう粉体を実験動物（マウス及びラット）に長期吸入ばく露

○試験結果：別途、日本バイオアッセイ研究センターから説明

○その他

本試験は、労働環境と同じように ITO の微粉末の長期ばく露による健康影響を調査したものであり、ITO が使用されている液晶等の製品の使用において健康影響が生じるおそれはない。

ITO研削粉のラットとマウスを用いた吸入によるがん原性試験

結果報告

日本バイオアッセイ研究センター

試験方法

- 動物 F344ラット(SPF)、B6C3F1マウス(SPF)
- 群構成 被験物質投与群3群、対照群1群
- 投与濃度 0.01、0.03、0.1 mg/m³(3段階)
- 投与頻度 1日4時間、週5日間の暴露
- 投与期間及び使用動物数

投与濃度(mg/m ³)	ラット				マウス				
	対照群	0.01	0.03	0.1	対照群	0.01	0.03	0.1	
投与期間	104週間				26週間			104週間	
動物数									
試験開始動物数	雌雄各80匹	雌雄各80匹	雌雄各80匹	雌雄各80匹	雌雄各80匹			雌雄各80匹	
途中解剖群(26週)	雌雄各10匹		雌雄各10匹		雌雄各10匹				
投与終了解剖群(104週)	雌雄各50匹				雌雄各50匹			雌雄各80匹	

- 検査項目 生体一般状態の観察、体重及び臓器量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、新陳代謝、胸腺重量の測定、病理組織学的検査、組織中及び血中のインジウム濃度の測定

- 試験期間 投与開始:2006年10月、報告書提出:2010年3月

ラット試験結果

生存率、体重、一般状態 :ラット

投与濃度(mg/m ³)	雄				雌			
	0 (対照群)	0.01	0.03	0.1*	0 (対照群)	0.01	0.03	0.1*
最終生存率	78%	76%	82%	80%	82%	84%	82%	86%
最終体重(100%)	95%	92%	97%	(100%)	103%	99%	103%	
一般状態 不整呼吸	1匹	2匹	5匹	2匹	2匹	1匹	7匹	3匹

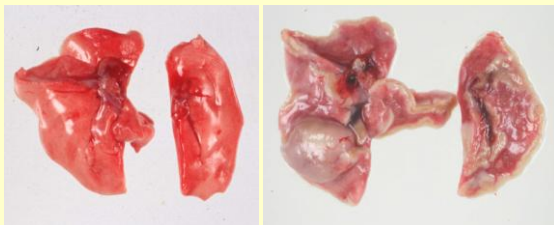
* 0.1 mg/m³群は暴露期間26週間

臓器重量、新陳代謝 :ラット

投与濃度(mg/m ³)	投与終了解剖群(104週)				途中解剖群(26週)	
	0 (対照群)	0.01	0.03	0.1	0 (対照群)	0.1
胸腺重量	-	↑	↑	↑	-	↑
肺重量	(1)	1.60	1.92	1.98	(1)	1.97
新陳代謝						
肺:白色斑	2/49匹	50/50匹	49/50匹	50/50匹	0/10匹	10/10匹
結節	1/49匹	4/50匹	3/50匹	7/50匹	-	-

投与濃度(mg/m ³)	投与終了解剖群(104週)				途中解剖群(26週)	
	0 (対照群)	0.01	0.03	0.1	0 (対照群)	0.1
胸腺重量	-	↑	↑	↑	-	↑
肺重量	(1)	1.58	2.05	1.41	(1)	1.88
新陳代謝						
肺:白色斑	0/50匹	49/49匹	50/50匹	49/49匹	0/10匹	10/10匹
結節	0/50匹	2/49匹	5/50匹	5/49匹	-	-

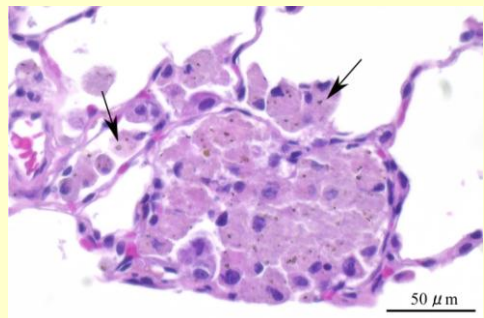
肉眼写真:ラット



肺:正常、ラット、雌、対照群

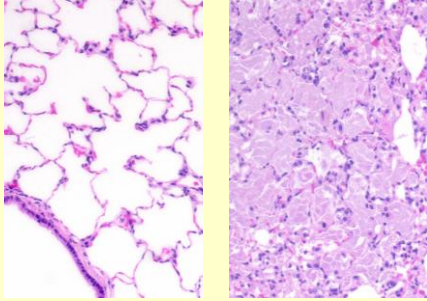
肺:結節、白色斑、ラット、雌、0.03mg/m³群

病理組織写真:ラット



肺:肺胞マクロファージの浸潤と粒子の沈着(↑)、雄、0.1 mg/m³群

病理組織写真:ラット



肺:正常、雄、対照群

肺:肺胞蛋白血症(エオジノ好染物質の出現)、雄、0.03 mg/m³群

7

病理組織学的検査(腫瘍以外の変化:肺):ラット:雄

	投与終了解剖群 (104頭)				途中解剖群 (26頭)	
	対照群	0.01 mg/m ³	0.03 mg/m ³	0.1 mg/m ³	対照群	0.1 mg/m ³
検査動物数	49	50	50	50	10	10
鏡子の沈着	0	50(+)	50(+)	50(+)	0	10(+)
気管支周囲リンパ組織の鏡子の沈着	0	43(+)	48(+~2+)	45(+~2+)	0	10(+)
肺動マクロファージの出現	0	50(+)	50(+~2+)	50(+)	0	10(+)
肺動蛋白血症	0	50(+~2+)	50(+~3+)	50(+~2+)	0	10(2+~3+)
炎症性細胞浸潤	0	34(+)	36(+)	20(+)	0	10(+)
肺動上皮の過形成	0	48(+)	49(+)	48(+)	0	10(+)
肺動壁の線維化	0	47(+)	50(+)	49(+)	0	6(+)
胸膜の肥厚	0	50(+)	50(+)	49(+)	0	0
細気管支-肺動上皮増生	2(+)	6(+)	24(+~2+)	21(+~2+)	0	0
気管支周囲リンパ組織の内芽形成	0	11(+)	12(+)	15(+)	0	0

+:軽度、2+:中等度、3+:重度

8

病理組織学的検査(腫瘍以外の変化:肺):ラット:雌

	投与終了解剖群 (104頭)				途中解剖群 (26頭)	
	対照群	0.01 mg/m ³	0.03 mg/m ³	0.1 mg/m ³	対照群	0.1 mg/m ³
検査動物数	50	49	50	49	10	10
鏡子の沈着	0	49(+)	50(+)	49(+)	0	10(+)
気管支周囲リンパ組織の鏡子の沈着	0	41(+)	44(+)	44(+)	0	10(+)
肺動マクロファージの出現	0	48(+)	50(+~2+)	49(+)	0	10(+)
肺動蛋白血症	0	49(+~2+)	50(+~3+)	49(+)	0	10(2+~3+)
炎症性細胞浸潤	0	33(+)	36(+)	12(+)	0	9(+)
肺動上皮の過形成	0	48(+)	50(+)	48(+)	0	10(+)
肺動壁の線維化	0	48(+)	50(+)	49(+)	0	9(+)
胸膜の肥厚	0	49(+)	50(+)	49(+)	0	0
細気管支-肺動上皮増生	1(+)	12(+)	22(+)	10(+)	0	0
気管支周囲リンパ組織の内芽形成	0	6(+)	9(+)	21(+)	0	0

+:軽度、2+:中等度、3+:重度

9

病理組織学的検査(腫瘍):ラット:雄

	検査動物数	投与濃度 (mg/m ³)				Peto 検定	Cochran-Armitage 検定
		0	0.01	0.03	0.1		
良性腫瘍	皮下組織	49	50	50	50		
	神経腫	8	3	5	5		
	肺	3	5	10*	12*	↑	↑
	肝臓	2	2	1	3		
	脾臓	6	4	8	4		
	下垂体	9	12	13	15		
	甲状腺	7	8	2	7		
悪性腫瘍	副腎	7	9	10	7		
	精巣	48	40**	42*	38**		
	肺	0	4	5*	5*	↑	↑
	脾臓	0	1	0	0		
	腎臓	5	4	4	5		
肺	細気管支-肺動上皮腫瘍	3	10*	15**	16**	↑↑	↑↑
	細気管支-肺動上皮癌						
	肺扁平上皮癌						

*: p<0.05で有意 **: p<0.01で有意 (Fisher検定)

↑: p<0.05で有意増加 ↑↑: p<0.01で有意増加 (Peto, Cochran-Armitage検定)

(Peto及びCochran-Armitage検定は0.1 mg/m³群を除いて検定を実施)

10

病理組織学的検査(腫瘍):ラット:雌

	検査動物数	投与濃度 (mg/m ³)				Peto 検定	Cochran-Armitage 検定
		0	0.01	0.03	0.1		
良性腫瘍	肺	50	49	50	49		
	細気管支-肺動上皮腫瘍	1	5	6	7*		
	下垂体	11	14	12	9		
	甲状腺	6	1	6	4		
	副腎	2	4	1	1		
	子宮	3	9	5	6		
	乳腺	5	8	7	6		
悪性腫瘍	肺	0	1	9**	5*	↑↑	↑↑
	脾臓	0	1	0	1		
	腎臓	0	1	0	0		
	甲状腺	5	6	6	8		
	乳腺	0	3	2	1		
肺	1	8*	14**	13**	↑↑	↑↑	

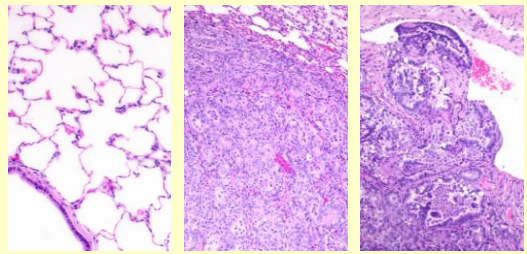
*: p<0.05で有意 **: p<0.01で有意 (Fisher検定)

↑: p<0.05で有意増加 ↑↑: p<0.01で有意増加 (Peto, Cochran-Armitage検定)

(Peto及びCochran-Armitage検定は0.1 mg/m³群を除いて検定を実施)

11

病理組織写真:ラット



肺:正常、雄、対照群

肺:細気管支-肺動上皮腫瘍、雄、0.03 mg/m³群

肺:細気管支-肺動上皮癌、雌、0.03 mg/m³群

12

マウス試験結果

生存率、体重、一般状態：マウス

投与濃度 (mg/m ³)	雄				雌			
	0 (対照群)	0.01	0.03	0.1	0 (対照群)	0.01	0.03	0.1
最終生存率	82%	88%	58%	60%	78%	64%	88%	88%
最終体重	(100%)	98%	98%	93%	(100%)	102%	102%	97%

13

臓器重量、剖検観察：マウス

投与濃度 (mg/m ³)	雄				雌			
	0 (対照群)	0.01	0.03	0.1	0 (対照群)	0.01	0.03	0.1
	投与終了解剖群				投与終了解剖群			
臓器重量								
肺重量	- (1)	1.02	1.38	1.50	- (1)	0.94	1.29	1.52
剖検所見								
群：白色系	0/50 匹	0/50 匹	0/50 匹	4/50 匹	2/50 匹	0/50 匹	4/50 匹	7/47 匹

14

病理組織学的検査(腫瘍以外の変化)：マウス：雄

検査動物数	投与終了解剖群			
	対照群	0.01 mg/m ³	0.03 mg/m ³	0.1 mg/m ³
検査動物数	50	50	50	50
肺				
粒子の沈着	0	50(+)	50(+)	50(+)
気管支周囲リンパ組織の粒子の沈着	0	9(+)	28(+)	41(+)
肺動脈マクロファージの出現	0	8(+~2+)	30(+)	48(+)
肺動脈白変	0	28(+)	50(+)	49(+~2+)
炎症性細胞浸潤	0	0	8(+)	15(+~2+)
胸腺の肥厚	0	0	18(+)	23(+~2+)
気管支周囲リンパ組織の過形成	2(+)	0	7(+)	18(+)
リンパ節				
粒子の沈着：経膈	0	9(+)	27(+~2+)	33(+~2+)
過形成：経膈	2(+)	2(+)	7(+)	10(+)

+: 軽度、2+: 中等度、3+: 重度

15

病理組織学的検査(腫瘍以外の変化)：マウス：雌

検査動物数	投与終了解剖群			
	対照群	0.01 mg/m ³	0.03 mg/m ³	0.1 mg/m ³
検査動物数	50	50	50	47
肺				
粒子の沈着	0	47(+)	50(+)	47(+)
気管支周囲リンパ組織の粒子の沈着	0	11(+)	40(+)	45(+)
肺動脈マクロファージの出現	2(+~2+)	11(+)	37(+)	43(+)
肺動脈白変	0	18(+)	40(+)	44(+)
炎症性細胞浸潤	0	0	12(+~2+)	14(+)
胸腺の肥厚	0	0	17(+~2+)	32(+~2+)
気管支周囲リンパ組織の過形成	11(+)	7(+)	20(+~2+)	24(+~2+)
リンパ節				
粒子の沈着：経膈	0	12(+)	25(+)	29(+~2+)
過形成：経膈	2(+)	1(+)	11(+)	18(+)

+: 軽度、2+: 中等度、3+: 重度

16

病理組織学的検査(腫瘍)：マウス：雄

検査動物数	投与濃度 (mg/m ³)				Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	0	0.01	0.03	0.1		
検査動物数	50	50	50	50		
肺						
気管支-肺動脈上皮腫瘍	5	4	5	5		
肝臓	17	13	15	19	↑	
腎臓	4	5	0	2		
リンパ節	7	1*	4	5		
腎臓	11	10	8	4*		↓
腎臓	9	8	15	11		
腎臓	11	11	8	6		
肺	12	5	9	10		

*: p ≤ 0.05 で有意 **: p ≤ 0.01 で有意 (Fisher 検定)
 †: p ≤ 0.05 で有意増加 ††: p ≤ 0.01 で有意増加 (Peto, Cochran-Armitage 検定)
 ‡: p ≤ 0.05 で有意減少 ‡‡: p ≤ 0.01 で有意減少 (Cochran-Armitage 検定)

17

病理組織学的検査(腫瘍)：マウス：雌

検査動物数	投与濃度 (mg/m ³)				Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	0	0.01	0.03	0.1		
検査動物数	50	50	50	47		
肺						
気管支-肺動脈上皮腫瘍	1	0	2	4	↑	↑
肝臓	6	8	9	6		
下身体	7	5	9	6*		
子宮	5	6	4	1		
リンパ節	2	4	2	1		
腎臓	3	0	2	0		
腎臓	2	0	1	3		
腎臓	10	13	17	14		
腎臓	2	6	3	5		
子宮	1	2	1	3		
腎臓	7	3	5	9	↑	
肺	3	0	3	7	↑†	↑†

*: 検査動物数 48
 *: p ≤ 0.05 で有意 **: p ≤ 0.01 で有意 (Fisher 検定)
 †: p ≤ 0.05 で有意増加 ††: p ≤ 0.01 で有意増加 (Peto, Cochran-Armitage 検定)

18

投与終了解剖標の血中のインジウム濃度：ラット

投与濃度 (mg/m ³)	雄(検査動物数10匹)			雌(検査動物数10匹)		
	0.01	0.03	0.1 ^{*1}	0.01	0.03	0.1 ^{*1}
インジウム 検出動物数 血中濃度 ^{*2} (μg/L)	7匹 0.60~0.80	10匹 1.12~3.04	1匹 0.68	6匹 0.80~1.32	10匹 0.92~2.80	7匹 0.60~0.76

*1: 0.1 mg/m³群は暴露期間26週間

*2: 定量限界 0.50μg/L

19

結論

・ F344/DuGr1Cr1Jラットを用いて、ITO研削粉の2年間（104週間）にわたる吸入によるがん原性試験を行った結果、以下の結論を得た。

雌雄とも、肺に細気管支－肺胞上皮癌及び細気管支－肺胞上皮腺腫の発生増加が認められ、さらに、雄では肺に腺扁平上皮癌、雌では肺に腺扁平上皮癌と扁平上皮癌も認められた。肺における悪性腫瘍の発生増加は雌雄のラットに対するがん原性を示す明らかな証拠と考えられた。

・ B6C3F1/Cr1jマウスを用いて、ITO研削粉の2年間（104週間）にわたる吸入によるがん原性試験を行ったが、雌雄とも明らかな腫瘍の発生増加はみられなかった。

20