

リスク評価候補物質選定参考資料（追加分）

本資料では、資料 3 への追加情報を示した。

追加内容は、以下のとおり。

- ①第 2 回検討会で指摘のあった、生殖・発生毒性に関する情報を Ema *et al.* "Reproductive and developmental toxicity studies of manufactured nanomaterials" Reproductive Toxicology Nov.2010 より追加
- ②第 2 回検討会資料で一部不正確であった鉄の有害性に関する情報について、以下の一次文献から情報を追加
Kwon *et al.* "Body distribution of inhaled fluorescent magnetic nanoparticles in the mice" Journal of Occupational Health 2008
Kwon *et al.* "Inhaled fluorescent magnetic nanoparticles induced extramedullary hematopoiesis in the spleen of mice" Journal of Occupational Health 2009
- ③上記①、②を踏まえ、第 2 回検討会資料 3－⑭を修正

追加情報のある物質等は以下のとおり。

酸化チタン	-----	2
カーボンブラック	-----	3
フラーレン	-----	4
銀	-----	5
シリカ	-----	6
鉄	-----	7
ポリスチレン	-----	9
第 2 回検討会資料 3－⑭の修正	-----	10

<酸化チタン> 資料3-①への追加

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
2 生殖・発生毒性	<p>[出典] Komatsu T <i>et al.</i> (2008)</p> <p>[投与方法] 培養細胞への投与</p> <p>[試験体] マウス精巣ライディッヒ細胞系統 TM3 (テストステロン産生細胞)</p> <p>[投与期間] 16、24、48 時間</p> <p>[試料] 25 ~ 70 nm Aldrich 社製</p> <p>[用量] 1 ~ 1,000 μ g/ml</p> <p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 100 μ g/ml、24 時間の投与で、TM3 細胞の顕著な活力の低下と増殖の一次的な減少がみられた。 ・ 100 μ g/ml までの濃度の 16 時間の投与、30 μ g/ml までの濃度の 48 時間の投与では、ヘミオキシゲナーゼ-1 (酸化ストレスのマーカー) 及びステロイドホルモン急性調節タンパク質 mRNA の発現への影響は、みられなかった。 	

(注) Ema *et al.* (2010) より作成

<カーボンブラック> 資料3-②への追加

区分	出典及び試験方法	試験結果
2 動物試験 ①生殖毒性	[出典] Yoshida S <i>et al.</i> (2008) [投与方法] 気管内投与 [投与期間] 10 週間 (週 1 回投与) [試料] Printex 90 (一次粒径 14 nm、表面積 300 m ² /g) Printex 25 (一次粒径 56 nm、表面積 45 m ² /g) Flammruss 101 (一次粒径 95 nm、表面積 20 m ² /g) (いずれも Degussa 社製) [動物種] ICR マウス (雄性、6 週齢、1 群 15 ~ 16 匹) [用量] 0.1 mg 1.56 μg (Printex 90 のみ。0.1 mg の Printex 25 と同じ粒子数)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重及び生殖器の重量には、影響が見られなかった。 ・ すべての試料で、精細管の空胞形成、1 日精子産生量の減少がみられ、血清中のテストステロンが増加した。 ・ 56 nm の粒子 0.1 mg と同じ粒子数の 14 nm の粒子 (1.56 μg) へのばく露群への影響は、56 nm の粒子へのばく露群よりも小さかった。 ・ カーボンブラックのナノ粒子へのばく露は、ライディッヒ細胞の機能に障害を与え、精子テストステロンのレベルが不安定になったため、1 日精子産生量の減少が起こったと述べられている。 ・ カーボンブラックのナノ粒子が、マウスの精子形成に悪影響を及ぼし、このような影響は、粒子数よりも粒子の重量に依存することが示唆されている。
	[出典] Komatsu T <i>et al.</i> (2008) [投与方法] 培養細胞への投与 [試験体] マウス精巣ライディッヒ細胞系統 TM3 (テストステロン産生細胞) [投与期間] 16、24、48 時間 [試料] Printex 90 (14 nm、Degussa 社製) [用量] 1 ~ 1,000 μg/ml	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1,000 μg/ml では、細胞の活性が顕著に抑制されたが、細胞の増殖には影響しなかった。 ・ 100 μg/ml までの濃度では、ヘミオキシゲナーゼ-1 (酸化ストレスのマーカー) の mRNA の発現には影響がみられなかった。 ・ 30 μg/ml、48 時間の投与では、ステロイドホルモン急性調節タンパク質 mRNA の発現は増加した。

(注) Ema *et al.* (2010) より作成

<フラーレン> 資料3-④への追加

区 分	出 典 及 び 試 験 方 法	試 験 結 果
2 生殖・発生毒性	<p>[出典] Sumner SCJ <i>et al.</i> (2009)</p> <p>[投与方法] 静脈内注射</p> <p>[投与期間] 単回 (受精後 15 日目、授乳 8 日目)</p> <p>[試料] <10 nm (約 2 nm) ¹⁴C で標識</p> <p>[動物種] SD ラット</p> <p>[用量] 0.3mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠ラットへの投与後 24 時間には、胎盤及び胎児に ¹⁴C がみられた。 ・授乳期間のラットへの投与後 24 時間には、乳及び仔ラットの胃腸に ¹⁴C がみられた。また、48 時間後には、仔ラットの胃腸の中の量が増加した。

(注) Ema *et al.* (2010) より作成

<銀> 資料3-⑤への追加

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
2 生殖・発生毒性	<p>[出典] Braydich-Stolle L <i>et al.</i> (2005)</p> <p>[投与方法] 培養細胞への投与</p> <p>[試験体] マウス C18-4 幹細胞系統 (精原細胞から作成)</p> <p>[投与期間] 48 時間</p> <p>[試料] 銀ナノ粒子 直径 15 nm</p> <p>[用量] 5、10、25、50、100 μ g/ml</p> <p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 10 μ g/ml 以上の濃度で、ネクロシスとアポトーシスを起こした。 ・ 10 μ g/ml で、ミトコンドリアの機能と細胞の活性の低下がみられた。 ・ 5 μ g/ml で、LDH の漏出がわずかに増加した。 	

(注) Ema *et al.* (2010) より作成

<シリカ> 資料3-⑥への追加

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
2 生殖・発生毒性	<p>[出典] Park MVDZ <i>et al.</i> (2009)</p> <p>[投与方法] 培養細胞への投与</p> <p>[試験体] ネズミのD3 胚幹細胞系統</p> <p>[投与期間] 10 日間</p> <p>[試料] 4 種類のうち3 種類がナノサイズ 球形非晶質シリカ 平均一次粒径 10、30、80 nm (Glantreo Ltd.)</p> <p>[用量] 1 ~ 100 μ g/ml</p> <p>[結果] ・ 10 nm、30 nm の粒子の投与群では、胚幹細胞の分化が遅延したが、80 nm、400 nm の粒子の投与群では影響が見られなかった。</p>	<p>[出典] 同左</p> <p>[投与方法] 同左</p> <p>[試験体] 同左</p> <p>[投与期間] 同左</p> <p>[試料] 4 種類のうち3 種類がナノサイズより大きい 球形非晶質シリカ 平均一次粒径 400 nm (Glantreo Ltd.)</p> <p>[用量] 同左</p> <p>[結果] 同左</p>

(注) Ema *et al.* (2010) より作成

<鉄> 資料3-⑨への追加

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
2 生殖・発生毒性	<p>[出典] Makhluף SBD <i>et al.</i> (2006)</p> <p>[投与方法] 溶液中のウシ精子への投与</p> <p>[試験体] ウシ精子</p> <p>[投与期間] 6時間</p> <p>[試料] 磁性酸化鉄 (Fe₃O₄) ナノ粒子 (ポリビニルアルコールによりコート)</p> <p>[用量] 7.35 mM (Fe として)</p> <p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・精子の自動力、受精能力等は影響を受けなかった。 	

(注) Ema *et al.* (2010) より作成

<鉄> 資料3-⑨ 10ページの Kwon *et al.* (2009) の情報を以下に差し替え

区 分	ナノ材料に関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
5 その他の有害性	<p>[出典] Kwon <i>et al.</i> (2008,2009)</p> <p>[投与方法] 鼻部吸入ばく露</p> <p>[投与期間] 4週間 (1日4時間、週5日)</p> <p>[試料] 蛍光性磁性ナノ粒子 (ローダミンBイソチオシアネートを含有) 非晶質シリカでコーティング 幾何平均径 49 nm (低用量)、51 nm (高用量)</p> <p>[動物種] ICR マウス 低用量、高用量の各ばく露群に雌雄各10匹</p> <p>[用量] $4.89 \times 10^5 / \text{cm}^3$ (159.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) $9.34 \times 10^5 / \text{cm}^3$ (319.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)</p> <p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与された粒子は、脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓等に分布し、MRI 画像では、粒子が脳血液関門を貫通している可能性があった。 ・各ばく露群とも有意な体重減少がみられた。 ・高用量群で1匹が死亡したが、マウスの行動には変化がみられなかった。 ・各ばく露群とも、雄では白血球の有意な増加、雌ではヘモグロビンの有意な減少がみられた。 ・各ばく露群において、脾臓における髄外造血が引き起こされた。 	

(注) Kwon *et al.* (2008,2009) より作成

<ポリスチレン> 資料3-⑩への追加

区 分	出典及び試験方法	試 験 結 果
2生殖・発生毒性	<p>[出典] Bosman SJ <i>et al.</i> (2005)</p> <p>[投与方法] 培養胚への投与</p> <p>[試験体] マウス培養胚（2細胞胚、培養4日後の胚）</p> <p>[投与期間]</p> <p>① 2細胞胚に4日間</p> <p>② 培養4日後の胚に48時間 （培養後、4日間は無投与）</p> <p>[試料]</p> <p>蛍光性ナノ粒子 （40～120 nm、Molecular Probes Inc.）</p> <p>[用量] 1.1×10^7 / ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2細胞胚への投与では、胚盤胞までの発育に影響がみられなかった。 ・ 培養4日後以降の投与では、胚盤胞のハッチング等に影響がみられなかった。

(注) Ema *et al.* (2010) より作成

資料3-⑭の修正

(参考) 各物質における有害性及びばく露把握に関する情報の状況(下線部が第2回検討会配付資料からの追加)

	主要な許容濃度等	主要な有害性試験等	主な測定法の情報 (ナノ材料に共通 のものを除く)	作業環境濃 度等の調査 情報の有無
①酸化チタン (※1)	NEDOプロジェクト外提案(2011) (※2) NIOSH 勧告(2011) 労働生涯(45年間)が対象	<発がん性> 吸入ばく露試験(2年間)等 <生殖毒性> 吸入ばく露、皮下投与試験等 <肺毒性> 吸入ばく露試験(13、12週間)等	NIOSH CIB(2011) 対象:酸化チタン (ナノサイズを含む)	有
②カーボンブラック	ACGIH TLV-8hTWA(2011) (IARC 2B)	<ヒトの疫学調査> 肺がん、気管支炎等 <動物の発がん性> 吸入ばく露試験(2年間)等 <動物の肺毒性> 吸入ばく露試験(13、4週間)等 <動物の生殖毒性> 気管内投与試験等	NIOSH Method 5000 対象:カーボンブラック	有
③カーボンナノチューブ	NEDOプロジェクト外提案(2011) (※2) NIOSH ドラフト CIB(2010) 意見募集のために公表	<発がん性> 腹腔内投与試験等 <肺毒性> 吸入ばく露試験(13、4週間)等	NIOSH Method 5040 対象:炭素系エアロゾル	有
④フラーレン	NEDOプロジェクト外提案(2011) (※2)	<発がん性> 腹腔内投与試験(陰性)等 <生殖毒性> 腹腔内投与試験等 <肺毒性> 吸入ばく露試験(4週間)等	NEDOプロジェクト報告書 対象:フラーレン	有
⑤銀		<肺毒性等> 吸入ばく露試験(90日間、4週間) <急性神経毒性> 静脈内投与等		有
⑥シリカ		<肺毒性> 吸入ばく露試験(4週間)等		有
⑦酸化アルミニウム		<肺毒性> 鼻部吸入ばく露試験(4週間)等		有
⑧酸化亜鉛		<生殖毒性> 気管内投与試験(5回) <肺毒性> 吸入ばく露試験(6日、5日等)		無
⑨鉄		<反復投与毒性> 鼻部吸入ばく露試験(4週間)等 <肺毒性> 気管内投与試験等		無
⑩ポリスチレン		<肺毒性> 気管内投与試験等		無
⑪ dendrimer		<肺毒性> 気管内投与試験		無
⑫ナノクレイ		<細胞毒性> in vitro 試験 <遺伝毒性> in vivo、in vitro 試験(陰性)		無
⑬酸化セリウム		<細胞毒性> in vitro 試験		無

注:中央労働災害防止協会が実施した情報収集調査結果(平成22年度厚生労働省委託調査)等をもとに作成

※1:ナノサイズ酸化チタンは、リスク評価の対象とすることを決定済み

※2:NEDOプロジェクト外提案は、ばく露期間を15年とした時限の許容ばく露濃度で、10年程度で見直すことを前提としている。