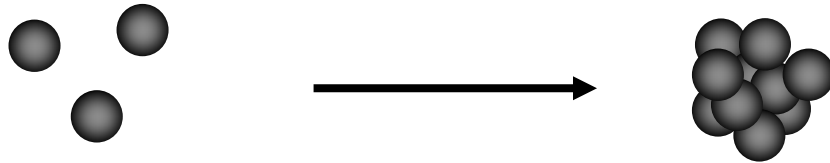
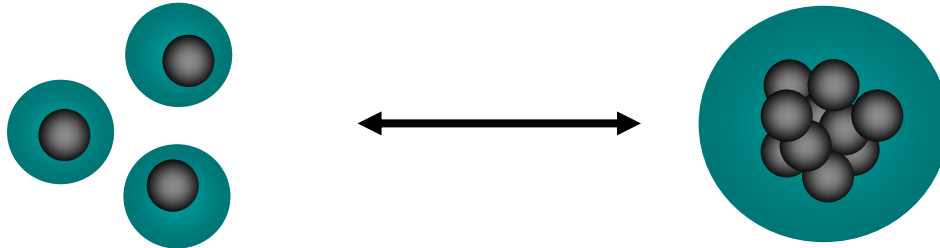


ナノマテリアル吸入暴露手法における課題

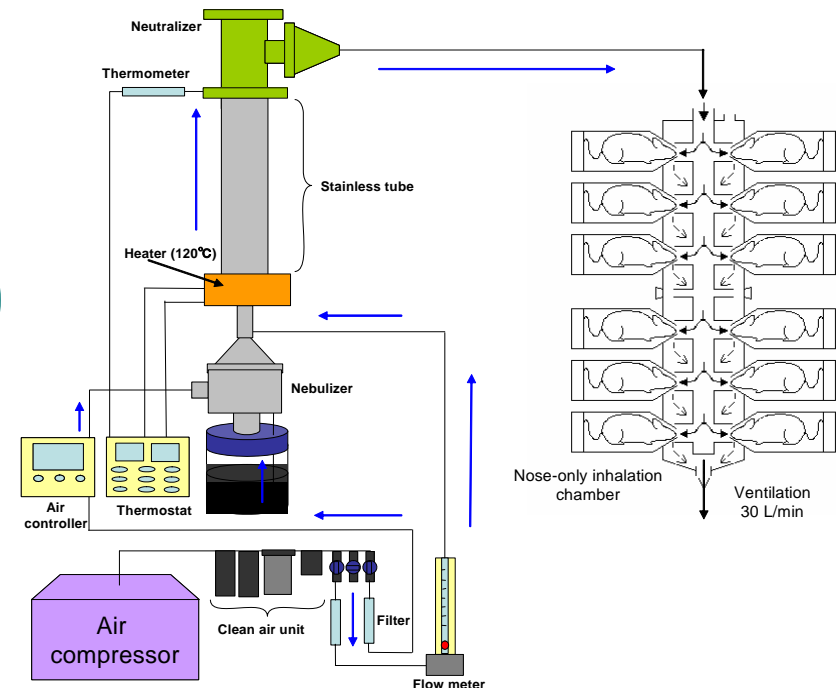
- ダスト Dust
 - 発生前および発生中(空气中)での凝集



- ミスト Mist
 - 溶媒の選択
 - 溶媒中での凝集



→ ナノ粒子としての発生



H17年度

H18年度

H19年度

H20年度

H21年度

ナノマテリアルの安全性確認における健康影響評価手法の確立に関する研究

②: フラーレンの水溶性の検討およびin vitro系の影響:
(酸化チタン粒子の3次元培養人皮膚モデル透過実験、補助剤による分散、神経細胞、変異原性)

③: フラーレンの体内動態およびin vivo系への影響:
(経口投与→動態解析、TiO2皮膚塗布プロモーション)

①: 生体試料中の分析法の確立

④: 調査研究

フルーレン、TiO2

高生産量ナノマテリアルを中心に展開

多層ナノチューブ (H18より)

皮膚特的な組織構造や吸収性に関する専門知識の導入

日用、家庭用品等で使用されるナノ粒子

ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法の開発のための有害性評価および体内動態評価に関する基盤研究

- ① 暴露測定法および動態解析法の開発
C60測定法の高感度化および経口投与による動態解析、MWCNT測定法開発、環境中での分解、代謝
- ② in vitro試験系の開発
タンパクや脂質等を分散剤と用いた系の確立
上記の系を用いた神経細胞、変異原性、
- ③ in vivo試験系
慢性影響(腹腔内投与)、
発がん性(気管内投与)(津田)
- ④ 吸入暴露法の開発
- ⑤ 国際動向調査、調和

ナノマテリアルの経皮毒性に関する評価手法開発に関する研究

① 経皮吸収と生体内処理に関する因子の解析 (ADMEの解析)

- ナノ粒子の経皮塗布による吸収と組織分布
- 損傷皮膚での吸収性
- 炎症による修飾

② 反復投与による亜急性、慢性毒性評価手法の検討

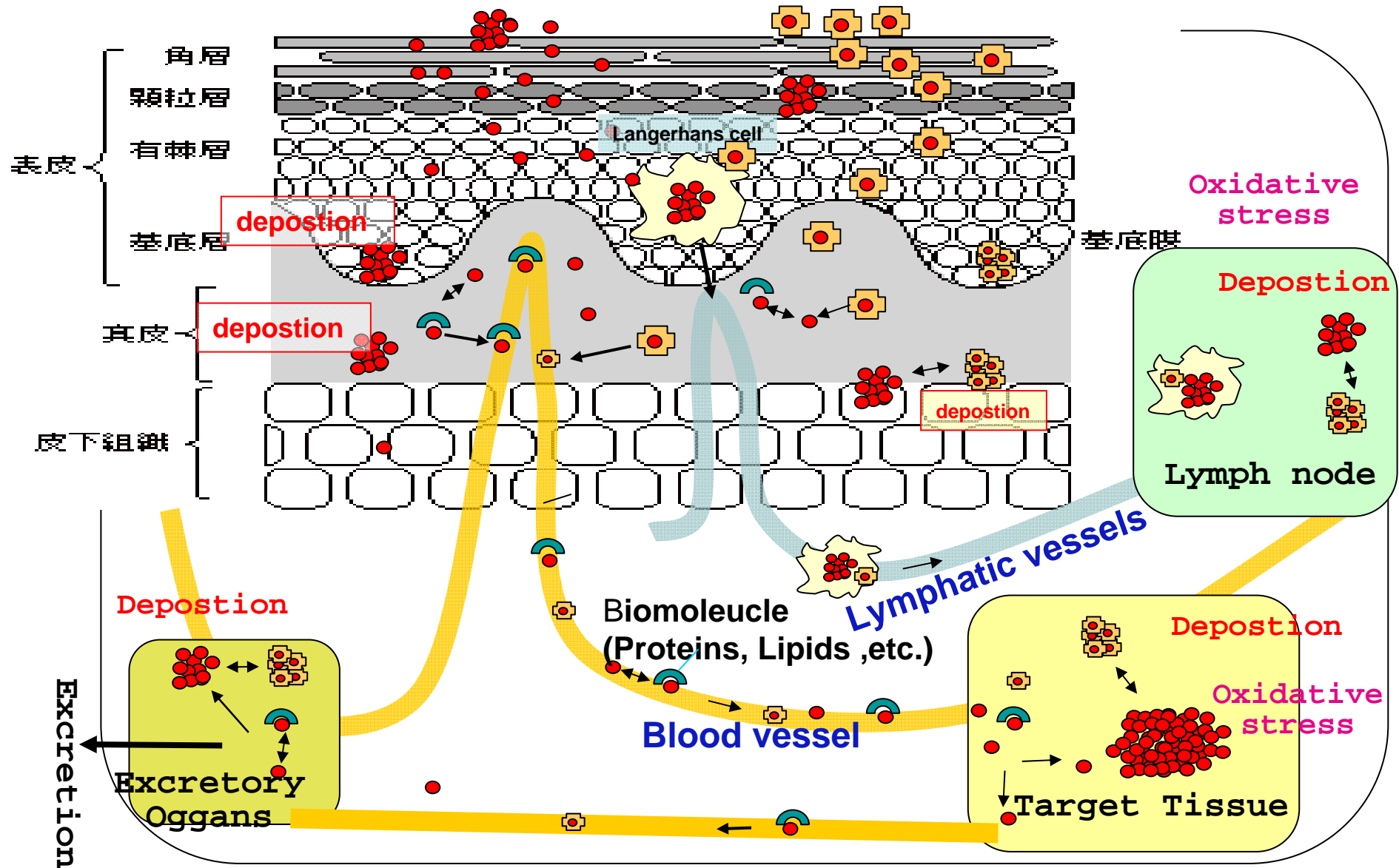
- 反復投与による吸収性
- 皮膚、皮下への沈着
- リンパ・血液を介する移動と臓器分布
- 局所と遠隔臓器の免疫系への影響
- 慢性影響と発がんへの関与

ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する総合研究 (吸入暴露研究)

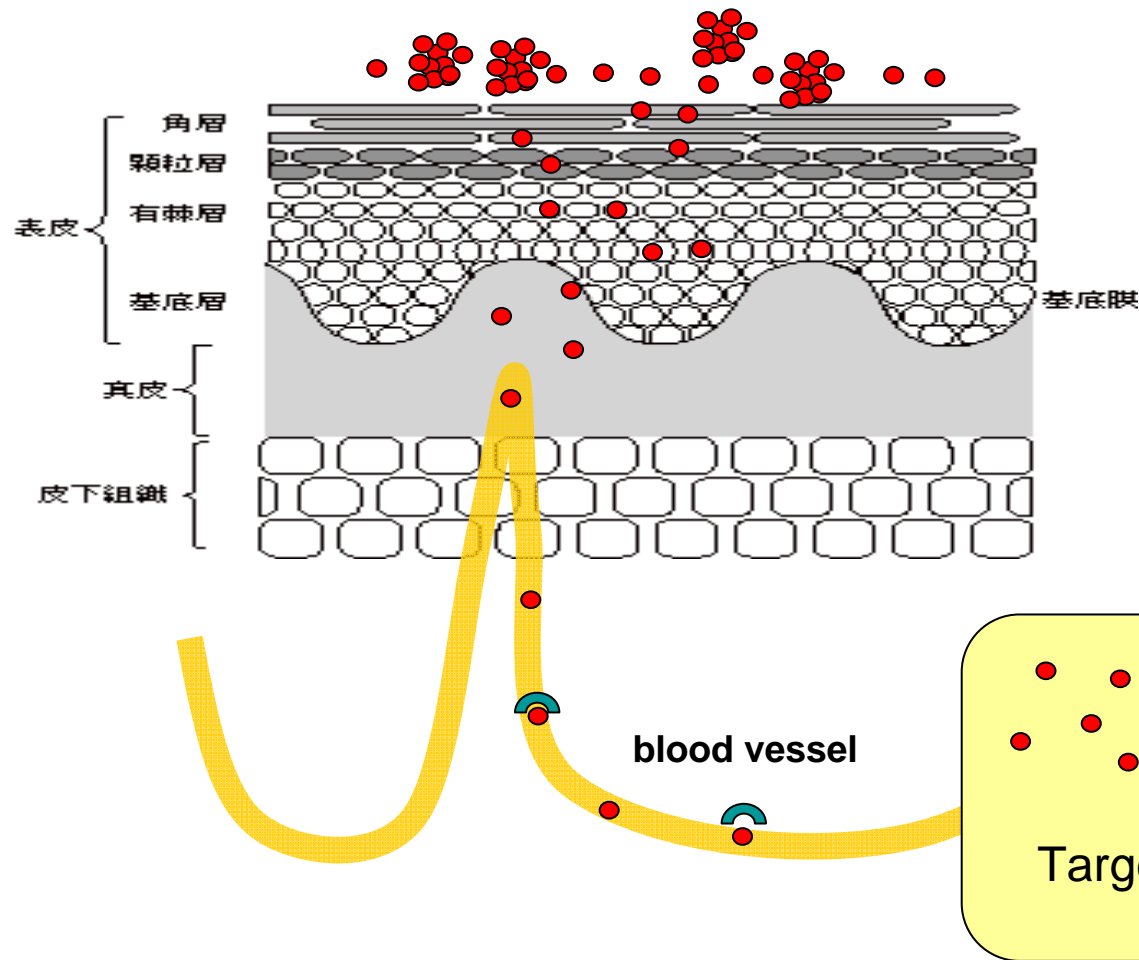
- ① ナノマテリアルの実験動物への吸入暴露法の開発
- ② 発がん等の長期毒性を視野に置いた生体影響の評価手法の開発 (呼吸器を中心に)
酸化ストレス、cDNAマイクロアレイ解析
中期発がん試験法など

懸念されるナノマテリアルの皮膚吸収—分布—蓄積

Nanoparticles Hybrid Nanoparticles
(皮膚吸収は想定されていない物質) (意図的に経皮吸収性を高めたもの)

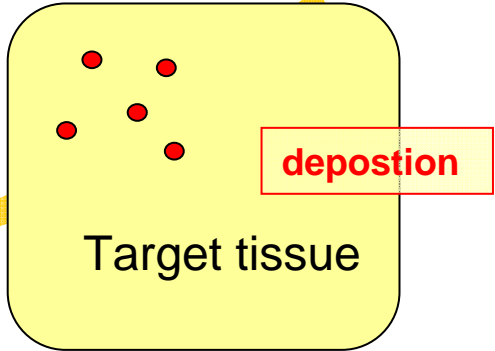


酸化チタンの経皮反復投与による各臓器への蓄積性



ラットへの4週間の経皮反復投与試験による各種臓器への蓄積性を検討する

臓器に取り込まれた測定は硝酸で疎解した後、ICP/MSで測定する。



in vivo 腹腔内投与による中皮腫誘発作用の検討 (p53 knockout mice) by MWCNT

実験方法

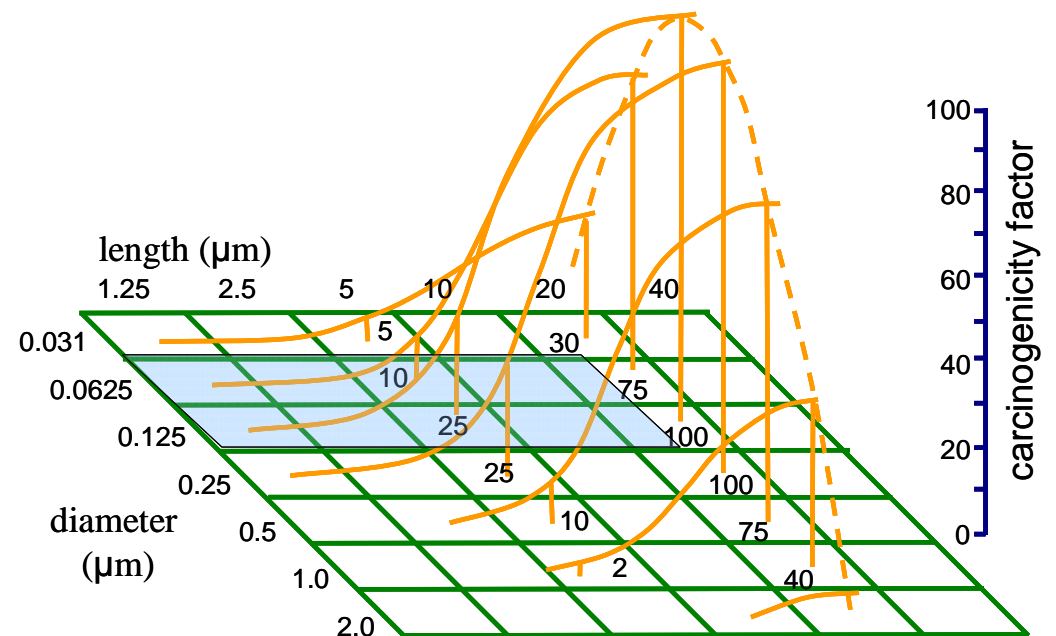
- ・実験動物 : **p53+/- mouse** (C57BL/6 back, 9 - 11weeks age)
4 群 (18 - 19 匹/群)
- ・投与量 : 単回腹腔内投与
 1. 多層CNT 3mg/animal
 2. フラーレン 3mg/animal
 3. クロシドライト 3mg/animal
 4. 溶媒のみ
- ・試料調整: 0.5%CMC 水溶液に懸濁, オートクレーブ,
Tween 80 (1%)添加後、超音波処理

アスベスト様サイズの粒子の吸入曝露による慢性影響・発がんポテンシャルの検討

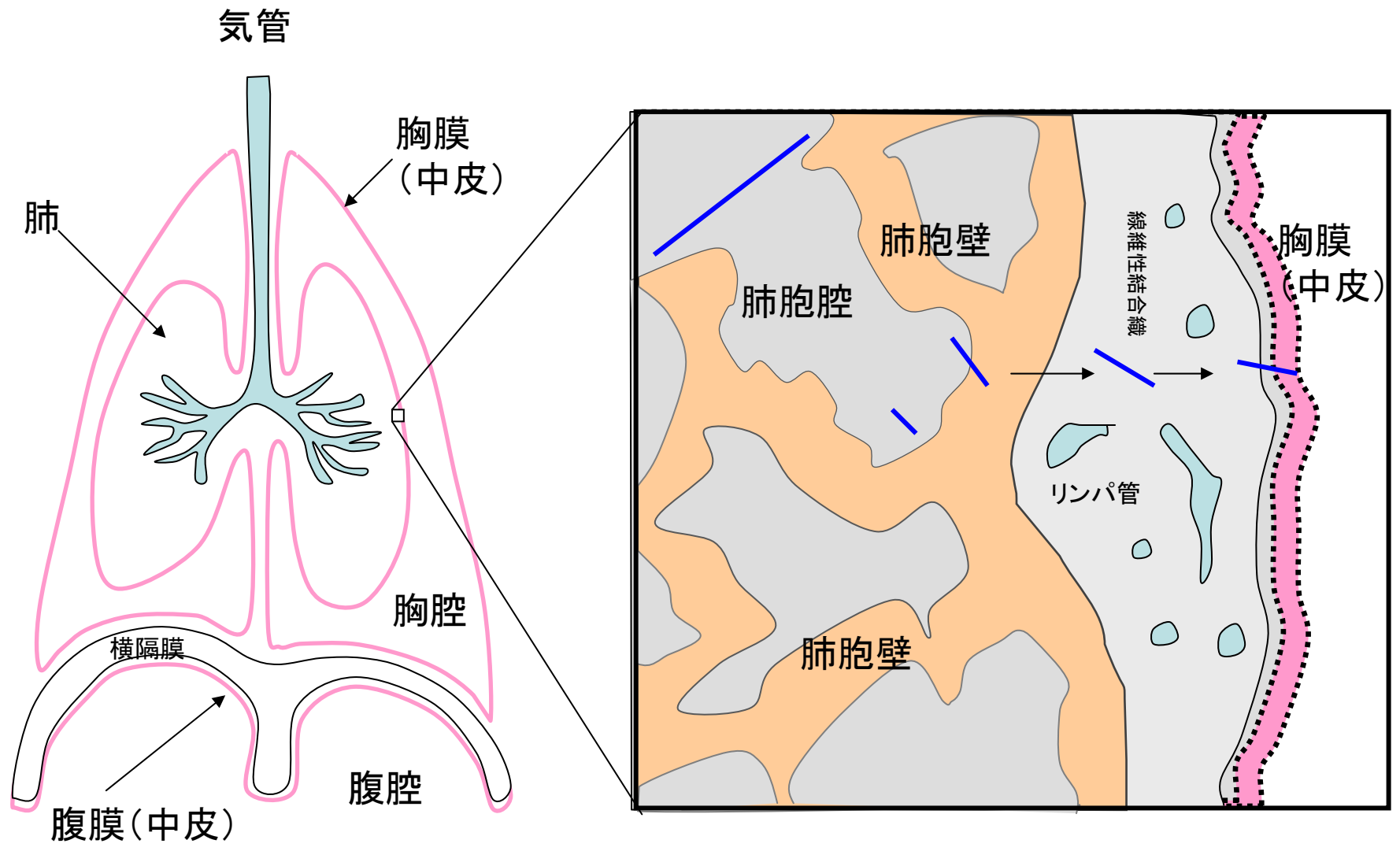
- アスベストなどの繊維状粒子の吸入曝露による肺発がん性ポテンシャルは、繊維径と長さおよび体内残留性に依存することが知られている。
- 様々な径と長さの分布を持つ鉱物系繊維を胸膜に埋入した実験により、直径が $1.5\mu\text{m}$ 以下で、長さが $4\mu\text{m}$ 以上の繊維の割合が多いものが、発がん性の強いことが示されている。

Correlation coefficients of logit of tumour probability with common logarithm of number of particles per microgram in different dimensional ranges ^a			
Fibre diameter (μm)	Fibre length (μm)		
	(≤ 4)	(> 4 - 8)	(> 8)
> 4	-	-0.28	-0.30
> 1.5 - 4	-0.45	-0.24	0.13
> 0.25 - 1.5	0.01	0.45	0.68
≤ 0.25	0.20	0.63	0.80

^a From: Stanton et al. (1981).



Hypothesis on the carcinogenic potency of a fibre as a function of its size with some data on "carcinogenicity factors". From: Pott (1978).



アスベスト代替物の線維性による発がん性のメカニズムとアセスメントWHOワークショップ
8-12 November, 2005, Lyon, France
"SUMMARY CONSENSUS REPORT"

疫学データ

疫学データは有用性が最も高いが、毒性実験から得られたデータの解釈の矛盾をいつも解決できるとは限らない。

実験動物データ

肺がんや中皮腫、肺線維症の誘発は重要な影響である。上皮細胞増殖、炎症反応は必ずしも等価に重要な指標であるとは限らない。原因は依然はっきりしないが、ラットの肺がんの感受性は、明らかにヒトよりも感受性が低い。腹腔内投与試験は有用で感受性の高い試験である。

遺伝毒性の可能性

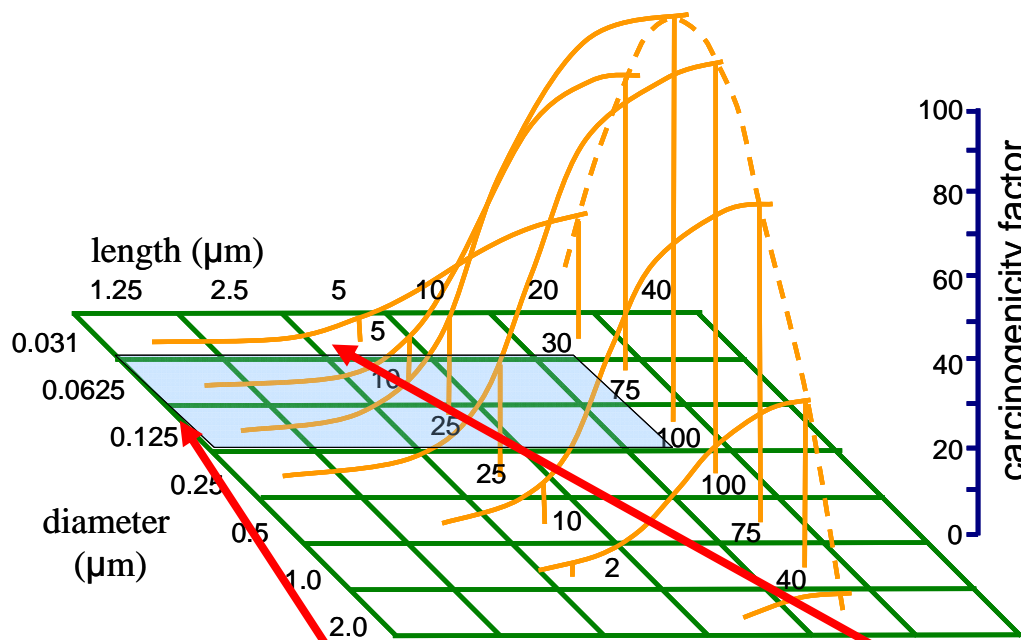
繊維粒子そのものは、基本的におそらく発がん過程の全てにかかわっていると考えられる
しかし、以下の指標は、通常の遺伝毒性試験では検出できない

- 繊維の残留性 (持続的で不完全な貪食作用)
- 活性酸素種による二次的な遺伝毒性
- 活性窒素化合物
- マクロファージや炎症精細胞による細胞分裂促進因子の放出

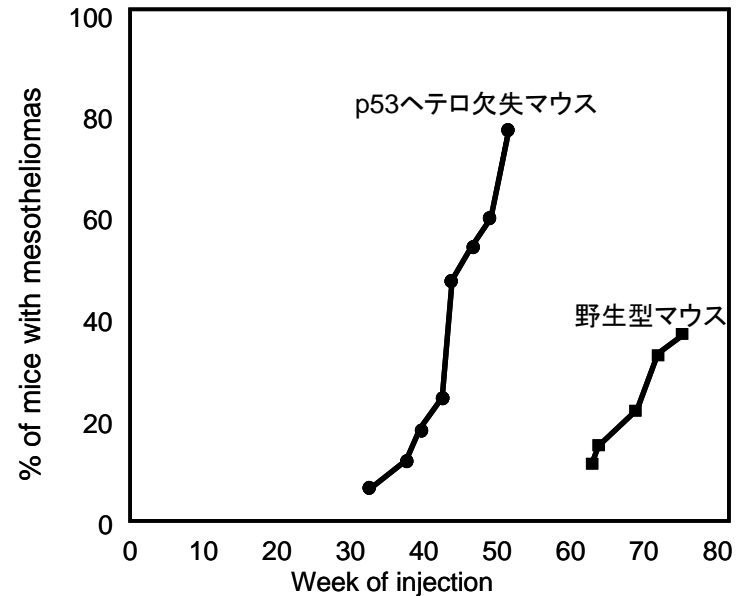
物理化学的因子

繊維の長さに依存して発がん性の強さが連続的に変わるという知見がまとめられている
→ 生体内残留性が大きくなれば、繊維粒子による毒性が強くなる傾向にある

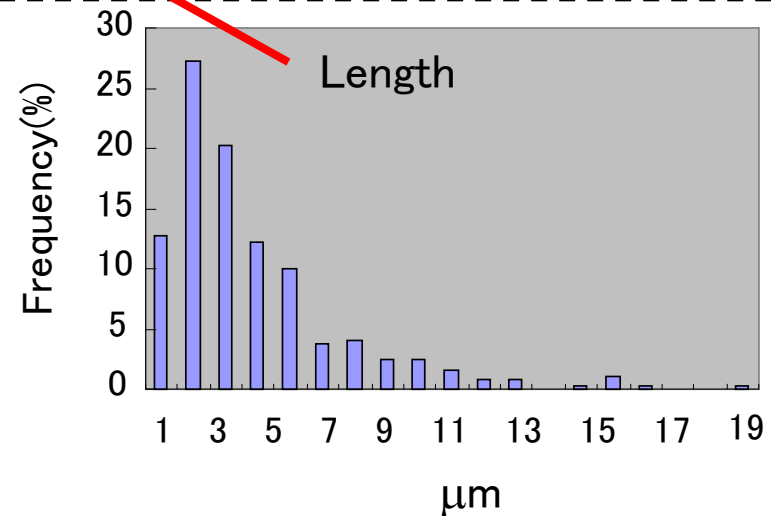
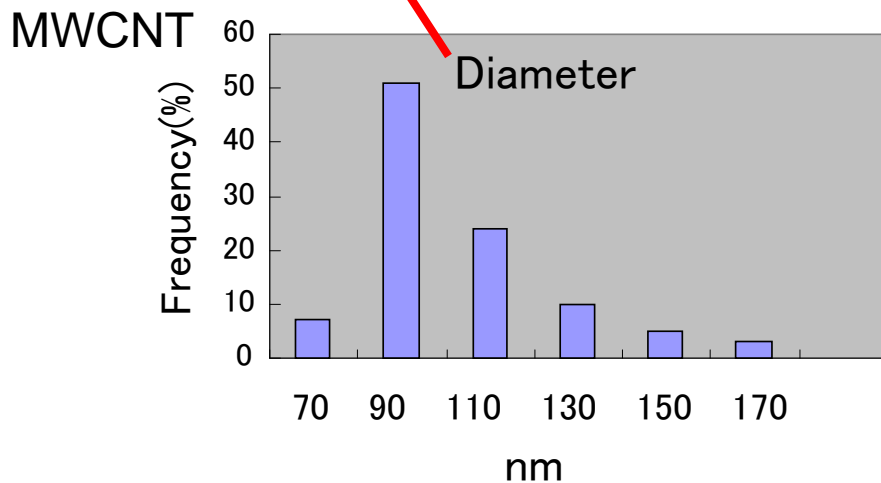
(但し、生体内残留性と発がん性の強さの相関性については、ガラス製の繊維によって確認されている事項であるが、これは、他の種類の繊維状粒子でも証明されている訳ではない。)



Hypothesis on the carcinogenic potency of a fibre as a function of its size with some data on "carcinogenicity factors". From: Pott (1978).



Time development of malignant mesotheliomas in heterozygous p53^{+/-} or wild-type p53^{+/+} mice induced by weekly injections of crocidolite asbestos fibers (200 μg/1ml PBS). From: Marsella et al., (1997).



MWCNT: 3mg/animal
= 1.06 X10⁹ fiber/mouse = 0.293 X10⁹ WHO fiber/mouse)