

複層カーボンナノチューブの発がん試験の概要

資料 3 - 4

No.	文献	被験試料	処理方法	結果	その概要	備考
1	<p>Takagi et al.(2008): Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube</p> <p>(The Journal of Toxicological Sciences.2008 Feb.33 105-16)</p>	MWCNT-7	マウス・腹腔内投与	中皮腫の発生	<p>MWCNT (MWCNT-7, 平均直径100nm, 27.5%が5 μmより長い繊維)を、5%のTriton X-100に懸濁しその後30分間超音波処理をしてMWCNTを分散させた。雄p53+/-ヘテロマウス (9-11週齢) 19匹に3mgの用量で1mLの懸濁液として腹腔内に単回投与したところ、<u>25週間後までにすべて死亡または瀕死状態となり、剖検した16匹中14匹のマウス腹腔内に中皮腫の発生がみられた。</u>この実験では、対照群には腫瘍の発生や死亡が見られていないが、同用量 (3 mg) のクロシドライト投与群では、18 匹中14匹に中皮腫が見られている。この報告に対し、用量が高すぎるとの批判があった。 (ノックアウトマウスへのMWCNT投与により、クロシドライト同様腹腔内に中皮腫が発生したことを確認した。)</p>	
2	<p>Poland et al.(2008) Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study (Nature Nanotechnology 3, 423-428)</p>	MWCNT (4種)	マウス・腹腔内投与	炎症と病変形成 (肉芽腫)	<p>(概要) Carbon nanotubes have distinctive characteristics, but their needle-like fibre shape has been compared to asbestos, raising concerns that widespread use of carbon nanotubes may lead to mesothelioma, cancer of the lining of the lungs caused by exposure to asbestos. Here we show that exposing the mesothelial lining of the body cavity of mice, as a surrogate for the mesothelial lining of the chest cavity, to long multiwalled carbon nanotubes results in asbestos-like, <u>length-dependent, pathogenic behaviour. This includes inflammation and the formation of lesions known as granulomas.</u> This is of considerable importance, because research and business communities continue to invest heavily in carbon nanotubes for a wide range of products under the assumption that they are no more hazardous than graphite. Our results suggest the need for further research and great caution before introducing such products into the market if long-term harm is to be avoided.</p>	

No.	文献	被験試料	処理方法	結果	その概要	備考
3	Sakamoto et al.(2009) Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. (The Journal of Toxicological Sciences 2009; 34: 65-76.)	MWCNT-7	ラット・陰嚢内投与	腹膜の中皮腫 (peritoneal mesotheliomas)	MWCNTを0.24mgの用量で雄のF344ラットの陰嚢内に投与し、52週間観察したところ7匹中6匹の腹腔に中皮腫がみられ、胸腔への転移も見られた。一方、アスベストの一種であるクロシドライトを0.47mgの用量で陰嚢内に投与したラット(10匹)や、対照群のラット(5匹)には中皮腫の発生がみられなかった。 (陽性対象として用いたクロシドライトよりも強い発がん性を示した)	IARCの発がん性分類で考慮 (Lancet oncology 2014 Dec.の引用文献9)
4	Mullar et al.(2009) Absence of carcinogenic response to multiwall carbon nanotubes in a 2-year bioassay in the peritoneal cavity of the rat. (Toxicological Sciences. 110(2): 442-448 (2009))	MWCNT2種 +, -ともに 径11.3±3.9nm 長さ0.7μm	ラット・腹腔内投与	中皮腫の発生増加なし	触媒を用いて合成され、金属を含み(Al---1.97%, Fe---0.49%, Co---0.48%)構造上の欠損(格子欠陥)のあるMWCNT(+)を2mgと20mgの用量で、あるいはアルゴン気流下で熱処理(2400度)により合成され欠損のないMWCNT(-)を20mgの用量で雄性Wistarラットに腹腔内投与した。繊維径と繊維長は、ともに11.3nmと約0.7μmであった。24時間後には、MWCNT(+)の20mg投与群と陽性対照として行ったクロシドライト2mg投与群において、腹腔内の好中球数の増加が見られた。約2年間の試験期間に於いて、中皮腫の発生率は対照群で3.8%(1匹/26匹)、MWCNT(+)の2mg群で4%(2匹/50匹)、20mg群で0%(0匹/50匹)、MWCNT(-)20mg群で6%(3匹/50匹)に対し、クロシドライト2mg群で34.6%(9匹/26匹)であり、MWCNTについては、格子欠陥の存在の有無にかかわらず中皮腫の増加は見られなかったと報告されている。 (Takagi et al.の陽性結果との相違はMWCNT繊維の長さに起因すると推論)	
5	Sakamoto et al.(2010) Serum level of expressed in renal carcinoma (ERC)/mesothelin in rats with metothelial proliferative lesions	MWCNT-7	ラット・陰嚢内投与	(中皮腫、過形成、発症なしの3群間で血清メソテリン濃度に差)	2%カルボキシメチルセルロース溶媒に懸濁させたMWCNT 1mg/kg体重を投与した雄344ラットの中で、3匹の中皮腫を担うラット、3匹の中皮過形成を担うラット、中皮腫や中皮過形成を保たないラット3匹及び正常なラット及び溶媒のみを投与した対照群ラット3匹を用いて、血清中のERC/Mesothelin (expressed in renal carcinoma [ERC]/mesothelin)のN型とC型を抗体分析し、また、C-ERC/mesothelin抗体を用いて肺組織を染色した。その結果、MWCNT投与によって中皮過形成と中皮腫を担うラットの血清にN型ERC/Mesothelinの有意な増加を示した。血清N型ERC/Mesothelin濃度	

No.	文献	被験試料	処理方法	結果	その概要	備考
	induced by multi-wall carbon nanotubes (The Journal of Toxicological Sciences 2010; 35: 265-270)				は中皮腫ラット>中皮過形成ラット>MWCNT投与ラットの順であった。C型ERC / Mesothelinでは中皮過形成と中皮腫群でも増加しなかった。従って、ERC/Mesothelinは、発がんの初期の段階で増加し、発がんの進行とともに更に増加し、中皮腫のバイオマーカーとして有用であることが示唆された。	
6	Donaldson et al.(2010) Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma (Particle and Fibre Toxicology 2010 7:5)				Poland et al.(2008) が提唱した長いMWCNT繊維のアスベスト様病理作用の仮説(長いMWCNT繊維はアスベストと同様に中皮腫を惹起させる可能性あり)を支持する胸腔及び胸膜中皮の電子顕微鏡写真と長いMWCNT繊維とアスベストが中皮細胞に腫瘍が発生する機序を提言した。即ち、気管内に投与されたMWCNTは肺間質を通過して内臓胸膜を経て壁側胸膜に達する。壁側胸膜には裂孔があり、その裂孔は通常リンパ液調節用の流路となっているが、細いMWCNTや微細な粒子はその裂孔を通過し、肺リンパ管を通過して縦隔リンパ節等の肺リンパ節を通過した後で、血管に入る。しかし、裂孔を通過できない長いMWCNTや長いアスベスト繊維は裂孔の付近に蓄積する。裂孔に蓄積した長いMWCNTまたはアスベスト繊維はマクロファージに貪食されるが、不完全貪食のために、炎症とROS産生を促進し、付近の中皮細胞のDNAに障害を与え、中皮細胞に突然変異を惹き起こす。これは彼らが提唱した長いMWCNT繊維による中皮腫発現のメカニズムである。	
7	Varga and Szendi(2010) Carbon nanotubes induce granulomas but not mesotheliomas. In Vivo. 2010 Mar-Apr; 24:153-156.)	SWCNT 及び MWCNT 各1種	腹腔内投与 (カプセル)	中皮腫の発生なし	MWCNT (10-30 nm× 1-2 μ m) あるいはSWCNT (<2 nm× 4-5 μ m) をゼラチンカプセルに入れて10mgの用量でF344ラットに腹腔内投与したが、中皮腫の発生はみられなかった。 (追加情報) F344ラット (性別不詳) 各群6匹に、10mgSWCNT (<2nm× 4-5 μ m,純度90%)またはMWCNT (10-30nm×1-2 μ m) (投与濃度25mg/kg体重)、または、陰性対象として酸化亜鉛結晶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12ヶ月後に解剖し、肉眼的及び病理組織学的に調べた結果、投与動物の腹腔内にはカーボンの塊が見られたが、腹腔や胸腔に肉眼的な変化は認められなかった。病理組織所見として、異物型の肉芽性反応と多核巨大細胞を両タイプのナノチューブ投与動物に認めたのみであり、中皮腫は認められなかった。この研究は予備的ではあるが、中皮細	

No.	文献	被験試料	処理方法	結果	その概要	備考																																				
					胞への長期間にわたるMWCNTの直接的 ばく露によって腹腔内に中皮腫が惹起されないことを示している。																																					
8	Nagai et al.(2011) Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis. (Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 2011;108: E1330-38.)	MWCNT 5種	ラット・腹腔内投与	細いMWCNTでより高い発がん性(中皮腫)を確認	<p>5種類のMWCNT (NT50a, NT50b, NTU5, NT145, NTtngl)、3種類のアスベスト(クリソタイル、クロシドライト、アモサイト) についての試験を実施した。3種のMWCNT (NT50a, NT145, NTtngl)をラットの腹腔内に投与した。<u>細いMWCNTは太いMWCNTと比べて、強い炎症を惹起し、早期に中皮腫発生し、高率であった。</u>MWCNTをマクロファージに投与し、毒性やサイトカイン産生能を調べたが、直径の異なるMWCNT間に差異は認められなかった。従って、炎症惹起性や発癌性についても、少なくともラット腹腔内投与のモデルにおいては、中皮細胞傷害性が強く関与している事が示唆された。直径が最も小さく、かつ凝集塊をつくるようなMWCNT(NTtngl)は細胞に入らず、炎症惹起性や発癌性も最も低かったことから、<u>中皮細胞に入るためには、直径が小さい事のみでなく、剛性が高く、直線性が高いことが重要であることと考えられた。</u>MWCNTで誘発された中皮腫をアレイCGH法によって解析すると、12例全例でCdkn2A/2Bの欠損が認められた。このゲノム欠損はアスベスト誘発中皮腫と同一の特徴であり、ナノチューブとアスベストが同様のゲノム変化を伴う中皮腫を誘発する事が明らかとなった。総じて、MWCNTとアスベスト繊維は異なる機構で中皮細胞に侵入する。その機構の差異故に直径の大きなMWCNTは中皮細胞に入りにくく、発癌性も低い事が明らかとなった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="6">被験物質</th> </tr> <tr> <th>名称</th> <th>NT50a</th> <th>NT50b</th> <th>NT115</th> <th>NT145</th> <th>NTtngl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>直径(製造元情報) nm</td> <td>50</td> <td>80</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>直径(論文著者測定) nm</td> <td>49.95 ± 0.63</td> <td>52.4 ± 0.72</td> <td>116.2 ± 1.6</td> <td>143.5 ± 1.6</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>長さ(製造元情報) μm</td> <td>4</td> <td>10</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>長さ(論文著者測定) μm</td> <td>5.29 ± 0.12</td> <td>4.6 ± 0.10</td> <td>4.88 ± 0.10</td> <td>4.34 ± 0.08</td> <td>ND</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">投与用量</p> <p>炎症誘発試験: NT50a : 1mg/ml, NT145, NTtngl : 1, 5mg/mlを 1ml 1回腹腔内投与 中皮腫誘発: NT50aを遠心し凝集させた後、0.5, 5 mg/mlを1ml 1週間おきに2回腹腔内投与</p> <p style="text-align: center;">使用動物</p> <p>ラット F344雌とBrown Norway 雄のF1, 6週齢</p>	被験物質						名称	NT50a	NT50b	NT115	NT145	NTtngl	直径(製造元情報) nm	50	80	150	150	15	直径(論文著者測定) nm	49.95 ± 0.63	52.4 ± 0.72	116.2 ± 1.6	143.5 ± 1.6	ND	長さ(製造元情報) μm	4	10	8	6	3	長さ(論文著者測定) μm	5.29 ± 0.12	4.6 ± 0.10	4.88 ± 0.10	4.34 ± 0.08	ND	IARCの発がん性分類で考慮(Lancet oncology 2014 Dec. の引用文献 8)
被験物質																																										
名称	NT50a	NT50b	NT115	NT145	NTtngl																																					
直径(製造元情報) nm	50	80	150	150	15																																					
直径(論文著者測定) nm	49.95 ± 0.63	52.4 ± 0.72	116.2 ± 1.6	143.5 ± 1.6	ND																																					
長さ(製造元情報) μm	4	10	8	6	3																																					
長さ(論文著者測定) μm	5.29 ± 0.12	4.6 ± 0.10	4.88 ± 0.10	4.34 ± 0.08	ND																																					
					(繊維長がほぼ同じ (5μm程度) で繊維径の異なるMWCNTの腹腔内投与試験。																																					

No.	文献	被験試料	処理方法	結果	その概要	備考																																																																						
					<p>繊維径の小さく結晶性の高いMWCNT(特にNT50a)に低用量でも中皮腫（100%）が発生した。）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="10">結果概要</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="3">NT50a</th> <th>NT50b</th> <th>NT115</th> <th colspan="2">NT145</th> <th>NTtngl</th> <th>A-saline control</th> </tr> <tr> <th>用量</th> <th>-agg*</th> <th>1mg</th> <th>10mg</th> <th>10mg</th> <th></th> <th>1mg</th> <th>10mg</th> <th>10mg</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生存数①</td> <td>15</td> <td>13</td> <td>43</td> <td>6</td> <td>-</td> <td>29</td> <td>30</td> <td>15</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>中皮腫発生②</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>43</td> <td>6</td> <td>-</td> <td>5</td> <td>28</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>①/②×100</td> <td>80%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>-</td> <td>17%</td> <td>93%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>ラット発がん性</td> <td colspan="3">High</td> <td>High</td> <td>ND</td> <td colspan="2">Low</td> <td colspan="2">None</td> </tr> </tbody> </table>	結果概要											NT50a			NT50b	NT115	NT145		NTtngl	A-saline control	用量	-agg*	1mg	10mg	10mg		1mg	10mg	10mg		生存数①	15	13	43	6	-	29	30	15	23	中皮腫発生②	12	13	43	6	-	5	28	0	0	①/②×100	80%	100%	100%	100%	-	17%	93%	0%	0%	ラット発がん性	High			High	ND	Low		None		
結果概要																																																																												
	NT50a			NT50b	NT115	NT145		NTtngl	A-saline control																																																																			
用量	-agg*	1mg	10mg	10mg		1mg	10mg	10mg																																																																				
生存数①	15	13	43	6	-	29	30	15	23																																																																			
中皮腫発生②	12	13	43	6	-	5	28	0	0																																																																			
①/②×100	80%	100%	100%	100%	-	17%	93%	0%	0%																																																																			
ラット発がん性	High			High	ND	Low		None																																																																				
9	Takagi et al.(2012) Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice. (Cancer Science 2012; 103: 1440-44)	MWCNT-7	腹腔内投与 2試験	雄P53+/-マウスで腹膜の中皮腫(peritoneal mesotheliomas)	<p>MWCNTが用量依存的に中皮腫を誘発するかをみるため、20匹/群のp53ヘテロノックアウトマウスにMWCNTを3μg/匹 (1×10⁶本/匹)、30μg/匹 (1×10⁷本/匹)、300μg/匹 (1×10⁸本/匹)、対照群として0μg/匹 (1mlの溶媒懸濁：メチルセルロース、Tween 80) 単回腹腔内投与した後、最大1年間観察した。</p> <p>中皮腫は3μg群の5/20例、30μg群の17/20例、300μg群の19/20例で発生し、MWCNT用量に依存して増加した。中皮腫発生までの時間は、用量と無関係であった。</p> <p>3μg群で観察最終日（1年）まで生存したすべてのマウスに中皮の異型過形成がみとめられた。腹膜の癒着や肉芽腫は用量依存にみとめられ、3μg群で最も軽症であった。異物肉芽腫や線維性癒着がみとめられない濃度（3μg）でも、中皮腫の発生はみとめられた。さらに中皮の過形成病変の直下にはCD45-又はCD3-陽性リンパ球及びD45/CD-3陰性、F4/8弱陽性のマクロファージから成る単核細胞の蓄積が認められ、そのマクロファージには細胞質に単繊維のMWCNTを含有しているものも存在した。</p>	IARCの発がん性分類で考慮 (Lancet oncology 2014 Dec.の引用文献 10)																																																																						
					被験物質																																																																							

No.	文献	被験試料	処理方法	結果	その概要	備考
					<p>MWCNT (MWCNT-7)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・粒子数：3.55×10^{11} 個/g ・長さ：1-20μm (中央値2μm)、粒子の25%が5μm以上 ・粒子直径：70-170μm (中央値90μm) ・不純物：鉄3500ppm、硫黄：470ppm、塩素濃度20ppm以下、フッ素と臭素は検出限界以下 <p>1mLの懸濁液 (メチルセルロース、Tween80)</p>	
10	<p>Nagai et al.(2013) Intraperitoneal administration of tangled multiwalled carbon nanotubes of 15 nm in diameter does not induce mesothelial carcinogenesis in rats (Pathology International Volume 63, Issue 9, pages 457-462, September 2013)</p>	NTtngl	ラット・腹腔内投与	中皮腫の発症はなし	<p>(Abstract) Multiwalled carbon nanotubes (MWCNTs) have attracted public attention not only for their potential applications in engineering and materials science but also for possible environmental risks. MWCNTs share similar properties with asbestos, a definite human carcinogen causing malignant mesothelioma (MM), in that they are both biopersistent thin fibers with a high aspect ratio. Certain types of MWCNTs do induce MM in animal experiments. Though there are many different types of MWCNTs awaiting use in industry, there is little evidence about what types of MWCNTs present a high risk for MM <i>in vivo</i>. <u>We have previously shown that the diameter of MWCNTs is one of the critical factors for mesothelial injury, which eventually leads to MM.</u> Because of the extensive commercial use of MWCNTs, the properties of MWCNTs that determine carcinogenic activity should be clarified. Here we report that a high dose (10 mg) of a tangled form of pristine MWCNT (with a diameter of 15 nm) did not induce MM after intraperitoneal administration in rats, which were followed for up to 3 years after injection. <u>This observation strengthens our previous finding that the rigidity, diameter, length and surface properties of MWCNTs are important factors in MM induction <i>in vivo</i>.</u> (互いに絡み合い凝集するタイプの直径 15nm の繊維は中皮腫を発症しないことを確認)</p>	

No.	文献	被験試料	処理方法	結果	その概要	備考
11	Mercer et al(2013) Distribution and fibrotic response following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes. (<i>Particle and Fibre Toxicology</i> 2013; 10: 33	MWCNT-7	吸入ばく露	肺胞組織の繊維化	(Abstract のconclusion) Despite the relatively low fraction of the lung burden being delivered to the alveolar tissue, the average thickness of connective tissue in the alveolar region increased by 70% in the 336 days after inhalation exposure. <u>These results demonstrate that inhaled MWCNTs deposit and are retained within the alveolar tissue where they produce a progressive and persistent fibrotic response up to 336 days post-exposure.</u> (吸入ばく露されたMWCNTは、肺胞組織に沈着、滞留し、進行的、持続的な繊維化反応をばく露後336日後まで起こした)	IARC の発がん性分類で考慮 (Lancet oncology 2014 Dec.の引用文献 12)
12	Sargent et al(2014) Promotion of lung adenocarcinoma following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes. (<i>Particle and Fibre Toxicology</i> 2014; 11: 3.)	MWNT-7	マウス・吸入ばく露	細気管支-肺胞性腺腫及びがんを促進	MWCNT 吸入ばく露による肺腺癌のプロモーション作用の有無を調べる目的で、各群約 50 匹の雄 B6C3F1 マウス (6 週齢) に、イニシエーターとしてメチルコラントレン (MCA、10 μ g/gBW)又は媒体 (コーン油) を単回腹腔投与し、その 1 週間後から、MWCNT 吸入ばく露 (5mg/m3 又は清浄空気で、5 時間/日、5 日/週) を 3 週間 (合計 15 回) 実施し、ばく露終了から 17 ヶ月後に計画解剖した。対照群の 23%、MWCNT ばく露のみの 26.5%、MCA 投与のみの 51.9%に肺の細気管支肺胞上皮腺腫/癌が発生した。一匹当たりの腫瘍の平均個数は、対照群が 0.25 個、MWCNT が 0.81 個、MCA が 0.38 個であった。これに対し、MCA 投与後 MWCNT ばく露 (MCA+MWCNT) 群では、肺の細気管支肺胞上皮腺腫/癌の発生は 90.5% (38/42 平均個数 2.9 個) であった。MCA+MWCNT は 62%(26/42)に細気管支肺胞上皮がんがあり、対照群の 13% (7/56)、MCA の 22%(12/54)、MWCNT の 14%(7/49)に比べて多かった。早期の瀕死により安楽死させたマウスは転移腫瘍が高い割合を示し、MCA+MWCNT 群の 3 匹は転移を起こす肺腺癌を持っていた。また、MCA+MWCNT 群の 5 匹と MCA のみ投与群の 1 匹は、肉腫型の中皮腫が発生した。以上より MWCNT ばく露がイニシエートされた B6C3F1 マウスの肺細胞の腫瘍への進行を促進することを示している。	IARC の発がん性分類で考慮 (Lancet oncology 2014 Dec.の引用文献 11)
13	Rittinghausen et al. (2014) The carcinogenic effect of various multi-walle	MWCNT 4種類	ラット・腹腔内投与	4種類に発がんを確認。アスペクト比に加えて湾曲の度合いが発がん性に影響	4 種類の複層カーボンナノチューブ(MWCNT)をラットに腹腔内に単回投与しその発がん性を検索した。各 MWCNT 毎に 2 用量群、アモサイトを陽性対照群、溶媒対照群を設けた。ラットは投与後 24 か月まで飼育、観察し安楽死させ、全ての臓器を検索した。また免疫組織学的検査として cytokeratin、vimentin、podoplanin について実施した。その結果全ての MWCNT で腫瘍が誘発され、ほとんどが腹腔の漿膜表面に広がっ	

No.	文献	被験試料	処理方法	結果	その概要	備考																																																																																							
	<p>d carbon nanotubes (MWCNTs) after intraperitoneal injection in rats.</p> <p>(Particle and Fibre Toxicology. 11:59.)</p>				<p>た悪性中皮腫であった。さらにほとんどの腫瘍が腹腔の臓器、特に横隔膜に転移した。腫瘍は針状の MWCNT (A, B) 2 種で高頻度かつ早期に観察され、曲線状の MWCNT (D)でも 2 年間の試験の後半には観察された。各種 MWCNT 及びアスベストの腹腔内投与により発生した悪性中皮腫は病理組織学的にも免疫組織学的にも類似しており、ヒトの中皮腫とも類似した病理像であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">被験物質</th> <th rowspan="2">Rats with mesothelioma 上段 low 下段 high</th> </tr> <tr> <th></th> <th>製造方法</th> <th>長さ (μm) 全繊維</th> <th>長さ (μm) WHO fibers</th> <th>直径 (μm) WHO fibers</th> <th>Specific fiber concentration (10⁹ WHO fibers/mg)</th> <th>Inner Angle (屈曲度合い)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>昇華法</td> <td>2.72 ± 2.29</td> <td>8.57 ± 1.51</td> <td>0.085 ± 1.60</td> <td>2.39</td> <td>174.85° ± 5.82°</td> <td>98%(49/50) 90%(45/50)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>アエロゾル法</td> <td>2.13 ± 2.46</td> <td>9.30 ± 1.63</td> <td>0.062 ± 1.71</td> <td>1.60</td> <td>148.10° ± 11.48°</td> <td>92%(46/50) 90%(45/50)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>アエロゾル法</td> <td>4.18 ± 2.41</td> <td>10.24 ± 1.64</td> <td>0.040 ± 1.57</td> <td>10.91</td> <td>144.55° ± 11.48°</td> <td>84%(42/50) 94%(47/50)</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>アエロゾル法</td> <td>2.53 ± 2.02</td> <td>7.91 ± 1.40</td> <td>0.037 ± 1.45</td> <td>30.15</td> <td>Not measured (大)</td> <td>40%(20/50) 70%(35/50)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>アモサイト</td> <td>6.22 ± 3.12</td> <td>13.95 ± 2.10</td> <td>0.394 ± 1.83</td> <td>0.1</td> <td>-</td> <td>66%(33/50)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">投与方法</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">腹腔内に単回投与 MWCNT 毎に1 または5 (109 WHO fibers/ラット)の2 用量 各群50 匹</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">使用動物</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Wistar Han Crl:WI(Han)ラット 雄 計500 匹</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>WHO fibers: lengs greater than 5 μ m, diameter less than 3 μ m, and a length-to width ratio (aspect ratio) of at least 3:1</p>	被験物質							Rats with mesothelioma 上段 low 下段 high		製造方法	長さ (μm) 全繊維	長さ (μm) WHO fibers	直径 (μm) WHO fibers	Specific fiber concentration (10 ⁹ WHO fibers/mg)	Inner Angle (屈曲度合い)	A	昇華法	2.72 ± 2.29	8.57 ± 1.51	0.085 ± 1.60	2.39	174.85° ± 5.82°	98%(49/50) 90%(45/50)	B	アエロゾル法	2.13 ± 2.46	9.30 ± 1.63	0.062 ± 1.71	1.60	148.10° ± 11.48°	92%(46/50) 90%(45/50)	C	アエロゾル法	4.18 ± 2.41	10.24 ± 1.64	0.040 ± 1.57	10.91	144.55° ± 11.48°	84%(42/50) 94%(47/50)	D	アエロゾル法	2.53 ± 2.02	7.91 ± 1.40	0.037 ± 1.45	30.15	Not measured (大)	40%(20/50) 70%(35/50)		アモサイト	6.22 ± 3.12	13.95 ± 2.10	0.394 ± 1.83	0.1	-	66%(33/50)	投与方法								腹腔内に単回投与 MWCNT 毎に1 または5 (109 WHO fibers/ラット)の2 用量 各群50 匹								使用動物								Wistar Han Crl:WI(Han)ラット 雄 計500 匹								
被験物質							Rats with mesothelioma 上段 low 下段 high																																																																																						
	製造方法	長さ (μm) 全繊維	長さ (μm) WHO fibers	直径 (μm) WHO fibers	Specific fiber concentration (10 ⁹ WHO fibers/mg)	Inner Angle (屈曲度合い)																																																																																							
A	昇華法	2.72 ± 2.29	8.57 ± 1.51	0.085 ± 1.60	2.39	174.85° ± 5.82°	98%(49/50) 90%(45/50)																																																																																						
B	アエロゾル法	2.13 ± 2.46	9.30 ± 1.63	0.062 ± 1.71	1.60	148.10° ± 11.48°	92%(46/50) 90%(45/50)																																																																																						
C	アエロゾル法	4.18 ± 2.41	10.24 ± 1.64	0.040 ± 1.57	10.91	144.55° ± 11.48°	84%(42/50) 94%(47/50)																																																																																						
D	アエロゾル法	2.53 ± 2.02	7.91 ± 1.40	0.037 ± 1.45	30.15	Not measured (大)	40%(20/50) 70%(35/50)																																																																																						
	アモサイト	6.22 ± 3.12	13.95 ± 2.10	0.394 ± 1.83	0.1	-	66%(33/50)																																																																																						
投与方法																																																																																													
腹腔内に単回投与 MWCNT 毎に1 または5 (109 WHO fibers/ラット)の2 用量 各群50 匹																																																																																													
使用動物																																																																																													
Wistar Han Crl:WI(Han)ラット 雄 計500 匹																																																																																													

No.	文献	被験試料	処理方法	結果	その概要	備考
14	(厚生労働省・日本バイオアッセイ研究センター実施) がん原性試験	MWNT-7	ラット・吸入ばく露 (104週)	肺に悪性腫瘍の発生	<p>0, 0.02, 0.2, 2mg/m³ の濃度で2年間にわたり雌雄の F344/DuCrIcRj ラット (各群 50 匹) に全身ばく露した結果、雄では 0.2mg/m³ 以上の群 (0.2mg/m³ で 8 匹、2mg/m³ で 11 匹)、雌では 2mg/m³ 群 (8 匹) で肺の悪性腫瘍の発生増加が認められた。(がん原性を確認)</p> <p>○供試材料形態 繊維径： 90.7±20.9 nm, 83.8±27.1 nm 繊維長： 5.7±3.6 μm, 5.2±3.1μm</p>	