

平成 21 年度 厚生労働省請負業務

# ナノマテリアル安全対策調査事業 報 告 書

平成 22 年 3 月

株式会社 三菱化学テクノリサーチ

# 目次

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| 概要                             | I        |
| Summary                        | III      |
| はじめに                           | 1        |
| <b>第1章 国内におけるナノマテリアル使用実態調査</b> | <b>3</b> |
| 1.1 調査の目的、範囲、対象および方法           | 4        |
| 1.2 ナノマテリアルの物質別展開状況            | 8        |
| 1.2.1 フラーレン                    | 10       |
| 1.2.2 水溶性フラーレン                 | 11       |
| 1.2.3 単層カーボンナノチューブ             | 12       |
| 1.2.4 多層カーボンナノチューブ             | 13       |
| 1.2.5 銀ナノ粒子                    | 14       |
| 1.2.6 鉄ナノ粒子                    | 16       |
| 1.2.7 カーボンブラック                 | 17       |
| 1.2.8 酸化チタン：ルチル型               | 18       |
| 1.2.9 酸化チタン：アナターズ型             | 19       |
| 1.2.10 酸化アルミニウム（アルミナ）          | 20       |
| 1.2.11 酸化セリウム                  | 21       |
| 1.2.12 酸化亜鉛                    | 22       |
| 1.2.13 二酸化ケイ素（シリカ）             | 23       |
| 1.2.14 ポリスチレン                  | 24       |
| 1.2.15 デンドリマー                  | 25       |
| 1.2.16 ナノクレイ                   | 26       |
| 1.2.17 カーボンナノファイバー             | 27       |
| 1.2.18 顔料微粒子                   | 28       |
| 1.2.19 アクリル微粒子                 | 29       |
| 1.2.20 リポソーム                   | 30       |
| 1.2.21 白金ナノコロイド                | 31       |
| 1.2.22 量子ドット                   | 32       |
| 1.2.23 ニッケルナノ粒子                | 33       |
| 1.3 ナノマテリアルの用途分野別展開状況          | 34       |
| 1.3.1 医薬品                      | 36       |
| 1.3.2 食品                       | 38       |
| 1.3.3 食品包装材                    | 40       |
| 1.3.4 化粧品                      | 41       |
| 1.3.5 繊維製品                     | 42       |

|                                 |                                |            |
|---------------------------------|--------------------------------|------------|
| 1.3.6                           | 家庭用品、生活雑貨およびスポーツ用品             | 43         |
| 1.3.7                           | 家電および電気電子製品                    | 45         |
| 1.3.8                           | 塗料およびインク                       | 46         |
| 1.3.9                           | その他                            | 48         |
| 1.4                             | 第1章まとめ                         | 49         |
| <b>第2章 ナノマテリアルの安全性等に関する文献調査</b> |                                | <b>51</b>  |
| 2.1                             | 調査の目的、範囲、対象および方法               | 51         |
| 2.2                             | 文献解析結果                         | 54         |
| 2.2.1                           | フラーレン                          | 58         |
| 2.2.2                           | 単層カーボンナノチューブ                   | 64         |
| 2.2.3                           | 多層カーボンナノチューブ                   | 72         |
| 2.2.4                           | 酸化チタン微粒子                       | 85         |
| 2.2.5                           | 酸化亜鉛微粒子                        | 104        |
| 2.2.6                           | 二酸化ケイ素（シリカ）微粒子                 | 111        |
| 2.2.7                           | 金属および金属酸化物微粒子                  | 122        |
| 2.2.8                           | その他のナノマテリアル                    | 154        |
| 2.3                             | 第2章まとめ                         | 170        |
| 2.4                             | 文献書誌情報                         | 177        |
| <b>第3章 ナノマテリアルの安全対策に関する国際動向</b> |                                | <b>183</b> |
| 3.1                             | 主要国におけるナノマテリアルに関する規制の状況        | 183        |
| 3.1.1                           | 米国                             | 183        |
| 3.1.2                           | 欧州連合（EU）                       | 187        |
| 3.1.3                           | カナダ                            | 190        |
| 3.1.4                           | オーストラリア                        | 190        |
| 3.1.5                           | 英国                             | 192        |
| 3.1.6                           | その他の国                          | 193        |
| 3.2                             | 主要国におけるナノマテリアルの安全性等に関する試験・研究戦略 | 197        |
| 3.2.1                           | 米国                             | 197        |
| 3.2.2                           | 欧州連合（EU）                       | 199        |
| 3.2.3                           | 英国                             | 200        |
| 3.2.4                           | ドイツ                            | 200        |
| 3.2.5                           | その他の国                          | 201        |
| 3.3                             | 国際機関におけるナノマテリアルの安全対策等に関する動向    | 204        |
| 3.3.1                           | 経済協力開発機構（OECD）                 | 204        |
| 3.3.2                           | 国際標準化機構（ISO）                   | 206        |
| 3.3.3                           | 国際連合（UN）                       | 207        |

|  |   |            |
|--|---|------------|
| 3.3.4  | 世界保健機構（WHO）   | 208        |
| 3.4  | 主要な学会およびシンポジウムにおける議論  | 209        |
| 3.4.1  | 4 <sup>th</sup> International Conference on the Environmental Effects of Nanoparticles and Nanomaterials (nano2009) | 209        |
| 3.4.2  | ナノマテリアルのリスク評価 中間報告  | 224        |
| 3.5  | 第3章まとめ  | 226        |
| <b>第4章 海外行政機関・国際機関のナノマテリアルの安全対策等に関する報告書の概要</b> |   | <b>227</b> |
| 4.1  | 米国  | 227        |
| 4.2  | 欧州連合（EU）  | 231        |
| 4.3  | オーストラリア   | 234        |
| 4.4  | 英国  | 235        |
| 4.5  | ドイツ   | 239        |
| 4.6  | その他の国   | 240        |
| 4.7  | 経済協力開発機構（OECD）  | 243        |
| 4.8  | その他の国際機関  | 246        |
| 4.9  | その他の機関  | 247        |
| 4.10   | 第4章まとめ  | 254        |
| <b>第5章 全体総括</b>                                |   | <b>255</b> |

<附属書（別冊）>

海外主要報告書7報の全訳

## 概 要

本報告書は、平成 21 年度厚生労働省「ナノマテリアル安全対策調査事業」の結果をまとめたものである。

経済開発協力機構（OECD）工業ナノ材料部会に対するわが国の貢献を促進するとともに、消費者向け製品への利用が拡大されつつあるナノマテリアルの安全対策を検討する上で必要となる基礎資料を作成することを目的とし、下記の項目について調査を実施した。

1. 国内におけるナノマテリアル使用実態調査
2. ナノマテリアルの安全性等に関する文献調査
3. ナノマテリアルの安全対策に関する国際動向
4. 海外行政機関・国際機関のナノマテリアルの安全対策等に関する報告書の分析

ナノマテリアルを製造または使用する各企業へのヒアリング調査を中心に、文献およびインターネット検索による結果を参考として、国内におけるナノマテリアルの使用実態調査を実施し、結果をナノマテリアル物質別および使用用途別にまとめた。

製造量上位のナノマテリアル（カーボンブラック、二酸化ケイ素（シリカ）、ニッケルナノ粒子、酸化チタン）を中心に製造量の減産が確認され、2008 年 10 月の米国における株価暴落や年末にかけての急激な円高による工業生産の停滞が、先端技術分野にも影響していることが明らかとなった。

製品へのナノマテリアルの実装化については、品質向上や技術革新を通して従来品との置換えを中心に着実に進行していると考えられた。今回の調査期間中、国家プロジェクトの成果を背景にした量子ドットレーザー発生装置が上市されるなど、医薬・医療分野、IT・エレクトロニクス分野を中心に新規なナノマテリアル（ナノテクノロジー）製品の開発が活発であった。

ナノマテリアルの安全性等に関する文献の調査・解析を実施した。今回対象となった論文は 77 報である。全体の傾向として、前々年度（平成 19 年度）調査では調査範囲 4 年間で 103 報、前年度（平成 20 年度）調査では約 1 年間で 53 報が対象であったことから、ナノマテリアルの安全性に関する論文は年を追うごとに増加していることがわかる。

試験方法に関して今回の調査では、*in vitro* : 41 報、*in vivo* : 41 報（重複 10、複数物質含む）であった。さらに、毒性（生体影響）の報告に加え、*in vitro* では種々の形態観察結果、*in vivo* での ADME 等の情報を提示する論文が増加していることが、今回の調査結果の特徴であり、今後この傾向は続くと考えられる。

OECD-WPMN のスポンサーシッププログラムの対象物質のうち、プログラム開始時からスポンサーのついたナノマテリアル（例えば、単層/多層カーボンナノチューブや酸化チタンなど）では、これまでの *in vitro* 主体の研究から *in vivo* による評価報告例が増加していた。

ナノマテリアルの環境安全衛生（EHS）問題を中心に、各国・各国際機関の規制・対応状況を調査した。2009 年のナノマテリアルの安全性対策におけるトピックスは、米国、カナダおよび米国カリフォルニア州でナノマテリアルの製造/輸入に際してのナノマテリアル

ルに関する情報の事前報告が強化されたことである。

規制の科学的根拠を提供する試験・研究戦略では、米国EPAやEUを中心に工業ナノ材料の環境・健康・安全影響に関するデータ収集を明確に意図した研究計画が開始された。

ナノテクノロジー新興国であるロシアやチェコでも、先行諸国の動向に鑑み健康・環境影響を中心とした安全性の確保と安全な製造のための施策を、当初からナノテクノロジー研究戦略に盛り込んでいることが特徴的であった。

また、国際機関のナノマテリアルに特化した組織（OECD：工業ナノ材料作業部会、ISO/TC229）により、ナノマテリアルの安全性に関する各種試験方法のガイドラインが順次示されている。試験・研究結果の共有性の向上や解釈の統一が図られ、ナノマテリアルの環境・健康・安全に関する情報の充実が期待される。

今回の調査で収集された、ナノマテリアルの安全対策等に関する海外の主要な報告書群の特徴は、従来と同様の各国の試験・研究戦略に関する報告書やスクリーニング・有害性評価のためのガイダンス類に加え、特定のナノマテリアルの環境・健康・安全（EHS）問題に関する報告やこれまでに得られた情報を集積し、ナノマテリアルのリスク評価・リスク管理のための意見書などが公表され始めたことである。

2000年頃から報告例が増え始めたナノマテリアルの物理化学的特性評価結果や、それらを基にした生体毒性試験および環境毒性試験の結果が有機的に結びついて、未知の領域であったナノマテリアルの総括的な挙動が徐々に明らかになり、各国のナノマテリアルの安全性確保のための施策・方向性が定まってきたと考えられる。OECDやISOを中心とした継続的な努力により、各種試験方法が標準化の方向へ進み、得られたデータの解釈について各国・各研究者間で一定のコンセンサスを得るに至ったことも手伝って、EHS問題への対応を含めたナノマテリアルの安全性確保は、今後数年で新たな段階を迎えるものと予想された。

## Summary

This report is the results of “An Investigative Research on Consumer’s Safety in Utilizing Nanomaterials (2009)” administrated by The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

It aimed to promote the contribution of our country to Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN), Organization of Economic Cooperation and Development (OECD), and to gather facts and figures needed in examining the safety precaution of nanaomaterials to which use to the consumer’s products was being expanded. The investigation items were executed, described below;

1. Investigation on the actual conditions for the use of nanomaterials in the country.
2. Research and analysis in the literatures concerning safety, especially in toxicology, of nanomaterials.
3. Research in the international trend concerning safety precaution of nanomaterials.
4. Analysis of reports concerning safety precaution of nanomaterials published by overseas administrative bodies and international organizations.

Item 1 was performed mainly by the interviews to each enterprise that manufactured or used the nanomaterials with referring to the results both document retrieval and internet search, and the result was brought together according to the each nanomaterial and the usage for nanomaterials, respectively. On the nanomaterials of the high rank of the manufacturing amount, for example carbon black, silica, nickel nanoparticle and titania, the industrial production decreased from 2008 to 2009, and it was figured out that the stock price crash in the USA of October, 2008 and the steep appreciation of the yen caused the stagnation of the industrial manufacturing of nanomaterials. About mounting the nanomaterials on the products, it was thought that the replacement with old goods mainly progressed steadily through the quality improvement and the technical improvement.

The investigation and the analysis of the document concerning the safety of the nanomaterials were executed for 77 articles in this report. As the entire tendency, it is understood that the number of articles concerning the safety of the nanomaterials increases year after year. In addition, it is thought that it is a feature of the survey that the number of articles that present information such as ADME in various form observation results and *in vivo* increases in *in vitro* in addition to the report of toxicity.

The situation of each country and the each international organization for the restriction was investigated centering on environment, health and safety (EHS) of the nanomaterials. About the safety action on nanomaterials, topics in this year were to

have strengthened the institution for preliminary notification on the nanomaterials in United States, Canada, and California State, USA. In the examination and the research strategy that offered the scientific basis of the restriction, US EPA and EU have begun the working scheme that clearly intended the environment of the engineered nanomaterials and the data collection concerning environment, health and safety. Moreover, it has started to show the guideline of various test methodologies concerning the safety of the nanomaterials by OECD: WPMN and ISO/TC229. It is expected to improve the information on the environment, health and the safety of the nanomaterials through the improvement of sharing of the research results and the standardization of data interpretations.

As the feature of the overseas reports concerning the safety precaution of the nanomaterials collected in this investigation, it was begun to publish documents on the risk evaluation and the risk management of the nanomaterials.

It was expected that the ensuring safety of the nanomaterials including the action on the EHS problem would enter a new step in several years in the future.



## はじめに

ナノマテリアルは革新的な材料として大きな可能性を持っていることは疑いの無いところであるが、一方で、ナノスケールと言う未知の大きさがもたらすヒトへの健康、環境および安全面での影響については未だ限定的な情報しか得られていない。

ナノマテリアルの物性測定や暴露、生体および環境毒性などの有害性に関する情報を世界で共有するためには、それぞれの評価技術の開発・確立が必要であり、国際標準化はその目的達成のための重要なファクターである。また、標準化の推進は、新たな材料が社会受容を得るための科学的根拠を提供するものであり、その観点からも国際協力への積極的な関与が重要である。暴露量と有害性との積で評価されるナノマテリアルのリスクに加え、ナノマテリアル製造者、ナノマテリアルユーザーおよび一般消費者との間のリスクコミュニケーションを進めることで、総括的なナノマテリアル・リスクコミュニケーションが可能となる。

一部のナノマテリアルについては、一般消費者向けの製品への利用が拡大しており、今後もナノマテリアルを使った新たな製品が開発されることにより、ナノマテリアルがさまざまな用途に用いられることが予想される。他方で、ナノマテリアルの安全性に関しては、現在までヒトの健康に影響を及ぼすという報告はない。また、動物実験データも少なく、ヒトの健康への影響を予測するに必要十分なデータが得られた状況にはない。しかしながら、粒子(分子)のサイズが小さくなること等により、ナノマテリアルが一般の化学物質とは異なる有害性を有することが示唆されている。従って、ナノマテリアルに関するリスク管理の観点から、ナノマテリアルの使用の実態に関する情報や生体への影響などに関する情報を収集する必要がある。

また、国際的にもナノマテリアルの安全対策に関する検討が進んでおり、特に、経済協力開発機構(OECD)においては、ナノマテリアルの安全性に関する試験・研究が推進されている。平成18年10月に第1回OECD工業ナノ材料部会が開催され、OECD加盟国が国際的に協調して、ナノマテリアルについての情報収集等を実施することが合意されており、平成19年11月には、OECDスポンサーシッププログラムが発足し、フラーレンや単層・多層カーボンチューブなど14種類の代表的ナノマテリアルについて、生体への影響等に関する評価文書が策定されることとなった。厚生労働省においても、国際貢献の観点から、関係省庁とも連携しつつ、OECDの取り組みに積極的に協力している。

本調査業務では、経済開発協力機構（OECD）工業ナノ材料部会に対するわが国の貢献を促進するとともに、消費者向け製品への利用が拡大されつつあるナノマテリアルの安全対策を検討する上で必要となる基礎資料を作成することを目的とし、下記の項目について調査を実施した。

1. 国内におけるナノマテリアル使用実態調査
2. ナノマテリアルの安全性等に関する文献調査
3. ナノマテリアルの安全対策に関する国際動向
4. 海外行政機関・国際機関のナノマテリアルの安全対策等に関する報告書の分析

調査項目 4 の結果から抽出した、海外の主要な報告書 7 編について全訳（一部、部分訳）を行い、本報告書附属書とした。

本調査業務実施に当たり、貴重なご意見、ご助言、資料をいただいた多くの関係者、有識者の方々に深く感謝いたします。

## 第1章 国内におけるナノマテリアル使用実態調査

本章では、消費者向け製品への応用が拡大しつつあるナノマテリアルに関して、ヒトへの健康影響および安全性確保の観点に重点を置き、国内におけるナノマテリアルの使用実態を把握するための基礎資料を収集した。ナノマテリアルを製造または使用する各企業へのヒアリング調査を中心に、文献およびインターネット検索による結果を参考として、国内におけるナノマテリアルの使用実態調査を実施し、結果をナノマテリアル物質別および使用用途別にまとめた。本年度調査結果の特徴として、ナノマテリアル製造量の減産があげられる。2008年10月の米国における株価暴落、年末にかけての急激な円高の影響を受け、各企業においてナノマテリアルおよびナノマテリアル使用製品の減産が確認された。また、用途開発に関する調査に当たっては、ナノマテリアルを含有するとされる一般消費者向け製品の広告も含めて網羅的に調査を実施した。調査に際しては、実際にナノマテリアルを含有しているか等情報の信頼性確保に努め、広告等を情報源とするものとその他の情報源とを区別して整理した。

## 1.1 調査の目的、範囲、対象および方法

### 1.1.1. ナノマテリアルの定義

本調査においては「少なくとも一次元が 100nm 以下の長さである材料」とした。

### 1.1.2. 製品領域

国内で生産もしくは販売された一般消費財または耐久消費財のうち、その生産量、ヒト健康および安全性への影響を鑑み、次ページに示す 9 分野の製品（消費財）を対象とした。

表 1.1.1 ナノマテリアルの用途分野における製品例

| 用途分野               | 製品例                                      |
|--------------------|--|
| 医薬品                | 医薬品助剤、DDS、バイオイメージング、医療機器、体外診断用医薬品など      |
| 食品                 | 健康食品(サプリメント、美容食品)、菓子類、飲料など               |
| 食品包装材              | 長期保存可能容器、物質透過制御容器など                      |
| 化粧品                | 化粧品、トイレタリー製品                             |
| 繊維製品               | 機能性衣料用繊維、衣料品加工など                         |
| 家庭用品、生活雑貨およびスポーツ用品 | 台所用品、サニタリー用品、抗菌雑貨、スポーツ機材、メンテナンス用品など      |
| 家電および電気電子製品        | 各種フィルター類、小型リチウム電池、半導体搬送用品など              |
| 塗料およびインク           | 自動車塗料、導電ペースト、トナー、インクジェット印刷用インク、光触媒機能製品など |
| その他                | 紙コーティング製品、自動車部品など                        |

### 1.1.3. 調査の対象

実装されているか実用化が近いと考えられるナノマテリアル 23 物質を対象とした。対象としたナノマテリアルを表 1.1.2 に示す。

表 1.1.2 調査対象ナノマテリアル一覧

|    | ナノマテリアル名称              |
|----|------------------------|
| 1  | フラーレン (C60)            |
| 2  | 水溶性フラーレン誘導体 (WS-C60)   |
| 3  | 単層カーボンナノチューブ (SWCNT)   |
| 4  | 多層カーボンナノチューブ (MWCNT)   |
| 5  | 鉄ナノ粒子                  |
| 6  | 銀ナノ粒子                  |
| 7  | カーボンブラック (CB)          |
| 8  | 酸化チタン微粒子：<br>ルチル型      |
| 9  | 酸化チタン微粒子：<br>アナターズ型    |
| 10 | 酸化アルミニウム<br>(アルミナ) 微粒子 |
| 11 | 酸化セリウム微粒子              |
| 12 | 酸化亜鉛微粒子                |
| 13 | 二酸化ケイ素 (シリカ)           |
| 14 | ポリスチレン微粒子 (PSt)        |
| 15 | dendリマー                |
| 16 | ナノクレイ                  |
| 17 | カーボンナノファイバー (CNF)      |
| 18 | 顔料微粒子                  |
| 19 | アクリル微粒子                |
| 20 | リボソーム                  |
| 21 | 白金ナノコロイド               |
| 22 | 量子ドット                  |
| 23 | ニッケルナノ粒子               |

#### 1.1.4. 調査の方法

ヒアリング調査の対象として、ナノマテリアル製造企業、関連団体およびナノマテリアルユーザー企業にヒアリングを実施した。また、ナノマテリアルや製品に関する関連文献調査および各社・各分野のホームページ情報の収集分析を行なった。

#### 1.1.5. ヒアリング項目

上記のヒアリング対象企業・団体に対して、以下にあげる項目を中心にヒアリングを実施した。

- 1) ナノマテリアル名称
- 2) 物理化学的諸物性
- 3) 代表的なグレードの粒径（一次粒径および二次粒径）
- 4) 取り扱い製品での表面処理の有無
- 5) 表面処理の種別
- 6) 生産動態（2008年度および2009年度：予測、製造量および輸入量）
- 7) 今後の動向（量的拡大、用途拡大）

#### 1.1.6. 報告書記載情報について

ナノマテリアル・ナノテクノロジーは最先端技術やノウハウを含み、ヒアリング対象とした各企業および関連団体において、機密情報に属するものや、社内においても明確な情報整理に至っていない場合があり、製造数量や開発動向等で意見・数値が一貫していない例が散見された。本報告書記載の、製造量・輸入量、ナノマテリアル物性情報等は、本調査で得られた周辺情報を加味して独自に推定・算出したものであり、特定の団体や企業の見解を示したものではないことにご注意いただきたい。

用途分野別展開の整理においては、本調査において得られた各種情報を以下の分類によって整理した。まず、当該分野において既に使用されているナノマテリアルと、今後利用が期待されるナノマテリアルとに区別した。区別された各情報の情報源の信頼度に準じて、さらにA群:信頼性の高い情報源からの情報とB群:オープンデータとに分けて記載した。すなわち、A群はヒアリング、学術論文、公的文書（医薬品の添付文書など）、記名のある製品記事およびプレスリリースを情報源とし、B群は雑誌等での製品紹介記事、専門誌の論文・記事中での言及およびネット上を含む広告を情報源とするものである。なお、各国・各機関が発行した報告書で言及されている製品類は、国内への輸入状況等が不明であることから、B群に分類した。

なお、物質別展開状況の「現存の主要な用途など」および「開発動向」はすべて情報源A群から採用した。

表 1.1.3 ナノマテリアル用途別展開における情報分類

| 大項目                     | 情報源による分類 |  |
|-------------------------|----------|--|
| 現在使用されている<br>主なナノマテリアル  | A 群      | <信頼性の高い情報源からの情報><br>・ヒアリング、学術論文、公的文書（医薬品の添付文書など）、記名のある製品記事およびプレスリリース |
|                         | B 群      | <オープンデータ><br>・雑誌等での製品紹介記事、専門誌の論文・記事中の言及およびネット上を含む広告                  |
| 今後利用が期待される<br>主なナノマテリアル | A 群      | <信頼性の高い情報源からの情報><br>・ヒアリング、学術論文、公的文書（医薬品の添付文書など）、記名のある製品記事およびプレスリリース |
|                         | B 群      | <オープンデータ><br>・雑誌等での製品紹介記事、専門誌の論文・記事中の言及およびネット上を含む広告                  |

## 1.2 ナノマテリアルの物質別展開状況

本項では、調査対象とした 23 種類のナノマテリアルについて、ヒアリング調査、特許・文献検索およびインターネット検索によって得られた情報を、ナノマテリアル別にまとめた。

情報整理に当たっての分類項目は以下の通りである。

- 1) 代表的な製品グレードの粒径および物性
- 2) 製品での表面処理の有無
- 3) 生産動態（2007 年度、2008 年度および 2009 年度予測、製造量および輸入量）
- 4) 主要な機能
- 5) 現在の主要な用途
- 6) 開発動向

ナノマテリアル・ナノテクノロジーは最先端技術やノウハウを含み、ヒアリング対象とした各企業および関連団体において、機密情報に属するものや、社内においても明確な情報整理に至っていない場合があり、製造数量や開発動向等で意見・数値が一貫していない例が散見された。本報告書記載の、製造量・輸入量、ナノマテリアル物性情報等は、本調査で得られた周辺情報を加味して独自に推定・算出したものであり、特定の団体や企業の見解を示したものではない。

国内における主要なナノマテリアルの製造量および輸入量を表 1.2.1 に示す。

製造量の上位を占めるのは、カーボンブラック、二酸化ケイ素（シリカ）、ニッケルナノ粒子、酸化チタン（合計）であり、平成 19 年度調査以来の傾向は変わらなかった。これは、それぞれのユーザー側産業が自動車用タイヤ（カーボンブラック）、セラミックコンデンサ（ニッケルナノ粒子）および多分野多用途（二酸化ケイ素、酸化チタン）など、既に巨大産業として成立していることから、ナノマテリアル製造企業に大量生産体制が確立していることによる。

しかしながら、2008 年 10 月の米国における株価暴落、年末にかけての急激な円高の影響を受け、これら製造量上位のナノマテリアルを中心に製造量の減産が確認された。今回の調査では、国内製造量調査とともに輸入量の把握にも努めた。具体的な資料が得られず不明とした物質もあるが、ほとんどのナノマテリアルで輸入量は極少量であると推定された。輸入量を把握することのできたナノマテリアル（カーボンブラック、二酸化ケイ素など）では 2008 年度比で 10～30%減（2009 年度予測値）であり、世界不況による工業生産の停滞が先端技術分野にも影響していることが明らかとなった。



表 1.2.1 国内における主要なナノマテリアルの製造量および輸入量

| ナノマテリアル名称 |                    | 2008 年度    |                             | 2009 年度 (予測) |                             |
|-----------|--------------------|------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|
|           |                    | 製造量        | 輸入量                         | 製造量          | 輸入量                         |
| 1         | フラーレン              | 1 トン未満     | 輸入量込み                       | 1 トン未満       | 輸入量込み                       |
| 2         | 水溶性フラーレン<br>誘導体    | ～数キロ       | 輸入量込み                       | ～数キロ         | 輸入量込み                       |
| 3         | SWCNT              | 100kg 未満   | 輸入量込み                       | 100kg 未満     | 輸入量込み                       |
| 4         | MWCNT              | 約 500 トン   | 輸入量込み                       | 約 400 トン     | 輸入量込み                       |
| 5         | 銀ナノ粒子              | 5 トン未満     | 極少量                         | 5 トン未満       | 極少量                         |
| 6         | 鉄ナノ粒子              | 約 300 トン   | 極少量                         | 約 300 トン     | 極少量                         |
| 7         | カーボンブラック           | 約 81.4 万トン | 約 18.5 万トン                  | 約 57.7 万トン   | 約 8.9 万トン                   |
| 8         | 酸化チタン：<br>ルチル型     | 約 800 トン   | 極少量                         | 約 700 トン     | 極少量                         |
| 9         | 酸化チタン：<br>アナターズ型   | 約 150 トン   | 極少量                         | 約 150 トン     | 極少量                         |
| 10        | 酸化アルミニウム<br>(アルミナ) | 約 700 トン   | 極少量                         | 約 500 トン     | 極少量                         |
| 11        | 酸化セリウム             | 約 30 トン    | ※不明                         | 約 30 トン      | ※不明                         |
| 12        | 酸化亜鉛               | 約 400 トン   | 極少量                         | 約 400 トン     | 極少量                         |
| 13        | 二酸化ケイ素<br>(シリカ)    | 約 5 万トン    | 約 2 万トン                     | 約 4 万トン      | 約 2 万トン                     |
| 14        | ポリスチレン             | 約 15 トン    | ※不明                         | 約 15 トン      | ※不明                         |
| 15        | デンドリマー             | 5 トン未満     | ※不明                         | 5 トン未満       | ※不明                         |
| 16        | ナノクレイ              | 約 200 トン   | ナノサイズ原料<br>の輸入は確認で<br>きず、不明 | 約 200 トン     | ナノサイズ原<br>料の輸入は確<br>認できず、不明 |
| 17        | カーボンナノ<br>ファイバー    | 約 80 トン    | ～数トン                        | 約 80 トン      | ～数トン                        |
| 18        | 顔料微粒子              | 約 750 トン   | ※不明                         | 約 750 トン     | ※不明                         |
| 19        | アクリル微粒子            | 約 350 トン   | 極少量                         | 約 400 トン     | 極少量                         |
| 20        | リポソーム              | 約 1 トン     | リポソームとし<br>ての輸入は確認<br>できず   | 約 1 トン       | リポソームと<br>しての輸入は<br>確認できず   |
| 21        | 白金ナノコロイド           | 約 100kg    | ※不明                         | 約 100kg      | ※不明                         |
| 22        | 量子ドット              | 数 kg       | ※不明                         | 数 kg         | ※不明                         |
| 23        | ニッケル               | 約 1,500 トン | 極少量                         | 約 1,500 トン   | 極少量                         |

※：今回の調査では資料が得られず、推定値算出が困難であるため「不明」とした。

### 1.2.1 フラーレン

本項では最も製造手法が確立し、基礎研究・応用開発ともに進展している C60 フラーレンを取り上げる。

|                       |                 |  |
|-----------------------|-----------------|--|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | 分子径：1nm 前後、製品製造時の平均粒径：数百 nm～数 μm<br>分子の直径は 1nm、特殊な分子性結晶により一次凝集体を形成し、一次凝集体がさらに凝集して二次または三次の凝集体を形成する。   |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | 有・無  |
| 生産動態                  | 2007 年度         | 製造量：1 トン未満（輸入量込み）  |
|                       | 2008 年度         | 製造量：1 トン未満（輸入量込み）  |
|                       | 2009 年度<br>（予測） | 製造量：1 トン未満（輸入量込み）  |
| 主要な機能                 |                 | 反発性能の向上、軽量化、強度向上、電気特性の付与など<br>活性酸素・ラジカル消去能   |
| 現在の主要な用途など            |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・エポキシ樹脂やポリウレタン樹脂等に分散、混練する。</li> <li>・スポーツ分野：ゴルフ（クラブヘッド、クラブシャフト、ボール）、テニス・バドミントン（ラケット、ガット）、スノーボード（ボード、ワックス）、ボウリング（ボール）、</li> <li>・ヘルスケア分野：化粧品（クリーム、乳液、クレンジングオイル等）</li> <li>・産業資材分野：CFRP 強化剤、樹脂添加剤、眼鏡フレーム等</li> <li>・潤滑分野：カーエアコン用オイル</li> </ul>  |
| 開発動向<br>（将来用途と市場規模など） |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・エネルギー分野：有機太陽電池、リチウム二次電池添加剤</li> <li>・電気・電子材料分野：有機 EL 材料、有機半導体材料、フラットパネルディスプレイ材料</li> <li>・産業資材分野：金属添加剤、ゴム添加剤、塗布剤、ガス吸着剤、耐火物添加剤、ハードコート剤</li> <li>・潤滑分野：固体超潤滑剤、ナノベアリング材料</li> <li>・ヘルスケア分野：医薬（がん治療薬など）、診断薬（X 線増感剤）</li> <li>・誘導体である PCBM([6,6]-Phenyl C61-butyrac acid methyl ester)は、有機デバイス用材料として、有機薄膜太陽電池材料として研究されている。</li> </ul> |

フルラーレン (fullerene) は炭素原子で構成されるクラスターの総称である。1985年に発見され、炭素原子60個で構成されるサッカーボール状の構造を持つC60フルラーレンが代表的な物質である。炭素原子の数が60個を超えるクラスター（高次フルラーレン）も存在し、70 個、74 個、76 個、78 個、96 個、240 個などが単離されている。特有の分子性結晶を取るため物理的に極めて安定で、水や有機溶媒に溶けにくい。反面、化学反応性に富むことから、分子表面に化学修飾を行なうことで様々な分野での開発研究が進められている。電氣的には特徴ある構造から電子を受け取り易く、高い導電性を有する。

### 1.2.2. 水溶性フラーレン誘導体

|                       |  |                 |
|-----------------------|--|-----------------|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 | 分子径：1nm 前後、製品粒径：数百 nm～数 μm<br>フラーレンに準ずる  |                 |
| 取り扱い製品での表面処理          | 有・無<br>分子内への官能基の導入や、親水性ポリマーによる被覆など   |                 |
| 生産動態                  | 2007 年度  | 製造量：ほとんどなし      |
|                       | 2008 年度  | 製造量：～数キロ（輸入量込み） |
|                       | 2009 年度<br>（予測）  | 製造量：～数キロ（輸入量込み） |
| 主要な機能                 | ラジカル種消去作用  |                 |
| 現在の主要な用途など            | 化粧水、クリーム、クレンジングウォーター、化粧下地、パック等への配合。  |                 |
| 開発動向<br>（将来用途と市場規模など） | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ラジカル種消去作用を医薬品や化粧品に応用する研究が進められている。</li> <li>・フラーレン添加により期待される効能は、皮膚の老化防止、紫外線防御、皮脂酸化抑制、アトピー抑制、シワ抑制、炎症緩和、美白など。</li> <li>・国内では、変形膝関節症の症状改善薬として臨床試験中。</li> <li>・米国では水溶性フラーレンを、脳内抗酸化薬として臨床試験中。</li> </ul> |                 |

精製したフラーレン表面に化学的手法によって水酸基、カルボン酸、イオン種を導入して製造。また、フラーレンをポリビニルピロリドン等の水溶性高分子で包み込み安定的に水に分散させる

### 1.2.3. 単層カーボンナノチューブ (SWCNT)

|                       |                |  |
|-----------------------|----------------|--|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                | 直径：0.8～2nm、<br>長さ：100～1,000μm  |
| 取り扱い製品での表面処理          |                | 有・ <input type="checkbox"/> 無<br>ほとんどのユーザー企業が購入時のままSWCNTを使用しているが、製造段階でフッ素処理の事例がある。   |
| 生産動態                  | 2007年度         | 製造量/輸入量：100kg未満（推定値、ほとんどが研究用もしくは輸入品と考えられる）   |
|                       | 2008年度         | 製造量/輸入量：100kg未満（推定値、ほとんどが研究用もしくは輸入品と考えられる）   |
|                       | 2009年度<br>（予測） | 製造量/輸入量：100kg未満（推定値、ほとんどが研究用もしくは輸入品と考えられる）   |
| 主要な機能                 |                | 高強度、高温時の高導電性、電気特性、有機化合物との化合性   |
| 現在の主要な用途など            |                | 開発中  |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) |                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・樹脂やセラミックスへ混練。</li> <li>・SWCNTは強度が極めて高く、高い導電性を示すため、MWCNTよりも注目を集めており、特に米国における研究開発が盛ん。</li> <li>・機械的、電氣的、光学的特性を生かして、自動車部品、導電性樹脂、半導体素材など機能材料等への応用が進められている。</li> <li>・トランジスタ、燃料電池、太陽電池、透明導電性膜、導電性複合材料（導電性フィラー、フィルム、コーティング剤）、DDSほかへの応用が研究されている。</li> <li>・医薬品分野では、SWCNTと抗HER2抗体の複合体がHER2発現乳癌細胞に対して選択的に認識し、がん細胞を破壊するという結果が得られている。</li> <li>・大量生産によるコスト削減・低価格化が急務であり、新規製造法の確立が待たれる。</li> </ul> |

カーボンナノチューブは、グラフェンシートを筒状に巻いた物質であり、1層のものを単層カーボンナノチューブ、多層のものを多層カーボンナノチューブと呼ぶ。多層カーボンナノチューブの層間距離は約0.34nmである。グラファイト構造を有することから、高導電性、高熱伝導性、高強度などの特徴を有する。諸特性はグラファイト化度、繊維長、繊維径(直径)および層数により決定される。

#### 1.2.4. 多層カーボンナノチューブ (MWCNT)

|                       |  |   |
|-----------------------|--|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 | 繊維径：20～150nm。繊維長：～数十μm。<br>研究用試薬として、外径/内径および繊維長の異なる複数種が市販されている。  |   |
| 取り扱い製品での表面処理          | 有・ <input type="checkbox"/> 無<br>今後の用途開発によって化学修飾される可能性が高い  |   |
| 生産動態                  | 2007年度   | 約 500 トン (輸入量込み)  |
|                       | 2008年度   | 約 500 トン (輸入量込み)  |
|                       | 2009年度<br>(予測)   | 約 400 トン (輸入量込み)<br>2008年度比 20%前後の減産となり。輸入量も相対的に減少していると考えられる。 |
| 主要な機能                 | 磨耗性・摩擦改良、帯電防止性、導電性改良、高強度、伝熱性の付与など  |   |
| 現在の主要な用途など            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ほとんどが半導体トレイ (帯電防止シート含む) 用途である。</li> <li>・ポリカーボネートに分散・成型し、HDD 搬送用トレイの需要が伸びている。</li> <li>・原子力顕微鏡用 CNT カンチレバー・プローブ (探針で試料の表面形状を調べる顕微鏡の一種で、研究開発や半導体の工程管理で使用される) に使用されている。</li> <li>・MWCNT を配合したシリコンゴム製コネクタ部品が、高級車のアンテナ部などに使用されている。</li> <li>・リチウムイオン二次電池の電極添加剤に使用され、携帯電話やノートパソコンに採用されている。また、一部のハイブリッド車や電気自動車にも搭載されている。</li> </ul>  |   |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) | <ul style="list-style-type: none"> <li>・帯電・静電防止や電磁波吸収能を利用して、タッチパネル、フレキシブル太陽電池、電子ペーパー、次世代フレキシブルディスプレイ (有機 EL)、静電塗装 (塗料) 用途、透明電導膜 (透明キャリアテープ) 等が開発されている。自動車の衝突防止センサー対応ガードレール塗布用導電材料などの事例もある。</li> <li>・炭素繊維強化樹脂に MWCNT を混ぜると、靱性 (破断伸び) を落とさずに強度を飛躍的に向上できる。開発中の大型旅客機への採用が見込まれる。</li> <li>・ポリエステル繊維にコーティングし、導電性や高耐久性の制服、作業着、カーペット、車両シート等が開発されている。その他、競技用自転車のハンドル、ディスク型車輪に使用されている。</li> <li>・バイオ・医療分野では、DNA・タンパク質センサー、生体触媒、歯科・整形外科で骨組織置換素材等の検討事例がある。</li> <li>・自動車搭載用、風力発電用などにリチウムイオン電池の大型化、耐久性向上などの検討が進められており、将来的に取扱量は増加すると考えられる。</li> </ul> |   |

### 1.2.5. 銀ナノ粒子

|                       |                |  |
|-----------------------|----------------|--|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                | 銀ナノ粒子（粉体、ペースト）：2～10nm。<br>銀＋無機微粒子：50～500nm。  |
| 取り扱い製品での表面処理          |                | 有・無  |
| 生産動態                  | 2007年度         | 製造量：ここ数年、ペーストを含む銀粉体の製造量は2000トン前後で推移している。サブミクロン粒子の製造量が500～600トンであることから、ナノサイズ粒子の製造量を5トン未満（1%）と推定した。<br>銀＋無機微粒子については、算出根拠とする資料が得られなかったため不明とした。<br>輸入量：極少量   |
|                       | 2008年度         | 製造量：上記と同様の算出により、5トン未満<br>輸入量：極少量   |
|                       | 2009年度<br>（予測） | 製造量：上記と同様の算出により、5トン未満<br>輸入量：極少量   |
| 主要な機能                 |                | 導電性、易加工性（微細加工）、抗菌効果の付与など   |
| 現在の主要な用途など            |                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・銀ナノ粒子（粉体・ペースト）：導電ペースト材料として電子デバイスの接合・配線材料に使用される。</li> <li>・積層セラミックコンデンサ、プリント配線板、半導体、蛍光表示管、プラズマディスプレイパネルに使用されている。</li> <li>・混合系のペースト（銀・パラジウム系ペースト／銀・白金系ペースト）も使用されている。</li> <li>・抗菌目的では樹脂や繊維に混練、塗料は溶媒に分散して使用する。</li> <li>・銀＋無機微粒子：抗菌剤としてほぼ全量が消費される。100nm以下のシリカ、アルミナ、酸化チタン、ゼオライトに担持させている製品が多い。</li> <li>・食品包装、保存容器、まな板、冷蔵庫で抗菌剤として使用される。健康食品としても売られている。（15nm、100nmの粒子や、水溶液中でのイオン状のものを含む）</li> </ul> <p>&lt;抗菌製品用途例&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・繊維：抗菌衣類（制服、作業着）、寝具、靴下、マスク等。</li> <li>・家庭用品・生活雑貨：台所用品、洗面用具、風呂場、傘、スリッパ、靴、中敷、ベルト、抗菌絆創膏、装飾用銀等。</li> <li>・化粧品：制汗剤、消臭スプレー、</li> <li>・家電・電気製品：エアコンフィルター、換気扇、洗濯機、冷蔵庫内ABS樹脂製ケース、掃除機、炊飯器、携帯電話の塗料、PC、自動販売機配管等。</li> <li>・スポーツ用品：ウエア（ユニフォーム、アンダーウェア）、靴等。</li> <li>・その他：玩具、医療・衛生、化粧品容器、建築資材等への使用例がある</li> </ul> |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <p>開発動向<br/>(将来用途と市場規模など)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・金属ナノ粒子ペーストを用いた配線技術の研究開発が進められており、銀超微粉体の応用が検討されている。</li> <li>・銀超微粉 (ペースト) : プラズマディスプレイ用電極材料 (ナノメタルインクを用いてグラビア・オフセット印刷により回路形成、フレキシブルプリント回路形成など)、太陽電池用材料、環境触媒など。</li> <li>・電子材料として、フラットパネルディスプレイ配線の直接描画、電極形成、配線欠陥修正などが検討されている。</li> <li>・無機系ナノ粒子をフィラーとする紫外線遮蔽・抗菌防臭用後加工仕上剤の開発が進められ、紫外線遮蔽機能・抗菌防臭機能を同時に付与する多機能製品として期待されている。</li> <li>・その他の用途として、触媒、粒子表面コーティングとしての利用がある。</li> </ul> |
|-------------------------------|---|

### 1.2.6. 鉄ナノ粒子

鉄を主原料とするナノマテリアルとして、メタル粉およびフェライト化合物がある。ここでは双方について記述する。

|                       |                 |  |
|-----------------------|-----------------|--|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | メタル粉：50nm x 100～200nm<br>コンピュータ・データテープ用：40～200nm<br>フェライト化合物：研究用として、粒径 20-40nm の Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (α)<br>や Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (γ)などが市販されている。<br>磁性誘電体材料：100-300nm  |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | 有・無<br>マグネタイト自体の腐食感受性や、そのままでは生体分子を鉄<br>ナノ粒子表面に永続的に結合させることが困難であることから、<br>天然又は合成高分子等で表面を被覆する。  |
| 生産動態                  | 2007 年度         | 製造量：メタル微粉末の総製造量は約 1000 トン。ナノサイズ<br>品の割合を 30%程度、約 300 トンと推定した。<br>輸入量：極少量   |
|                       | 2008 年度         | 製造量：上記と同様の算出により、約 300 トン。<br>輸入量：極少量   |
|                       | 2009 年度<br>(予測) | 製造量：上記と同様の算出により、約 300 トン。<br>輸入量：極少量   |
| 主要な機能                 |                 | 記録密度の向上、食品添加物として鉄分補強   |
| 現在の主要な用途など            |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>酸化鉄粒子は磁気記録材料、磁性流体、顔料として使用されている。</li> <li>データ記録用磁気テープ用途では、樹脂に混練しテープ基材<br/>へコーティングして使用する。</li> <li>CNT 合成用触媒としての需要がある。</li> <li>磁気共鳴画像 (MRI) の陰性造影剤として超常磁性酸化鉄ナ<br/>ノ粒子が実用化されている (医薬品)。</li> <li>食品添加物として補助栄養剤や栄養ドリンクに導入されてい<br/>る (鉄分補強効果)。</li> </ul>  |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>超高密度情報記憶材料としての開発が進んでいる。</li> <li>磁性コア・金シェル構造のナノ粒子が、核磁気共鳴画像法<br/>(MRI) や細胞標識・分類、温熱療法や標的薬物送達などの生医<br/>学的用途で検討されている。また、将来的にがん診断や新薬候<br/>補のスクリーニング用試薬の部品 (担体) として期待される。</li> <li>樹脂との複合材が UHF 帯での高透磁率、低磁気損失および<br/>波長短縮効果を利用して、アンテナや電子部品の小型化、指向<br/>性・広帯域・省電力アンテナなどへの応用開発が進んでいる。</li> <li>ミリ波 (30～300GHz) に対する電磁波干渉抑制材料として<br/>酸化鉄ナノ粒子が注目され、内装塗料 (オフィス、医療機関)<br/>や各種車両・航空機の外装塗料としての応用が期待されている。</li> </ul> |



### 1.2.7. カーボンブラック

|                       |  |
|-----------------------|--|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 | 一次粒子：10-80nm、10～500nm（アグリゲートの遠心沈降相当量として）<br>二次粒子：30～250nm（ストークス径）、<br>粉状品の二次凝集体径として、数μm～数百μm、粒品では0.5～2mm（粉末製品は二次凝集体を形成しており、粒子径は保存・測定環境により異なる）  |
| 取り扱い製品での表面処理          | 有・無<br>黒鉛化処理、ポリマー等による表面被覆、酸化処理。<br>塗料グレードでは、官能基導入の事例がある  |
| 生産動態                  | 2007年<br>製造量：約83.0万トン<br>輸入量：約14.9万トン  |
|                       | 2008年<br>製造量：約81.4万トン<br>輸入量：約18.5万トン  |
|                       | 2009年<br>製造量：約57.7万トン<br>輸入量：約8.9万トン   |
| 主要な機能と使用形態            | 耐候性および耐久性改良、帯電防止性・導電性改良を目的としてゴムやプラスチックに混練する。インキ用は溶媒に分散させる。また、トナー用は樹脂に混練後機械的に粉碎する。  |
| 現在の主要な用途など            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・20世紀初頭から、自動車のタイヤおよびゴム製部品に、ナノ粒子カーボンブラック（tire soot）が使用されている。</li> <li>・90%以上がゴム補強剤として使用される（ほぼ全量がタイヤ）、顔料用途や導電性用途は数%と考えられる。</li> <li>・自動車用途：自動車用タイヤ、ゴムホース、パッキン類など</li> <li>・非ゴム用途：着色顔料、導電性用途、塗料、複写機トナーなど。</li> <li>・化粧品ではマスカラやアイライナーで使用されている。</li> </ul> |
| 開発動向<br>（将来用途と市場規模など） | <ul style="list-style-type: none"> <li>・樹脂材料として粒子表面をポリマー被覆し、UV硬化性や低吸着性等の機能付与が検討されている。</li> <li>・黒鉛化カーボンブラックは、磁気記録テープ用塗料、耐候性塗料、耐熱性塗料として実装段階に入っている。</li> <li>・高品質タイヤ（軽量で高剛性を持ち、車両の振動抑制、燃費性能の向上等が期待される）のゴム補強材として、シリカ等と併せて検討されている。</li> </ul>  |

カーボンブラックを電子顕微鏡で観察すると、粒子がブドウの房状に結合した形をしておりそのサイズは数十～数百nmであることが観察されている。

ドメイン（一次粒子、10～500nm）が融着等により非常に強固なアグリゲート（一次凝集体、数十～数百nm）を形成する。アグリゲートはさらに凝集して、アグロメレート（二次凝集体、数～数百μm）を形成する。出荷時は1mm程の粒状ビードである。製品中でも空気中でもアグロメレートの状態であると考えられる。

### 1.2.8. 酸化チタン：ルチル型

|                       |   |
|-----------------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 | 研究用として、5～100nm が市販されている。<br>化粧品用：15nm～100nm<br>一次粒子：10～80nm<br>二次粒子は評価方法が確立されていない。  |
| 取り扱い製品での表面処理          | <input checked="" type="checkbox"/> 有・無<br>無機/有機表面処理が用途に応じて施される。(併用アリ)<br>水酸化アルミニウム、シリカ、アルミナ+ポリシロキサン、ステアリン酸、イソステアリン酸、メタリン酸ソーダ、アルギン酸ナトリウム、シリコーンオイル、ジルコニア、アルキルシラン等が使用される。   |
| 生産動態                  | 2007年度<br>製造量：酸化チタン（ルチル型）の総製造量は20.3万トン。うち、100nm以下の超微粒子は約800トンと推定。<br>輸入量：極少量  |
|                       | 2008年度<br>製造量：酸化チタン（ルチル型）の総製造量は20.8万トン。うち、100nm以下の超微粒子は約800トンと推定。<br>輸入量：極少量  |
|                       | 2009年度<br>(予測)<br>製造量：酸化チタン（ルチル型）の総製造量は17.3万トン。うち、100nm以下の超微粒子は約700トンと推定。<br>輸入量：極少量  |
| 主要な機能                 | B領域紫外線(UV-B)の遮蔽性、可視光透明性、耐候性の付与、触感の向上など  |
| 現在の主要な用途など            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ほとんどがサンスクリーン、ファウンデーション、口紅、化粧水、クリーム等の化粧品用途で消費される。</li> <li>・メタリック塗料、トナー添加剤・電化調整剤、触媒担体、難燃剤等では塗料への分散、樹脂等への混練で使用される。</li> <li>・食品への使用例もあり、20世紀半ばから白色顔料としてナノ粒子が工業利用されている。</li> </ul>   |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) | <ul style="list-style-type: none"> <li>・化粧品用途およびトナー用途は今後成長すると予想される。</li> <li>・食品容器の透明性向上と紫外線遮蔽効果付与の研究例がある。</li> <li>・大型ディスプレイ反射防止フィルムも実装化が近いと考えられる。液晶のカラーフィルターや配向膜への適用も検討されており、併せて色素増感型太陽電池の電極材料として開発が行なわれている。</li> </ul> |

酸化チタンは優れた紫外線吸収・遮蔽能を有し、顔料、塗料、化粧品、紫外線遮蔽材、触媒および各種エレクトロニクス材料に使用されている。また、酸化チタンの有する光触媒活性を利用した用途展開も進んでいる。酸化チタンの光触媒活性はルチル型よりもアナターズ型構造体のほうが高い。

一次粒径が100nm以下の酸化チタンは、バルクの酸化チタンに比べて化学的純度が高く分散性が良い。また、粒子径が光の波長の数十分の一と小さいため、顔料特性を示さず着色しない特徴がある。

### 1.2.9. 酸化チタン：アナターズ型

|                       |   |
|-----------------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 | 一次粒子：研究用として 15～155nm のナノマテリアルが市販されている。産業用途では、粒径：7～200nm が使用されている。<br>二次粒子は評価方法が確立していない。   |
| 取り扱い製品での表面処理          | 有・ <del>無</del><br>無表面処理のグレードが多いが、アパタイト被覆、シリカ被覆、フッ化アパタイト被覆等により、親水性グレードと疎水性グレードが製造されている。   |
| 生産動態                  | 2007 年度<br>製造量：酸化チタン（アナターズ型）の総製造量は 3.8 万トン。<br>うち、100nm 以下の超微粒子は 150 トン前後と推定。<br>輸入量：極少量  |
|                       | 2008 年度<br>製造量：酸化チタン（アナターズ型）の総製造量は 4.0 万トン。<br>うち、100nm 以下の超微粒子は 150 トン前後と推定。<br>輸入量：極少量  |
|                       | 2009 年度<br>（予測）<br>製造量：酸化チタン（アナターズ型）の総製造量は 3.7 万トン。<br>うち、100nm 以下の超微粒子は 150 トン前後と推定。<br>輸入量：極少量  |
| 主要な機能                 | 光触媒機能、抗菌作用、紫外線遮蔽能の付与  |
| 現在の主要な用途など            | 食品包装材（保存容器含む）および食品添加物として使用される。<br>・大気浄化：空気清浄機、エアコン、カーエアコン、内装材、カーテン、工場排気設備、道路資材等<br>・水質浄化：浄水器、排水処理設備、ガラス食器等<br>・脱臭：空気清浄機、冷蔵庫、介護用品、壁紙、カーテン、衣類等<br>・抗菌・殺菌：内装タイル、トイレ、台所用品、文具等<br>・防汚：外装材、窓ガラス、外装塗料、作業着等<br>・防塵：道路ミラー、ドアミラーなど<br>・その他：メガネフレームやアルミブラインド、造花観葉植物など、多方面での製品開発事例がある。<br>・塗料分野では 200 社以上が参入している。 |
| 開発動向<br>（将来用途と市場規模など） | ・色素増感型太陽電池の電極材として注目されている。<br>・白金ナノ粒子等との組合せで、燃料電池の水素発生源として開発が進められている。<br>・世界初の光触媒製歯科用ホワイトニング剤が認可申請中。   |

### 1.2.10. 酸化アルミニウム（アルミナ）

|                       |                 |   |
|-----------------------|-----------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | <p>研究用として、15-50nm が市販されている。</p> <p>産業用：～50<math>\mu</math>m。100nm 以下はカスタムメイドが中心。</p> <p>化粧品用途では、平均粒径：0.6～10<math>\mu</math>m、平均厚み：60nm～300nm。</p>   |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | 有・無   |
| 生産動態                  | 2007 年度         | <p>製造量：高純度アルミナの総製造量は約 30 万トン。サブミクロンサイズグレードの製造量が約 2000 トンであることから、ナノサイズ品の製造量を約 700 トンと推定。</p> <p>輸入量：極少量</p>  |
|                       | 2008 年度         | <p>製造量：上記と同様の算出により、約 700 トン。</p> <p>輸入量：極少量</p>   |
|                       | 2009 年度<br>(予測) | <p>製造量：ヒアリング結果より、2008 年度比で 30%程度の減産がとなっていたため、約 500 トンと推定。</p> <p>輸入量：極少量</p>  |
| 主要な機能                 |                 | 機械的強度向、電気絶縁性の付与など   |
| 現在の主要な用途など            |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・樹脂・セラミックスに混練して使用される。</li> <li>・電子部品、封止剤、セラミック部品、化粧品、特殊耐火物、磁気記録媒体（高密度記録用時期媒体研磨剤）、液晶用部品、半導体部品、精密研磨剤等に利用される。</li> <li>・骨組織工学、歯科材料としてヒドロキシアパタイト（三リン酸水酸化カルシウム）のほかに、50nm程度の酸化アルミニウムも利用されている。</li> </ul> |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・エレクトロニクス分野では、他の部材との複合化やコーティング用途で小粒径品が使用される傾向にあり、今後ナノサイズのアルミナ需要が高まると予想される。</li> <li>・研磨剤用途、顔料用途、燃料電池部材でも需要が高まると予想される。</li> </ul>   |

### 1.2.11. 酸化セリウム

|                       |                 |   |
|-----------------------|-----------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | 研究用として、10-100nm が市販されている。<br>ガラス研磨剤用途、平均粒径：0.6～2.5 $\mu$ m<br>半導体研磨剤用途、平均粒径：100～200nm<br>オイル添加剤用途、平均粒径：80～150nm   |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | <input checked="" type="checkbox"/> ・無<br>化粧品用途でシリカ処理、窒化ホウ素やアモルファスシリカ等によるコーティングの事例がある。<br>天然または合成高分子との複合化の事例も報告されている。   |
| 生産動態                  | 2007 年度         | 製造量：酸化セリウムの総製造量は約6,000 トン。小粒径（～0.5 $\mu$ m）の半導体研磨用スラリー分は約30 トンと推定。<br>輸入量：資料が得られず不明。  |
|                       | 2008 年度         | 製造量：上記と同様の算出により、約 30 トン。<br>輸入量：資料が得られず不明。  |
|                       | 2009 年度<br>(予測) | 製造量：酸化セリウムの総製造量は約5,000 トン。半導体研磨用スラリー用途は横バイで約30 トンと推定。<br>輸入量：資料が得られず不明。   |
| 主要な機能                 |                 | 金属やシリコン表面との親和性から、現在は研磨剤としての用途が大部分である。   |
| 現在の主要な用途など            |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・研磨剤用途では水に分散させて使用されている。ユーザーによっては分散安定剤を添加する例もある。</li> <li>・研磨剤：ハードディスクガラス基板、液晶ガラス基板、フォトマスク、光学ガラス研磨および半導体研磨に使用される。</li> <li>・自動車用エンジンオイルの添加剤として使用されている。</li> <li>・その他の用途では、紫外線遮断剤、自動車用触媒、ガラス添加剤、金属・合金用添加剤として利用される。</li> <li>・日焼け止め化粧品への添加事例がある。</li> </ul> |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・固体酸化物型燃料電池（SOFC）用電解質材料としての研究が進められている。</li> <li>・光触媒やフォトルミネッセンス材料としての応用が期待される半導体材料の一つである。</li> <li>・用途開発による小粒径品化が進むと考えられ、大量製造・低コスト化を目的として、ナノサイズ酸化セリウム製造方法の開発自体が研究の対象となっている。</li> </ul>   |

### 1.2.12. 酸化亜鉛

|                       |  |
|-----------------------|--|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 | 研究用として、19-120nm が市販されている。<br>化粧品用：30～40nm。その他：20～35nm<br>二次粒径は評価法が確立していない。   |
| 取り扱い製品での表面処理          | 有・無<br>シリカ、ポリシロキサン、アルミナ、シリコーンオイル、キトサン処理、ステアリン酸マグネシウム処理等の事例がある。<br>また、マイカ（雲母）との複合化微粒子の事例もある。  |
| 生産動態                  | 2007 年度<br>製造量：酸化亜鉛の全製造量は約 7.9 万トン。うち、100nm 以下の超微粒子は約 400 トンと推定。<br>輸入量：極少量  |
|                       | 2008 年度<br>製造量：酸化亜鉛の全製造量は約 7.7 万トン。うち、100nm 以下の超微粒子は横バイで約 400 トンと推定。<br>輸入量：極少量  |
|                       | 2009 年度<br>(予測)<br>製造量：酸化亜鉛の全製造量は約 7.7 万トン。うち、100nm 以下の超微粒子は横バイで約 400 トンと推定。<br>輸入量：極少量  |
| 主要な機能                 | A 領域紫外線の遮蔽能、抗菌性や消臭性の付与、着色（白色）  |
| 現在の主要な用途など            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ほとんどが化粧品用途で消費され、溶媒に分散または化粧品基材に混練して使用される。</li> <li>・化粧品（サンスクリーン、ファンデーション、口紅、化粧水、クリーム）、医薬部外品原料、セラミック、ゴム、塗料（脱臭、抗菌効果）、インキ、プラスチック添加剤、繊維（脱臭、抗菌効果）、抗菌コート材、抗菌フィルム（抗菌、抗カビ、防臭）</li> <li>・食品包装容器では抗菌剤として使用される。</li> </ul> |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) | <ul style="list-style-type: none"> <li>・化粧品用途では更に小粒径の酸化亜鉛の需要が高まっている。</li> <li>・ITO（酸化インジウムスズ）の代替材料として、透明導電膜への利用が検討されている。</li> <li>・他の無機系ナノ材料との複合化材料が、化粧品用に開発されている。</li> </ul>  |

一次粒子が非常に強く結合してアグリゲートを形成し、容易には分散しない。アグリゲートはさらに凝集してアグロメレートを形成している。

分散剤等を用いて分散させても、大部分は粒径が 100nm 以上となり、最終製品ではほとんどがアグロメレートであると考えられる。

酸化亜鉛は人体に有害とされる紫外線（UV-A：320～400nm、UV-B：290～320nm）を吸収する。また、導電性や二酸化炭素吸収能等の性質も有している。

1.2.13. 二酸化ケイ素（シリカ）

|                       |                 |  |
|-----------------------|-----------------|--|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | <p>研究用として、10-70nm が市販されている。</p> <p>乾式シリカ、親水性グレード：7～22nm、疎水性グレード：7～15nm、汎用品：～1μm</p> <p>コロイダルシリカ：20-50nm</p> <p>一次粒子：5-50nm（乾式シリカ）、10-12nm（フュームドシリカ）、</p> <p>二次粒子：5-50nm（フュームドシリカ）</p>  |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | <p>有・無</p> <p>親水性グレードがシラノール基、疎水性グレードがシロキサンで表面処理される例がある。</p>  |
| 生産動態                  | 2007 年度         | <p>市販品のグレード設定からは乾式シリカとフュームドシリカが該当する。ヒアリングではグレードを問わずナノサイズ製品について調査を実施した。</p> <p>製造量：約 6 万トン（推定）</p> <p>輸入量：約 2.5 万トン（推定）</p>   |
|                       | 2008 年度         | <p>製造量：約 5 万トン（推定）</p> <p>輸入量：約 2 万トン（推定）</p>  |
|                       | 2009 年度<br>（予測） | <p>製造量：約 4 万トン（推定）</p> <p>輸入量：約 2 万トン（推定）</p>  |
| 主要な機能                 |                 | <p>液状製品（塗料、接着剤等）使用時のタレ防止、顔料等の沈降防止、粉体に対して流動性の改善、固結防止、絶縁性・流動性・着色性・耐水性の向上、増粘効果、安定剤、帯電防止等</p>  |
| 現在の主要な用途など            |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・溶媒への分散やゴム・樹脂に混練して使用される。</li> <li>・乾式シリカは 20 世紀半ばからナノ粒子として工業利用されている。</li> <li>・合成ゴムの補強充填剤、農薬等液体の吸着担体、歯磨き粉、消火器充填剤、家畜飼料、顔料、軽量紙の印刷インクの裏抜け防止剤などに使用されている。</li> <li>・研磨材、塗料の艶消し剤、浴用剤の固結防止剤としての使用実績がある。</li> <li>・接着剤・シーラント：自動車、航空機、構造材、電子部品</li> <li>電池（蓄電池、リチウムイオンポリマー電池）、食品（粉体食品：野菜パウダー、コーヒー用クリーム等）、塗料、化粧品（スキンケア、ヘアケア製品、制汗剤、クリーム、ローション、口紅、パウダー）、医薬品（附型剤、吸湿剤、薬剤固定基材、流動性調整剤、粉末・顆粒・細粒・ドライシロップの基材）、トナー帯電制御（ECC）剤、ウェハ研磨剤、合成樹脂増粘剤、接着剤、インキ等</li> </ul> |
| 開発動向<br>（将来用途と市場規模など） |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・研磨用途、食品用途等に需要の拡大が予想される。</li> <li>・セラミックバインダー、触媒担体、光学ガラス用研磨剤として開発が進んでいる。また、低転がり抵抗タイヤ開発用部材としても注目される。</li> </ul>  |

#### 1.2.14. ポリスチレン

|                       |                 |  |
|-----------------------|-----------------|--|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | 架橋ポリスチレン共重合体として流通している。<br>産業用：粒径 3-20 $\mu$ m<br>化粧品用：100-200nm、液晶スプレー用：2~10 $\mu$ m、<br>体外診断薬用：10-1000nm  |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | 有・ <input type="checkbox"/> 無<br>製造（合成）時の原料配合によって表面特性（官能基の導入等）<br>が決定する。   |
| 生産動態                  | 2007 年度         | 製造量：汎用品の総製造量は約 330 トン。化粧品用途を約 15<br>トン（約 5%）と推定。体外診断薬用途は～数百キロと推定。<br>輸入量：資料が得られず不明。  |
|                       | 2008 年度         | 製造量：上記と同様の算出により、約 15 トン。<br>輸入量：資料が得られず不明。   |
|                       | 2009 年度<br>（予測） | 製造量：上記と同様の算出により、約 15 トン。<br>輸入量：資料が得られず不明。   |
| 主要な機能                 |                 | FRP 低収縮性、沈降防止性、反射防止光拡散性の付与。<br>水中での分散安定性。化粧品でははてかり防止、紫外線カッ<br>ト。   |
| 現在の主要な用途など            |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・樹脂や化粧品基材へ混練して使用される。</li> <li>・体外診断薬（免疫凝集法）では、水または緩衝液に分散させ<br/>た状態で使用される。</li> <li>・化粧品、塗料、プリンタートナー用微粒子、ディスプ<br/>レイの反射防止等に使用される。</li> <li>・FRP 用低収縮剤はミクロンサイズ、化粧品ではサブミクロン<br/>サイズの粒子が使用されている。</li> <li>・液晶スプレー用とではミクロンサイズの粒子が使用されて<br/>いる。</li> <li>・消せるボールペンのインクにもポリマー系微粒子が使用され<br/>ている。</li> </ul> |
| 開発動向<br>（将来用途と市場規模など） |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・有機トランジスタのゲート側誘電材料として期待されている。</li> <li>・高解像度画像の印刷にトナー用途で小粒径製品の需要が高ま<br/>っている。</li> <li>・成型加工分野では、セラミックス空孔形成剤や人造大理石用<br/>低収縮剤としての応用が検討されている。</li> </ul>  |



### 1.2.15. デンドリマー

|                       |                 |   |
|-----------------------|-----------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | 研究用として15-50nmの製品が市販されている。<br>産業用では一次粒子（分子径）が20-40nmのものが、合成高分子との混合物として使用される。<br>水中では直径 100nm 程度の凝集塊を形成する。  |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | 有・無<br>外界との界面となる側鎖末端の形状や分子種は、製造（合成）時の原料配合と合成方法によって決定される。  |
| 生産動態                  | 2007 年度         | 製造量：合成高分子との混合物としての総製造量は約50 トン。<br>うち、デンドリマー成分は5トン未満（10%未満）と推定。<br>輸入量：資料が得られず不明。  |
|                       | 2008 年度         | 製造量：上記と同様の算出により、5 トン未満。<br>輸入量：資料が得られず不明。   |
|                       | 2009 年度<br>（予測） | 製造量：上記と同様の算出により、5 トン未満。<br>輸入量：資料が得られず不明。   |
| 主要な機能                 |                 | 光電変換能の付与、共存物質の粘度低減や粘稠性コントロール。<br>化粧品では有効成分の撥水性、撥油性、持続性の向上など。  |
| 現在の主要な用途など            |                 | ・紙のコーティング剤、化粧品（スキンケア製品）、歯科用充填剤、洗剤等<br>・国内ではポリアミドアミン構造を側鎖に持つデンドリマーが、主に使用されている。   |
| 開発動向<br>（将来用途と市場規模など） |                 | ・医療関係、燃料電池用途等に用途拡大の可能性がある。<br>・医薬分野では DDS や遺伝子デリバリーの輸送担体、スーパーオキシドラジカルの分解（デンドリマー金属錯体）、制癌剤の無害化・活性向上（デンドリマー白金錯体）、診断薬（金ナノ粒子との複合体で化学センサー、金属錯体によるバイオイメージング）等への応用が検討されている。<br>・エレクトロニクス分野では太陽電池の光捕集アンテナとして期待されている。 |

デンドリマーは、コアと呼ばれる中心分子からデンドロンと呼ばれる側鎖分子が規則的に分岐した構造を持つ樹状高分子である。デンドロン（側鎖）部の分岐回数を世代と称する。コアはデンドロンによって覆われていることで外界と遮蔽された環境にあるため、特異な発現挙動や化学反応性を示す。

### 1.2.16. ナノクレイ

|                       |                |   |
|-----------------------|----------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                | 高純度モンモリナイトとして、<br>厚さ：1nm、広がり：100～1000nmの板状アルミノケイ酸塩が<br>10 $\mu$ m程度の多層積層構造をとる。<br>高純度品グレード：15～20 $\mu$ m(二次粒子)<br>主成分であるモンモリロナイトの基本粒径：1nm×100nm   |
| 取り扱い製品での表面処理          |                | <input checked="" type="checkbox"/> 有・無<br>表面処理を行わない場合が多い。用途対応で、化学的手法により層間に4級アンモニウム塩を挿入する事例がある。   |
| 生産動態                  | 2007年度         | 製造量：ベントナイトの総製造量は約70万トン。うち、高純度品(≒ナノサイズ品)は約200トンと推定。<br>輸入量：ナノサイズ原料としての輸入は確認できず、不明。   |
|                       | 2008年度         | 製造量：ベントナイトの総製造量は約70万トン。うち、高純度品(≒ナノサイズ品)は約200トンと推定。<br>輸入量：ナノサイズ原料としての輸入は確認できず、不明。   |
|                       | 2009年度<br>(予測) | 製造量：ベントナイトの総製造量は約60万トン。うち、高純度品(≒ナノサイズ品)は約200トンと推定。<br>輸入量：ナノサイズ原料としての輸入は確認できず、不明。   |
| 主要な機能                 |                | 耐熱性、耐火性、年稠性調整、ガスバリア性、機械的強度(対曲剛性)、耐摩耗性の付与。   |
| 現在の主要な用途など            |                | <ul style="list-style-type: none"> <li>汎用プラスチックや熱可塑性エラストマーに混練して使用される。</li> <li>90年代半ばにナイロン系複合材料が開発され、自動車エンジンブロック付近の金属部品に変わる素材として使用され、軽量化に寄与した事例がある。</li> <li>農薬の沈降防止剤、触媒担体、塗料添加剤、乳液・クリーム添加剤、医薬品(基材)、食品(菓子類)、輸液バッグ外装材、食品・飲料の包装容器、農業用パイプ等に使用されている。</li> </ul> |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) |                | <ul style="list-style-type: none"> <li>ポリマー/クレイ系ナノ複合材料の研究開発が進んでいる。</li> <li>難燃性材料、電線被覆材料、ナノコンポジット多層PETボトル(酸素進入抑制、炭酸ガス抜け低減)、自動車ボデー用材料(強度強化、耐熱性強化)等が実用化に近い。</li> <li>層状シリカもクレイと呼ばれ、ポリマーナノ複合材料の研究が進んでいる。</li> </ul>  |

ナノクレイは、層状の鉱物ケイ酸ナノ粒子の総称である。化学組成とナノ粒子の形態によって、モンモリナイト、ベントナイト、カオリナイト等に分類される。板状のモンモリナイトが機能材料に使用される最も一般的なナノクレイである。

### 1.2.17. カーボンナノファイバー

|                       |                |   |
|-----------------------|----------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                | 繊維径：10～数100nm<br>繊維長：1～20μm   |
| 取り扱い製品での表面処理          |                | 有・無   |
| 生産動態                  | 2007年度         | 製造量：CNFを年間トン単位で製造し、それを外販している企業は日本の2社と欧米の8社のみである。各社の製造能力の累計から総製造量を250t前後と仮定し、国内製造量を約80トンと推定した。<br>輸入量：～数トン程度の輸入があると考えられる。  |
|                       | 2008年度         | 製造量：上記と同様の算出により、約80トン。<br>輸入量：～数トン程度の輸入があると考えられる。   |
|                       | 2009年度<br>(予測) | 製造量：上記と同様の算出により、約80トン。(他の炭素系ナノマテリアル同様、ある程度の減産が予想される。)<br>輸入量：～数トン程度の輸入があると考えられる。  |
| 主要な機能                 |                | 機械的強度、導電性、潤滑性等の付与。熱伝導率向上。   |
| 現在の主要な用途など            |                | <ul style="list-style-type: none"> <li>樹脂への混練・分散により使用される。</li> <li>リチウム二次電池負極材の添加剤、2007年からは正極材にも添加されるようになった。</li> <li>導電繊維、自動車分野（燃料タンク、周辺部品、シート等）、キャリアテープ、セラミックス添加、金属添加等に使用されている。</li> </ul>  |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) |                | <ul style="list-style-type: none"> <li>各種特性を生かした製品開発が進められている。</li> <li>化学物性付与：触媒担体、導電補助材、燃料電池部材</li> <li>吸着性能：フィルター、ガス吸着材</li> <li>生体適応性：細胞培養担体、バイオセンサ</li> <li>機械的物性：高機能複合材、塗料、複合材への強度付与など</li> <li>電気物性：静電防止樹脂、導電性塗料、電磁波遮断、熱伝導材、スポーツ、風力発電ブレードへの応用も検討されている。</li> </ul> |

カーボンナノファイバーは、繊維系がナノメートルオーダーの炭素原子からなる繊維である。炭素原子から構成された複数の六方網平面が繊維長手方向において積層した形状を取り、カーボンナノチューブとは異なる構造を持つ。

### 1.2.18. 顔料微粒子

|                       |                |   |
|-----------------------|----------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                | 一次粒径：5～200nm<br>二次粒径：10～100μm   |
| 取り扱い製品での表面処理          |                | <input checked="" type="checkbox"/> 有・無<br>用途に応じて、各種の耐性を付与するために化学修飾や他の成分との複合化が行なわれる。合成ポリマーによる被覆を実施した事例もある。  |
| 生産動態                  | 2007年度         | 製造量：有機顔料の総製造量は 3.5 万トン。うち、インクジェット用（0.5%）と液晶カラーフィルターレジスト用（約 2%）と仮定し、インクジェット用：約 150 トン、液晶カラーレジスト用：約 600 トンと推定。（カーボンブラック、酸化亜鉛、酸化チタンを含む）<br>輸入量：資料が得られず不明。  |
|                       | 2008年度         | 製造量：有機顔料の総製造量は 3.3 万トン。上記と同様の仮定から、インクジェット用：約 150 トン、液晶カラーレジスト用：約 600 トンと推定。<br>輸入量：資料が得られず不明。   |
|                       | 2009年度<br>（予測） | 製造量：有機顔料の総製造量は 3.0 万トン。上記と同様の仮定から、インクジェット用：約 150 トン、液晶カラーレジスト用：約 600 トンと推定。<br>輸入量：資料が得られず不明。   |
| 主要な機能                 |                | 着色、高解度・高画質印刷など  |
| 現在の主要な用途など            |                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・各種顔料を溶媒に分散して使用される。</li> <li>・黒色顔料：カーボンブラック、白色顔料：酸化亜鉛、酸化チタン、赤色顔料：酸化鉄など、青色顔料：フェロシアン化鉄カリウム等が使用されている。</li> <li>・電子材料の導電性パターン形成用ジェットインク、液晶カラーフィルターに使用される。</li> </ul> |
| 開発動向<br>（将来用途と市場規模など） |                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・高画質への要求が高まり、インクジェット、液晶用途ともに小粒径化は進展すると予想される。</li> <li>・樹脂に内包させたマイクロカプセル化顔料が開発されている。</li> </ul>   |

顔料は、着色に用いる粉末で水や油に不溶なものの総称である。粒子径は数 nm ～数 mm の広範囲にわたる。顔料にはその成分から無機顔料と有機顔料の 2 種類に分類され、天然鉱物顔料と合成無機顔料とを併せた無機顔料が、有機顔料に比べてはるかに生産量が多い。

1.2.19. アクリル微粒子

|                       |                 |  |
|-----------------------|-----------------|--|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | 直径：0.1～150 $\mu$ m、<br>80-200nm の粒子が数十 $\mu$ m の凝集体を形成していると考えられる。水分散系の製品ではほぼ単分散している。   |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | <input checked="" type="checkbox"/> 有・無<br>製造（合成）時の原料配合によって表面特性（官能基の導入等）が決定する。   |
| 生産動態                  | 2007 年度         | 製造量：アクリル系樹脂の総製造量は 4,000 トン。うち、100nm 以下のナノサイズ品を約 400 トン（10%）と推定。<br>輸入量：極少量   |
|                       | 2008 年度         | 製造量：アクリル系樹脂の総製造量は 3,500 トン。うち、100nm 以下のナノサイズ品を約 350 トン（10%）と推定。<br>輸入量：極少量   |
|                       | 2009 年度<br>（予測） | 製造量：アクリル系樹脂の総製造量は 4,000 トン。うち、100nm 以下のナノサイズ品を約 400 トン（10%）と推定。<br>輸入量：極少量   |
| 主要な機能                 |                 | 光拡散性、透明性の付与など。化粧品では触感向上。   |
| 現在の主要な用途など            |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・光拡散用途は樹脂への練りこみ、塗料・インキの場合は溶媒に分散して使用される。</li> <li>・アクリルエマルジョンとして下記製品に使用される。<br/>不織布、繊維加工(自動車シート他)、コーティング剤（顔料コート）、木工品、織布、フォームラバー、タイヤコードベルト、コーティング剤、不透明化剤、皮革処理、インキバインダー<br/>また、インクジェット用微粒子、化粧品（ファンデーション）、塗料、体外診断薬担体などにも使用されている。</li> <li>・シリカとの複合材は食品包装材として使用される。</li> </ul> |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・有機トランジスタのゲート誘電材料として開発が進められている。</li> <li>・インクジェット分野でのユーザーニーズに対応した、顔料内包ナノ粒子の開発事例がある。</li> <li>・光学製品、化粧品、顔料などそれぞれの製品用途特性に合わせたナノ粒子の開発が進んでいる。</li> </ul>  |

### 1.2.20. リポソーム

|                       |                 |   |
|-----------------------|-----------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | 化粧品用：80～300nm<br>医薬品（DDS）用：100nm を中心に、60～150nm  |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | 有・無<br>製造（合成）時の原料配合によって表面特性（官能基の導入等）が決定する。  |
| 生産動態                  | 2007 年度         | 製造量：DDSグレード、化粧品用を合わせて、約1トン。<br>輸入量：リポソームとしての輸入は確認できなかった。  |
|                       | 2008 年度         | 製造量：DDSグレード、化粧品用を合わせて、約1トン。<br>輸入量：リポソームとしての輸入は確認できなかった。  |
|                       | 2009 年度<br>（予測） | 製造量：DDSグレード、化粧品用を合わせて、約1トン。<br>輸入量：リポソームとしての輸入は確認できなかった。  |
| 主要な機能                 |                 | 水中安定性、生体適合性（生体内安定性）、薬物輸送能の付与。   |
| 現在の主要な用途など            |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・取扱量としては化粧品用途が優位である。</li> <li>・化粧品（美容液、ローション、化粧水等）へ有効成分を内包したりリポソームを分散させて使用する。</li> <li>・1988 年からリポソーム製剤が上市されている。現在抗がん剤を中心に 5 種類が薬価収載されている。</li> <li>・遺伝子導入用リポソームが市販されている。（研究用）</li> <li>・リポソームの機能性成分を予め調整した商品の販売例もある。（研究用）</li> </ul>        |
| 開発動向<br>（将来用途と市場規模など） |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・美容食品への応用事例があり、食品用途の拡大が考えられる。</li> <li>・化粧品用途は新規機能性成分との組合せによる新製品の開発が進んでいる。</li> <li>・リポソームに類似した、分子内に脂質を持つ高分子材料が開発され、化粧品分野への展開が期待される。</li> <li>・特定の組織、細胞に薬物を送達するために、リポソーム表面を抗体や低分子物質で修飾した第三世代リポソームの研究が盛んであり、日米欧において多数の薬剤が臨床試験中である。</li> </ul> |

リポソームとは、脂質二分子膜が球状の殻となった構造をとる。粒径は構成成分やその比率、また製造方法などの諸条件で調整可能であり、直径 50～400nm のものが知られている。生体膜の基本構造を模しており、生体との親和性を利用した研究が進んでいる。

### 1.2.21. 白金ナノコロイド

|                       |                 |   |
|-----------------------|-----------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | 研究用として、2～50nm が市販されている。<br>食品用：2～5nm、産業用：2～10nm、<br>貴金属濃度が 0.5～4%のコロイドとして販売されている。   |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | <input checked="" type="checkbox"/> 有・無<br>コロイド化剤として、ポリビニルピロリドンやポリアクリル酸<br>ナトリウム、ペクチン等が使われる。<br>クエン酸による表面処理の事例が有る。  |
| 生産動態                  | 2007 年度         | 製造量：白金粉体の総製造量は約 5.0 トン。うち、コロイドを<br>含む白金微粉体の製造量を約 100kg と推定。<br>輸入量：資料が得られず不明。   |
|                       | 2008 年度         | 製造量：白金粉体の総製造量は約 6.5 トン。うち、コロイドを<br>含む白金微粉体の製造量は横バイで約 100kg と推定。<br>輸入量：資料が得られず不明。   |
|                       | 2009 年度<br>(予測) | 製造量：白金粉体の総製造量は約 5.0 トン。うち、コロイドを<br>含む白金微粉体の製造量を約 100kg と推定。<br>輸入量：資料が得られず不明。   |
| 主要な機能                 |                 | 触媒機能、坑酸化作用、導電性、易加工性、耐腐食性、装飾用。   |
| 現在の主要な用途など            |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ほとんどが触媒用途である。セラミックスに担持して使用され、水素化、オイルクラッキング、触媒コンバータ中の CO/NOx 酸化などの分野で、工業的に幅広く応用されている。</li> <li>・燃料電池の最も効率の高い電極触媒である。</li> <li>・ペーストとして、積層セラミックコンデンサ、圧電部品等の配線に使用される。</li> <li>・栄養補助食品（サプリメント）が上市されている。</li> </ul> |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) |                 | ・触媒（自動車、燃料電池） 光学材料 バイオ分野での用途開発が進んでいる。   |

### 1.2.22. 量子ドット

|                       |                 |   |
|-----------------------|-----------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | <p>研究用として、硫化カドミウムおよびセレン化カドミウムタイプが市販されている。粒径は 1.6～1.8nm や 5.4～7.3nm など波長ごとに異なる。</p> <p>レーザー発生装置には底面直径：20nm x 高さ：5nm の量子ドットが採用されている。</p> <p>カスタムメイドもしくは自製で、3～20nm の粒子が報告されている。</p>  |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | <p><input checked="" type="checkbox"/>有・無</p> <p>コア素材（カドミウム等）を酸化亜鉛で被覆し、さらにポリアクリル酸等でコーティングしている。</p>  |
| 生産動態                  | 2007 年度         | <p>製造量：数 kg（全て研究用）</p> <p>輸入量：確認できず。</p>  |
|                       | 2008 年度         | <p>製造量：数 kg（全て研究用）</p> <p>輸入量：確認できず。</p>  |
|                       | 2009 年度<br>（予測） | <p>製造量：数 kg</p> <p>輸入量：確認できず。</p>   |
| 主要な機能                 |                 | <p>蛍光色素、量子レーザー（半導体レーザー）</p>   |
| 現在の主要な用途など            |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ほとんどが研究用である。</li> <li>・1980 年代から基礎研究が始まり、1998 年に蛍光色素としてバイオイメージング応用例が報告された。</li> <li>・現在、抗体やストレプトアビジンと複合化して蛍光染色用色素として販売されている。（研究用、臨床検査用）</li> <li>・2006 年に文部科学省および経済産業省の研究プロジェクトの成果を背景に量子ドットレーザーを開発・製造するベンチャーが設立され、2008 年下期からレーザー発生装置のサンプル出荷を開始している。</li> </ul>  |
| 開発動向<br>（将来用途と市場規模など） |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・医学・バイオ用途での研究が盛んである。</li> <li>・色素ドーパしたシリカナノ粒子（20～30nm）やガドリウム錯体/量子ドット（キトサン被覆、50nm）がバイオイメージング剤として検討されている。</li> <li>・バイオ計測、光増感剤、ガン等の体外診断薬、網膜はく離の診断、薬物動態検査等への拡大が期待されている。</li> <li>・現在研究されている有望な用途は、コロイド状量子ドットを使用した半導体レーザーと大面積太陽電池への応用である。</li> <li>・カドミウムを構成元素とする量子ドットの毒性問題を回避するために、インジウム/銅/イオウ合金の量子ドットの開発が検討されている。</li> </ul> |

量子ドットとは、半導体微細加工によって人工的に作られた「原子様物質」を二個結合することによって得られる分子である。半導体において結晶成長法や微細加工法により粒径が数 nm～20nm の粒状構造を合成すると、電子がその領域内に閉じ込められる。量子ドットではデジタル情報（「0 か 1」）に加えてその間の確率情報（「0 と 1 の間」）を表現する量子情報を持つと考えられており、将来的に量子コンピューターへの応用が期待されている。



### 1.2.23. ニッケルナノ粒子

|                       |                 |   |
|-----------------------|-----------------|---|
| 代表的なグレードの粒径<br>および物性等 |                 | <p>研究用として、30～100nm が市販されている。</p> <p>産業用 粒径：100～500nm 膜</p> <p>大半のユーザー仕様で小粒径化が要求されており、ニッケル微粉末（微粒子）はほぼ全量がナノ粒子であると考えられる。</p>   |
| 取り扱い製品での表面処理          |                 | <p>有・<input type="checkbox"/>無</p> <p>表面処理は行なっていないが、ニッケル金属の特性上製造時に粒子表面が酸化皮膜に覆われる。</p>   |
| 生産動態                  | 2007 年度         | <p>製造量：約 1,200 トン。</p> <p>輸入量：極少量</p>   |
|                       | 2008 年度         | <p>製造量：約 1,500 トン。</p> <p>輸入量：極少量</p>   |
|                       | 2009 年度<br>(予測) | <p>製造量：約 1,500 トン。</p> <p>輸入量：極少量</p>   |
| 主要な機能                 |                 | 導電性   |
| 現在の主要な用途など            |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ほぼ全量が積層セラミックコンデンサの電極材料として消費される。</li> <li>・積層セラミックコンデンサは携帯電話、パソコン、携帯情報端末等に必須の電子部品である。</li> <li>・樹脂への混練によりペースト状で利用される。</li> </ul>         |
| 開発動向<br>(将来用途と市場規模など) |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・微細プリント配線用途でインク化(ナノメタルインク)の研究開発が進められている。</li> <li>・携帯電話、パソコン、デジタルカメラ等に搭載される積層セラミックコンデンサの薄型化・軽量化対応で、150～200nmの小粒径品の製造が検討されている。</li> </ul> |

### 1.3 ナノマテリアルの用途分野別展開状況

本項では、ヒアリング調査、特許・文献検索およびインターネット検索によって得られた、ナノマテリアルを使用している製品についての情報を、用途分野別展開状況として9分野の製品（消費財）に整理しまとめた。

情報の整理に当たっては、まず、当該分野において既に使用されているナノマテリアルと、今後利用が期待されるナノマテリアルとに区別した。区別された各情報の情報源の信頼度に準じて、さらにA群：信頼性の高い情報源からの情報とB群：オープンデータとに分けて記載した。すなわち、A群はヒアリング、学術論文、公的文書（医薬品の添付文書など）、記名のある製品記事およびプレスリリースを情報源とし、B群は雑誌等での製品紹介記事、専門誌の論文・記事中での言及およびネット上を含む広告を情報源とするものである。なお、各国・各機関が発行した報告書で言及されている製品類は、国内への輸入状況等が不明であることから、B群に分類した。

表 1.3.1 に用途別・ナノマテリアル別展開状況をまとめた。

用途展開ではインターネット広告を含めて、銀ナノ粒子、酸化チタン（合計）、酸化亜鉛、シリカおよびナノクレイの事例が多かった。また、消費財分野で見ると、化粧品、家電・電気電子製品および医薬品等の領域に事例が集中していた。これらの結果は、公開されているナノマテリアル製品の登録データベースおける分析結果<sup>1,2</sup>とも合致していた。

---

<sup>1</sup>独立行政法人 産業技術総合研究所、化学物質リスク管理研究センター：「ナノテクノロジー消費者製品一覧」

<http://staff.aist.go.jp/kishimoto-atsuo/nano/index.htm>

<sup>2</sup> Woodrow Wilson International Center for Scholars、The Project on Emerging Nanotechnologies (PEN), “Consumer Products Inventory”

<http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/>

表 1.3.1 用途分野別・ナノマテリアル別 主な展開状況

| 用途分野<br>ナノマテリアル |                  | 医薬品等 | 食品 | 食品包装材 | 化粧品 | 繊維 | 家庭用品・生活雑<br>貨・スポーツ用品 | 家電・電気電子製品 | 塗料・インク | 光触媒 | その他     |
|-----------------|------------------|------|----|-------|-----|----|----------------------|-----------|--------|-----|---------|
|                 |                  |      |    |       |     |    |                      |           |        |     |         |
| 1               | フラーレン            | ○    |    |       |     |    | ◎                    | ○         |        |     |         |
| 2               | 水溶性フラーレン誘導体      | ○    |    |       | ◎   |    |                      |           |        |     |         |
| 3               | SWCNT            |      |    |       |     |    |                      | △         |        |     |         |
| 4               | MWCNT            | ○    |    |       |     | ○  |                      | ◎         |        |     |         |
| 5               | 銀ナノ粒子            | ○    | ◎  | ◎     | ◎   | ◎  | ◎                    | △         | ◎      |     | △触媒     |
| 6               | 鉄ナノ粒子            | ◎    |    |       |     |    |                      | ◎         |        |     |         |
| 7               | カーボンブラック         |      |    |       | ◎   |    |                      | △         | ◎      |     | ◎タイヤ    |
| 8               | 酸化チタン：<br>ルチル型   |      | ◎  |       | ◎   | ◎  | ◎                    | ◎         |        |     |         |
| 9               | 酸化チタン：<br>アナターズ型 |      |    |       |     | ◎  | ◎                    | ◎         | ◎      | △   |         |
| 10              | アルミナ             |      |    |       | ◎   |    |                      | △         | ○      |     |         |
| 11              | 酸化セリウム           |      |    |       | △   |    |                      |           |        |     | ◎オイル添加剤 |
| 12              | 酸化亜鉛             | ◎    |    |       | ◎   | ◎  | ◎                    | ○         | ◎      |     |         |
| 13              | シリカ              | ◎    | ◎  | ◎     | ◎   |    |                      |           |        |     |         |
| 14              | ポリスチレン           | ◎    |    |       | ◎   |    |                      | ◎         | △      |     |         |
| 15              | デンドリマー           | ○    |    |       | △   |    |                      | ○         |        |     | ◎紙加工    |
| 16              | ナノクレイ            | ◎    | ◎  | △     | ◎   |    |                      | ◎         | ◎      |     | ◎農薬     |
| 17              | カーボンナノ<br>ファイバー  |      |    |       |     |    | ◎                    | △         |        |     | ○風力発電   |
| 18              | 顔料微粒子            |      |    |       |     |    |                      |           | ◎      |     |         |
| 19              | アクリル微粒子          |      |    |       | ◎   |    |                      | ◎         | △      |     |         |
| 20              | リポソーム            | ◎    | ◎  |       | ◎   |    |                      |           |        |     |         |
| 21              | 白金ナノコロイド         |      | ◎  |       |     |    |                      | ○         |        |     | ◎触媒     |
| 22              | 量子ドット            | ○    |    |       |     |    |                      | ◎         |        |     |         |
| 23              | ニッケル             |      |    |       |     |    |                      | ◎         |        |     |         |

[凡例]

◎：現在展開されている用途、

○：将来の展開可能性のある用途、

△：将来、当該用途分野への応用が期待される領域

### 1.3.1 医薬品

|                         |   |   |
|-------------------------|---|---|
| 現在使用されている<br>主なナノマテリアル  | A | リポソーム、シリカ、ナノクレイ、鉄ナノ粒子（磁性粒子）、<br>ヒドロキシアパタイト、アルミナ |
|                         | B | フラーレン   |
| 今後利用が期待される<br>主なナノマテリアル | A | 単層カーボンナノチューブ、酸化チタン                              |
|                         | B | デンドリマー、量子ドット                                    |

#### 1) 情報源 A 群からの用途情報

医薬品分野における特筆すべきナノマテリアルは、ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery Systems : DDS) に用いられるリポソームである。DDSとは、薬剤の生理活性、副作用、標的部位へのターゲティング、化学的安定性および代謝活性等を調整し、体内の必要な場所に必要な量を必要な時に作用させ、薬効をより効果的に発揮できるようにする薬物輸送システムで、脂質を主成分とするリポソームがキャリアとして利用されている。リポソームの素材として、精製ダイズ油、卵黄レシチン等のリン脂質、ポリエチレングリコール (PEG) 誘導体および高純度不飽和脂肪酸等が使用される。1988年に国内初のリポソーム製剤が承認・上市され、抗がん剤を中心に現在5種類のリポソーム製剤が上市されている。

リポソーム製剤は、購入または自社製のリポソーム素材を製薬会社が薬剤と調製して DDS製剤とする。リポソームの粒子径は薬剤・薬効で異なるが、投与後の生体内におけるリポソームの挙動から100nmを中心とした60~150nmの範囲に限定される。現在も臨床試験中のリポソーム製剤がある。さらに、特定の組織、細胞に薬物を送達するために、リポソーム表面を抗体や低分子物質で修飾した第三世代リポソームの研究が盛んに行なわれている。

また、研究用試薬ではあるが、遺伝子治療のための遺伝子導入用リポソームが複数の試薬会社で市販されている。

鉄系のナノ粒子も医薬品に使用されている。デキストランで被覆された超常磁性酸化鉄（磁石）ナノ粒子が MRI 用肝臓造影剤として上市されている。超常磁性酸化鉄ナノ粒子は薬物担体や他の臓器のイメージング造影剤としての応用も検討されている。その他に、ナノクレイやシリカなどが製剤のための助剤（粉末、顆粒、ドライシロップ、錠剤等の附型剤）として利用されている。

水溶性フラーレン誘導体が国内において、変形膝関節症の症状改善薬として臨床試験に供されている。

単層カーボンナノチューブ (SWCNT) と抗 HER2 抗体の複合体が HER2 発現乳癌細胞を選択的に破壊する (SWCNT ががん細胞を焼き切る) こと確認された。

本調査で対象とするナノマテリアル外でも、ポリ乳酸微粒子、ポリアルギニン/コンドロイチン硫酸微粒子や、リポソーム製剤とは異なる理論に基づいた DDS 製剤である高分子ミセルも臨床試験に供されている。

医療分野では、シリカの血液凝固機能を使ったカテーテルへの応用研究事例がある。ヒドロキシアパタイト（三リン酸水酸化カルシウムや）リン酸三カルシウムのナノ粒子は歯科医療用および骨組織再生用材料として使われる。また、酸化アルミニウム（アルミナ）やリン酸カルシウム水和物も利用されている。これらの無機系ナノ粒子は生分解性ポリマーに組み込むか、生体適合材料基板上に堆積させて使用すると、骨が細胞の接着・増殖を促進することが確認されている。ポリ乳酸を電着した医療用ステントやバルーンカテーテルの開発も進展している。

昭和 40 年代からサブミクロン（ナノ）サイズのポリスチレンまたはポリアクリル酸系の高分子材料が、ラテックス凝集法による体外診断用医薬品（臨床検査用試薬）の担体利用されている。ラテックス凝集法とは、粒子上に固定化されたある種の抗体（抗原）と検体（血液や血漿など）中の抗原（抗体）が、抗原-抗体反応により結合し凝集し、時間とともに増大する凝集塊に近赤外光を照射して得られた単位時間当たりの吸光度変化から検体中の抗原（抗体）濃度を測定する手法。免疫学および血液学項目の測定手法として最もシェアがあり、低濃度域での検出に優れている。

## 2) 情報源 B 群からの用途情報

最近の、医薬品分野におけるナノマテリアル関連のトピックスは以下の通りである。

- ・フラーレンの活性ラジカル種の消去作用を医薬品や化粧品に応用する試みがなされている。フラーレンを超音波光熱力学療法に用いてがん組織を選択的に攻撃するシステムや、HIV 治療薬、C 型肝炎治療薬とする研究が行なわれている。
- ・量子ドットは、カドミウム以外の元素を対象としてイメージング診断用の蛍光色素や、薬剤のバイオアベイラビリティーを改善するマテリアルとしても研究が進んでいる。
- ・総合科学技術会議において「ナノ DDS」が府省連携プロジェクトとなったことから、核酸医薬、イメージングのための DDS（量子ドット）、再生医療用材料の研究が加速されると思われる。
- ・米国では水溶性フラーレンを、脳内抗酸化薬として臨床試験中である。

### 1.3.2 食品

|                         |   |  |
|-------------------------|---|--|
| 現在使用されている<br>主なナノマテリアル  | A | 銀ナノ粒子、鉄ナノ粒子、酸化チタン、シリカ、ナノクレイ、<br>リポソーム、白金ナノコロイド |
| 今後利用が期待される<br>主なナノマテリアル | B | デンドリマー、ミセル状化合物                                 |

#### 1) 情報源 A 群からの用途情報

食品の用途としては、シリカ、ナノクレイ、リポソーム及び白金ナノコロイドの使用事例が確認されている。シリカは食品用途として、ナノクレイは食品添加物として利用されている。

二酸化ケイ素（シリカ）のナノ粒子は、固化防止剤として調味料等に添加されている。食塩、だし、コンソメ、ふりかけ等への使用例がある。

ナノクレイは、モンモリナイトを主成分とする高純度品が食品添加物として利用されている。アルミノケイ酸は粒状または粉状で、加工食品において固化防止剤として一般的に使用されている。

リポソームの食品への利用はまだ少ないが、健康食品用途でラクトフェリンをリポソームに内包した美容食品が販売されている事例がある。ラクトフェリンを内包したリポソームについては、いわゆる健康食品としての利用事例が確認されている。

白金ナノコロイドは、国内メーカーが食品向けグレードを開発したことにより、健康食品（サプリメント）分野で商品数を増やしている。利用例としては、ミネラルウォーター、ヨーグルトなどがある。

粒径 30nm 程度のミセル内に生理活性成分を内包させ、体内吸収力を高めた製品が開発されている。ビタミン、コエンザイム Q10、イソフラボン、フラボノイド、植物抽出物、エッセンシャルオイル、保存剤、食品色素、その他の生物活性物質を内包させることが可能であり、スポーツ飲料のために調合されたビタミン E 含有ミセルの報告例がある。

二酸化チタン（アナターズ型）は一般的な食品着色料であり、菓子類、一部のチーズ、ソースなどに用いられている。

ビタミン、鉄、マグネシウムまたは亜鉛などのミネラル、プロバイオティクス、酸化防止剤、植物性ステロール、大豆などで、乳製品、シリアル、パン、飲料が強化されている。これらの成分は～数百 nm のナノ粒子またはナノカプセルとして添加されている。

#### 2) 情報源 B 群からの用途情報

米国では、ある種の水素化シリカ合成物（粒径：1-5nm）が、吸湿すると H-イオンを放出し、坑酸化効果を有する特性を生かして栄養補助剤として使用されている。また、脂肪質の舌触りと風味は維持したまま、栄養価として低脂肪化を実現したナノエマルジョンによるアイスクリームへの使用例や、ドイツでは加工プロセスの短縮、安価な成分原料、高度な色安定性のために開発された食品添加物（粒径約 30nm のミセル。ビタミン C、E および脂肪酸をカプセル化した）の報告例もある。

当該分野では、機能性・栄養成分の微細カプセル化技術の向上により、以下にあげる開発動向が今後も継続していくと考えられる。

- 1) 脂肪、炭水素またはカロリーを減らす、あるいはタンパク質、食物繊維、またはビタミンを増やすことにより、ソフトドリンク、アイスクリーム、チョコレートまたはチップスのような食品を「健康」食品として上市する。
- 2) より強い風味、色素、栄養添加物および製造速度を高め、成分と処理のコストを低減するための助剤の採用。
- 3) 個人の志向、アレルギーまたは味覚の好みに従って、色、風味、または栄養的特性を得ることができる食品の開発。

### 1.3.3 食品包装材

|                           |   |  |
|---------------------------|---|--|
| 現在使用されている<br>主なナノマテリアル    | A | ナノクレイ、銀ナノ粒子、シリカ、酸化チタン、ナノサイズ<br>ナイロン粒子、酸化亜鉛 |
|                           | B | アルミナ、                                      |
| 今後利用が期待される<br>主な「ナノマテリアル」 | A | 鉄ナノ粒子                                      |
|                           | B | 多層カーボンナノチューブ、カーボンブラック、デンプンナ<br>ノ粒子         |

#### 1) 情報源 A 群からの用途情報

容器包装分野におけるナノマテリアル利用の主要な目的は、ガスと湿気の出入りおよび紫外線暴露による品質劣化を低減するために、食品容器包装の遮蔽機能を改善することにより貯蔵寿命を長くすることである。

PET ボトルメーカー大手では、現在清涼飲料水用としてナノコンポジット多層ボトルを開発中である。ナノクレイを樹脂中に分散させた層（ナノクレイ含有率 3%程度）と PET 樹脂層とを交互に重ねあわせることにより、容器内部への酸素侵入の抑制、内容物からの炭酸ガス抜けの低減機能を付与する。供給側では、酒類、食用油、医薬品等の容器への拡大を考えている。

また、食品容器としては、抗菌効果を期待して銀＋無機微粒子を使ったプラスチック製食品容器の利用例が増加している。特に銀ナノ粒子処理した食品貯蔵バッグ、食品貯蔵容器、冷蔵庫、幼児用マグカップ、まな板、ティーポット、台所用品などは、多くのメーカーから市販されている。

リン酸三カルシウムのナノ粒子担体の表面に 1-2nm の銀ナノ粒子を均一に担持させ、プラスチックフィルムに混練した自己滅菌ポリマーは、通常の銀（イオン）を用いた場合に比して大腸菌などのバクテリアに対する滅菌効率が 1000 倍も高いことが報告されている。

また、天然食品添加物である樹液オイルや植物抽出物をシリカマイクロカプセルに封入し、内容物保護と防虫効果を両立させた製品の報告例もある。

#### 2) 情報源 B 群からの用途情報

食品包装では欧米を中心にナノクレイや鉄の微粒子を PET ボトルに利用して、内容物の保存安定性の向上に関する研究が進行しており、国内でも製品への利用が近々に始まると考えられる。

デュポン社では、ナノサイズの酸化チタンを含むコンポジット材料を開発し、透明容器包装中の紫外線による損傷を低減させた。本材料の使用により、食品のラップやビール、ソフトドリンク、ジュースのボトルの遮蔽機能を改善する。ナノマテリアル含有包装容器はまた、貯蔵寿命を延ばすために抗菌剤、抗酸化剤、酵素、風味物質および栄養薬品を放出するように設計することもできる。例えば、食品や飲料を劣化させる酸素や二酸化炭素を排出する能力を持ったカーボンナノチューブを使用した容器や、カーボンブラック混練フィルムで食品の傷みに応じて色を変えるフィルム材などの開発事例がある。

欧米ではファーストフードチェーンの食品包装容器の接着剤に粒径：50-150nm のデンプンナノスフィアを使用した事例がある。これは、接着剤としての使用時に水分が少量で澄み、乾燥のための時間とエネルギー消費が少ないための採用である。



### 1.3.4 化粧品

|                         |   |  |
|-------------------------|---|--|
| 現在使用されている<br>主なナノマテリアル  | A | 酸化チタン、酸化亜鉛、シリカ、銀＋無機微粒子、水溶性フラーレン誘導体、リポソーム、カーボンブラック、酸化鉄、酸化ジルコニウム、リン脂質ミセル、乳酸・グリコール酸共重合体 |
|                         | B | ナノクレイ、ポリスチレン、デンドリマー、アクリル微粒子、アルミナ   |
| 今後利用が期待される<br>主なナノマテリアル | B | 複数のナノマテリアルからなる、複合化材料（ナノマテリアル・コンポジット）   |

#### 1) 情報源 A 群からの用途情報

化粧品用途としては無機系ナノマテリアル、特に酸化チタンと酸化亜鉛がファンデーション、日焼け止めを中心に多くの使用事例がある。酸化チタンの場合、平均粒径 20～50nm のものが多く使用されている。形状は球状、紡錘上、板状など様々である。化粧品用のナノマテリアルは全てが表面処理されており、無処理での商品化は無い。表面処理としては、どのナノ素材であっても原料の段階でシリコーン、水酸化アルミ、ステアリン酸、シリカ、アルミナ、界面活性剤などがコーティングされている。

その他の無機系ナノマテリアルでは、シリカ、酸化鉄、酸化ジルコニウム、カーボンブラックなどが上げられる。また、化粧品成分としてナノサイズのリポソームが利用された事例も確認されている。マスカラ、アイライン、アイブロウ、アイシャドーには黒色成分として磁性ナノ粒子が含まれていることがある。

フラーレンの活性ラジカル種の消去作用を化粧品に応用した製品が上市されている。供給元のホームページでは300種類以上の化粧品に採用されていると記載されている（他社での採用を含む）。

リン脂質を分子内に持つ高分子を用いて平均粒径～50nm のナノ粒子を形成し、吸保湿性、皮膚に対するバリア機能および刺激物質からの皮膚保護効果等の機能を有する添加剤が開発されている。また、ダメージ毛髪を健康毛髪とほぼ同等の表面状態にまで修復する機能も確認され、シャンプー、コンディショナーに使用されている。

また、乳酸・グリコール酸共重合体によりビタミン誘導体を内包するナノ粒子製造技術が開発され、薬用クリームや薬用ローションなどに採用されている。

化粧品用途に使用される無機系ナノマテリアルは、原料製造段階ではナノサイズであると考えられるが、原料の保管段階あるいは製品中では粒子同士が凝集し、概ね 100nm を超える大きさで存在していると考えられる。（日本化粧品工業連合会）

#### 2) 情報源 B 群からの用途情報

その他、ナノクレイ、ポリスチレン、デンドリマー、アクリル微粒子およびアルミナなどが、ファンデーションやクリームなどの助剤として使用されている。

化粧品成分としてのナノマテリアル採用が一段落し、各化粧品会社ではナノマテリアル製造技術を応用した複合化（ナノマテリアル・コンポジット）に研究開発がシフトして行くと考えられる。製品での分散安定性や使用感を向上させて、他社品との差別化を図ろうとするものである。

### 1.3.5 繊維製品

|                         |   |                              |
|-------------------------|---|------------------------------|
| 現在使用されている<br>主なナノマテリアル  | A | 酸化チタン、銀＋無機微粒子                |
|                         | B | 酸化亜鉛、シリカ、カーボンブラック            |
| 今後利用が期待される<br>主なナノマテリアル | B | カーボンナノチューブ、カーボンナノファイバー、ナノクレイ |

#### 1) 情報源 A 群からの用途情報

1.3.2 項で述べた食品分野と同様に、繊維製品分野ではナノテクノロジーの応用とナノマテリアルの使用事例との区別が付けがたい。繊維製品分野でのナノテクノロジーの形態として以下にあげる 3 つの形態がある。本項ではナノ加工テキスタイルについて報告する。

- 1) 繊維径がナノオーダーである「ナノファーバー」
- 2) 繊維構造をナノオーダーで制御する「ナノ構造制御ファイバー」
- 3) コーティング層や繊維樹脂への添加微粒子がナノレベルである「ナノ加工テキスタイル」

ナノ加工テキスタイルに期待される機能は、撥水性、撥油性、帯電防止、花粉・埃付着防止などがある。近年は夫婦共働きや防犯意識の高まりから、洗濯した衣料を部屋干しする家庭が増えていることから、吸水速乾性、抗菌・消臭効果を求める要望が強い。また、洗濯乾燥機の普及に伴い形状安定性も求められている。

繊維製品におけるナノマテリアル利用は、酸化チタン、酸化亜鉛、銀＋無機微粒子、シリカ、カーボンブラックの使用事例がある。アクリル樹脂繊維に銀担持ゼオライト微粒子を保持させた抗菌繊維、酸化チタンと銀ナノ粒子を合成繊維に練りこんで編んだ消臭靴用インナーなど多数の製品が上市されている。新型インフルエンザ流行の兆しに合わせて、銀ナノ粒子や酸化チタンを固定化した不織布製の抗菌マスク等の衛生用品が売り上げを伸ばしたことは記憶に新しい。

#### 2) 情報源 B 群からの用途情報

繊維表面にナノオーダー制御されたバインダー被覆を形成させることにより消臭成分を繊維表面に接着させ、織編物の風合いの変化を最小限にとどめ、繊維に消臭性と耐久性を与えた製品や、可視光線や紫外線を高効率に遮蔽する無機粒子を繊維に均一に添加し、防透け性・UV カット性を付与した製品、熱伝導性の高い無機粒子を繊維に均一に添加し、屈折率がナイロンに近く、かつ接触冷感性、透明性を付与した製品などの開発事例が報告されている。

今後の利用が期待されるナノマテリアルとして、カーボンナノチューブ、カーボンナノファイバーが注目されている。現状では繊維への分散技術に課題があり利用は難しいが、分散・混連に対する技術開発が進められている。また、ナノクレイも繊維の耐熱性向上に向けて用途開発が進むものと考えられる。

### 1.3.6 家庭用品、生活雑貨およびスポーツ用品

|                         |   |  |
|-------------------------|---|--|
| 現在使用されている<br>主なナノマテリアル  | A | 銀＋無機微粒子、酸化チタン、酸化亜鉛、銅（副成分）、<br>担体：ケイ酸塩、シリカ、ガラス、ヒドロキシアパタイト、<br>酸化ジルコニウム<br>フラーレン、銀＋無機微粒子 |
|                         | B | カーボンナノチューブ   |
| 今後利用が期待される<br>主なナノマテリアル | B | 多機能性を求めて、他のナノマテリアルとの複合化（ハイブリッド化）が進むと考えられる。   |

#### 1) 情報源 A 群からの用途情報

家庭用品および生活雑貨用途としては、抗菌効果を目的として銀＋無機微粒子と酸化チタンの使用事例が多数確認されている。キッチン製品では、銀等の無機抗菌剤、銀系・亜鉛系混合物および酸化チタンを用いた光触媒抗菌剤などの例がある。

上記の抗菌作用を示すナノマテリアルは、その加工性の高さからプラスチック製品への用途展開を主としていた。耐熱性に優れ各種樹脂への練りこみ加工が可能であり効果の持続性が長い、安全性が高いなどの特徴を有している。最近ではガラスの網目構造から銀イオンを徐放して抗菌効果の持続性を高めたり、有機系および無機・金属系の素材を加工することで用途展開の拡大を図っている。応用事例としては、タイル（外装、浴室）、建材、塗料、空気清浄機などが確認できた。

プラスチック・金属・セラミック製品の抗菌効果の評価は、JIS Z 2801（抗菌加工製品－抗菌性試験方法・抗菌効果）で規格が定められている。抗菌製品技術協会が認定する SIAA マークの登録リストには、下記に上げる製品群を例として 1900 を超える製品が登録されている。

繊維：靴下、肌着、下着、タオル、付近、白衣、寝具、カーテン、カーペット  
 家電：洗濯機、掃除機、冷蔵庫、食器乾燥機、電気ジャーポット、空気清浄機、炊飯器、電話機、シェーバー、  
 建材：床材、壁紙、タイル、アルミ建材、塗装剤、  
 住宅設備機器：電気洗浄便座、浄水器、  
 キッチン用品：スポンジ、包丁、まな板、ゴミかご、弁当箱、  
 バス・トイレ用品：バスマット、ボトル（シャンプー等）、トイレブラシ/ケース  
 生活用品：歯ブラシ、かみそり、マスク、抗菌スプレー、  
 文具：ボールペン、鉛筆、シャープペン、消しゴム  
 玩具：ぬいぐるみ  
 自動車：ステアリング、シフトノブ、空気清浄機、  
 砂場用抗菌砂、キャッシュカード、棺、エスカレーターベルト

スポーツ用品用途としては、フラーレン及び銀＋無機微粒子の事例が確認されている。フラーレンの利用は、スポーツ機材やメンテナンス用品に使用されている。用途展開例として、初の採用例として有名なボウリングボールをはじめ、バドミントン・テニス等のラケット・ガット、ゴルフ用品（クラブ・ボール）、スノーボード等の素材にフラーレンが利用されている。また、スキー板・スノーボード塗布用のワックスにも使用されている。

スポーツ器材への採用が先行した理由として、器材の衝撃性が向上することでシャフトの肉厚を減らすことが可能となりクラブやラケット本体を軽量化できることなどによる。フラーレンの持つ衝撃吸収能により衝撃を電気に変換することでエネルギーロスを少なくする特性を利用して、遠くへまっすぐ飛ぶ、力強く打ち返すなど競技者の実感を向上させる要素も貢献している。

## 2) 情報源 B 群からの用途情報

カーボンナノチューブが、アクセサリ類や室内装飾品に使用された事例がある。いずれも着色したアクリル系またはポリカーボネート系樹脂に極微量のカーボンナノチューブを混入したもので、機能性よりも見栄えによる基材採用と考えられる。

当該分野製品については、今後も製品数は増加するものと考えられるが、新規なナノマテリアルの（単独）採用事例はほとんど無かった。既存の機能性材料とナノマテリアルの組合せによる、ハイブリッド化・多機能性材料の開発が報告されている。

### 1.3.7 家電および電気電子製品

|                         |   |  |
|-------------------------|---|--|
| 現在使用されている<br>主なナノマテリアル  | A | 家電：酸化チタン、多層カーボンナノチューブ、銀＋無機微粒子<br>電気・電子製品：フラーレン、多層カーボンナノチューブ、銀ナノ粒子、鉄ナノ粒子、アルミナ、酸化セリウム、シリカ、ニッケルナノ粒子、酸化チタン、銀＋無機微粒子、量子ドット |
|                         | B | ポリスチレン、ナノクレイ、カーボンナノファイバー、アクリル微粒子、カーボンブラック、   |
| 今後利用が期待される<br>主なナノマテリアル | A | 単層カーボンナノチューブ、酸化亜鉛、白金ナノコロイド   |
|                         | B | デンドリマー、  |

#### 1) 情報源 A 群からの用途情報

家電・電気電子製品におけるナノマテリアル利用は、電子部品内部への利用事例が多く、フラーレン、多層カーボンナノチューブ、銀ナノ粒子、鉄ナノ粒子、アルミナ、酸化セリウム、シリカ、ニッケルナノ粒子、酸化チタン、銀＋無機微粒子が本調査では確認された。また、家電領域では、フィルターを中心にナノマテリアルが利用されており、酸化チタン、カーボンナノチューブ、銀＋無機微量子などが確認された。

冷蔵庫内のフィルターにナノサイズの酸化チタン、カーボンナノチューブを担持させ、脱臭機能や浮遊菌を捕集分解させる方法が製品化されている。酸化チタンでは臭いや浮遊菌の捕集・分解、カーボンナノチューブでは臭い分子の捕集を期待している。フィルター等の抗菌製品の性能については、1.3.6 項に記載した各種試験により確認されている。冷蔵庫以外の多くの家電製品でナノの利用が拡大しており、掃除機や空気清浄機への展開例がある。最近では、抗菌・防汚効果を期待して、携帯電話の外装パネルやパソコン筐体に採用された事例がある。

2006 年に文部科学省および経済産業省の研究プロジェクトの成果を背景に量子ドットレーザーを開発・製造するベンチャーが設立され、2008 年下期からレーザー発生装置のサンプル出荷を開始している。

エネルギー分野への応用では、炭素系のナノマテリアルであるフラーレン、カーボンナノチューブが有機太陽電池やリチウム二次電池添加剤として検討されている。

#### 2) 情報源 B 群からの用途情報

ポリスチレン、ナノクレイ、カーボンナノファイバー、アクリル微粒子、カーボンブラックなども電子部品の内部基材として使用されている。また、デンドリマーを防曇剤としたり、機能性色素成分に応用したりする報告例がある。

当該分野においても、既存の機能性材料とナノマテリアルの組合せによるハイブリッド化・多機能化が、小型化・軽量化との両立を目指して検討されている。

### 1.3.8 塗料およびインク

|                         |   |   |
|-------------------------|---|---|
| 現在使用されている<br>主なナノマテリアル  | A | 多層カーボンナノチューブ、銀+無機微粒子、カーボンブラック、酸化チタン、酸化亜鉛、シリカ、ナノクレイ、ポリスチレン、顔料微粒子、アクリル微粒子 |
| 今後利用が期待される<br>主なナノマテリアル | A | アルミナ、ニッケルナノ粒子   |
|                         | B | カーボンナノファイバー   |

#### 1) 情報源 A 群からの用途情報

塗料・インク用途としては、建築塗料、自動車用塗料、インクジェットインクに、カーボンブラック、ナノクレイ、カーボンナノチューブ、酸化チタン等が使用されている事例が確認されている。塗料およびインクには、物性面・機能面での性能向上を期待して様々なナノマテリアルが利用されている。

- 1) 色材（カーボンブラック、顔料微粒子など）
- 2) 塗料やインクの基本的機能向上（ナノクレイ、シリカなど）
- 3) 導電性（カーボンナノチューブなど）
- 4) 光触媒機能の付与（酸化チタン、酸化亜鉛など）

また、トナー表面の改質剤（助剤）としてナノサイズのシリカ微粒子（粒子径：8～40nm）を添加することでトナー粒子の凝集を防止するといった使用例が見られた。

#### <光触媒機能塗料>

光触媒機能としての酸化チタンは、強い分解力や親水性を有することにより、大気浄化、水浄化、脱臭、抗菌、防汚などの作用を発揮する優れた機能性材料として市場が拡大している。特に、生活用品、道路資材、建築用の内外装材などで商品化が進められており、今後、さらに応用製品への展開が広がると考えられる。最近では、可視光で機能する光触媒が開発され、今後は室内での利用、例えば壁紙、カーペット、カーテン、ブラインドといった用途への拡大が見込まれる。

光触媒に用いられる酸化チタンは、アナターゼ型の白色微粒子粉末であるが、通常、コーティング液あるいは所要の製品にコーティングされた状態で市販されることが多い。今回の調査で確認した応用事例は以下の通りである。

- 1) 空調・浄水関連製品（エアコン、空気清浄機、水質浄化用機器や水質浄化用薬剤）
- 2) 道路・自動車用資材・機器（セルフクリーニング機能を持った透光型遮音壁、光触媒超親水化処理を行い、視界不良を解消した防曇性道路反射鏡、再帰反射レンズの表面に光触媒超親水化処理を施した自浄性視線誘導標。その他、光触媒を用いたフィルムやワックス、コーティング剤による防曇ドアミラーなどが自動車向けに商品化されている。屋外用の種々の照明器具は、トンネル等の防汚効果に有効と期待される）
- 3) 内装材・外装材（水回りの内装タイルや酸化チタンコーティングしたブラインドな

ど。酸化チタンコーティングブラインドは、防汚・抗菌・消臭効果を持つ多機能製品として、今後の市場拡大が見込まれる)

- 4) 電化製品・生活用品（光灯などの照明用カバーなど。また、生活用品としては抗菌雑などがある。その他にも、抗菌カプセル、フェイスマスク、消臭パッド、抗菌ダスター、抗菌マスクなどが商品化されている)
- 5) 住宅設備機器（光触媒製品を応用した衛生陶器、洗面化粧台などの住宅設備機器)

光触媒によるセルフクリーニング，空気浄化，水質浄化，抗菌，および防かびの各性能（および擦準光源）について，その性能評価法が日本工業規格（JIS）あるいは国際標準化機構（ISO）によって、2008年に国際規格化された。

## 2) 情報源 B 群からの用途情報

カーボンナノファイバーを揮発性の分散媒に分散し、導電性インクとする研究事例が報告されている。基材となる高分子材料の屈曲性や透明性を損なうことなく自由に曲げることのできるプリント基板を開発しようとするものである。

### 1.3.9 その他

その他の用途として、印刷用紙や家庭用インクジェット紙のコーティング剤として、シリカ、デンドリマー等が使用されている。

印刷用紙には、炭酸カルシウムとクレイ系の材料が用いられ、家庭用インクジェット紙（ラベル用紙など）にはインク吸収機能が求められることから、平均粒径：100nm以下のシリカが使用される。また、光沢紙の表面処理の助剤としてポリマー微粒子が使用されている。

自動車関連製品として、ゴムタイヤのフィラー（充填材）として、カーボンブラックがゴムに混練されて使用されている。シリカや炭素系のナノ材料による補強により、低転がりタイヤの開発が進んでいる。繊維強化プラスチック（FRP）にナノクレイを分散させることで、高強度・高弾性率を維持しつつボディー全体の軽量化を図る研究も進められている。排気ガスの浄化触媒にも貴金属ナノ材料が使用されている。主に用いられる白金、パラジウムおよびロジウムのうち、パラジウムをナノサイズ（1～3nm）に制御した新規触媒により、高効率の排気ガス浄化性能と高耐久性を実現している。また、ポリマーナノコンポジット（カーボンナノチューブ、ナノクレイ）は自動車のエンジン周り、外装、内装に使われている。いずれも車体の軽量化や燃費向上による化石燃料の消費量節約や温室効果ガスの排出低減のための技術革新である。

また、フラーレンがカーエアコン用オイルの潤滑剤として、酸化セリウムがエンジンオイルの添加剤として使用されている事例があった。



## 1.4 第1章まとめ

ナノマテリアルを製造または使用する各企業へのヒアリング調査を中心に、文献およびインターネット検索による結果を参考として、国内におけるナノマテリアルの使用実態調査を実施し、結果をナノマテリアル物質別および使用用途別にまとめた。

製造量の上位を占めるのは、カーボンブラック、二酸化ケイ素（シリカ）、ニッケルナノ粒子、酸化チタン（合計）であった。

製造量上位のナノマテリアルを中心に製造量の減産が確認され、2008年10月の米国における株価暴落や年末にかけての急激な円高による工業生産の停滞が、先端技術分野にも影響していることが明らかとなった。

製品へのナノマテリアルの実装化については、品質向上や技術革新を通して従来品との置換えを中心に着実に進行していると考えられた。今回の調査期間中、国家プロジェクトの成果を背景にした量子ドットレーザー発生装置が上市されるなど、医薬・医療分野、IT・エレクトロニクス分野を中心に新規なナノマテリアル（ナノテクノロジー）製品の開発が活発であった。



## 第2章 ナノマテリアルの安全性等に関する文献調査

前年度、前々年度に引き続き、ナノマテリアルの安全性等に関する文献調査を実施し、抽出した 77 報について内容解析を行なった。被検試料として酸化チタン、多層カーボンナノチューブ、鉄ナノ粒子およびシリカ微粒子の採用が多く、報告内容については in vivo の試験結果報告例が前年度からの傾向を維持して増加していることが明らかとなった。また、生体に対する毒性情報に加えて、種々の形態観察結果や ADME 等の情報を提示する報告例が増加しており、ナノマテリアルの安全性に関する研究が環境・衛生・安全 (EHS) 研究推進にシフトしつつあることを強く示唆する結果となった。

### 2.1 調査の目的、範囲、対象および方法

ナノマテリアルの安全性および有害性等に関する原著文献 (文献レビュー等は除く) を、データベース検索により調査した。なお業務の継続性を考慮して、昨年度実施された当該調査の手法を踏襲した方法を採用した。

文献は、商用データベース JDream II の JSTPlus 及び JMEDPlus ファイル、商用データベース STN の TOXICENTER 及び MedLine を用いて検索した。検索対象は、昨年度の調査以降 2008 年 11 月から 2009 年 10 月末日までに、各データベースに情報が収載された論文とした。

検索式は、JDream II、STN の TOXICENTER、MedLine について、キーワード概念に相当する各データベースの辞書に登録されているキーワードを使用した。それぞれのデータベースで使用したナノマテリアルに関するキーワード (L1)、毒性試験に関するキーワード (L2)、ADME に関するキーワード (L3) の検索式について、表 2.1 にまとめた。検索式は、「(L1 and L2) or (L1 and L3)」として、設定したキーワードが抄録に含まれる原著文献を検索した。

データベース毎の重複を排除し、JSTPlus : 1761 件、JMEDPlus : 133 件および STN : 3392 件の結果が得られた。得られた文献の抄録を解析し、本調査において重要と判断した論文 77 報を抽出した。

表 2.1 検索データベース別キーワード検索式

| データベース              | キーワード種 | 検索式   |
|---------------------|--------|---|
| JDream II           | L1     | ナノマテリアル+ナノ粒子+ナノ材料+超微粒子+ナノ複合材料+ナノ構造+量子ドット+フラーレン+ナノチューブ+カーボンブラック+デンドリマ+ナノクレイ+(銀+シルバー+酸化チタン+二酸化チタン+2 酸化チタン+酸化アルミニウム+酸化セリウム+酸化亜鉛+二酸化けい素+ポリスチレン)*(ナノ+微粒子+"nm")   |
|                     | L2     | 毒性評価+毒性+リスク+安全評価+健康被害+ハザード+安全性+発癌物質+変異誘発+変異誘発物質+最大無作用量+最小影響量+活性酸素+酸化ストレス+異物反応+異物肉芽+マクロファージ+炎症+体内負荷量+生体内蓄積+残留性   |
|                     | L3     | (ADME+生体内分布+代謝+排泄+投与経路+吸入+気管+経口投与+経皮投与+皮下投与+皮膚+心臓+血管+神経系+肺+生殖+沈着+生体内蓄積+残留性)#(DDS/TI+遺伝子デリバリ/TI+ドラッグデリバリ/TI)   |
| STN<br>(TOXICENTER) | L1     | nanomaterial OR Nanostructures+NT/CT OR Fullerenes OR Carbon (1W) tube OR carbon black OR dendrimer OR nanoclay OR (Silver OR 7440-22-4 OR Ag OR iron OR Fe OR 7439-89-6 OR titanium dioxide OR TiO2 OR 13463-67-7 OR 7440-32-6 OR Al2O3 OR aluminium oxide OR 11092-32-3 OR 1344-28-1 OR Ce2O3 OR CeO2 OR cerium oxide OR 1306-38-3 OR ZnO OR zinc oxide OR 1314-13-2 OR SiO2 OR silicon dioxide OR 7631-86-9 OR polystyrene) AND (nm OR nano OR nanosize OR nano size OR nanoscale) |
|                     | L2     | toxicity tests+NT/CT OR Toxicology OR toxicity OR toxic OR adverse event OR adverse effect OR risk+NT/CT OR assessment OR Hazard OR safety OR carcinogen##### OR mutagens OR DNA damage OR cytotoxicity OR Reactive Oxygen Species OR oxidative stress OR Macrophage OR inflammation OR granulocyte OR Body Burden OR bioaccumulat### OR accumulat###   |
|                     | L3     | (pharmacokinetics OR Drug Administration Routes+NT/CT OR Inhalation Exposure OR intratracheal OR aspiration OR oral OR gavage OR Nutritional Support+NT/CT OR Cutaneous Administration/MeHS OR skin OR cardiovascular OR nervous OR neurological OR lung OR pulmonary OR reproductive OR deposition OR permeation OR bioaccumulat### OR accumulat###) NOT (Gene Delivery/TI OR drug delivery/TI OR DDS/TI)  |

表 2.1 検索データベース別キーワード検索式 (続き)

| データベース           | キーワード種 | 検索式  |
|------------------|--------|--|
| STN<br>(MedLine) | L1     | nanomaterial OR Nanocomposites OR Nanostructures+NT/CT OR quantum dot OR Fullerenes OR nanotubes OR Carbon (1W) tube OR carbon black OR dendrimer OR nanoclay OR (Silver OR 7440-22-4/RN OR Ag OR iron OR Fe OR 7439-89-6/RN OR titanium dioxide OR TiO2 OR 13463-67-7/RN OR 7440-32-6/RN OR Al2O3 OR aluminium oxide OR 11092-32-3/RN OR 1344-28-1/RN OR Ce2O3 OR CeO2 OR cerium oxide OR 1306-38-3/RN OR ZnO OR zinc oxide OR 1314-13-2/RN OR SiO2 OR silicon dioxide OR 7631-86-9/RN OR polystyrene) AND (nm OR nano OR nanosize OR nano size OR nanoscale) |
|                  | L2     | Toxicology OR toxicity OR toxic OR adverse event OR adverse (1W) effect OR risk OR assessment OR Hazard OR safety OR carcinogenicity OR mutagenicity OR genotoxicity OR cytotoxicity OR Reactive Oxygen Species OR Macrophage OR inflammation OR granulocyte Polymorphonuclear leukocyte OR Body Burden OR bioaccumulat#### OR accumulat####   |
|                  | L3     | (ADME OR pharmacokinetics OR Inhalation OR intratracheal OR aspiration OR oral OR gavage OR drug delivery system (L) intragastric/AB OR dermal OR subcutaneous OR cutaneous OR skin OR cardiovascular OR nervous OR neurological OR lung OR pulmonary OR reproductive OR bioaccumulat#### OR accumulat####) NOT (Gene Delivery/TI OR drug delivery/TI OR DDS/TI)   |

## 2.2 文献解析結果

ナノマテリアルの安全性を議論するに当たって、試験に供された試料の由来、サイズ、グレードおよびその調製方法に関する情報は重要なファクターである。また、各文献に記載されている種々の試験がいずれの **endpoint** に該当するかを明確にすることも安全性評価の精度および継続性を確保する上で重要である。

以上の観点から、前項記載の方法で抽出した 77 報の文献について解析した。解析結果の整理に当たって、試験目的、実験方法、対象 **endpoint**、被検試料、**in vitro** (条件、細胞種)、**in vivo** (条件、投与経路) および結果を大項目とした。

また、対象となるナノマテリアルごとに結果をまとめ、その中で報告内容に即して「**in vitro**」から「**in vivo**」となるよう配列した。

各文献内容の詳細については、「2.4 文献書誌情報」から原典を参照されたい。

解析結果報告に使用した略号・略記を表 2.2 にまとめた。

表 2.2 略号・略記一覧

| 略号          | 正式名称   | 日本語名称                    |
|-------------|--|--------------------------|
| ABB         | Air-blood barrier                              | 空気血液関門                   |
| ACP         | Acid phosphatase                               | 酸性フォスファターゼ               |
| ALT         | Alanine aminotransferase                       | アラニンアミノ基転移酵素             |
| ANA         | anti-Nuclear antibodies                        | 抗核抗体                     |
| ANCA        | anti-Neutrophil cytoplasmic antibody           | 抗好中球細胞質抗体                |
| AO/EO assay | Acridine orange/ ethidium bromide assay        | アクリジンオレンジ/エチジウムブロマイドアッセイ |
| APS         | Aerodynamic particle sizer                     | エアロダイナミック・パーティクル・サイザー    |
| AST         | Aspartate aminotransferase                     | アスパラギン酸アミノ基転移酵素          |
| BAL         | Bronchoalveolar lavage                         | 気管支肺胞洗浄                  |
| BALF        | Bronchoalveolar lavage fluid                   | 気管支肺胞洗浄液                 |
| BEGM        | Bronchial epithelium growth media              | 気管支上皮細胞用増殖培地             |
| BET         | Brunauer, Emmett and Teller                    | 吸着等温式                    |
| BUN         | Blood urea nitrogen                            | 尿素窒素                     |
| C-ANCA      | Cytoplasmic anti-neutrophil antibody           | 抗好中球細胞質抗体                |
| CBMN assay  | Cytokinesis blocked micronucleus assay         | 細胞質分裂阻害小核アッセイ            |
| CFU         | Colony Forming unit                            | コロニー形成細胞                 |
| CFU-Eo      | Colony Forming unit-eosinophil                 | 好酸球系前駆細胞                 |
| CFU-G       | Colony-forming unit granulocyte                | 顆粒球系前駆細胞                 |
| CFU-GM      | Colony forming unit-granulocyte, macrophage    | 顆粒球・マクロファージ系前駆細胞         |
| CFU-M       | Colony-forming unit macrophage                 | マクロファージ系前駆細胞             |
| cNOS        | Constitutive nitric oxide synthase             | 構成型一酸化窒素合成酵素             |
| Cryo-TEM    | Cryo-Transmission Electron Microscopy          | クライオ透過型電子顕微鏡             |
| CVD         | Chemical vaporization deposition               | 化学気相蒸着                   |
| DEP         | Diesel exhaust particle                        | ディーゼル排気粒子                |
| DLS         | Dynamic light scattering                       | 動的な光散乱                   |
| DSC         | Differential scanning calorimetry              | 示差走査熱量測定                 |
| EC50        | Half maximal (50%) effective concentration     | 遊泳阻害半数影響濃度               |
| ED          | Embryonic day                                  | 懐胎                       |
| EDS         | Energy dispersive X-ray spectrometer           | エネルギー分散形 X 線分光器          |
| EDX         | Energy-dispersive X-ray spectroscopy           | エネルギー分散型 X 線分析           |
| EELS        | Electron energy-loss spectroscopy              | 電子エネルギー損失分光法             |
| ESCA        | Electron Spectroscopy for Chemical Analysis    | X 線光電子分析装置               |
| ESR         | Electron Spin Resonance                        | 電子スピン共鳴                  |
| ETAAS       | Electro thermal atomic absorption spectroscopy | 電熱原子吸光分光法                |
| Ex/Em       | Excitation/emission wavelengths                | 励起/蛍光波長                  |
| FE-SEM      | Field emission scanning electron microscopy    | 電界放射型走査電子顕微鏡             |
| FIB system  | Focused ion beam system                        | 集束イオンビーム装置               |
| FPG         | Formamidopyrimidine-DNA glycosylase            | ホルムアミドピリミジン DNA グリコシラーゼ  |

表 2.2 略号・略記一覧 (続き)

| 略号        | 正式名称   | 日本語名称               |
|-----------|--|---------------------|
| FSP       | Flame spray pyrolysis                                    | 噴霧火炎法               |
| FTIR      | Fourier Transform Infrared spectroscopy                  | フーリエ変換型赤外分光         |
| GFAAS     | Electro thermal atomic absorption spectroscopy           | 黒鉛炉原子吸光法            |
| GO        | Gene Ontology  | 遺伝子オントロジー           |
| GSD       | Geometric standard deviation                             | 幾何標準偏差              |
| GST       | Glutathione S-transferase                                | グルタチオン S-トランスフェラーゼ  |
| HiPco     | the high pressure CO disproportionation process          | HiPco 法             |
| HO-1      | Heme oxygenase-1   | ヘムオキシゲナーゼ-1         |
| HRSEM     | High Resolution Scanning Electron Microscope             | 高分解能走査電子顕微鏡         |
| HRTEM     | High-resolution transmission electron microscopy         | 高分解能透過電子顕微鏡         |
| HSP70     | Heat shock protein 70                                    | 熱ショックタンパク質 70       |
| HUVEC     | Human Umbilical Vein Endothelial Cells                   | ヒト臍帯静脈内皮細胞          |
| ICP-AES   | Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry  | 誘導結合プラズマ発光分光        |
| ICP-MS    | Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer             | 誘導結合プラズマ質量分析装置      |
| ICP-OES   | Inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy | 誘導結合プラズマ発光分光        |
| JNK       | Jun N-terminal kinase                                    | Jun N 末端キナーゼ        |
| LAL       | the Limulus ameocyte lysate                              | カブトガニ血球抽出液          |
| LDH       | Lactate dehydrogenase value                              | 乳酸脱水素酵素値            |
| LGS       | Leaky gut Syndrome                                       | リーキーガットシンドローム       |
| LSM       | Laser Scanning Microscopy                                | 走査型レーザー顕微鏡          |
| MI        | Mitotic index  | 分裂指数                |
| MMAD      | Mass median aerodynamic diameter                         | 空気動学的粒径             |
| MN-PCE    | Micronucleated polychromatic erythrocyte                 | 小核を有する多染性赤血球        |
| MPO       | Myeloperoxidase  | ミエロペルオキシダーゼ         |
| mTOR      | Mammalian target of rapamycin                            | 哺乳類のラパマイシン標的タンパク質   |
| NOAEL     | No Observed Adverse Effect Level                         | 無有害性影響量             |
| Nrf-2     | NF-E2-related factor 2                                   | NF-E2 関連因子 2        |
| NRU assay | Neutral red uptake assay                                 | ニュートラルレッドアッセイ       |
| PALS      | Phase analysis light scattering                          | PALS 分析(PALS 法)     |
| PBMC      | Peripheral Blood Mononuclear Cell                        | ヒト末梢血単核細胞           |
| PCE       | Polychromatic erythrocyte                                | 多染性赤血球              |
| PCS       | Photon correlation spectroscopy                          | 光子相関分光法             |
| PDI       | Polydispersity index                                     | 多分散度                |
| PMA       | Phorbol myristate acetate                                | ホルボルミリスタートアセテート     |
| PMNs      | Polymorphonuclear cell                                   | 多核白血球               |
| poly-APS  | polymeric Alkylpyridinium salts                          | ポリマー性 3-アルキルピリジニウム塩 |
| RES       | Reticuloendothelial system                               | 細網内皮系               |
| ROS       | reactive oxygen species                                  | 活性酸素種               |
| RT-PCR    | Reverse transcription-polymerase chain reaction          | 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応       |
| sc-CO2    | Supercritical CO2  | 超臨界二酸化炭素            |



表 2.2 略号・略記一覧（続き）

| 略号            | 正式名称                                       | 日本語名称              |
|---------------|--|--------------------|
| SEM           | Scanning electron microscopy               | 走査型電子顕微鏡           |
| SFRD          | Supercritical<br>fluid reactive deposition | 超臨界流体反応性蒸着         |
| siRNA         | small interfering RNA                      | 低分子干渉 RNA          |
| SPION         | Super Paramagnetic Iron-Oxide              | 超常磁性酸化鉄ナノ粒子        |
| SPME          | Solid Phase Micro Extraction               | 固相マイクロ抽出           |
| STEM          | Scanning transmission electron microscopy  | 走査透過電子顕微鏡          |
| TBARS         | Thiobarbituric Acid Reactive Substances    | チオバルビツール酸反応物質      |
| TEER<br>(TER) | Transepithelial electrical resistance      | 膜抵抗値               |
| TEM           | Transmission Electron Microscopy           | 透過型電子顕微鏡           |
| TGA           | Thermogravimetric analysis                 | 熱重量測定              |
| VSM           | Vibrating Sample Magnetometer              | 試料振動形磁力計           |
| XDC           | X-ray Disc Centrifugation                  | ディスク高速遠心沈降法(X線透過型) |
| XRD           | X-ray diffraction                          | X線回折               |

### 2.2.1 フラーレン

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 47  |   |
| 書誌情報        | S. Kato et al., Basic Clin. Pharm. Toxicol., 104(6), 483, 2009.   |   |
| 試験目的        | 細胞毒性評価、皮膚毒性評価、遺伝毒性評価  |   |
| 実験方法        | 復帰突然変異試験、光細胞毒性試験、皮膚生検による毒性評価。復帰突然変異試験：ネズミチフス菌、大腸菌を使用。LF-SQ 濃度：0～5000µg/plate の 6 濃度。S9 mix 存在下および非存在下で 48hrs 培養後、生育状態を観察してコロニー計数。光細胞毒性試験：マウス線維芽細胞を用いた。LF-SQ の濃度は 0～1000µg/mL の 13 濃度。UV 照射時間は 50 分。NR の細胞内取り込みを指標に細胞生存率を算出し、IC <sub>50</sub> から細胞傷害を計測。UV 照射時と未照射時の PIF (photo-irradiation factor) を算出し、光毒性の有無を判定した。皮膚生検：白人女性 3 人から皮膚を採取。Bronaugh's diffusion chamber を用いて 3hrs 培養後、LF-SQ を 24hrs 暴露。LF-SQ 濃度：2.23、22.3、223 ppm の 3 濃度 x 各 17.7µl 投与。表皮と真皮に分別し、HPLC を行った。 |   |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性、皮膚刺激性、生殖細胞変異原性  |   |
| 被検試料        | 物質名   | 1. フラーレン (LF-SQ)<br>2. フラーレン (Buckmister fullerene : 皮膚生検の HPLC コントロール)   |
|             | 詳細  | 1. Vitamin C60 BioResearch 社、highly purified and organic solvent-free fullerenes を、下記の方法で調製。<br>2. Sigma-Aldrich 社の Buckmister fullerene、純度：99.5% |
|             | 調製方法  | 1. オリーブオイル由来のスクワランに懸濁し、C <sub>60</sub> を 220-500 ppm 含む Lipo Fullerene (LF-SQ) とした。10 分超音波処理を行い、0.1µm 孔のフィルターを過後、実験方法記載の投与濃度に調製した。                |
|             | 暴露前観察方法   | HPLC  |
| In vitro    | 条件等   | 1. Salmonella typhimurium (strains TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537)   |
|             |   | 2. Escherichia coli (WP2uvrA (pKM101))  |
|             |   | 3. mouse fibroblast cell (Balb/3T3)   |
|             |   | 4. three Caucasoid women  |
| 細胞種         | 1. ネズミチフス菌、histidine-demanding strains  |   |
|             | 2. 大腸菌、tryptophan-demanding strain  |   |
|             | 3. マウス繊維芽細胞   |   |
|             | 4. ヒト皮膚   |   |
| In vivo     | 条件等   | —   |
|             | 投与経路  | —   |
| 結果          | 光細胞毒性試験：UV 照射時と未照射時の生存率に有意差はみられず、IC <sub>50</sub> の算出は不可能だった。<br>復帰突然変異試験：LF-SQ の影響による成長阻害はみられなかった。S9 mix 添加の有無による差も認められなかった。<br>皮膚生検：最高用量群の表皮のみで C <sub>60</sub> が検出された。   |   |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 15   |  |
| 書誌情報        | P. Spohner et al., Environ. Pollut., 157, 1134, 2009.  |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価、環境毒性評価  |  |
| 実験方法        | <p>MTT assay、oxidative stress assay についてはヒト肺上皮培養細胞を、OECD 202 についてはオオミジンコを用いて毒性を評価した。MTT assay : total DNA を Hoechst 33258 にて定量後、MTT assay を行った。nC<sub>60</sub>-THF 懸濁液および nC<sub>60</sub>-H<sub>2</sub>O 懸濁液の濃度は、0~60 mg/mL の 6 濃度。wash1~3 の濃度は、0~75% of total volume の 6 濃度。暴露 6 日目の細胞生存率を測定。</p> <p>oxidative stress assay: Voelkel ら (2003) の方法に従い ROS 産生量を測定。OECD 202 : 1 グループ 10 匹。nC<sub>60</sub>-THF 懸濁液および nC<sub>60</sub>-H<sub>2</sub>O 懸濁液の濃度は、6、12、24µg/mL。0、18、24、48hrs 後に EC<sub>50</sub> を算定。</p> |  |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性、急性毒性   |  |
| 被検試料        | 物質名  | C <sub>60</sub> (フラーレン)  |
|             | 詳細   | Sigma-Aldrich 社、純度 : >98%、   |
|             | 調製方法   | nC <sub>60</sub> -THF 懸濁液: Deguchi ら (2001) の方法に従い、C <sub>60</sub> を THF に懸濁。MilliQ 水で 3 回洗浄し、wash1、wash2、wash3 の 3 種類を調製。nC <sub>60</sub> -H <sub>2</sub> O 懸濁液: Cheng ら (2004)、Brant ら (2005) の方法に従い、C <sub>60</sub> を MilliQ 水に懸濁し、上清を使用。 |
|             | 暴露前観察方法  | UV-VIS、SEM、PCS、SPME、ゼータ電位粒子測定  |
| In vitro    | 条件等  | human lung epithelial cell line A549 (CCL-185)   |
|             | 細胞種  | ヒト肺上皮  |
| In vivo     | 条件等  | <i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)、生後 24hrs 以内  |
|             | 投与経路   | 培養液  |
| 結果          | <p>nC<sub>60</sub>-H<sub>2</sub>O 懸濁液中の nC<sub>60</sub> 凝集は、nC<sub>60</sub>-THF 懸濁液中の nC<sub>60</sub> 凝集に比べて大きく、448.2 ± 33.1 nm であった。濃度 25%以上の wash1、wash2 を用いた total DNA 量および MTT assay による細胞生存率は、いずれも 0% であった。他の試験結果は、いずれも陰性であり、有意差はみられなかった。環境毒性試験 (オオミジンコ遊泳阻害試験) では、nC<sub>60</sub>-THF 懸濁液による毒性はみられず、また、高濃度 THF を添加した追加試験でも、細胞生存率に差はみられなかった。</p>   |  |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 31   |   |
| 書誌情報        | J. K. Folkmann et al., Environ. Health Perspect., 117(5), 2009.  |   |
| 試験目的        | 発がん性評価、細胞毒性評価  |   |
| 実験方法        | 単回強制経口投与。各被検試料懸濁液の濃度：0.064、0.64 mg/kg b.w. in 200µl。84 匹。24hrs 後に計画屠殺。肝臓、肺、大腸組織を摘出。以下の測定により酸化ストレスによる DNA 損傷レベルを評価した。1) 8-oxodG 測定、2) 8-oxodG によって誘導される OGG1、NEIL1、MUTYH、NUDT1、HO1 の mRNA 発現による、DNA 修復制御の変化を測定。   |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、生殖細胞変異原性、発がん性、特定標的臓器毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. フラーレン<br>2. 単層カーボンナノチューブ (SWCNT)   |
|             | 詳細   | 1. Sigma-Aldrich 社、大きさ：0.7 nm、純度：99.9%<br>2. Thomas Swan 社、大きさ：0.9-1.7 nm、長さ：<1µm、触媒残渣：2% iron、cobalt、nickel、maganese |
|             | 調製方法   | 各被検試料を生理食塩水もしくは Sigma-Aldrich 社製コーンオイルに懸濁し超音波処理を行った後、実験方法の項に記述されている投与濃度に調製した。   |
|             | 暴露前観察方法  | 動的光散乱法  |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | ラット (Fisher 344、雌、9 週齢)   |
|             | 投与経路   | oral gavage (intragastric)  |
| 結果          | SWCNT では、肝臓、肺において 8-oxodG レベルは有意に上昇した。フラレンでは、肝臓においては、いずれの濃度でも 8-oxodG レベルは有意に上昇していたが、肺においては高用量群のみで 8-oxodG レベルの有意な上昇が認められた。mRNA 発現レベルは、懸濁液の差異による影響を受けなかった。OGG1 発現上昇は、フラレン高用量群の肝臓においてのみ有意であった。フラレンの肝臓における OGG1 mRNA 発現上昇と、肺における 8-oxodG レベルの上昇については、明確に用量依存性であった。 |   |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 43   |   |
| 書誌情報        | H. Aoshima et al., J. Toxicolo. Sci., 34(5,) 555, 2009.  |   |
| 試験目的        | 皮膚毒性評価、眼毒性評価   |   |
| 実験方法        | 皮膚一次刺激性、連続皮膚刺激性、眼刺激性についてはウサギを、皮膚感作性、皮膚光感作性、接触光毒性についてはモルモットを用いた。ヒトに対する皮膚刺激性試験として、パッチテストを行った。全ての試験は GLP 準拠で行った。皮膚一次刺激性試験：Draize 試験、3 匹、HPFs 0.5 g in 0.3 ml PG。連続皮膚刺激性試験：Draize 試験、5 匹、HPFs 20 mg in 0.2 ml PG を 2 回暴露。眼刺激性：Kay and Calendra ら (1962) の方法に従った。6 匹、HPFs 0.1 g。皮膚感作性試験：厚生省薬務局医薬品毒性試験法ガイドライン (1989) に従った。30 匹、HPFs 50 mg。皮膚光感作性試験：厚生省薬務局医薬品毒性試験法ガイドライン (1989) に従った。20 匹、HPFs 50 mg。接触光毒性試験：Morikawa ら (1974) の方法に従った。10 匹、HPFs 7.5mg。パッチテスト：Finn Chamber を用いて行った。成人ヒト男性 (21 人)、女性 (24 人)。HPFs 0.01 g。 |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性  |   |
| 被検試料        | 物質名  | フラーレン   |
|             | 詳細   | Vitamin C60 BioResearch 社の highly purified fullerenes (HPFs)、C <sub>60</sub> と C <sub>70</sub> の混合物、fullerite、sublimed technical grade、純度：99.5% |
|             | 調製方法   | 各試験に対して、実験方法の項に記述されている投与濃度に調製した。  |
|             | 暴露前観察方法  | —   |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | 1. ウサギ (Kbl:JW、雄、11 週齢)   |
|             |  | 2. モルモット (Hartley guinea pigs、雄、6 週齢)   |
|             |  | 3. ヒト男性 (21 人)、女性 (24 人)、22-56 歳。   |
|             | 投与経路   | 1. dermal、ocular  |
|             |  | 2. dermal   |
|             |  | 3. dermal   |
| 結果          | 実験動物を用いた試験では、HPFs は眼刺激性以外の全ての試験で陰性であった。ヒトに対するパッチテストでも HPFs は陰性であり、皮膚反応はみられなかった。眼刺激性試験では、HPFs 暴露 1hr 後および 24hrs 後の、眼を洗浄しなかったウサギ全てに、結膜発赤、角膜上皮欠損の症状が認められた。しかし、48hrs 後ではいずれの症状も認められなかった。   |   |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 48  |  |
| 書誌情報        | M. Naota et al., Toxicol. Pathol., .37, 456., 2009.   |  |
| 試験目的        | 肺毒性評価、細胞毒性評価  |  |
| 実験方法        | フラーレン粒子を、カニューレにより単回強制気管内投与。投与時間は3分。0、5分、1hr、6hrs、24hrs、7日後に計画屠殺。1グループ3匹、6グループ。コントロールは、計画屠殺時間毎に各1匹配分。フラーレン粒子の用量設定は下記の通り。0、5min後計画屠殺した群：625µg/0.05 ml。1hr、6hrs、24hrs、7日後に計画屠殺した群：1000µg/0.05 ml。TEMによる組織学的解析を行い、毒性を評価した。                              |  |
| 対象 endpoint | 急性毒性、発がん性、特定標的臓器毒性  |  |
| 被検試料        | 物質名   | フラーレン  |
|             | 詳細  | Material Technologies Research社、直径：0.68 nm                                     |
|             | 調製方法  | PBS に懸濁し、オートクレーブで滅菌処理を行った。それぞれ実験方法の項に記述されている投与濃度に調製した後、投与直前に超音波処理、vortex を行った。 |
|             | 暴露前観察方法   | —  |
| In vitro    | 条件等   | —  |
|             | 細胞種   | —  |
| In vivo     | 条件等   | マウス (ICR、雌、10 週齢もしくは 11 週齢、平均体重 29-34 g)                                       |
|             | 投与経路  | intratracheal instillation   |
| 結果          | TEM 解析の結果、I 型肺胞上皮細胞内と血管内皮細胞内に、多様な大きさの小空胞 (カベオラ) があり、その数が増加していることが認められた。このカベオラ内には、様々な大きさのフラーレン粒子の凝集が認められた。さらに、様々な大きさの粒子が、空気血液関門 (ABB) 構造の至るところに存在することを確認した。肺胞腔内表面に接着している活性化した肥大マクロファージの増加がみられたが、他の炎症兆候はみられなかった。組織損傷および病理組織学的変化は、いずれの検体においても認められなかった。 |  |

|                    |   |   |
|--------------------|---|---|
| 文献 No.             | 58  |   |
| 書誌情報               | J. Valant et al., J. Hazard. Mater., 171, 160, 2009.  |   |
| 試験目的               | 細胞毒性評価  |   |
| 実験方法               | AO/EB assay の in vivo での応用と、ナノ粒子の細胞膜不安定化への関与を考察するために、AO/EB assay を以下の条件で行った。1 グループ 6 匹。ナノ粒子を含む AO/EB 混合染色液を、それぞれ体重の 1/10 量 (約 3µl)、3 回直接経口投与。ナノ粒子の投与濃度は各 1000µg/mL。最終投与 10 分後に解剖、肝臓を摘出。色と形状を記録し、蛍光顕微鏡下で生体内消化系における色素分布を測定した。同試験系のポジティブコントロールとしては、細胞膜の浸透性上昇に関与することが知られている Cu <sup>2+</sup> 、サポニン、poly-APS を用いた。染色液の液量、投与量等の詳細はナノ粒子と同様。Cu <sup>2+</sup> は Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> として投与、投与濃度は 1~1000µg/mL の 4 濃度。サポニンの投与濃度：0.0005、50、200 mg/mL。poly-APS の投与濃度：0.022、1.1、2.2 mg/mL。 |   |
| 対象 endpoint        | 急性毒性  |   |
| 被検試料               | 物質名   | 1. C <sub>60</sub> (フラーレン)  |
|                    |   | 2. 酸化チタン (TiO <sub>2</sub> )  |
|                    |   | 3. 酸化亜鉛 (ZnO)   |
|                    |   | 4. バルク酸化亜鉛 (bulk ZnO)   |
|                    | 詳細  | 1. Sigma-Aldrich 社  |
|                    |   | 2. Sigma-Aldrich 社、大きさ：<25nm、形状：powder、anatase crystalline structure、純度：99.7%、surface area：200-220m <sup>2</sup> /g |
|                    |   | 3. Sigma-Aldrich 社  |
| 4. Sigma-Aldrich 社 |   |   |
| 調製方法               | 1. 30 分超音波処理を行った後、滅菌水に懸濁。凝集を観察。<br>2-3. 培養液、もしくは滅菌水に懸濁して凝集を観察。ナノ粒子超音波処理の有無により、それぞれ以下の 2 種類の試料を調製した。<br>TiO <sub>2</sub> N：培養液に懸濁、未処理、TiO <sub>2</sub> S：培養液に懸濁、30 分超音波処理<br>ZnON：培養液に懸濁、未処理、ZnOS：培養液に懸濁、30 分超音波処理   |   |
| 暴露前観察方法            | TEM、動的光散乱法、BET analysis、原子吸光分析法   |   |
| In vitro           | 条件等   | —   |
|                    | 細胞種   | —   |
| In vivo            | 条件等   | adult <i>Porcellio scaber</i> (ワラジムシ)、体重：>30 mg   |
|                    | 投与経路  | oral (directly)   |
| 結果                 | 本試験に用いた、bulk ZnO 以外の全てのナノ粒子は、細胞膜の不安定化に関与していた。超音波処理済の被検試料投与群では、細胞膜の透過性はいずれも有意に上昇しており、C <sub>60</sub> 投与群で最も顕著であった。   |   |

### 2.2.2 単層カーボンナノチューブ

|  |   |   |
|--|---|---|
| 文献 No.   | 14  |   |
| 書誌情報   | B. J. Panessa-Warren et al., Environ. Pollut., 157, 1140, 2009.   |   |
| 試験目的   | 細胞毒性評価  |   |
| 実験方法   | 被検試料として、未処理、酸処理済、H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 処理済、～7 年水性時効処理済の SWCNT を作成し、物理化学的特性測定を実施。これを、Panessa-Warren ら (2006, 2008) の方法に従いヒト上皮細胞単層に暴露。暴露濃度は、10、100 mg/L in 2μl。細胞生存率分析(生体染色)、ナノ粒子の結合/局在の超微形態学的解析 (TEM、FESEM) を行った。  |   |
| 対象 endpoint  | in vitro 急性毒性   |   |
| 被検試料   | 物質名   | 1. SWCNT (‘As-prepared’ Carbolex)   |
|  |   | 2. SWCNT (Air-oxidized Carbolex)  |
|  |   | 3. SWCNT (Acid/peroxide treated Carbolex Newly prepared in fresh water)、Acid/peroxide : H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> |
|  |   | 4. SWCNT (Aged in fresh water 7yr)  |
|  | 詳細  | 1. Lexington 社 Carbolex、直径：1.4-1.5 nm、長さ：0.4-1μm、純度：70-90%、触媒残渣：Ni 23.2 ± 3.0%、Y 4.8 ± 1.5%、凝集体：なし  |
|  |   | 2. Lexington 社 Carbolex を、Colomer ら (1999)、Perk ら (2006) の方法で酸処理し。直径：2.1-2.3 nm、長さ：0.18-0.4μm、純度：70-90%、触媒残渣：Ni 5.9 ± 1.4%、Y 0.9 ± 0.6%、凝集体：なし        |
| 3. Lexington 社 Carbolex を、Liu ら (1998)、Panessa-Warren ら (2008) の方法で処理。直径：1.4 nm、長さ：0.0132-0.0338μm、触媒残渣：Ni 0%、Y 0%、凝集体：disrupted, easily、20-300 nm |   |   |
| 4. Lexington 社 Carbolex を、Liu ら (1998)、Panessa-Warren ら (2008) の方法で処理し、～7 年水性時効処理。触媒残渣：Ni 0%、Y 0%、凝集体：aggregates、300-500 nm                        |   |   |
| 調製方法   | 各被検試料を MilliQ 水もしくは PBS に懸濁し、それぞれ vortex、超音波処理を行った後、実験方法の項に記述されている投与濃度に調製した。  |   |
| 暴露前観察方法  | TEM、FESEM、UV-VIS、X 線微量分析、FTIR   |   |
| In vitro   | 条件等   | human lung epithelial cell monolayers (NCI-H292)  |
|  | 細胞種   | ヒト肺   |
| In vivo  | 条件等   | —   |
|  | 投与経路  | —   |
| 結果   | 未処理 SWCNT は、各処理済 SWCNT に比べて、金属触媒残渣を多く含んでいるが、FTIR ではナノ粒子格子表面の酸化はみられなかった。また、ヒト上皮細胞単層に対する細胞毒性は、各処理済 SWCNT より低かった。金属触媒残渣除去の程度は、酸処理済、H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 処理済被検試料では異なるが、細胞毒性の差はみられなかった。格子表面の酸化程度の上昇と、細胞毒性上昇には相関がみられた。淡水水性時効処理済 SWCNT による、細胞膜損傷の低下および細胞生存率の上昇はみられなかった。しかし、生理食塩水水性時効処理済 SWCNT では、細胞膜損傷の低下および細胞生存率の上昇が認められた。 |   |



|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 34   |  |
| 書誌情報        | A. E. Porter et al., ACS Nano, 3(6), 1485, 2009.   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価   |  |
| 実験方法        | Porter ら (2006) の方法に従った。精製および未精製 SWCNT の濃度は 0 ~10µg/ml の 7 濃度。無血清培地で培養。4 日暴露。ヒト単球由来マクロファージ (HMMs) を用いて neutral red assay (NR assay)、MTT assay、ラマン分光法、TEM を行った。   |  |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性  |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 購入未精製 SWCNT (unpurified SWCNT)<br>2. 水溶性の精製 SWCNT   |
|             | 詳細   | 1. Carbon Nanotechnologies 社より、chemical vaporization deposition (CVD) method によって合成された SWCNT を購入。purified HiPco、15 wt % ash content、直径 : 0.9-1.2nm   |
|             | 調製方法   | 1. 超音波処理済テトラヒドロフランに懸濁。10 分超音波処理を行った後、直ちに培養液にて希釈し、Figure SE1 に記述されている投与濃度に調製した。<br>2. 論文中に記載された方法で熱処理、酸処理を行うことにより、不純物を除去。水溶性の精製 SWCNT を調製した。これを 1g/L の濃度で滅菌水に懸濁し、10 分超音波処理を行った後、培養液にて希釈し、実験方法の項に記述されている投与濃度に調製した。 |
|             | 暴露前観察方法  | high-resolution (HR) TEM、EELS  |
| In vitro    | 条件等  | human monocyte derived macrophage cells (HMMs)   |
|             | 細胞種  | ヒト肺由来単球マクロファージ   |
| In vivo     | 条件等  | —  |
|             | 投与経路   | —  |
| 結果          | 精製 SWCNT 処理群においては、NR assay では生存率に有意差はみられなかった。しかし、MTT assay では、処理群と非処理群との間に有意差が認められた。未精製 SWCNT 処理群においては、NR assay、MTT assay のいずれも、処理群と非処理群との間に生存率の差が認められた。ラマン分光法により、精製 SWCNT は酸処理されているため、未精製 SWCNT よりも多くの官能基を、carbon wall 上に持つことが確認された。また、TEM により、精製 SWCNT 処理群では、未精製 SWCNT 処理群に比べ、細胞内凝集が少なかったことが確認された。 |  |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 67   |  |
| 書誌情報        | H. Yang et al., J. Appl. Toxicol., 29, 69, 2009.   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価、遺伝毒性評価  |  |
| 実験方法        | 被検試料濃度 0-100µg/mL。24hrs 暴露。初代マウス胚線維芽細胞を用いて細胞生存率の測定 (MTT assay、WST assay、LDH 活性測定)、ROS 産生量測定、oxidative stress assay (GSH、SOD、MDA 測定)、comet assay による in vitro 遺伝毒性試験を行った。   |  |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性、生殖細胞変異原性   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. カーボンブラック (CB)<br>2.カーボンナノチューブ (CNTs)<br>3. 二酸化ケイ素 (SiO <sub>2</sub> )<br>4. 酸化亜鉛 (ZnO)  |
|             | 詳細   | 1. Nano-Innovation 社、大きさ : 12.3 ± 4.1 nm、形状 : Sphere、純度 : >99.4%<br>2. COCC, Chinese Academy of Science、直径 : 8 nm、長さ : <5µm、形状 : Rope-Shaped、純度 : >99.9%<br>3. Runhe 社、大きさ : 20.2 ± 6.4 nm、形状 : Crystal structure、純度 : >99.0%<br>4. Nanuo 社、大きさ : 19.6 ± 5.8 nm、形状 : Crystal structure、純度 : >99.9% |
|             | 調製方法   | 各被検試料を 4 hrs、180 °C で加熱。FBS に懸濁。Lam ら (2004)、Leong ら (1998) の方法に従い調製。培養液にて希釈した。  |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、ラマン分光法   |
|             |  |  |
| In vitro    | 条件等  | primary mouse embryo fibroblast cells (BALB/3T3)   |
|             | 細胞種  | 初代マウス胚線維芽細胞  |
| In vivo     | 条件等  | —  |
|             | 投与経路   | —  |
| 結果          | MTT assay、WST assay では、生存率の低下は用量依存的に有意であった。特に ZnO 処理群においては、他の被検試料処理群と比べて、非常に高い細胞毒性が認められ、oxidative stress assay についても、活性酸素の発生が有意に認められた。CNTs 処理群の細胞毒性は、ZnO 処理群に比べ中程度であった。しかし、comet assay では、他の被検試料処理群と比べて、DNA 損傷の度合いは有意に大きかった。 |  |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 56  |   |
| 書誌情報        | A.R. Murray et al., Toxicology, 257, 161, 2009.   |   |
| 試験目的        | 皮膚毒性評価、細胞毒性評価   |   |
| 実験方法        | <p><b>in vitro</b> : マウス上皮細胞を用いて、部分精製 SWCNT、未精製 SWCNT、コントロール (PBS)の各データを比較して細胞毒性を評価。細胞生存率、AP-1 および NFκB 活性、ROS 産生量、フローサイトメトリーによる炎症性メディエーター (サイトカイン)を測定。ROS 産生量は ESR により測定。各 SWCNT の濃度 : 0.06~0.24 mg/mL。24hrs 暴露。</p> <p>ヒト皮膚細胞由来の人工皮膚を用いて、未精製 SWCNT 暴露によって誘導される、細胞形態変化および炎症性メディエーター (サイトカイン)を測定。未精製 SWCNT とコントロールの各データを比較して細胞毒性を評価。SWCNT の濃度 : 75µg/150µl、18 hrs 暴露。</p> <p><b>in vivo</b>: 未精製 SWCNT とコントロールの各データを比較して細胞毒性を評価。未精製 SWCNT は脱イオン水に懸濁し、マウス背面に塗布。5 日暴露。暴露濃度は 40~160 g/mouse。最終暴露 24hrs 後に屠殺し、皮膚を採取。生化学的、組織学的解析を行った。生化学的解析 : 可溶性コラーゲン定量、LAL assay による LPS 量測定、ELISA による MPO 活性およびタンパク質カルボニル化測定、総タンパク量および GSH 量測定。フローサイトメトリーによる炎症性メディエーター (サイトカイン) 測定。</p> |   |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性、急性毒性、皮膚刺激性  |   |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 購入未精製 SWCNT (unpurified SWCNT)<br>2. 部分精製 SWCNT  |
|             | 詳細  | 1. Carbon Nanotechnologies 社 (HiPco 法 SWCNT。触媒残渣として、30% (wt) iron を含む。直径 : <1 nm)<br>2. 純度 : 99.7%、触媒残渣 : 0.23% (wt) iron           |
|             | 調製方法  | 1. ー<br>2. 酸処理により、部分精製 SWCNT を調製。   |
|             | 暴露前観察方法   | ー   |
| In vitro    | 条件等   | 1. EpiDerm FT full thickness normal (non-transformed), organotypic in vitro skin tissue model<br>2. murine epidermal cells (JB6 P+) |
|             | 細胞種   | 1. ヒト皮膚細胞由来の人工皮膚<br>2. マウス皮膚  |
| In vivo     | 条件等   | マウス (SKH-1 Hairless、雌、3-4 週齢、16-18 g、immune-competent)  |
|             | 投与経路  | 経皮  |
| 結果          | <p><b>in vitro</b> : マウス上皮細胞においては、未精製 SWCNT 0.12 mg/mL 処理群で、ESR で検出可能なヒドロキシラジカルが産生された。また、AP-1 活性化は部分精製 SWCNT 暴露細胞および非処理群に比べて有意であり、かつ用量依存性であった。部分精製 SWCNT 処理群においては、AP-1 活性に有意差はみられなかった。NFκB の活性化は有意かつ用量依存性であり、どちらの処理群でもみられた。ヒト皮膚細胞由来の人工皮膚においては、未精製 SWCNT 処理群で、表皮の肥厚、炎症誘発性サイトカインの有意な放出の増加およびコラーゲンの増加、これに伴って生じる皮膚線維芽細胞の蓄積と活</p>  |   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>性化がみられた。</p> <p><b>in vivo</b> : 未精製 SWCNT の局所暴露は、酸化ストレス、グルタチオンの枯渇、チオールとカルボニルの酸化、MPO 活性の上昇、皮膚細胞数の増加、PMNs とマスト細胞の蓄積による表皮の肥厚を有意に引き起こした。用量依存的であり、特に 160 g 処理群において非処理群との差は明確であった。</p> |
|--|--|

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 17   |   |
| 書誌情報        | A. Erdely et al., Nano Lett., 9(1), 36, 2009.  |   |
| 試験目的        | 肺毒性評価、細胞毒性評価   |   |
| 実験方法        | Rao ら (2003) の方法に従い単回吸入暴露。被検試料は各 40µg/mouse 投与。暴露 4hrs 後に計画屠殺。肺、循環血液、大動脈、心臓、肝臓、腎臓を摘出。BAL および血液中の細胞数算定、LDH を測定。炎症、酸化ストレス、血液凝固、組織修復等に関わる遺伝子発現を TaqMan array を用いた real-time RT-PCR、多重免疫アッセイ、ELISA により測定。組織別のデータを比較・検討し、被検試料の肺毒性、細胞毒性を評価した。被検試料投与条件は、MWCNT : 7 匹、SWCNT : 5 匹、UFCB : 5 匹、コントロール : 7 匹。  |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、特定標的臓器毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. MWCNT<br>2. SWCNT<br>3. ultrafine carbon black (UFCB)  |
|             | 詳細   | 1. Mitsui 社、直径 : <80nm、長さ : 10-20µm<br>2. Carbon Nanotechnologies 社、直径 : 0.8-1.2 nm、長さ : 0.1-1µm<br>3. Degussa 社の Printex 90、直径 : 14 nm |
|             | 調製方法   | 1~3. Porter ら (2008) の方法に従い調製した。  |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、ICP-MS、   |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | マウス (C57BL/6、雄、10 週齢)   |
|             | 投与経路   | pharyngeal aspiration (吸入暴露)  |
| 結果          | 各処理群の BAL 中、血液中の好中球、好酸球は増加し、血液中のリンパ球は減少した。BAL 中の好中球数は、vehicle 処理群では正常値であったが、他の処理群、特に CNT 処理群では有意に増加した。血液中の好中球も、CNT 処理群では有意に増加した。また、BAL 中の LDH 活性は、MWCNT 処理群で有意に増加した。CNT 処理群の肺組織においては、炎症、酸化ストレス、血液凝固、組織修復に関わる遺伝子の発現上昇が明確であり、MWCNT 処理群では、SWCNT 処理群に比べ、定量的に高い発現がみられた。vehicle 処理群の大動脈と比べ、他処理群の大動脈においては、MT1、MT2、Hif-3α、Arg II、S100a8 の有意な発現上昇がみられた。これは、MWCNT 処理群 > SWCNT 処理群 > UFCB 処理群の順に顕著であった。さらに、MWCNT 処理群の心臓、肝臓、腎臓においても、この 5 遺伝子の有意な発現上昇が認められた。他の測定結果も、肺と体循環の緊密な連携を示唆するものであった。 |   |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 31   |   |
| 書誌情報        | J. K. Folkmann et al., Environ. Health Perspect., .117,(5), 2009.  |   |
| 試験目的        | 発がん性評価、細胞毒性評価  |   |
| 実験方法        | 単回強制経口投与。各被検試料懸濁液の濃度：0.064、0.64 mg/kg b.w. in 200µl。84 匹。24hrs 後に計画屠殺。肝臓、肺、大腸組織を摘出。以下の測定により酸化ストレスによる DNA 損傷レベルを評価した。1) 8-oxodG 測定、2) 8-oxodG によって誘導される OGG1、NEIL1、MUTYH、NUDT1、HO1 の mRNA 発現による、DNA 修復制御の変化を測定。   |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、生殖細胞変異原性、発がん性、特定標的臓器毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. フラーレン<br>2. 単層カーボンナノチューブ (SWCNT)   |
|             | 詳細   | 1. Sigma-Aldrich 社、大きさ：0.7 nm、純度：99.9%<br>2. Thomas Swan 社、大きさ：0.9-1.7 nm、長さ：<1µm、触媒残渣：2% iron、cobalt、nickel、maganese |
|             | 調製方法   | 各被検試料を生理食塩水もしくは Sigma-Aldrich 社製コーンオイルに懸濁し超音波処理を行った後、実験方法の項に記述されている投与濃度に調製した。   |
|             | 暴露前観察方法  | 動的光散乱法  |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | ラット (Fisher 344、雌、9 週齢)   |
|             | 投与経路   | oral gavage (intragastric)  |
| 結果          | SWCNT 処理群では、肝臓、肺において 8-oxodG レベルは有意に上昇した。フラレン処理群では、肝臓においては、いずれの濃度でも 8-oxodG レベルは有意に上昇していたが、肺においては、高用量群のみで 8-oxodG レベルの有意な上昇が認められた。mRNA 発現レベルは、懸濁液の差異による影響を受けなかった。OGG1 発現上昇は、フラレン高用量群の肝臓においてのみ有意であった。フラレン処理群の肝臓における OGG1 mRNA 発現上昇と、肺における 8-oxodG レベルの上昇については、明確に用量依存性であった。 |   |

|  |   |  |
|--|---|--|
| 文献 No.                                   | 54  |  |
| 書誌情報                                     | H. Tong et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 239(3), 224, 2009  |  |
| 試験目的                                     | 心肺毒性評価  |  |
| 実験方法                                     | Gilmour ら (2004) の方法に従い、調製、単回吸入暴露。懸濁液の濃度は 10、40µg/mouse in 50µl。LPS のみ 2µg/mouse in 50µl。暴露 24hrs 後に計画屠殺。肺の炎症反応および心臓作用について、BAL および心臓灌流の生化学的検査によって比較検討し、心肺毒性を評価した。組織学的変化については、同じ試験系で追試を行い、肺および心臓を摘出して測定した。   |  |
| 対象 endpoint                              | 急性毒性、特定標的臓器毒性   |  |
| 被検試料                                     | 物質名   | 1. 単層カーボンナノチューブ (SWCNT)                  |
|  |   | 2. 酸処理 SWCNT (AF-SWCNT)                  |
|  |   | 3. ultrafine carbon black (UFCB)         |
|  |   | 4. 酸処理 UFCB (AF-UFCB)                    |
|  | 詳細  | 1. Sigma 社、catalogue number : 636797     |
| 2. 1. SWCNT を Saxena ら (2007) の方法に従い酸官能化 |   |  |
| 3. Dr. Vickie Stone からの寄贈品               |   |  |
| 4. 3. UFCB を Saxena ら (2007) の方法に従い酸官能化  |   |  |
| 調製方法                                     | AF-SWCNT、AF-UFCB については粒子サイズ、粒度分布測定をゼータ電位粒子測定装置により実施。Saxena ら (2007) の方法に従い、各被検試料を超音波処理後生理食塩水に懸濁し、実験方法の項に記述されている投与濃度に調製した。   |  |
| 暴露前観察方法                                  | thermo-optical method、ICP-OES、US EPA Method 3050B (measured gravimetrically)、TEM、BET analyses、Zetasizer Nano ZS   |  |
| In vitro                                 | 条件等   | —  |
|  | 細胞種   | —  |
| In vivo                                  | 条件等   | マウス (CD-1、雌、12-16 週齢、平均体重 30.8 ± 0.7 g)  |
|  | 投与経路  | Inhalation (pharyngeal aspiration route) |
| 結果                                       | AF-SWCNT、UFCB、AF-UFCB の 40µg 処理群では、肺における好中球の割合が増大した。低用量群では、有意差はみられなかった。各処理群では、用量依存的に、肺の末梢気道および間質領域に凝集がみとめられた。高用量群では、末梢気道間、間質において細胞浸潤および浮腫が認められた。AF-SWCNT の 40µg 処理群では、灌流心臓における心機能回復の低下、梗塞面積の増大、冠動脈血流予備能の上昇は、他処理群とコントロールに比べて、いずれも有意であった。局所的な心筋線維化もみられた。光学顕微鏡下では心組織にナノ粒子はみられなかった。 |  |

### 2.2.3 多層カーボンナノチューブ

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 10   |  |
| 書誌情報        | X. WANG et al., J. Nanosci. Nanotech., 9(5), 3025, 2009.   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価   |  |
| 実験方法        | 直径の異なる MWCNT を用いて細胞生存率、貧食活性、アポトーシスの差異を比較検討。MWCNT の濃度は 0~20 $\mu$ g/mL の 5 濃度。3hrs 暴露後の MTT assay、6hrs 暴露後の TEM での微細構造観察、12hrs および 24hrs 暴露後のフローサイトメトリーにより評価。 |  |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性  |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. MWCNT<br>2. 石英 : Quartz (コントロール)  |
|             | 詳細   | Shenzhen Nanotech Port 社、直径 : 10-20 nm、長さ : 1-5 $\mu$ m、純度 : >95% (MWNT10)   |
|             |  | Shenzhen Nanotech Port 社、直径 : 40-60 nm、長さ : 1-5 $\mu$ m、純度 : >95% (MWNT40)   |
|             |  | Shenzhen Nanotech Port 社、直径 : 60-100 nm、長さ : 1-5 $\mu$ m、純度 : >95% (MWNT60)  |
|             | 調製方法   | The National Institute for Occupational Health and Poison Control 社、直径 : <5 $\mu$ m、純度 : 99% (コントロール)  |
|             | 調製方法   | Shenzhen Nanotech Port 社より、chemical vaporization deposition (CVD) method によって合成された pristine MWCNT を 3 種類購入。それぞれ 20 分超音波処理を行った後、TEM、TGA、ICP-MS、BET analyses により MWNT10、MWNT40、MWNT60 の 3 種類の試料に分類、調製した。 |
| 暴露前観察方法     | TEM、TGA、BET analyses、ICP-MS  |  |
| In vitro    | 条件等  | モルモット肺胞マクロファージ   |
|             | 細胞種  | モルモット肺   |
| In vivo     | 条件等  | —  |
|             | 投与経路   | —  |
| 結果          | MWCNT の細胞毒性は、濃度条件が同じ場合は直径の大きさに相関がみられた。また、直径の大きさが同じ場合は濃度に相関が認められた。肺胞マクロファージ貧食活性低下は MWCNT の濃度に依存しており、アポトーシスがみられた部位ではより顕著であった。                                  |  |



|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 57   |   |
| 書誌情報        | U. Wirmitzer et al., Toxicol. Lett., 186, 160, 2009.   |   |
| 試験目的        | 遺伝毒性評価 (細胞毒性評価)  |   |
| 実験方法        | <p>MWCNT の凝集体について、OECD TG 473、471 を行い、環境毒性を評価。OECD TG 473 においては、以下の条件で行った。1) MWCNT 濃度：0～10µg/mL の 4 濃度。S9 mix 存在下および非存在下で 4hrs 培養、18hrs 後に生育状態を観察し、変異株を計測。2) MWCNT 濃度：10µg/mL。S9 mix 存在下および非存在下で 18hrs 培養、30hrs 後に生育状態を観察し、変異株を計測。3) MWCNT 濃度：0～10µg/mL の 4 濃度。S9 mix 非存在下で 18hrs 培養後に生育状態を観察し、変異株を計測。</p> <p>OECD TG 471 においては、0～5000µg/plate の濃度、S9 mix 存在下および非存在下で 48hrs 培養後、生育状態を観察しコロニーを計数した後に集菌。</p> |   |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性、生殖細胞変異原性   |   |
| 被検試料        | 物質名  | MWCNT   |
|             | 詳細   | Bayer MaterialScience 社の Baytubes、純度：>95%   |
|             | 調製方法   | 脱イオン水 に懸濁して 10 mg/mL に濃度調整後、超音波処理を 30 分行った。レーザー回析により、それぞれの実験条件下での粒子サイズの分布を測定した。   |
|             | 暴露前観察方法  | レーザー回析  |
| In vitro    | 条件等  | 1. OECD TG 473 : Chinese hamster lung fibroblasts V79 cell<br>2. OECD TG 471 : Salmonella typhimurium (strains TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98, TA 102) |
|             | 細胞種  | 1. OECD TG 473 : チャイニーズハムスター肺線維芽細胞<br>2. OECD TG 471 : ネズミチフス菌  |
| In vivo     | 条件等  | —   |
|             | 投与経路   | —   |
| 結果          | OECD TG 473 においては、細胞毒性および染色体異常はみとめられなかった。OECD TG 471 においては、細菌に対する毒性および変異原性はみとめられなかった。  |   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| 文献 No.                                    | 69   |   |
| 書誌情報                                      | L. Tabet et al., J.Toxicol. Environ. Health. Part A;72, 60, 2009.  |   |
| 試験目的                                      | 細胞毒性評価   |   |
| 実験方法                                      | 細胞生存率、アポトーシス、酸化ストレス、細胞内取り込みを比較検討し、細胞毒性を評価。被検試料を下記の濃度で暴露。MWCNT : 0~100µg/mL。白石綿、青石綿、CB nanoparticles : 100µg/mL。6、24、48、72hrs 暴露。48、72hrs 培養。   |   |
| 対象 endpoint                               | in vitro 急性毒性  |   |
| 被検試料                                      | 物質名  | 1. MWCNT  |
|   |  | 2. 青石綿 (アスベスト)  |
|   |  | 3. 白石綿 (アスベスト)  |
|   |  | 4. カーボンブラック (CB nanoparticles)                            |
|   | 詳細   | 1. ARKEMA 社の Graphistrength C100、直径 : 12 nm、長さ : 0.1-13µm |
| 2. UICC 社、直径 : 20 nm                      |  |   |
| 3. UICC 社、直径 : 80 nm                      |  |   |
| 4. Degussa/Evonik 社の FR101 を購入、直径 : 95 nm |  |   |
| 調製方法                                      | MWCNT、青石綿、白石綿についてそれぞれ懸濁液を調製した。MWCNT はジパルミトイルレシチン (DPL)、PBS、エタノールに懸濁。青石綿、白石綿は培養液に懸濁。CB は PBS に懸濁。それぞれ vortex、超音波処理を行った。   |   |
| 暴露前観察方法                                   | TEM、ICP-MS、ESCA、SEM、BET analyses、Knudsen flow reactor、レーザー回折   |   |
| In vitro                                  | 条件等  | 1. A549<br>2. MeT5A                                       |
|   | 細胞種  | 1. ヒト肺上皮細胞<br>2. ヒト中皮細胞 (アスベスト感受性)                        |
| In vivo                                   | 条件等  | —   |
|   | 投与経路   | —   |
| 結果  | MWCNT 投与群では A549、MeT5A いずれの細胞表面にも凝集がみられた。PBS 処理群でみられた凝集は、エタノール、DPL 処理群でみられた凝集に比べて有意に大きかった。100µg/mL の濃度では代謝活性低下がみられたが、膜透過性、アポトーシスに変化はみられなかった。青石綿、白石綿投与群では、被検試料は細胞に貫通し、代謝活性低下、アポトーシスの増加がみられたが、膜透過性に変化はみられなかった。CB 投与群では、有害事象はみられなかった。 |   |

|                   |   |  |
|-------------------|---|--|
| 文献 No.            | 25  |  |
| 書誌情報              | M. Chiaretti et al., J. Phys.: Condens. Matter, 20(474203),1, 2008.   |  |
| 試験目的              | 細胞毒性評価、発がん性評価   |  |
| 実験方法              | <p><b>in vitro</b> : ヒト由来の培養細胞を 3 系統用いて、それぞれ細胞増殖アッセイを行った。MWCNT の濃度は 0~0.1 mg/ml。24、72hrs 培養。</p> <p><b>in vivo</b> : 単回投与試験と反復投与試験をそれぞれ行った。単回投与試験では、MWCNT を腹腔内投与後 7 日間観察し、計画屠殺。Irwin test、体重測定、免疫学的検査、組織学的検査により毒性を評価。被検試料投与条件は以下の通り。1 グループ 3~5 匹。10、20、40 mg/kg b.w.。反復投与試験では、1 日に一度 5 mg/kg b.w.、連続した 7 日間腹腔内投与を行った。最終投与日の翌日に計画屠殺。体重測定、免疫学的検査、組織学的検査により毒性を評価。1 グループ 4 匹。</p> |  |
| 対象 endpoint       | in vitro 急性毒性、急性毒性、発がん性、特定標的臓器毒性  |  |
| 被検試料              | 物質名   | MWCNT  |
|                   | 詳細  | Sigma-Aldrich 社、product number : 659258、直径 : 110-170 nm、長さ : 5-9µm、純度 : >90%   |
|                   | 調製方法  | <p><b>in vitro</b> : オートクレーブで滅菌後、滅菌水に分散。遠心、超音波処理、懸濁。</p> <p><b>in vivo</b> : オートクレーブで滅菌後、生理食塩水に分散し、90 分超音波処理。その後、単回投与試験、反復投与試験について、懸濁液を変えることで以下の 2 種類の試料を調製した。単回投与試験 : Tween-80 (5%)、PEG 400 (5%)、メチルセルロース(MTC 0.5%) 混合液に懸濁。反復投与試験 : Tween-80 (2.5%)、MTC (0.5%)混合液に懸濁。</p> |
|                   | 暴露前観察方法   | TEM、SEM  |
| In vitro          | 条件等   |  |
|                   | 細胞種   | 1. ヒト結腸癌由来 (Caco-2)  |
|                   |   | 2. ヒト動脈平滑筋細胞 (hSMCs)   |
| 3. ヒト乳癌由来 (MCF-7) |   |  |
| In vivo           | 条件等   | マウス (CD1 Swiss、雄、27-32 g)  |
|                   | 投与経路  | 腹腔内投与  |
| 結果                | <p><b>in vitro</b> : Caco-2 については、細胞増殖に関する変化はみられなかった。hSMCs については、最高用量群で投与 72hrs 後に細胞増殖の減少がみられた。MCF-7 については、全ての用量群で有意な細胞増殖阻害がみられた。</p> <p><b>in vivo</b> : 単回投与試験、反復投与試験については、いずれも自律神経系、行動系の有意な差はみられず、組織学的検査においても変化はみられなかった。ANA、anti-ENA、anti-CL、C-ANCA、P-ANCA によるスクリーニングは陰性であり、抗原抗体反応はみられなかった。被検試料投与による免疫グロブリン量の変化もみられなかった。</p>   |  |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 66   |   |
| 書誌情報        | G. Bardi et al., Nanomedicine: Nanotech Biol. Medicine, 5(1), 96, 2009.  |   |
| 試験目的        | 細胞毒性評価   |   |
| 実験方法        | <p>in vitro : マウス皮質ニューロンを用いて MTT assay、アポトーシスアッセイを行った。PF127 の濃度 : 0.001%~0.05%、MWCNT の濃度 : 0.5mg/ml。</p> <p>in vivo : マウス脳内に PF127-MWCNT 混合溶液を定位注入した。0.1M PBS、4%パラホルムアルデヒドを用いて固定した後、FIB system により脳組織切片を作成し、蛍光顕微鏡観察を行った。注入液量 : 1<math>\mu</math>l、PF127 の濃度 : 0.1%、MWCNT の濃度 : 35<math>\mu</math>g/mL。</p> |   |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性、急性毒性、特定標的臓器毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名  | MWCNT   |
|             | 詳細   | Nanothinx 社、直径 : 10-30 nm、長さ : 2 $\mu$ m、純度 : 97.06%、metal particles : 2.94%、amorphous carbon and other carbon impurities : <1% |
|             | 調製方法   | MWCNT の表面を Sigma 社ブルロニック F 127 (PF127) によりコーティング処理。   |
|             | 暴露前観察方法  | —   |
| In vitro    | 条件等  | primary mouse cortical neurons in culture   |
|             | 細胞種  | 初代マウス大脳皮質   |
| In vivo     | 条件等  | マウス   |
|             | 投与経路   | intracerebral injection   |
| 結果          | <p>in vitro : PF127 の濃度が 0.01%以下の条件で、投与後 24 時間以内にアポトーシスが誘導された。しかし、MWCNT 存在条件下では、アポトーシスは誘導されなかった。</p> <p>in vivo : 処理群、非処理群のいずれにおいても病変はみられなかった。</p>   |   |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 5  |   |
| 書誌情報        | L. A. Mitchell et al., Nature Nanotech., 4, 451, 2009.   |   |
| 試験目的        | 細胞毒性評価、肺毒性評価、脾臓毒性評価  |   |
| 実験方法        | 1日に一度6hrs、エアロゾルとして14日吸入暴露。MWCNTの濃度は0、0.3、1 mg/m <sup>3</sup> 、1グループ7匹。3系統の雄マウスを用いた。最終暴露18hrs後に計画屠殺。肺、脾臓を摘出。BALFの検査、フローサイトメトリー、ELISA、EIA、real-time RT-PCR法、Jerne-Nordin plaque assayを行い、肺毒性、脾臓毒性を評価した。  |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、特定標的臓器毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名  | MWCNT   |
|             | 詳細   | Shenzhen Nanotech Port 社、直径：10-20 nm、長さ：5-15µm、純度：97%、比表面積：100 m <sup>2</sup> /g、触媒残渣：0.5% iron、0.5% nickel |
|             | 調製方法   | —   |
|             | 暴露前観察方法  | BET analysis、TEM、SEM、LAL assay  |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | マウス (C57Bl/6、雄、8週齢)   |
|             |  | マウス (wild-type B6;129P2 (COX-2+/+)、雄、9週齢)   |
|             |  | マウス (B6;129P2-PTGS2tm1Unc (referred to as COX-2 knockout or COX-2 <sup>-/-</sup> mice)、雄、9週齢)               |
|             | 投与経路   | 吸入  |
| 結果          | BALFを用いた細胞培養の結果、最高用量群であるMWCNT 1 mg/m <sup>3</sup> 投与群においては、培養開始30日後の免疫抑制効果は有意であった。T細胞依存性抗体産生は有意に減少しており、B細胞マイトジェン産生減少も認められた。COX-2およびPTGES2の遺伝子発現上昇は、脾臓において認められたが、肺においては認められなかった。COX-2ノックアウトマウスにおいては、T細胞依存性抗体産生等の、MWCNT投与による影響は認められなかった。他の測定結果も、肺と脾臓の緊密な連携を示唆するものであった。 |   |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 9  |   |
| 書誌情報        | G. Qu et al., Carbon, 47, 2060, 2009.  |   |
| 試験目的        | 発がん性評価   |   |
| 実験方法        | 1 グループ 30 匹 (雄雌各 15 匹)、5 グループ。単回投与後 28 日間観察。7、14、21、28 日目に体重を測定。28 日目に眼静脈より血液採取、生化学的検査 (血清中の ALT、AST、CR、BUN 量測定)。1、7、28 日目に剖検。被検試料投与条件は以下の通り。MWCNT-COOH 1 : 1 mg/mL in 100µl、MWCNT-COOH 2 : 1 mg/mL in 100µl、PBS : 100µl (コントロール)、PBS with 1% Tween 80 : 100µl (コントロール)。 |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、発がん性、特定標的臓器毒性   |   |
| 被検試料        | 物質名  | MWCNT   |
|             | 詳細   | Chengdu Organic Chemicals 社より、chemical vaporization deposition (CVD) 法によって合成された pristine MWCNT を購入。直径 : 20-40 nm、長さ : 0.3-10µm、純度 : >95%、触媒残渣 : <0.2%   |
|             | 調製方法   | 酸化反応によりカルボキシル基を導入。その後、洗浄、遠心により不純物を除去。ICP-MS により Ni、Fe 含有量は<0.001%であることを確認。精製後の直径 : 40 nm、長さ : 0.5-5µm、純度 : >95%、触媒残渣 : <0.2%。懸濁溶液を変えることで以下の 2 種類の試料を調製した。MWCNT-COOH 1 : PBS に懸濁(1 mg/mL)、MWCNT-COOH 2 : PBS with 1% Tween80 に懸濁(1 mg/mL)。 |
|             | 暴露前観察方法  | ICP-MS  |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | マウス (BALB/C、雌雄、20-22 g)   |
|             | 投与経路   | a single dose intravenous injection (the tail caudal vein)  |
| 結果          | 体重測定、血液検査の結果、処理群と非処理群との間に差はみられなかった。剖検の結果、肺においては、MWCNT-COOH 1 処理群では、投与後 1、7、28 日目で凝集、蓄積、28 日目で炎症反応がみられた。しかし、MWCNT-COOH 2 処理群ではみられなかった。肝臓においては、MWCNT 処理群ではいずれも 1、7 日目で凝集、蓄積がみられた。MWCNT-COOH 2 処理群では、28 日目の凝集、蓄積はみられなかった。   |   |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 12  |   |
| 書誌情報        | J. G. Li et al., J. Nanosci. Nanotech, 9, 1384-, 2009.  |   |
| 試験目的        | 肺毒性評価   |   |
| 実験方法        | 2日に一度 32.61 mg/m <sup>3</sup> 、6hrs、エアロゾルとして暴露。1グループ9匹。30日観察期間中15日暴露、60日観察期間中30日暴露、コントロールの3グループについて気管支肺胞洗浄液 (BALF) の生化学的検査と病理学検査を行い、肺毒性を評価した。   |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、特定標的臓器毒性   |   |
| 被検試料        | 物質名   | MWCNT   |
|             | 詳細  | Shenzhen Nanotech Port 社、直径：50 nm、長さ：10µm、純度：>95% |
|             | 調製方法  | 購入後未調製の MWCNT を使用。                                |
|             | 暴露前観察方法   | SEM   |
| In vitro    | 条件等   | —   |
|             | 細胞種   | —   |
| In vivo     | 条件等   | マウス (Kunming、雌、30 g)                              |
|             | 投与経路  | inhalation  |
| 結果          | 30日観察期間中15日暴露のグループでは肺毒性は示唆されなかった。しかし、60日観察期間中30日暴露のグループでは肺毒性が示唆された。BALFの総タンパク量、ALP、ACP、LDHの増加に有意差が認められ、さらに病理学検査においてもMWCNTの付着は他のグループに比べて顕著であった。肺胞壁における凝集は気管支壁における凝集よりも小さかった。気管支壁、肺胞壁の肥厚も認められた。 |   |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 13   |   |
| 書誌情報        | X. Deng et al., Carbon, 47, 1421, 2009.  |   |
| 試験目的        | 脾臓毒性評価   |   |
| 実験方法        | 以下の方法により、脾臓における毒性と RES の貧食活性を評価した。1 グループ 6 匹。S-MWCNT の投与濃度は 60 mg/kg b.w.、100 mg/kg b.w.。投与後 2 ヶ月間観察。1、7、15、30、60 日目に体重と脾臓重量を測定。その後脾臓を用途別に分け、組織病理学検査、電子顕微鏡診断、oxidative stress assay (GSH、SOD、MDA 測定)を行った。1、7、15 日目に carbon clearance 測定を行った。 |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、特定標的臓器毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名  | S-MWCNT   |
|             | 詳細   | Shenzhen Nanoharbor 社より、chemical vaporization deposition (CVD) method によって合成された pristine MWCNT を購入。TEM、TGA、ICP-MS により解析した後、Deng ら (2007) の方法に従い、タウリンを付加し水溶性の S-MWCNT を調製した。精製後の直径：12.6±3.2 nm、長さ：269±160 nm、純度：>95% |
|             | 調製方法   | 1. 精製後、実験方法の項に記述されている投与濃度に調製した。   |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、TGA、ICP-MS  |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | マウス (Kunming、雌、5 週齢、22-25 g)  |
|             | 投与経路   | intravenous injection   |
| 結果          | RES の貧食活性、oxidative stress assay については、処理群と非処理群との間に差はみられなかった。組織病理学検査については、S-MWCNT による脾臓の損傷は認められなかった。暴露後の時間経過により、S-MWCNT の脾臓における蓄積部位は、赤脾髄から白脾髄へ移動した。  |   |



|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 17   |   |
| 書誌情報        | A. Erdely et al., Nano Lett., 9(1), 36, 2009.  |   |
| 試験目的        | 肺毒性評価、細胞毒性評価   |   |
| 実験方法        | Rao ら (2003) の方法に従い単回吸入暴露。被検試料は各 40µg/mouse 投与。暴露 4hrs 後に計画屠殺。肺、循環血液、大動脈、心臓、肝臓、腎臓を摘出。BAL および血液中の細胞数算定、LDH を測定。炎症、酸化ストレス、血液凝固、組織修復等に関わる遺伝子発現を TaqMan array を用いた real-time RT-PCR、多重免疫アッセイ、ELISA により測定。組織別のデータを比較・検討し、被検試料の肺毒性、細胞毒性を評価した。被検試料投与条件は、MWCNT : 7 匹、SWCNT : 5 匹、UFCB : 5 匹、コントロール : 7 匹。  |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、特定標的臓器毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. MWCNT<br>2. SWCNT<br>3. ultrafine carbon black (UFCB)  |
|             | 詳細   | 1. Mitsui 社、直径 : <80nm、長さ : 10-20µm<br>2. Carbon Nanotechnologies 社、直径 : 0.8-1.2 nm、長さ : 0.1-1µm<br>3. Degussa 社の Printex 90、直径 : 14 nm |
|             | 調製方法   | 1.-4. Porter ら (2008) の方法に従い調製した。   |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、ICP-MS、   |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | マウス (C57BL/6、雄、10 週齢)   |
|             | 投与経路   | pharyngeal aspiration (吸入暴露)  |
| 結果          | 各処理群の BAL 中、血液中の好中球、好酸球は増加し、血液中のリンパ球は減少した。BAL 中の好中球数は、vehicle 処理群では正常値であったが、他の処理群、特に CNT 処理群では有意に増加した。血液中の好中球も、CNT 処理群では有意に増加した。また、BAL 中の LDH 活性は、MWCNT 処理群で有意に増加した。CNT 処理群の肺組織においては、炎症、酸化ストレス、血液凝固、組織修復に関わる遺伝子の発現上昇が明確であり、MWCNT 処理群では、SWCNT 処理群に比べ、定量的に高い発現がみられた。vehicle 処理群の大動脈と比べ、他処理群の大動脈においては、MT1、MT2、Hif-3α、Arg II、S100a8 の有意な発現上昇がみられた。これは、MWCNT 処理群 > SWCNT 処理群 > UFCB 処理群の順に顕著であった。さらに、MWCNT 処理群の心臓、肝臓、腎臓においても、この 5 遺伝子の有意な発現上昇が認められた。他の測定結果も、肺と体循環の緊密な連携を示唆するものであった。 |   |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 19   |   |
| 書誌情報        | Y. Sakamoto et al., J. Toxicol. Sci., 34(1), 65, 2009.   |   |
| 試験目的        | 発がん性評価   |   |
| 実験方法        | MWCNT、青石綿、カルボキシメチルセルロース (CMC) をそれぞれ単回投与後 52 週間観察し、剖検により発がん性を評価。被検試料投与条件は以下の通り。MWCNT : 1 mg/kg b.w.、7 匹、青石綿 : 2 mg/kg b.w.、10 匹 (コントロール)、CMC : 2 ml/kg b.w.、5 匹 (コントロール)。 |   |
| 対象 endpoint | 発がん性   |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. MWCNT<br>2. 青石綿 (コントロール)<br>3. CMC (コントロール)  |
|             | 詳細   | 1. MITSUI MWCNT-7、 lot number : 060125-01k<br>2. UICC-grade, stocked at the Tokyo Metropolitan Institute of Public Health<br>3. Kanto Chemical 社、2% CMC   |
|             | 調製方法   | Takagi ら (2008a) の方法に従い調製。MWCNT、青石綿を、それぞれ 5% Triton X-100 に懸濁後、SEM により粒子幅と長径を測定した。ICP-MS、イオンクロマトグラフィー により不純物の測定を行った後 2% CMC に懸濁し、実験方法の項に記述されている投与濃度に調製した。 |
|             | 暴露前観察方法  | SEM、TEM、ICP-MS、イオンクロマトグラフィー、光学顕微鏡   |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | ラット (Fisher 344 DuCrIj、雄、12 週齢、平均 235 g)  |
|             | 投与経路   | a single intrascrotal injection   |
| 結果          | MWCNT 暴露のラット 6/7 匹に腹腔内播種性中皮腫の症状がみられた。これらは 37-40 週の間にて全て死亡した。青石綿暴露、CMC 暴露のラットに変化はみられなかった。   |   |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 26  |  |
| 書誌情報        | A. Liu et al., J. Nanoparticle Res., 10, 1303, 2008.  |  |
| 試験目的        | 肺毒性評価   |  |
| 実験方法        | Lam ら (2004) の方法を用いた。MWCNT の濃度は 0、1、3、5、7 mg/kg。暴露後 1、7、30、90 日目に剖検。TEM、光学顕微鏡観察により、in vivo でのナノ粒子の分布、標的臓器における time-effects nanotoxicity、dose-effects nanotoxicity を評価した。  |  |
| 対象 endpoint | 急性毒性、特定標的臓器毒性   |  |
| 被検試料        | 物質名   | MWCNT  |
|             | 詳細  | Shenzhen Nanotech Port 社、直径：40-60 nm、長さ：0.5-500µm、純度：95%、agraphitic carbon：<0.2% |
|             | 調製方法  | 生理食塩水、1% Tween-80 に懸濁して 60 分超音波処理。   |
|             | 暴露前観察方法   | X線回折、TEM   |
| In vitro    | 条件等   | —  |
|             | 細胞種   | —  |
| In vivo     | 条件等   | ラット (Vister、雄、250-300 g)   |
|             | 投与経路  | intratracheal instillation   |
| 結果          | 本試験において、気管内投与による MWCNT の肺への暴露による影響は、用量依存性、投与時間依存性であった。暴露後 90 日目の組織を、光学顕微鏡下で濃度毎に観察した結果、1 mg/kg 処理群よりも、3-7 mg/kg 処理群の方が肺胞中隔は肥厚しており、損傷した肺胞の数も多く、炎症の度合いも深刻なものであった。また、3 mg/kg 処理群について、光学顕微鏡下で暴露後の経過時間毎に比較した結果、暴露後 1 日目よりも 7 日後の組織の方が肺胞中隔は肥厚していた。暴露後 90 日後の組織では、肺の損傷はより深刻なものであった。 |  |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 76  |  |
| 書誌情報        | D. Elgrabli et al., Toxicology, 253, 131, 2008.   |  |
| 試験目的        | 肺毒性評価   |  |
| 実験方法        | Elgrabli ら(2007) の方法に従い、気管内投与。6h/days、MWCNT-BSA 懸濁液の濃度は 0、1、10、100µg/rat in 150µl。1 グループ 6 匹。暴露後 1、7、30、90、180 日目に whole-body plethysmography 法による測定、可溶性コラーゲンの定量、Bradford 法によるタンパク質定量、サイトカイン発現の RT-qPCR 法および luminex 法による測定、組織病理学的観察を行った。肺における炎症、アポトーシス、繊維症、呼吸パラメーター、肉芽腫形成を肺毒性評価の指標とした。 |  |
| 対象 endpoint | 急性毒性、発がん性、特定標的臓器毒性  |  |
| 被検試料        | 物質名   | MWCNT  |
|             | 詳細  | Sigma-Aldrich 社、product number: 636649、直径: 20-50 nm、長さ: 0.5-2µm  |
|             | 調製方法  | Elgrabli ら(2007) の方法に従い、BSA に懸濁し、超音波処理。MWCNT-BSA とした。調製した凝集体の 80%が <10µm であり、吸入可能な大きさであった。また、凝集体の 98%が直径 <30µm であった。 |
|             | 暴露前観察方法   | —  |
| In vitro    | 条件等   | —  |
|             | 細胞種   | —  |
| In vivo     | 条件等   | ラット (Sprague-Dawley、雄、180-220 g)   |
|             | 投与経路  | intratracheal instillation   |
| 結果          | 光学顕微鏡による観察では、100µg 投与、暴露後 30、90、180 日目のラット、および 10µg 投与、暴露後 30、90 日目のラットに、肺胞マクロファージのアポトーシスがみとめられた。caspase 3/7 活性測定結果も、肺胞マクロファージのアポトーシスが起きていることを裏付けるものであった。   |  |

### 2.2.4 酸化チタン微粒子

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 30  |  |
| 書誌情報        | X. Hu et al., Sci. Total Environ.,40(7), 3070, 2009   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性  |  |
| 実験方法        | 各暴露濃度範囲(mg/L) : CuO(25-200)、ZnO(50-150)、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (600-1200)、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (200-600)、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、SnO <sub>2</sub> 、TiO <sub>2</sub> (600-1200)で、2 時間培養、LD50、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> の代謝率( <sup>14</sup> C-グルコースの無機化)   |  |
| 対象 endpoint | LD50 (fatal to 50% of the bacterium E. coli)  |  |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 酸化亜鉛 (ZnO)<br>2. 酸化銅 (CuO)<br>3. 酸化アルミニウム (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>4. 酸化ランタン (La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>5. 酸化鉄 (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>6. 酸化スズ (SnO <sub>2</sub> )<br>7. 酸化チタン (TiO <sub>2</sub> ) |
|             | 詳細  | 1~7. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 30-40 nm   |
|             | 調製方法  | MilliQ 水で 20 分間超音波処理   |
|             | 暴露前<br>観察方法   | 記載なし   |
|             | In vitro  | 条件等<br>細胞種   |
| In vivo     | 条件等<br>投与経路   | —<br>—   |
| 結果          | LD50 値(mg/L)は、CuO(64.5)、ZnO(21.1)、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (326.1)、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (456.9)、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (638.3)、SnO <sub>2</sub> (1045.6)、TiO <sub>2</sub> (1104.8)で、ZnO が最も E. coli に対して毒性が強かった。CuO は E. coli の生菌数を有意に減少させ、SnO <sub>2</sub> は僅かに、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> は中程度の細胞毒性を示した。La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> を用いた <sup>14</sup> C-グルコースの無機化試験結果と細菌の生存力試験の結果は対応しており、各々の LD50 値は類似していた。 |  |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 32  |   |
| 書誌情報        | B. C. Schanen et al., Am. Chem. Soc., 3(9), 2523, 2009  |   |
| 試験目的        | 免疫学的炎症の誘発   |   |
| 実験方法        | 細胞培養：暴露濃度：0-100 $\mu$ M、48 時間暴露、生存率、サイトカイン産生、ROS 生産量、成熟マーカー、ナイーブ CD4 <sup>+</sup> T 細胞の増殖反応と T 細胞の活性評価  |   |
| 対象 endpoint | 免疫学的炎症性応答   |   |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> ) アナターゼ型                                 |
|             |   | 2. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> ) ルチル型                                   |
|             |   | 3. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> ) ナノチューブ                                 |
|             | 詳細  | 1. in-house product 粒径：7-10 nm                                      |
|             |   | 2. in-house product(合成したアナターゼ型を 800°Cで2 時間焼成し X 線で構造確認) 粒径：15-20 nm |
| 調製方法        | 3. in-house product(合成したアナターゼ型を水熱法により水酸化ナトリウム水溶液中で 120-150°Cで 20-24 時間処理して合成) 直径：10-15 nm、長さ：70-150 nm  |   |
| 暴露前観察方法     | 培養直前に DPBS にナノマテリアルを加え、超音波攪拌分散  |   |
| In vitro    | 条件等   | XRD、HRTEM   |
|             | 細胞種   | ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)                                   |
| In vivo     | 条件等   | ヒト  |
|             | 投与経路  | —   |
| 結果          | HUVEC および PBMC 細胞において、TiO <sub>2</sub> ナノ粒子は細胞の代謝活性を抑制するが、明らかに細胞破壊・壊死を引き起こすわけではないことがわかった。先天性免疫応答では、炎症性サイトカイン分泌物の有意な増加が見られた。対照群及び TiO <sub>2</sub> ミクロ粒子(>1 $\mu$ m)と違い、TiO <sub>2</sub> ナノ粒子は ROS 生産量が明らかに増加した。また、TiO <sub>2</sub> ナノ粒子は TiO <sub>2</sub> ミクロ粒子と比べ、成熟マーカーの発現を約 15%増加させ、CD4 <sup>+</sup> T 細胞の活性及び増殖を効率的に誘導した。 |   |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 44  |   |
| 書誌情報        | Z. Pan et al., <i>small</i> , 5(4), 511, 2009   |   |
| 試験目的        | 細胞毒性と細胞保護について   |   |
| 実験方法        | 暴露濃度；ルチル型：0-0.8 mg/mL、アナターゼ型：0-0.5 mg/mL、細胞面積、細胞増殖(細胞数)、細胞遊走、コラーゲン収縮活性、アクチンのウェスタンブロット検出、培養細胞の TEM 画像、顕微鏡画像、フローサイトメトリー、ROS 生産量   |   |
| 対象 endpoint | 細胞損傷性   |   |
| 被検試料        | 物質名   | 1. TiO <sub>2</sub> 、超微細ルチル型<br>2. TiO <sub>2</sub> 、分散アナターゼ型<br>3. TiO <sub>2</sub> 、超微細ルチル型、コーティングあり  |
|             | 詳細  | 1. US Cosmetics、光活性化がない場合生体適合性材料、平均粒子径：15.0±3.5 nm、アスペクト比：約 3.92<br>2. US Cosmetics、光活性化がない場合生体適合性材料、平均粒径：200±13 nm<br>3. ルチル型 TiO <sub>2</sub> を抗酸化/アニオン性ポリマー分子と疎水性ポリマー分子でコーティングしたもの |
|             | 調製方法  | full-Dulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM)に分散させ、使用前に均質になるよう超音波処理後、スターラーで攪拌   |
|             | 暴露前観察方法   | SEM、TEM、XRD、蛍光測定  |
|             |   |   |
| In vitro    | 条件等   | 皮膚線維芽細胞   |
|             | 細胞種   | ヒト(女性)  |
| In vivo     | 条件等   | —   |
|             | 投与経路  | —   |
| 結果          | ルチル型もアナターゼ型も細胞機能に損傷を与えた。TiO <sub>2</sub> ナノ粒子暴露により細胞面積、細胞増殖(細胞数)、動き(mobility)およびコラーゲン収縮活性が減少した。容易に細胞膜を通過して小胞内に隔離され、最終的に破壊される。ポリマーコーティングした粒子は細胞に付着せず、細胞内に浸透しなかったため、ROS 生産量が減少し正常な細胞機能を示した。 |   |

|                                  |  |   |
|----------------------------------|--|---|
| 文献 No.                           | 62   |   |
| 書誌情報                             | L. Bregoli et al., Toxicology, 262, 121 (2009)   |   |
| 試験目的                             | 細胞毒性   |   |
| 実験方法                             | 7種のナノ粒子についてCFUアッセイ(プレート法)、濃度5、25、100 ppmで暴露し、14日間培養後顆粒球単球前駆細胞(CFU-G/CFU-M/CFU-GM/CFU-Eo)及び赤血球前駆細胞(BFU-E)測定、Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> を液体培養(K562, HL-60, CEM, CEM-R, Thp-1, Jurkat, and Molt-4)で増殖・分化アッセイ、暴露濃度5 ppm、フローサイトメトリー分析、定量PCR、STEM分析、光学顕微鏡  |   |
| 対象 endpoint                      | 細胞増殖能、細胞形成能  |   |
| 被検試料                             | 物質名  | 1. 酸化鉄(Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )   |
|                                  |  | 2. 酸化鉄(Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )   |
|                                  |  | 3. 銀(Ag)  |
|                                  |  | 4. 金(Au)  |
|                                  |  | 5. 酸化アンチモン(Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )   |
|                                  |  | 6. コバルト(Co)   |
|                                  |  | 7. 酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )   |
|                                  | 詳細   | 1. Nanoamor 社、粒径：20-30 nm   |
|                                  |  | 2. Nanoamor 社、粒径：55-65 nm   |
|                                  |  | 3. Nanoamor 社、粒径：90-210 nm  |
| 4. Nanoamor 社、粒径：50-100 nm       |  |   |
| 5. Nanoamor 社、粒径：41-91 nm        |  |   |
| 6. Fluka Chemical 社、粒径：50-200 nm |  |   |
| 7. TAL Materials 社、粒径：20-160 nm  |  |   |
| 調製方法                             | 脱パイロジェン処理(189°C×90分)後、培地を滴下し15分間超音波処理  |   |
| 暴露前観察方法                          | DLS  |   |
| In vitro                         | 条件等  | 9人の健常ドナーのヒト骨髄から得られたCD34 <sup>+</sup> 細胞<br>ヒト造血系細胞株(K562、HL-60、CEM、CEM-R、Thp-1、Jurkat、Molt-4) |
|                                  | 細胞種  | 細胞  |
| In vivo                          | 条件等  | —   |
|                                  | 投与経路   | —   |
| 結果                               | CFUアッセイで、Coナノ粒子は顆粒球単球前駆細胞及び赤血球前駆細胞共に用量依存的な毒性を示した。Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子5ppmで赤血球前駆細胞の生育阻害が見られた。暴露濃度5~100ppmで他のナノ粒子はコロニー増殖・分化に大きな影響を示さなかった。STEM測定で、Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子の細胞への蓄積は見られず、細胞膜に近接したナノ粒子が検出された。また殆どの細胞片がアポトーシス小体として存在することが観察された。一方、分化時期に5ppmのSb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子を暴露したところ、僅かな増殖率の低下が見られたが、分化への影響は見られず、造血前駆細胞にも毒性は見られなかった。CFUアッセイ及び7種の液体培養アッセイで、細胞株増殖率に統計学的有意な影響は見られなかった。Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子はThp-1のPMAによるマクロファージ分化を阻害した。 |   |



|             |   |   |                      |
|-------------|---|---|----------------------|
| 文献 No.      | 64  |   |                      |
| 書誌情報        | H. L. Karlsson et al., Toxicol. Lett., 188 (2009) 112   |   |                      |
| 試験目的        | 細胞毒性、DNA 損傷   |   |                      |
| 実験方法        | 細胞毒性アッセイは被検試料 40、80µg/mL で 18 時間曝露。ミトコンドリア脱分極分析は被検試料 80µg/mL(CuO のみ 10、20、30、40µg/mL 追加)で 16 時間曝露。コメットアッセイ(FPG 酵素含有または含まない)は被検試料 40、80µg/mL で 4 時間曝露。 |   |                      |
| 対象 endpoint | In vitro 細胞毒性   |   |                      |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 酸化鉄(III)ナノパウダー (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> nano)<br>2. 酸化鉄(III)パウダー (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> micro)、<5µm、純度：99%以上<br>3. 酸化鉄(II,III)ナノパウダー (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nano)、純度：98%以上<br>4. 酸化鉄(II,III)パウダー (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> micro)、<5µm、純度：98%以上<br>5. 酸化チタン(IV)ナノパウダー (TiO <sub>2</sub> nano)、純度：99.9%、ルチル型とアナターゼ型の混合物<br>6. 酸化チタン(IV)パウダー (TiO <sub>2</sub> micro)、<5µm、純度：99.9%、少量のアナターゼ型を含むルチル型<br>7. 酸化銅(II)ナノパウダー (CuO nano)<br>8. 酸化銅(II)パウダー (CuO micro)、<5µm、純度：98%   |                      |
|             | 詳細  | 1. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：29 nm、比表面積：40 m <sup>2</sup> /g<br>測定値：一次粒子(TEM)：30-60 nm、溶液中のサイズ：1.6µm(DLS)<br>2. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：<1µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.15-1µm、比表面積：5.4 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>3. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：20-30 nm<br>測定値：一次粒子(TEM)：20-40 nm、溶液中のサイズ：<200 nm(DLS)、比表面積：42 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>4. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：0.5µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.1-0.5µm、比表面積：6.8 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>5. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：63 nm、比表面積：24m <sup>2</sup> /g<br>測定値：一次粒子(TEM)：20-100 nm、溶液中のサイズ：300 nm(DLS)<br>6. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：1µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.3-1µm、比表面積：2.5 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>7. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：42 nm、比表面積：23 m <sup>2</sup> /g<br>測定値：一次粒子(TEM)：20-40 nm、溶液中のサイズ：200 nm(DLS)<br>8. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：3µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.5-10µm、比表面積：1.5 m <sup>2</sup> /g(DLS) |                      |
|             | 調製方法  | DMEM に被検試料を懸濁させ、20 秒ボルテックス後、超音波処理   |                      |
|             | 暴露前観察方法   | DLS   |                      |
|             | In vitro  | 条件等   | ヒト II 型肺胞上皮細胞株(A549) |
|             |   | 細胞種   | 肺・気管                 |
|             | In vivo   | 条件等   | —                    |
|             |   | 投与経路  | —                    |
|             | 結果  | 細胞培養液中のナノ粒子に凝集が見られたが、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子を除くマイクロ粒子の一次粒子よりは小さかった。細胞毒性評価で、CuO ナノ粒子はマイクロ粒子に比べ非常に細胞毒性が強かったが、他の金属酸化物にナノ粒子とミク  |                      |

ロ粒子の毒性に有意な違いは見られなかった。ミトコンドリア脱分極細胞数は CuO 暴露群で用量に依存して増加しており、特にナノ粒子がマイクロ粒子より高く増加した。DNA 損傷性をナノ粒子とマイクロ粒子で比較すると、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> と TiO<sub>2</sub> はマイクロ粒子暴露群が、CuO ではナノ粒子暴露群でより損傷性が強かった。酸化的 DNA 損傷は CuO 及び Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ナノ粒子暴露群のみ対照群と比べ有意な増加を示した。

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 75  |  |
| 書誌情報        | T. Xia et al., ACS Nano, 2008, 2 (10), 2121   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性のメカニズム、酸化ストレスと物理化学的性状の関連性   |  |
| 実験方法        | 細胞死及び生存率評価(各ナノ粒子濃度 25µg/mL で 1~16 時間暴露、濃度 6~100µg/mL で 16 時間暴露、ZnO ナノ粒子濃度 12.5~50µg/mL と相当濃度の ZnSO <sub>4</sub> (150~600µM)で 6 時間暴露)、H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 発生量(非生物系試験: 暴露濃度 10µg/mL)。以下、濃度 25µg/mL で 1~16 時間暴露での ROS 生成量(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 及び O <sup>2</sup> )、酸化ストレスの 1-3 Tiers 評価(Tier 1: HO-1 発現、Tier 2: JNK 活性、TNF-α 及び IL-8 産生、Tier 3: [Ca <sup>2+</sup> ]量及びミトコンドリア膜電位)、CeO <sub>2</sub> の細胞保護評価(CeO <sub>2</sub> を 25µg/mL 濃度で 24 時間細胞処理後、25µg/mL の DEP で 16 時間暴露し、細胞死を測定)、細胞プロセッシング及び影響評価(電子顕微鏡、共焦点顕微鏡) |  |
| 対象 endpoint | 細胞生存率、酸化ストレスバイオファクター  |  |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 酸化チタンナノ粒子(TiO <sub>2</sub> )<br>2. 酸化亜鉛ナノ粒子(ZnO)<br>3. 酸化セリウムナノ粒子(CeO <sub>2</sub> )  |
|             | 詳細  | 1.チタン(IV)テトライソプロポキシド(アルドリッチ社、純度:97%)と m-キシレンより FSP 反応器で合成。一次粒子径: 11 nm、単結晶、アナターゼ型/ルチル型=80:20 の混合物、粒径(nm): 612(水)、284(DMEM)、493(BEGM 中)、ゼータ電位(mV): -8(水)、-10(DMEM)、-9(BEGM)<br>2.ナフテン酸亜鉛(アルドリッチ社、Zn<8 wt%)と m-キシレンより FSP 反応器で合成。一次粒子径: 13 nm、単結晶、紅亜鉛鉱、粒径(nm): 413(水)、36(DMEM)、184(BEGM)、ゼータ電位(mV): -15(水)、-5(DMEM)、-16(BEGM 中)<br>3.トリス(2-エチルヘキサン酸)セリウム(III)、49%含有 2-エチルヘキサン酸(Alfa Aesar 社、Ce: 12%)と m-キシレンより FSP 反応器で合成。一次粒子径: 8 nm、単結晶、立方晶系、粒径(nm): 2610(水)、323(DMEM)、596(BEGM)、ゼータ電位(mV): +15(水)、-10(DMEM)、-10(BEGM) |
|             | 調製方法  | 保存液を培養液に加え、細胞暴露前に 10 秒間超音波処理   |
|             | 暴露前観察方法   | BET、XRD、TEM、DLS、ZetaPALS(粒径、ゼータ電位)   |
| In vitro    | 条件等   |  |
|             | 細胞種   | 1. マウスマクロファージ(RAW 264.7)<br>2. ヒト気管支上皮細胞(BEAS-2B)  |
| In vivo     | 条件等   | —  |
|             | 投与経路  | —  |
| 結果          | ZnO ナノ粒子は RAW 264.7 細胞、BEAS-2B 細胞ともに用量及び時間に依存して細胞毒性を誘発し、ROS 産量、酸化的損傷、炎症反応及び細胞死を引き起こしたが、TiO <sub>2</sub> と CeO <sub>2</sub> ナノ粒子は毒性を示さなかった。酸化ストレスについて段階的に評価したところ、ZnO は HO-1 の発現、Nrf2 及び NQO-1 の増加(Tier 1)、リン酸化 JNK の活性化、TNF-α 及び IL-8 の増加(Tier 2)、細胞内遊離[Ca <sup>2+</sup> ]濃度の上昇、ミトコンドリア損傷(Tier 3)で損傷応答を示した。また、選択的細胞プロセッシングと細胞超微細構造への影響評価で、ZnO は培養液やエンドソームで溶解することが示され、非溶解 ZnO ナノ粒子は   |  |

BEAS-2B 細胞のカベオラに入り毒性とカベオラの凝集の関連性が示され、RAW 264.7 細胞ではリソソームに入り酸性下で粒子の溶解による  $Zn^{2+}$  の確認、リソソーム凝集が観察された。対照的に蛍光ラベル化した  $CeO_2$  ナノ粒子は BEAS-2B 細胞のカベオリン-1 陽性及び RAW 264.7 細胞後期エンドソーム(LAMP-1)コンパートメントにそのままの形で吸収され炎症や細胞毒性を示さず、ROS 生成を抑制し、外因性酸化ストレスから細胞を防御した。 $TiO_2$  は  $CeO_2$  と同様の吸収経路を示したが、有害性や細胞保護影響を示さなかった。細胞毒性における  $ZnO$  ナノ粒子と  $Zn^{2+}$  イオンの関連性は、培養液に溶解した  $Zn^{2+}$  がリソソームでの吸収及び金属イオン封鎖により明らかな原因のひとつであることが示唆された。

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 21   |  |
| 書誌情報        | H. W. Kim et al., J. Nanoparti. Res., 11,(1) , 55 (2009)   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価、肺炎症の評価  |  |
| 実験方法        | in vitro : 細胞毒性評価 ; 0~520 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> で 24 時間培養後、MTS アッセイ及び LDH アッセイ評価、細胞アポトーシス評価 ; DNA 断片化検出(2 $\times$ 52 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> 、24 時間培養後アガロースゲル電気泳動法評価)、免疫蛍光顕微鏡観察(200 $\mu$ g/mL で 6 時間暴露)。in vivo : 0~5 mg/kg/day で 5 日間連続して口咽頭に吸入暴露し 2 日後屠殺、BAL 検査、病理検査   |  |
| 対象 endpoint | in vitro 細胞毒性、in vivo BAL 細胞毒性、病理学的所見  |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. Micro-SiO <sub>2</sub> (mSiO <sub>2</sub> )<br>2. Nano-SiO <sub>2</sub> (nSiO <sub>2</sub> )<br>3. Micro-TiO <sub>2</sub> (mTiO <sub>2</sub> )<br>4. Nano-TiO <sub>2</sub> (nTiO <sub>2</sub> )   |
|             | 詳細   | 1. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 1-5 $\mu$ m、比表面積 : 5.1 m <sup>2</sup> /kg(BET)、石英(q-quartz)<br>2. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 14 nm、比表面積 : 77.7 m <sup>2</sup> /kg(BET)、アモルファス<br>3. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 1 $\mu$ m、比表面積 : 5.8 m <sup>2</sup> /kg(BET)、ルチル型<br>4. デガッサ社、粒径 : 30 nm、比表面積 : 35.7 m <sup>2</sup> /kg(BET)、ルチル型 |
|             | 調製方法   | in vitro : DPBS に 2 分間超音波処理した懸濁液を調製後、SFM 培養液で希釈、in vivo : DPBS に懸濁   |
|             | 暴露前観察方法  | 記載なし   |
|             | In vitro   | 条件等<br>細胞種   |
| In vivo     | 条件等<br>投与経路  | マウス(Balb/C、雄、6 週齢、19-24 g)<br>咽頭   |
| 結果          | in vitro 試験で、粒状物質暴露群に用量相関的な細胞生存率の減少、LDH 値の減少が見られた。Nano-SiO <sub>2</sub> 暴露群は Micro-SiO <sub>2</sub> 暴露群と比べ明らかに細胞生存率が減少し、高用量 Nano-SiO <sub>2</sub> 暴露群の LDH 値は有意な減少を示した。一方、in vivo 試験で BAL 液中のナノ粒子に軽度の凝集が見られた。SiO <sub>2</sub> 暴露群で総細胞数、マクロファージ、好中球数が著増し、特に Nano-SiO <sub>2</sub> が顕著であった。TiO <sub>2</sub> 暴露群は、SiO <sub>2</sub> 暴露群に比べ緩やかな増加を示したが、Micro-TiO <sub>2</sub> 高用量暴露群は好中球数を除き、SiO <sub>2</sub> 暴露群と同様の増加を示した。病理学的所見で、ナノ粒子暴露群はマイクロ粒子暴露群に比べ、細胞毒性が強く、用量に依存して肺の損傷及び好中球浸潤が多く見られた。 |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| 文献 No.                                       | 1  |   |
| 書誌情報   | M. Yokohira et al., J. Toxicol. Pathol., 22, 71-, 2009   |   |
| 試験目的   | 肺の発がん性バイオアッセイ  |   |
| 実験方法   | グループ 1-6 : 0.1% DHPN 含有水を 2 週間投与、4 週目に以下被検試料 0.5mg/ラットを 0.2 mL の生理食塩水に懸濁させ気管内注入、グループ 1,7 : 石英、グループ 2,8 : CuO micro、グループ 3,9 : CuO nano、グループ 4,10 : TiO <sub>2</sub> micro、グループ 5,11 : TiO <sub>2</sub> nano、(グループ 6 : DHPN 対照群、グループ 12 : 未処理対照群)、30 週目に屠殺、検査項目 : 体重、臓器重量(絶対、相対)、一般所見、剖検所見、病理検査 |   |
| 対象 endpoint                                  | 肺の発がん性   |   |
| 被検試料   | 物質名  | 1. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> micro)           |
|  |  | 2. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> nano)            |
|  |  | 3. 酸化銅(CuO micro)                           |
|  |  | 4. 酸化銅(CuO nano)                            |
|  |  | 5. 石英粉塵(Quartz dust : DQ-12)                |
|  | 詳細   | 1. 和光純薬工業(株)、粒径 : < 5µm、ルチル型、(Lot. TCG4139) |
|  |  | 2. 和光純薬工業(株)、粒径 : 80 nm、(Lot. DPN0960)      |
| 3. Sigma-Aldrich 社、粒径 : < 5µm                |  |   |
| 4. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 33 nm                |  |   |
| 5. Deutsche Montan Technologies 社、粒径 : < 7µm |  |   |
| 調製方法   | 生理食塩水に懸濁   |   |
| 暴露前観察方法                                      | 記載なし   |   |
| In vitro                                     | 条件等  | —   |
|  | 細胞種  | —   |
| In vivo                                      | 条件等  | ラット(F344/DuCrIcrj、雄、4 週齢)                   |
|  | 投与経路   | 気管内注入                                       |
| 結果   | ナノ粒子暴露群の影響として、剖検所見で DHPN 無投与の CuO 暴露群で肺表面に軽度の結節性変化が見られたが、TiO <sub>2</sub> 投与群に変化はなかった。病理学的所見で、DHPN 投与群全ての肺に過形成、腺腫、腺癌が見られた。また CuO 及び TiO <sub>2</sub> ナノ粒子投与群のほうがそれらのマイクロ粒子投与群に比べ腫瘍性病変の数や面積に増加傾向が見られた。DHPN 無投与群では CuO 暴露群の肺に軽度の炎症性変化が見られたが、TiO <sub>2</sub> 投与群に変化はなかった。                        |   |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 2   |   |
| 書誌情報        | M. Shimizu et al., Particle and Fibre Toxicol., 6(20), 1, 2009,   |   |
| 試験目的        | 遺伝子発現に対する影響   |   |
| 実験方法        | 1µg/µL TiO <sub>2</sub> 懸濁液 100µL を妊娠マウス（妊娠 6 日目、9 日目、15 日目）に投与。懐胎 16 日目(ED 16)の雄胎仔および生後 2 日、7 日、14 日および 21 日の雄から脳組織を採取・抽出し、遺伝子オントロジー(GO)および Medical Subject Headings (MeSH)による DNA マイクロアレイ分析で仔に対する影響を評価。 |   |
| 対象 endpoint | 発生毒性、遺伝毒性   |   |
| 被検試料        | 物質名   | 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )   |
|             | 詳細  | Sigma-Aldrich 社、粒径：25-70 nm, 比表面積：20-25 m <sup>2</sup> /g, アナターゼ型         |
|             | 調製方法  | 0.05 %(v/v)の Tween 80 を含む生理食塩水に 1µg/µL 濃度で TiO <sub>2</sub> を超音波処理して懸濁液調製 |
|             | 暴露前観察方法   | 記載なし  |
| In vitro    | 条件等   | —   |
|             | 細胞種   | —   |
| In vivo     | 条件等   | 妊娠マウス(Pregnant ICR mice)  |
|             | 投与経路  | 皮下  |
| 結果          | GO terms による遺伝子発現の分析で、アポトーシスに関連した新生仔の脳に変異が見られ、脳発達に関連する遺伝子発現で早い時期に変異が観察された。酸化ストレス反応に関連する遺伝子は 2~3 週齢のマウスの脳で変異が観察された。神経伝達と精神疾病に関連する遺伝子の発現は MeSH terms で観察された。  |   |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 20   |  |
| 書誌情報        | K. Takeda et al., J. Health Sci., 55(1), 95 (2009)   |  |
| 試験目的        | 出生前暴露における仔の生殖器および中枢神経への影響  |  |
| 実験方法        | 1mg/mL TiO <sub>2</sub> 懸濁液 100μL を交尾後 3、7、10、14 日目に投与。4 日または 6 週齢の雄仔動物の体重および生殖器臓器重量を測定。TEM、FE-SEM 及び FE-SEM/EDS 測定(精巣、脳組織)、精液の運動性と形態学評価、精子生産量、精巣の形態学的観察、アポトーシス評価  |  |
| 対象 endpoint | 発生毒性   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )  |
|             | 詳細   | Sigma-Aldrich 社、粒径：25-70 nm、比表面積：20-25 m <sup>2</sup> /g、アナターゼ型、純度：99.9% |
|             | 調製方法   | 0.05 % Tween 80 を含む生理食塩水に 1mg/mL 濃度の TiO <sub>2</sub> 懸濁液                |
|             | 暴露前観察方法  | FE-SEM   |
| In vitro    | 条件等  | —  |
|             | 細胞種  | —  |
| In vivo     | 条件等  | 妊娠マウス(Pregnant ICR mice)   |
|             | 投与経路   | 皮下   |
| 結果          | TiO <sub>2</sub> 暴露群では、対照群に比べ有意な体重及び表皮相対重量の減少が見られたが、他の生殖器系臓器の相対重量に有意な変化は見られなかった。仔の脳や精巣に粒子の凝集が見られた。精巣に異常が見られ、精子生産量、精巣上体精子運動およびセルトリ細胞数は対照群に比べ有意に低値を示した。精子形態学に有意な差はなかった。脳内血管の周囲に未同定粒状物質を含むにアポトーシス像が認められた。また小血管の詰りや血管周囲に浮腫が見られた。 |  |



|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 35   |  |
| 書誌情報        | D. Drobne et al., Environ. Pollut., 157, 1157, 2009  |  |
| 試験目的        | 生体系への反応  |  |
| 実験方法        | 濃度 0-1000 ug TiO <sub>2</sub> /g dry food を 3 日または 14 日間暴露(乾燥させた葉にペイントブラシで分散)、餌の消化率、摂餌効率、カタラーゼ活性、グルタチオン・S-トランスフェラーゼ活性(microtiter plates 法)、死亡数、体重  |  |
| 対象 endpoint | グルタチオン・S-トランスフェラーゼ活性、カタラーゼ活性、死亡数   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )<br>2. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )   |
|             | 詳細   | 1. Sigma-Aldrich 社、粒径：<25 nm、比表面積：200-220 m <sup>2</sup> /g、アナターゼ型(入手先のデータ)；BET；粒径：10 nm、比表面積：145 m <sup>2</sup> /g、TEM(水分散状態)；単一粒子粒径：10-20 nm、単一粒子形状：丸状及び細長い、密集した凝集体(N)及び緩い凝集体(S)が存在、DLS(水分散状態の凝集体のサイズ)；非超音波処理：750-950 nm、超音波処理：400-460 nm<br>2. Sigma-Aldrich 社、アモルファス液体メジウム(水に 5 wt%で分散)、粒径：<50 nm(XRD), <75 nm(BET)、ルチル型とアナターゼ型の混合物(入手先のデータ)；BET；粒径：40 nm、比表面積：40 m <sup>2</sup> /g、TEM(水分散状態)；単一粒子粒径：10-120 nm、単一粒子形状：丸状、緩い凝集体(N)が存在、DLS(水分散状態の凝集体のサイズ)；非超音波処理：100-200 nm |
|             | 調製方法   | あらかじめ超音波をかけたものとかけないもの各々を再蒸留水(pH 5.7)にボルテックスで分散。  |
|             | 暴露前観察方法  | BET、TEM、DLS  |
| In vitro    | 条件等  | —  |
|             | 細胞種  | —  |
| In vivo     | 条件等  | P. scaber Latreille (ワラジムシ)  |
|             | 投与経路   | 混餌   |
| 結果          | 2 種粒径とも、暴露期間 3 日間及び 14 日間で死亡数、体重変化、グルタチオン・S-トランスフェラーゼ活性に影響はなかった。暴露期間に依存してカタラーゼ活性及び摂餌パラメーター(餌の消化率及び摂餌効率)に影響が見られた。TiO <sub>2</sub> (<25 nm)ナノ粒子はカタラーゼ活性及び摂餌パラメーターに用量相関性に閾値のようなものが見られたが、TiO <sub>2</sub> (<75 nm)ナノ粒子には見られなかった。さらに超音波前処理をした被検試料暴露群で餌の消化率に向上が見られたが、超音波前処理をしないもので同様の影響は見られなかった。カタラーゼ活性の増加は超音波処理のあるなしにかかわらず増加した。 |  |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 39   |   |
| 書誌情報        | G. Liang et al., J. Toxicol. Environ. Health, Part:A, 72, 740, (2009)  |   |
| 試験目的        | 酸化ストレスとの相互作用を伴う肝臓及び腎臓機能に対する影響  |   |
| 実験方法        | 暴露濃度：0-50 mg/kg、暴露期間：単回投与、1週間後に屠殺、肝臓及び腎臓機能：TP, ALB, ALT, AST, BUN, CR、肝臓及び腎臓の相対重量、酸化ストレス酵素(血漿、肝臓及び腎臓中のSOD、GSH-PX、MDA)、病理検査   |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、肝臓および腎臓機能   |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> -S50)<br>2. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> -S210)   |
|             | 詳細   | 1. Degussa Corporation、平均粒径：<21 nm(TEM)、比表面積：50 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>2. Hongsheng Materials Technology Company Lid.、平均粒径：5 nm(TEM)、比表面積：210 m <sup>2</sup> /g(BET) |
|             | 調製方法   | 0.15%(w/w)の塩化ナトリウム水溶液にナノ粒子を分散させ、超音波処理を15-20分行い、十分分散させるためさらに2-3分機械的に振動させた。   |
|             | 暴露前観察方法  | 記載なし  |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | ラット(Sprague-Dawley、雌雄、180~200 g)  |
|             | 投与経路   | 気管  |
| 結果          | TiO <sub>2</sub> -S210 と TiO <sub>2</sub> -S50 共に肝臓機能(AST, ALT)、腎臓機能(BUN, CR)に顕著な影響は見られず、これらの病理所見においても有意な病変は見られなかった。TiO <sub>2</sub> -S210 は SOD 活性、GSH-PX 活性が対照群または TiO <sub>2</sub> -S50 投与群と比べ有意な減少を示し、肝臓中の MDA 値は両粒径とも対照群に比べ有意な増加を示した。腎臓中 MDA 値は TiO <sub>2</sub> -S210 のみ有意な増加を示した。 |   |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 51   |   |
| 書誌情報        | J. Chen et al., J. Appl. Toxicol., 29: 330, 2009   |   |
| 試験目的        | 体内動態   |   |
| 実験方法        | 暴露濃度 0-2592 mg/kg で腹腔内単回投与、7 日目及び 14 日目に屠殺、血清生化学検査、各臓器への蓄積(ICP-MS)、病理検査、肝臓及び腎臓機能 (投与後 24 時間、48 時間)   |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、動態、病理学的所見   |   |
| 被検試料        | 物質名  | 合成二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )、アナターゼ型、平均結晶サイズ : 3.6 nm、平均粒径 : 80-110 nm(主に 100 nm) |
|             | 詳細   | ゾルゲル法で TiO <sub>2</sub> を合成   |
|             | 調製方法   | 酸性条件化ゾルゲル法で、Ti(OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub> を加水分解して重縮合して合成     |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、XRD   |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | マウス(ICR、雌雄、約 4 週齢、20±2 g)   |
|             | 投与経路   | 腹腔  |
| 結果          | 受動的行動、食欲減退、振戦、嗜眠が見られ、血清生化学検査で BUN に有意な影響が見られなかったが、ALT、AST のわずかな上昇が見られた。TiO <sub>2</sub> の蓄積は脾臓が最も多く、肝臓、腎臓及び肺にも沈着していた。病理検査で、TiO <sub>2</sub> が脾臓に入り、病変がおきていた。肺血管に TiO <sub>2</sub> が詰まり血栓が見られた。さらに肝細胞壊死やアポトーシス、肝線維症、腎糸球体腫張、間質性肺炎、肺胞隔壁の肥厚が高用量投与群に見られた。 |   |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 58  |   |
| 書誌情報        | J. Valant et al., J. Hazardous Mater., 171, 160, 2009.  |   |
| 試験目的        | 細胞毒性評価  |   |
| 実験方法        | AO/EB assay の in vivo での応用と、ナノ粒子の細胞膜不安定化への関与を考察するために、AO/EB assay を以下の条件で行った。1 グループ 6 匹。ナノ粒子を含む AO/EB 混合染色液を、それぞれ体重の 1/10 量 (約 3µl)、3 回直接経口投与。ナノ粒子の投与濃度は各 1000µg/mL。最終投与 10min 後に解剖、肝臓を摘出。色と形状を記録し、蛍光顕微鏡下で生体内消化系における色素分布を測定した。同試験系のポジティブコントロールとしては、細胞膜の浸透性上昇に関与することが知られている Cu <sup>2+</sup> 、サポニン、poly-APS を用いた。染色液の液量、投与量等の詳細はナノ粒子と同様。Cu <sup>2+</sup> は Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> として投与、投与濃度は 1~1000µg/mL の 4 濃度。サポニンの投与濃度は 0.0005、50、200 mg/mL。poly-APS の投与濃度は 0.022、1.1、2.2 mg/mL。 |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名   | 1. C <sub>60</sub> (フラーレン)  |
|             |   | 2. 酸化チタン (TiO <sub>2</sub> )  |
|             |   | 3. 酸化亜鉛 (ZnO)   |
|             |   | 4. バルク酸化亜鉛 (bulk ZnO)   |
| 被検試料        | 詳細  | 1. Sigma-Aldrich 社  |
|             |   | 2. Sigma-Aldrich 社、大きさ : <25nm、形状 : powder、anatase crystalline structure、純度 : 99.7%、surface area : 200-220m <sup>2</sup> /g   |
|             |   | 3. Sigma-Aldrich 社  |
|             |   | 4. Sigma-Aldrich 社  |
| 被検試料        | 調製方法  | 1. 30 分超音波処理を行った後、滅菌水に懸濁。凝集を観察。<br>2-3. 培養液、もしくは滅菌水に懸濁して凝集を観察。ナノ粒子超音波処理の有無により、それぞれ以下の 2 種類の試料を調製した。<br>TiO <sub>2</sub> N : 培養液に懸濁、未処理、TiO <sub>2</sub> S : 培養液に懸濁、30 分超音波処理<br>ZnON : 培養液に懸濁、未処理、ZnOS : 培養液に懸濁、30 分超音波処理 |
|             | 暴露前観察方法   | TEM、動的光散乱法、BET analysis、原子吸光分析法   |
| In vitro    | 条件等   | —   |
|             | 細胞種   | —   |
| In vivo     | 条件等   | adult <i>Porcellio scaber</i> (ワラジムシ)、体重 : >30 mg   |
|             | 投与経路  | oral (directly)   |
| 結果          | 本試験に用いた、bulk ZnO 以外の全てのナノ粒子は、細胞膜の不安定化に関与していた。超音波処理済の被検試料投与群では、細胞膜の透過性はいずれも有意に上昇しており、C <sub>60</sub> 投与群で最も顕著であった。   |   |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 65  |   |
| 書誌情報        | N. Kobayashi et al., Toxicol., 264, 110 (2009)  |   |
| 試験目的        | 生物学的反応  |   |
| 実験方法        | <p>実験 1 ; 被験物質 : 一次粒子径の違うナノ粒子 3 種を濃度 5 mg/kg で、単回投与、投与後 24 時間~1 ヶ月目に検査。</p> <p>実験 2 ; 被験物質 : 一次粒子径は同じで、液体中違う凝集をしたナノ粒子 3 種を濃度 5 mg/kg で、単回投与、投与後 24 時間~91 日目に検査。</p> <p>実験 1、2 共に体重、肺重量、BAL 検査、炎症バイオマーカーの評価、肺及び他の組織(肝臓、脾臓、大脳)の病理検査</p> |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、肺の炎症応答   |   |
| 被験試料        | 物質名   | <p>1. 二酸化チタン(TiO<sub>2</sub>)(製品名 : ST-01, ultrafine(UF))</p> <p>2. 二酸化チタン(TiO<sub>2</sub>)(製品名 : ST-21, superfine(SF))</p> <p>3. 二酸化チタン(TiO<sub>2</sub>)(製品名 : ST-41, fine(F))</p>   |
|             | 詳細  | <p>1. 石原産業株式会社、ST-01(実験 1 用) ; UF : アナターゼ型、一次粒子径 : 4.9 nm、比表面積 : 316 m<sup>2</sup>/g、二次粒子径 : 19 nm(13.5-31.3)</p> <p>(実験 2 用) 3 種の凝集法の違う試料 ; UF1、UF2、UF3 は ST-01 より調製(調製方法に記載) : アナターゼ型、一次粒子径 : 4.9 nm、比表面積 : 316 m<sup>2</sup>/g(共通)、二次粒子径 : UF1 は 18.0 nm(14.8-23.9)、UF2 は 64.5nm(35.8-113.8)、UF3 は 299.2 nm(216.4-422.0)</p>   |
|             |   | <p>2. 石原産業株式会社、ST-21(実験 1 用) ; SF : アナターゼ型、一次粒子径 : 23.4 nm、比表面積 : 66.0 m<sup>2</sup>/g、二次粒子径 : 28.4 nm(19.2-43.9)</p>   |
|             |   | <p>3. 石原産業株式会社、ST-41(実験 1 用) ; F : アナターゼ型、一次粒子径 : 154.2 nm、比表面積 : 10.0 m<sup>2</sup>/g、比表面積 : 10.0 m<sup>2</sup>/g、二次粒子径 : 176.3 nm(109.9-311.9)</p>  |
|             | 調製方法  | <p>蒸留水に分散剤として第二リン酸ナトリウム(DSP)を添加(実験 1 用) ; UF : DSP 添加後、ビーズミルで攪拌し、遠心分離(8000g, 1h)、DSP 濃度は 2 mg/mL、SF : DSP 添加後、ビーズミルで攪拌し、1µm 孔径フィルターろ過後のろ液で DSP 濃度は 2 mg/mL、F : DSP 添加後、ビーズミルで攪拌し、1µm 孔径フィルターろ過後のろ液で DSP 濃度は 1 mg/mL (実験 2 用) ; UF1 : ST-01 をビーズミルで攪拌後遠心分離(16000g, 1h)し上澄みを回収したもので DSP 濃度は 2 mg/mL、UF2 : ST-01 を超音波処理で分散後、0.1-1µm 孔径のろ過後のろ液で DSP 濃度は 3.4 mg/mL、UF3 : ST-01 をビーズミルで攪拌後、1µm 孔径のろ過後のろ液を遠心分離(1000g, 1h)し上澄みを回収したもので DSP 濃度は 13 mg/mL</p> |
|             | 暴露前観察方法   | DSL、TEM、XRF、pH  |
| In vitro    | 条件等   | —   |
|             | 細胞種   | —   |
| In vivo     | 条件等   | ラット(Crl: CD (SD)、雄、8 週齢、279~335 g)  |
|             | 投与経路  | 気管  |
| 結果          | <p>実験 1 で、投与後 1 週間以内では、炎症バイオマーカー及び組織の炎症反応は、UF&gt;SF&gt;F の順だったことから、肺の炎症反応は粒径に依存(粒径が小さいほど強く肺の炎症反応を誘発)していた。投与後 1 ヶ月以上の影響として、全ての TiO<sub>2</sub> 暴露群で肺の炎症反応が著しく回復し、粒径の違いによる差異はなかった。実験 2 で、炎症バイオマーカーと組織の炎症反応が見られたのは</p>                   |   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>投与から 24 時間後のみで、他の観察時間に有意な差異は見られなかった。<br/>また、投与から 1 ヶ月後の炎症反応は全ての TiO<sub>2</sub> 暴露群で回復が見られた。<br/>よって同じ一次粒子で違う凝集をした物質の肺に対する炎症反応に明らかな<br/>相関性は見られなかった。</p> |
|--|---|

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 77  |  |
| 書誌情報        | J. Wang et al., Toxicology, 254, 82 (2008)  |  |
| 試験目的        | 経時的転移と中枢神経系への影響   |  |
| 実験方法        | 2、10、30 日間 1 日おきに約 500 $\mu$ g/マウス量を鼻腔内投与。嗅球、大脳皮質、海馬及び小脳を含むサブユニット(sub-brain)中及び脳全体の TiO <sub>2</sub> 含有量、血清中バイオマーカー(肝機能、腎機能、コレステロール)、脳中の酵素活性(GSH-Px、GST、SOD、GSH、MDA)、病理検査(心臓、肝臓、脾臓、腎臓、肺、脳)、TEM(海馬、嗅球)、サイトカイン(血清、脳)  |  |
| 対象 endpoint | 病理学的所見、中枢神経系損傷  |  |
| 被験試料        | 物質名   | 1. 酸化チタン (TiO <sub>2</sub> : ナノサイズ)、80 nm<br>2. 酸化チタン (TiO <sub>2</sub> : commercial fine)、155 nm  |
|             | 詳細  | 1. Hangzhou Dayang Nanotechnology 社、粒径 : 80 nm(平均サイズ : 71.4 $\pm$ 23.5 nm、ルチル型、細孔径 : 16.6 nm、純度 : 99%以上)<br>2. Zhonglian Chemical Medicine 社、粒径 : 155 nm(平均サイズ : 155.0 $\pm$ 33.0 nm、アナターゼ型、細孔径 : 16.7 nm) |
|             | 調製方法  | 凝集を防ぐため、投与 2 分前に試料を Milli-Q 水に分散させ、超音波に続いてボルテックスして調製。  |
|             | 暴露前観察方法   | ICP-MS、蛍光 X 線  |
| In vitro    | 条件等   | —  |
|             | 細胞種   | —  |
| In vivo     | 条件等   | ラット(CD-1、雌)  |
|             | 投与経路  | 鼻腔   |
| 結果          | 投与された TiO <sub>2</sub> 粒子は嗅球を経由して直接脳への移行を示し、特に海馬領域に沈着が観察された。30 日間 TiO <sub>2</sub> 粒子投与後に MDA 値の経時的増加が見られ、その傾向は 155 nm 粒子のほうが 80 nm 粒子より顕著であった。病理検査で、腎臓に重度の腎糸球体萎縮、浸潤等見られたが、心臓、肝臓及び脾臓に変化はなかった。また嗅球で神経細胞数の増加と神経層の神経細胞に不規則な配列、核にクロマチン凝縮分布と少量のミトコンドリアの増加が見られ、海馬神経細胞にも変性、ミトコンドリアの減少と粗面小胞体及び遊離リボソームの増加が細胞質に見られた。免疫応答評価で、155 nm TiO <sub>2</sub> 粒子暴露群で脳内 TNF- $\alpha$ 、IL-18 値の有意な上昇が見られた。 |  |

### 2.2.5 酸化亜鉛微粒子

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 23   |  |
| 書誌情報        | W. Lin et al., J. Nanoparticle Res., 11, 25 (2009)   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性、DNA 損傷、酸化ストレス   |  |
| 実験方法        | 濃度 0~25µg/mL で暴露時間 0~48 時間での細胞生存率評価、濃度 10、12、14µg/mL で暴露時間 24 時間での酸化ストレス(ROS、GSH、脂質過酸化物)及び細胞膜損傷 (LDH 活性)、暴露量 0~14µg/mL で DNA 損傷評価(コメットアッセイ)、NAC(0~0.5 mM)を添加した場合及び遊離 Zn <sup>2+</sup> (ZnSO <sub>4</sub> )暴露量 0~16µg/mL での細胞生存率評価  |  |
| 対象 endpoint | 酸化ストレスバイオマーカー、DNA 損傷、細胞生存率   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 酸化亜鉛粒子(ZnO) : 70 nm<br>2. 酸化亜鉛粒子(ZnO) : 420 nm  |
|             | 詳細   | 1. Sigma-Aldrich 社、純度 : >99.98%、粒径 : 70±13、比表面積 : 12.16 m <sup>2</sup> /g、六方晶系、金属不純物含有量 : 169.5 ppm<br>2. Sigma-Aldrich 社、純度 : >99.98%、粒径 : 420±269、比表面積 : 8.61 m <sup>2</sup> /g、六方晶系、金属不純物含有量 : 56.6 ppm |
|             | 調製方法   | 試験毎に血清を含む細胞培養液に粒子を加え、超音波で 5 分間処理して分散させ、血清を含む培地で目的濃度に調製   |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、BET、XRD、ICP-MS、DLS   |
| In vitro    | 条件等  | ヒト気管支肺癌由来細胞(A549)  |
|             | 細胞種  | 肺・気管   |
| In vivo     | 条件等  | —  |
|             | 投与経路   | —  |
| 結果          | 細胞生存率は ZnO 粒子の暴露量及び暴露時間に依存して有意に減少した。両粒径ともに暴露量 8-18µg/mL と狭い範囲で細胞毒性が見られた。また、質量基準及び比表面積基準暴露量に対し、70 nm と 420 nm ZnO 粒子で誘引された細胞毒性パターンに違いが見られた。細胞内酸化ストレスを示す ROS 値及び脂質過酸化物量の増加、GSH 値の減少、LDH 値の上昇及び酸化的 DNA 損傷の増加が見られた。ZnO 粒子が誘引する細胞毒性を抗酸化剤 NAC 投与により細胞生存率減少を阻害することができた。また、遊離 Zn <sup>2+</sup> 及び ZnO に含まれる金属不純物が主なる ROS 誘引物質でないことが示された。 |  |



|             |  |  |                 |
|-------------|--|--|-----------------|
| 文献 No.      | 30   |  |                 |
| 書誌情報        | X. Hu et al., Sci. Total Environ., 407, 3070 (2009)  |  |                 |
| 試験目的        | 細胞毒性   |  |                 |
| 実験方法        | 各暴露濃度範囲(mg/L) : CuO(25-200)、ZnO(50-150)、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (600-1200)、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (200-600)、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、SnO <sub>2</sub> 、TiO <sub>2</sub> (600-1200)で、2時間培養、LD50、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> の代謝率( <sup>14</sup> C-グルコースの無機化)   |  |                 |
| 対象 endpoint | LD50 (fatal to 50% of the bacterium E. coli)   |  |                 |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 酸化亜鉛 (ZnO)<br>2. 酸化銅 (CuO)<br>3. 酸化アルミニウム (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>4. 酸化ランタン (La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>5. 酸化鉄 (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>6. 酸化スズ (SnO <sub>2</sub> )<br>7. 酸化チタン (TiO <sub>2</sub> ) |                 |
|             | 詳細   | 1~7. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 30-40 nm   |                 |
|             | 調製方法   | MilliQ 水で 20 分間超音波処理   |                 |
|             | 暴露前観察方法  | 記載なし   |                 |
|             | In vitro   | 条件等  | E. coli(Migula) |
|             |  | 細胞種  | 細菌              |
|             | In vivo  | 条件等  | —               |
| 投与経路        |  | —  |                 |
| 結果          | LD50 値(mg/L)は、CuO(64.5)、ZnO(21.1)、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (326.1)、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (456.9)、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (638.3)、SnO <sub>2</sub> (1045.6)、TiO <sub>2</sub> (1104.8)で、ZnO が最も E. coli に対して毒性が強かった。CuO は E. coli の生菌数を有意に減少させ、SnO <sub>2</sub> は僅かに、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> は中程度の細胞毒性を示した。La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> を用いた <sup>14</sup> C-グルコースの無機化試験結果と細菌の生存力試験結果は対応しており、各々の LD50 値は類似していた。 |  |                 |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 55  |   |
| 書誌情報        | V. Sharma et al., Toxicol. Lett., 185, 211 (2009)   |   |
| 試験目的        | 遺伝毒性、細胞毒性   |   |
| 実験方法        | 細胞毒性は濃度 0.008~20 $\mu$ g/mL で 3、6、24、48 時間暴露後、MTT アッセイ、NRU アッセイ、LDH 活性放出アッセイで評価。細胞形態は濃度 8 $\mu$ g/mL で 6、24、48 時間暴露及び濃度 5 $\mu$ g/mL で 24、48 時間暴露した A431 細胞を観察、濃度 0.001、0.008、0.08、0.8、5 $\mu$ g/mL で 6 時間暴露したときの細胞生存率測定及びコメットアッセイ、濃度 0.001、0.008、0.08、0.8 $\mu$ g/mL で 24 時間暴露したときの酸化ストレス評価、GSH 量、脂質過酸化物量、カタラーゼ活性、SOD 活性測定 |   |
| 対象 endpoint | 酸化ストレスマーカー、DNA 損傷、細胞生存率、細胞形態  |   |
| 被検試料        | 物質名   | 酸化亜鉛(ZnO)ナノパウダー、平均粒径：50~70 nm(BET)                                    |
|             | 詳細  | Sigma-Aldrich 社、純度：>99%、流体力学的平均粒径：165 nm、平均粒径：30 nm(TEM)、ゼータ電位：-26 mV |
|             | 調製方法  | Milli-Q 水に懸濁させ、保存懸濁液を 10 分間プローブ超音波処理、DMEM で暴露濃度に希釈                    |
|             | 暴露前観察方法   | DLS、ゼータ電位(PALS)、TEM   |
| In vitro    | 条件等   | ヒト表皮細胞株 (A431)  |
|             | 細胞種   | 皮膚  |
| In vivo     | 条件等   | —   |
|             | 投与経路  | —   |
| 結果          | MTT、LDH 活性及び MRU アッセイ結果、ZnO ナノ粒子暴露により細胞毒性が暴露量及び暴露時間に依存して見られた。また、ZnO ナノ粒子暴露により細胞形態に変化が見られ、正常形態を持つ細胞の減少が 6 時間 8 $\mu$ g/mL 暴露濃度でも観察された。酸化ストレスマーカーの脂質過酸化物の増加、酸化系応答をする GSH、SOD 及びカタラーゼの減少が 24 時間 0.008 $\mu$ g/mL 以上の暴露濃度で見られた。ZnO ナノ粒子暴露により DNA 損傷を誘発することがコメットアッセイの結果、オリブテイルモーメントが対照群に比べ有意な変化を示すことから明らかになった。                   |   |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 67   |  |
| 書誌情報        | H. Yang et al., J. Appl. Toxicol., 29, 69, 2009.   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価、遺伝毒性評価  |  |
| 実験方法        | 被検試料濃度 0-100µg/mL。24hrs 暴露。初代マウス胚線維芽細胞を用いて細胞生存率の測定 (MTT assay、WST assay、LDH 活性測定)、ROS 産生量測定、oxidative stress assay (GSH、SOD、MDA 測定)、comet assay による in vitro 遺伝毒性試験を行った。   |  |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性、生殖細胞変異原性   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. カーボンブラック (CB)<br>2. カーボンナノチューブ (CNTs)<br>3. 二酸化ケイ素 (SiO <sub>2</sub> )<br>4. 酸化亜鉛 (ZnO)   |
|             | 詳細   | 1. Nano-Innovation 社、大きさ : 12.3 ± 4.1 nm、形状 : Sphere、純度 : >99.4%<br>2. COCC, Chinese Academy of Science、直径 : 8 nm、長さ : <5µm、形状 : Rope-Shaped、純度 : >99.9%<br>3. Runhe 社、大きさ : 20.2 ± 6.4 nm、形状 : Crystal structure、純度 : >99.0%<br>4. Nanuo 社、大きさ : 19.6 ± 5.8 nm、形状 : Crystal structure、純度 : >99.9% |
|             | 調製方法   | 各被検試料を 4 hrs、180 °C で加熱。FBS に懸濁。Lam ら (2004)、Leong ら (1998) の方法に従い調製。培養液にて希釈した。  |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、ラマン分光法   |
|             | In vitro   | 条件等 primary mouse embryo fibroblast cells (BALB/3T3)<br>細胞種 初代マウス胚線維芽細胞  |
| In vivo     | 条件等 -<br>投与経路 -  |  |
| 結果          | MTT assay、WST assay では、生存率の低下は用量依存的に有意であった。特に ZnO 処理群においては、他の被検試料処理群と比べて、非常に高い細胞毒性が認められ、oxidative stress assay についても、活性酸素の発生が有意に認められた。CNTs 処理群の細胞毒性は、ZnO 処理群に比べ中程度であった。しかし、comet assay では、他の被検試料処理群と比べて、DNA 損傷の度合いは有意に大きかった。 |  |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 75  |  |
| 書誌情報        | T. Xia et al., ACS Nano, 2 (10), 2121, 2008   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性のメカニズム、酸化ストレスと物理化学的性状の関連性   |  |
| 実験方法        | 細胞死及び生存率評価(各ナノ粒子濃度 25µg/mL で 1~16 時間暴露、濃度 6~100µg/mL で 16 時間暴露、ZnO ナノ粒子濃度 12.5~50µg/mL と相当濃度の ZnSO <sub>4</sub> (150~600µM)で 6 時間暴露)、H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 発生量(非生物系試験: 暴露濃度 10µg/mL)。以下、濃度 25µg/mL で 1~16 時間暴露での ROS 生成量(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 及び O <sup>2•-</sup> )、酸化ストレスの 1-3 Tiers 評価(Tier 1: HO-1 発現、Tier 2: JNK 活性、TNF-α 及び IL-8 産生、Tier 3: [Ca <sup>2+</sup> ]量及びミトコンドリア膜電位)、CeO <sub>2</sub> の細胞保護評価(CeO <sub>2</sub> を 25µg/mL 濃度で 24 時間細胞処理後、25µg/mL の DEP で 16 時間暴露し、細胞死を測定)、細胞プロセッシング及び影響評価(電子顕微鏡、共焦点顕微鏡) |  |
| 対象 endpoint | 細胞生存率、酸化ストレスバイオフィクター  |  |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 酸化チタンナノ粒子(TiO <sub>2</sub> )<br>2. 酸化亜鉛ナノ粒子(ZnO)<br>3. 酸化セリウムナノ粒子(CeO <sub>2</sub> )  |
|             | 詳細  | 1.チタン(IV)テトライソプロポキシド(アルドリッチ社、純度:97%)と m-キシレンより FSP 反応器で合成。一次粒子径: 11 nm、単結晶、アナターゼ型/ルチル型=80:20 の混合物、粒径(nm): 612(水)、284(DMEM)、493(BEGM 中)、ゼータ電位(mV): -8(水)、-10(DMEM)、-9(BEGM)<br>2.ナフテン酸亜鉛(アルドリッチ社、Zn<8 wt%)と m-キシレンより FSP 反応器で合成。一次粒子径: 13 nm、単結晶、紅亜鉛鉱、粒径(nm): 413(水)、36(DMEM)、184(BEGM)、ゼータ電位(mV): -15(水)、-5(DMEM)、-16(BEGM 中)<br>3.トリス(2-エチルヘキサン酸)セリウム(III)、49%含有 2-エチルヘキサン酸(Alfa Aesar 社、Ce: 12%)と m-キシレンより FSP 反応器で合成。一次粒子径: 8 nm、単結晶、立方晶系、粒径(nm): 2610(水)、323(DMEM)、596(BEGM)、ゼータ電位(mV): +15(水)、-10(DMEM)、-10(BEGM) |
|             | 調製方法  | 懸濁液を培養液に加え、細胞暴露前に 10 秒間超音波処理   |
|             | 暴露前観察方法   | BET、XRD、TEM、DLS、ZetaPALS(粒径、ゼータ電位)   |
|             | 条件等   |  |
| In vitro    | 細胞種   | 1. マウスマクロファージ(RAW 264.7)<br>2. ヒト気管支上皮細胞(BEAS-2B)  |
|             | 条件等   | —  |
| In vivo     | 条件等   | —  |
|             | 投与経路  | —  |
| 結果          | ZnO ナノ粒子は RAW 264.7 細胞、BEAS-2B 細胞ともに用量及び時間に依存して細胞毒性を誘発し、ROS 産量、酸化的損傷、炎症反応及び細胞死を引き起こしたが、TiO <sub>2</sub> と CeO <sub>2</sub> ナノ粒子は毒性を示さなかった。酸化ストレスについて段階的に評価したところ、ZnO は HO-1 の発現、Nrf2 及び NQO-1 の増加(Tier 1)、リン酸化 JNK の活性化、TNF-α 及び IL-8 の増加(Tier 2)、細胞内遊離[Ca <sup>2+</sup> ]濃度の上昇、ミトコンドリア損傷(Tier 3)で損傷応答を示した。また、選択的細胞プロセッシングと細胞超微細構造への影響評価で、ZnO は培養液やエンドソームで溶解することが示され、非溶解 ZnO ナノ粒子は   |  |

BEAS-2B 細胞のカベオラに入り毒性とカベオラの凝集の関連性が示され、RAW 264.7 細胞ではリソソームに入り酸性下で粒子の溶解による  $Zn^{2+}$  の確認、リソソーム凝集が観察された。対照的に蛍光ラベル化した  $CeO_2$  ナノ粒子は BEAS-2B 細胞のカベオリン-1 陽性及び RAW 264.7 細胞後期エンドソーム(LAMP-1)コンパートメントにそのままの形で吸収され炎症や細胞毒性を示さず、ROS 生成を抑制し、外因性酸化ストレスから細胞を防御した。 $TiO_2$  は  $CeO_2$  と同様の吸収経路を示したが、有害性や細胞保護影響を示さなかった。細胞毒性における  $ZnO$  ナノ粒子と  $Zn^{2+}$  イオンの関連性は、培養液に溶解した  $Zn^{2+}$  がリソソームでの吸収及び金属イオン封鎖により明らかな原因のひとつであることが示唆された。

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 58  |   |
| 書誌情報        | J. Valant et al., J. Hazardous Mater., 171, 160, 2009.  |   |
| 試験目的        | 細胞毒性評価  |   |
| 実験方法        | AO/EB assay の in vivo での応用と、ナノ粒子の細胞膜不安定化への関与を考察するために、AO/EB assay を以下の条件で行った。1 グループ 6 匹。ナノ粒子を含む AO/EB 混合染色液を、それぞれ体重の 1/10 量 (約 3µl)、3 回直接経口投与。ナノ粒子の投与濃度は各 1000µg/mL。最終投与 10min 後に解剖、肝臓を摘出。色と形状を記録し、蛍光顕微鏡下で生体内消化系における色素分布を測定した。同試験系のポジティブコントロールとしては、細胞膜の浸透性上昇に関与することが知られている Cu <sup>2+</sup> 、サポニン、poly-APS を用いた。染色液の液量、投与量等の詳細はナノ粒子と同様。Cu <sup>2+</sup> は Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> として投与、投与濃度は 1~1000µg/mL の 4 濃度。サポニンの投与濃度は 0.0005、50、200 mg/mL。poly-APS の投与濃度は 0.022、1.1、2.2 mg/mL。 |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名   | 1. C <sub>60</sub> (フラーレン)  |
|             |   | 2. 酸化チタン (TiO <sub>2</sub> )  |
|             |   | 3. 酸化亜鉛 (ZnO)   |
|             |   | 4. バルク酸化亜鉛 (bulk ZnO)   |
| 被検試料        | 詳細  | 1. Sigma-Aldrich 社  |
|             |   | 2. Sigma-Aldrich 社、大きさ : <25nm、形状 : powder、anatase crystalline structure、純度 : 99.7%、surface area : 200-220m <sup>2</sup> /g   |
|             |   | 3. Sigma-Aldrich 社  |
|             |   | 4. Sigma-Aldrich 社  |
| 被検試料        | 調製方法  | 1. 30 分超音波処理を行った後、滅菌水に懸濁。凝集を観察。<br>2-3. 培養液、もしくは滅菌水に懸濁して凝集を観察。ナノ粒子超音波処理の有無により、それぞれ以下の 2 種類の試料を調製した。<br>TiO <sub>2</sub> N : 培養液に懸濁、未処理、TiO <sub>2</sub> S : 培養液に懸濁、30 分超音波処理<br>ZnON : 培養液に懸濁、未処理、ZnOS : 培養液に懸濁、30 分超音波処理 |
|             | 暴露前観察方法   | TEM、動的光散乱法、BET analysis、原子吸光分析法   |
| In vitro    | 条件等   | —   |
|             | 細胞種   | —   |
| In vivo     | 条件等   | adult <i>Porcellio scaber</i> (ワラジムシ)、体重 : >30 mg   |
|             | 投与経路  | oral (directly)   |
| 結果          | 本試験に用いた、bulk ZnO 以外の全てのナノ粒子は、細胞膜の不安定化に関与していた。超音波処理済の被検試料投与群では、細胞膜の透過性はいずれも有意に上昇しており、C <sub>60</sub> 投与群で最も顕著であった。   |   |

### 2.2.6 二酸化ケイ素（シリカ）微粒子

|   |  |  |
|---|--|--|
| 文献 No.  | 24   |  |
| 書誌情報  | K. O. Yu et al., J. Nanoparticle Res., 11, 15 (2009)   |  |
| 試験目的  | 細胞内への取り込み・局在・細胞毒性  |  |
| 実験方法  | 暴露濃度：0~200µg/mL、24 時間培養、TEM、LDH 値、MTT アッセイ、グルタチオン減少量、ROS 産量  |  |
| 対象 endpoint   | 細胞膜完全性、ミトコンドリア機能   |  |
| 被検試料  | 物質名  | 1. ナノサイズシリカ (SiO <sub>2</sub> A)                         |
|   |  | 2. ナノサイズシリカ (SiO <sub>2</sub> B)                         |
|   |  | 3. ナノサイズシリカ (SiO <sub>2</sub> C)                         |
|   |  | 4. ナノサイズシリカ (SiO <sub>2</sub> D)                         |
|   | 詳細   | 1. in-house product(引用文献記載の手法により合成)、粒径：30 nm(DLS)、アモルファス |
| 2. in-house product(引用文献記載の手法により合成)、粒径：48 nm(DLS)、アモルファス  |  |  |
| 3. in-house product(引用文献記載の手法により合成)、粒径：118 nm(DLS)、アモルファス |  |  |
| 4. in-house product(引用文献記載の手法により合成)、粒径：535 nm(DLS)、アモルファス |  |  |
| 調製方法  | 合成により得られた脱イオン水中のナノサイズシリカを 5 分間攪拌後、培地と混合  |  |
| 暴露前観察方法   | DLS、TEM  |  |
| In vitro  | 条件等  | マウス角化細胞(HEL-30)  |
|   | 細胞種  | 皮膚   |
| In vivo   | 条件等  | —  |
|   | 投与経路   | —  |
| 結果  | <p>水に分散させたナノマテリアルを TEM と DLS で粒径を測定したところ、類似した結果を示した。細胞暴露により全てのサイズのナノマテリアルが細胞内に取り込まれ、細胞質の中に局在した。LDH 漏出量は 30 nm と 48 nm ナノマテリアルでは、用量と粒径に依存して増加したが、118 nm と 535 nm ナノマテリアルでは LDH 漏出は見られなかった。MTT アッセイで 30 nm と 48 nm ナノマテリアルは 118 nm と 535 nm ナノマテリアルに比べ高濃度暴露の際、MTT 量が有意に減少した。GSH 減少量は 30 nm ナノマテリアルを 50µg/mL 以上で暴露した場合に有意な減少が見られたが、他のサイズのナノマテリアルで暴露した際には GSH 量に変化は見られなかった。ROS 産量について、コントロール群と比較して有意な変化をもつものはなかった。</p> |  |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 27   |  |
| 書誌情報        | D.M. Souza et al., J. Non-Cryst. Sol., 354, 4894 (2008)  |  |
| 試験目的        | 生体適合性  |  |
| 実験方法        | 暴露濃度 $2.7 \times 10^{-3} \text{g/mL}$ 、 $2.1 \times 10^{-4} \text{g/mL}$ で 2 時間暴露、MTT アッセイ、SIRCOL アッセイ |  |
| 対象 endpoint | 細胞毒性   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. シリカ被覆マグネタイトナノ粒子(MtSi)<br>2. シリカガラス  |
|             | 詳細   | 1. 塩化鉄( $\text{FeCl}_3$ )よりマグネタイト(Mt)を合成し、ゾル-ゲル法で Mt 懸濁液にテトラエトキシシラン(TEOS)を添加しシリカを被覆したマグネタイトナノ粒子(MtSi)を合成、アモルファスシリカ層、粒径：10 nm<br>2. TEOS より合成 |
|             | 調製方法   | 培養液に懸濁   |
|             | 暴露前観察方法  | FTIR、XRD、ゼータ電位、pH、磁力計  |
|             | 調製方法   | 培養液に懸濁   |
| In vitro    | 条件等  | 初代培養骨芽細胞(ラット頭蓋冠由来(Wistar、1-5 日齢))  |
|             | 細胞種  | その他の細胞   |
| In vivo     | 条件等  | —  |
|             | 投与経路   | —  |
| 結果          | MtSi ナノ粒子暴露により骨芽細胞生存率は対照群に比べ約 20%減少したが、コラーゲン分泌量に変化はなかった。   |  |



|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 33   |  |
| 書誌情報        | I. Stayton et al., Anal. Bioanaly. Chem., 394, 95 (2009)   |  |
| 試験目的        | 細胞内へのナノ粒子の吸収及び排出   |  |
| 実験方法        | 暴露量 $5.0 \times 10^8$ 個/mL 培養液で A549 細胞暴露、0~32 時間暴露時のタンパク質吸着量、2~10 時間暴露時の細胞内吸収率(経時変化)を完全な培地にてプロテイン(ヒストン : PI=10.7、BSA : PI=4.8、ヘモグロビン : PI=7.1)被覆及び凝集させた状態のナノ粒子で測定、また FBSLi を含まない培地及び完全な培地の両方で未被覆ナノ粒子の吸収率測定、細胞内からのナノ粒子排出量測定、細胞内に吸収されたナノ粒子の顕微鏡像解析   |  |
| 対象 endpoint | タンパク質の吸着、細胞内吸収及び排出   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 蛍光体ナノサイズシリカ(CdS-CdSe コアシェルをシリカでコーティングしたもの)<br>2. アモルファスシリカ(Plain amorphous silica)                            |
|             | 詳細   | 1. in-house product(Wang らの方法により合成)、粒径 : $13 \pm 3.3$ nm, シリカ層 : 約 3 nm、アモルファス<br>2. Degussa 社、粒径 : 15 nm、アモルファス |
|             | 調製方法   | 培地(FBS 有無)に分散させ 15 分間超音波処理   |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、UV-vis、分光蛍光光度計、ゼータ電位   |
|             |  |  |
| In vitro    | 条件等  | ヒト肺腺癌細胞(A549)  |
|             | 細胞種  | 肺・気管   |
| In vivo     | 条件等  | —  |
|             | 投与経路   | —  |
| 結果          | シリカナノ粒子へのタンパク質吸着は非常に速く 2 時間で吸着量が最大となり、約 15 時間後に平衡化した。3 種のタンパク質で被覆したシリカナノ粒子と凝集させた状態のナノ粒子の経時による細胞内吸収率は暴露時間 2~8.5 時間で吸収率は類似傾向を示したが、ヒストンのみ 6 時間まで同様の傾向を示し、その後著しく減少した。FBS を含まない培地での未被覆ナノ粒子の細胞内吸収率はタンパク質被覆粒子の約 3 倍であった。また粒子は経時につれ排出されたが、吸収速度より遅く 24 時間で完全に排出されなかった。単一細胞レベル解析で、培養液に血清が存在すると粒子の凝集体が細胞膜にゆるく結合しているのが観察されたが、血清がない培養液ではペトリ皿に付着し小さな凝集を形成していた。 |  |

|             |  |   |                    |
|-------------|--|---|--------------------|
| 文献 No.      | 37   |   |                    |
| 書誌情報        | D. Napierska et al., , small, 5(7), 846, 2009  |   |                    |
| 試験目的        | 細胞毒性   |   |                    |
| 実験方法        | 細胞毒性評価(生存率)(暴露濃度 1~2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 24 時間暴露、MTT アッセイ、LDH アッセイ)、細胞完全性評価(暴露濃度 $\text{TC}_{25}$ 値、2~24 時間暴露培養、LDH 流出量)、アポトーシス及び壊死測定(暴露濃度 $\text{TC}_{50}$ 値、24 時間暴露、フローサイトメトリー)                             |   |                    |
| 対象 endpoint | ミトコンドリア機能、細胞膜完全性   |   |                    |
| 被検試料        | 物質名  | 1~3. 超微粒子シリカ (ultrafine silica)(S-16, S-19, S-60)<br>4~5. 微粒子シリカ (fine silica)(S-104, S-335)<br>6~7. ナノサイズシリカ(silica nanoparticles)(L-14, L-15)   |                    |
|             | 詳細   | 1~3. Stöber 法により合成、アモルファス、粒径：16.4、19.4、60.4 nm、外表面積(各々)：183、145、33 $\text{m}^2/\text{g}$<br>4~5. Stöber 法により合成、アモルファス、粒径：104.4、335 nm、外表面積(各々)：28、7.7 $\text{m}^2/\text{g}$<br>6~7. Sigma-Aldrich 社、Ludox シリーズ、粒径：13.8、14.7 nm、外表面積(各々)：196、179 $\text{m}^2/\text{g}$ |                    |
|             | 調製方法   | 水に懸濁した粒子を培地で希釈し攪拌   |                    |
|             | 暴露前観察方法  | X-Ray、SEM、TEM、DLS   |                    |
|             | In vitro   | 条件等   | ヒト臍帯静脈内皮細胞 EAHY926 |
|             |  | 細胞種   | その他細胞              |
| In vivo     | 条件等  | —   |                    |
|             | 投与経路   | —   |                    |
| 結果          | Stöber シリカも Ludox シリカも用量に依存して細胞生存率が減少した。また、単分散シリカの細胞毒性は粒径が大きくなるほど高く、違う系統の Stober 粒子と Ludox 粒子で細胞毒性に有意差はなかった。培養時間依存性については、LDH 活性の顕著な増加が小さい粒径で見られ、大きい粒径暴露群は観察中連続増加を示した。 $\text{TC}_{50}$ 値を表面積で表したとき、粒径が違っていても同様の活性を示した。 |   |                    |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 38  |  |
| 書誌情報        | F. Wang et al., Toxicol. in Vitro, 23, 808 (2009)   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性、酸化ストレス   |  |
| 実験方法        | 細胞毒性評価で用量依存性は暴露濃度 0~1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 24 時間暴露、培養時間依存性は 0~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 12~48 時間暴露し MTT アッセイで評価、細胞形態の観察、ROS 生成量、GSH 量、脂質過酸化物量(TBARS アッセイ)、フローサイトメトリー評価及び総タンパク濃度は暴露濃度 0~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で 24 時間暴露   |  |
| 対象 endpoint | 細胞生存率、ミトコンドリア機能   |  |
| 被検試料        | 物質名   | 1. SiO <sub>2</sub> ナノマテリアル<br>2. SiO <sub>2</sub> ナノマテリアル |
|             | 詳細  | 1. 華東理工大学研究所、粒径：20 nm<br>2. 華東理工大学研究所、粒径：30 nm             |
|             | 調製方法  | 脱イオン水に懸濁後保存。用事調製で培養液に懸濁。                                   |
|             | 暴露前観察方法   | 記載なし   |
| In vitro    | 条件等   | ヒト胚性腎細胞株(HEK293)   |
|             | 細胞種   | 腎臓   |
| In vivo     | 条件等   | —  |
|             | 投与経路  | —  |
| 結果          | シリカナノ粒子暴露により用量依存的に細胞生存率が減少し、24 時間暴露時の LD50 値は 80.2 $\pm$ 6.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (20nm)、140.3 $\pm$ 8.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (50 nm)であった。形態変化として細胞収縮、異形及び核濃縮のようなアポトーシスの特徴が見られた。細胞内 ROS 生成量の増加と GSH 量の減少が見られた。TBARS 量の増加は脂質過酸化反応の上昇を示した。フローサイトメトリー分析で G2/M 期阻害を起しアポトーシスに関連した sub-G1 population の増加が用量に依存して起こった。 |  |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 40  |   |
| 書誌情報        | M. Fisichella et al., <i>Toxicol. in Vitro</i> , 23, 697 (2009)   |   |
| 試験目的        | 細胞毒性、MTT アッセイの有効性   |   |
| 実験方法        | 暴露濃度 0~50µg/mL で 4 時間又は 24 時間暴露後 MTT アッセイ、WST-1 アッセイ、LDH アッセイ及びフローサイトメトリー、暴露濃度 0~50µg/mL で 4 時間暴露後 MTT ホルマザンエキソサイトーシス試験、TEM   |   |
| 対象 endpoint | 細胞生存率   |   |
| 被検試料        | 物質名   | MSN(化学修飾物質；正に帯電した物質：MSN- NH <sub>2</sub> 、負に帯電した物質：MSN-AMF)   |
|             | 詳細  | メソポーラスアモルファスシリカナノ粒子(MSN)(MCM-41 型)表面をアミノ基で修飾(MSN-NH <sub>2</sub> )し、フルオレセインを導入したものの(MSN-AMF)。MSN; 粒径 約 5 nm(TEM、中性子散乱)、比表面積 350cm <sup>2</sup> /g、残存シラノール基(NMR) |
|             | 調製方法  | 記載なし  |
|             | 暴露前観察方法   | 記載なし  |
| In vitro    | 条件等   |   |
|             | 細胞種   | 1. ヒト子宮頸癌細胞株(HeLa cells)<br>2. 二次培養アストロサイト  |
| In vivo     | 条件等   | —   |
|             | 投与経路  | —   |
| 結果          | HeLa 細胞を用いた MSN-AMF の MTT アッセイで用量に依存した細胞毒性影響が見られたが、HeLa 細胞とアストロサイトを用い、フローサイトメトリー、LDH 流出量、WST-1 アッセイで評価したところ、細胞生存率に変化は見られなかった。MTT ホルマザンエキソサイトーシスへの影響についての評価で、MSN-AMF は非常に高い影響を与えることを示し、細胞表面膜外のホルマザン結晶増加はシリカナノ粒子の吸収とエキソサイトーシスの増加に関連することを示した。なお、これらの影響がナノ粒子の表面修飾による静電相互作用によるものかMSN- NH <sub>2</sub> についても評価したが、MSN-AMF 同様の結果が得られた。 |   |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 67   |  |
| 書誌情報        | H. Yang et al., J. Appl. Toxicol., 29, 69, 2009.   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価、遺伝毒性評価  |  |
| 実験方法        | 被検試料濃度 0-100µg/mL。24hrs 暴露。初代マウス胚線維芽細胞を用いて細胞生存率の測定 (MTT assay、WST assay、LDH 活性測定)、ROS 産生量測定、oxidative stress assay (GSH、SOD、MDA 測定)、comet assay による in vitro 遺伝毒性試験を行った。   |  |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性、生殖細胞変異原性   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. カーボンブラック (CB)<br>2. カーボンナノチューブ (CNTs)<br>3. 二酸化ケイ素 (SiO <sub>2</sub> )<br>4. 酸化亜鉛 (ZnO)   |
|             | 詳細   | 1. Nano-Innovation 社、大きさ : 12.3 ± 4.1 nm、形状 : Sphere、純度 : >99.4%<br>2. COCC, Chinese Academy of Science、直径 : 8 nm、長さ : <5µm、形状 : Rope-Shaped、純度 : >99.9%<br>3. Runhe 社、大きさ : 20.2 ± 6.4 nm、形状 : Crystal structure、純度 : >99.0%<br>4. Nanuo 社、大きさ : 19.6 ± 5.8 nm、形状 : Crystal structure、純度 : >99.9% |
|             | 調製方法   | 各被検試料を 4 hrs、180 °C で加熱。FBS に懸濁。Lam ら (2004)、Leong ら (1998) の方法に従い調製。培養液にて希釈した。  |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、ラマン分光法   |
|             |  |  |
| In vitro    | 条件等  | primary mouse embryo fibroblast cells  |
|             | 細胞種  | BALB/3T3   |
| In vivo     | 条件等  | —  |
|             | 投与経路   | —  |
| 結果          | MTT assay、WST assay では、生存率の低下は用量依存的に有意であった。特に ZnO 処理群においては、他の被検試料処理群と比べて、非常に高い細胞毒性が認められ、oxidative stress assay についても、活性酸素の発生が有意に認められた。CNTs 処理群の細胞毒性は、ZnO 処理群に比べ中程度であった。しかし、comet assay では、他の被検試料処理群と比べて、DNA 損傷の度合いは有意に大きかった。 |  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| 文献 No.   | 21   |  |
| 書誌情報   | H. W. Kim et al., J. Nanoparticle Res., 11,(1) , 55 (2009)   |  |
| 試験目的   | 細胞毒性評価、肺炎症の評価  |  |
| 実験方法   | in vitro : 細胞毒性評価 ; 0~520 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で 24 時間培養後、MTS アッセイ及び LDH アッセイ評価、細胞アポトーシス評価 ; DNA 断片化検出(2 $\times$ 52 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、24 時間培養後アガロースゲル電気泳動法評価)、免疫蛍光顕微鏡観察(200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 6 時間暴露)。in vivo : 0~5 mg/kg/day で 5 日間連続して口咽頭に吸入暴露し 2 日後屠殺、BAL 検査、病理検査  |  |
| 対象 endpoint  | in vitro 細胞毒性、in vivo BAL 細胞毒性、病理学的所見  |  |
| 被検試料   | 物質名  | 1. Micro-SiO <sub>2</sub> (mSiO <sub>2</sub> )   |
|  |  | 2. Nano-SiO <sub>2</sub> (nSiO <sub>2</sub> )  |
|  |  | 3. Micro-TiO <sub>2</sub> (mTiO <sub>2</sub> )   |
|  |  | 4. Nano-TiO <sub>2</sub> (nTiO <sub>2</sub> )  |
|  | 詳細   | 1. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 1-5 $\mu\text{m}$ 、比表面積 : 5.1 m <sup>2</sup> /kg(BET)、石英(q-quartz) |
| 2. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 14 nm、比表面積 : 77.7 m <sup>2</sup> /kg(BET)、アモルファス         |  |  |
| 3. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 1 $\mu\text{m}$ 、比表面積 : 5.8 m <sup>2</sup> /kg(BET)、ルチル型 |  |  |
| 4. Degussa 社、粒径 : 30 nm、比表面積 : 35.7 m <sup>2</sup> /kg(BET)、ルチル型                 |  |  |
| 調製方法   | in vitro : DPBS に 2 分間超音波処理した懸濁液を調製後、SFM 培養液で希釈、in vivo : DPBS に懸濁   |  |
| 暴露前観察方法  | 記載なし   |  |
| In vitro   | 条件等  |  |
|  | 細胞種  | マウスマクロファージ(RAW264.7)   |
| In vivo  | 条件等  | マウス(Balb/C、雄、6 週齢、19-24 g)   |
|  | 投与経路   | 咽頭   |
| 結果   | in vitro 試験で、粒状物質暴露群に用量相関的な細胞生存率の減少、LDH 値の減少が見られた。Nano-SiO <sub>2</sub> 暴露群は Micro-SiO <sub>2</sub> 暴露群と比べ明らかに細胞生存率が減少し、高用量 Nano-SiO <sub>2</sub> 暴露群の LDH 値は有意な減少を示した。一方、in vivo 試験で BAL 液中のナノ粒子に軽度の凝集が見られた。SiO <sub>2</sub> 暴露群で総細胞数、マクロファージ、好中球数が著増し、特に Nano-SiO <sub>2</sub> が顕著であった。TiO <sub>2</sub> 暴露群は、SiO <sub>2</sub> 暴露群に比べ緩やかな増加を示したが、Micro-TiO <sub>2</sub> 高用量暴露群は好中球数を除き、SiO <sub>2</sub> 暴露群と同様の増加を示した。病理学的所見で、ナノ粒子暴露群はマイクロ粒子暴露群に比べ、細胞毒性が強く、用量に依存して肺の損傷及び好中球浸潤が多く見られた。 |  |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 42   |   |
| 書誌情報        | H. Nishimori et al., Eur. J. Pharmac. Biopharmac., 72, 626 (2009)  |   |
| 試験目的        | 慢性毒性、特定標的臓器  |   |
| 実験方法        | 暴露濃度 10、30 mg/kg で週 2 回 4 週間投与、病理検査 (肝臓、脾臓、肺、腎臓、脳、心臓)、生化学検査(ALT、BUN)、肝臓中ヒドロキシプロリン(HYP)量測定  |   |
| 対象 endpoint | 臓器損傷   |   |
| 被検試料        | 物質名  | 表面未修飾ナノシリカ(SP70)(粒径 : 70 nm)                          |
|             | 詳細   | Micromod Partikeltechnologie 社、平均粒径 : 55.7nm、球状ノンポーラス |
|             | 調製方法   | 水に懸濁した状態の本物質を使用前に超音波で分散させ水で希釈                         |
|             | 暴露前観察方法  | 電子顕微鏡法  |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | マウス(BLAB/c、雄、8 週齢)                                    |
|             | 投与経路   | 静脈内投与   |
| 結果          | 投与期間を通じて、SP70 投与に伴う有意な体重減少、外見上の異常は見られなかった。病理検査の結果、肝臓ではマクロファージの増加、脾臓では巨核球の増加が観察されたが、肺、腎臓、脳、心臓に投与による影響はなかった。また、急性毒性をほとんど示さない 10、30 mg/kg の投与量においても、ALT 値、ヒドロキシプロリン量の有意な上昇が認められた。BUN 値には変化なし。 |   |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 46   |   |
| 書誌情報        | H. Nishimori et al., Eur. J. Pharmac. Biopharmac., 72, 496 (2009)  |   |
| 試験目的        | 急性毒性、反復投与毒性  |   |
| 実験方法        | 急性毒性：暴露濃度 10~100 mg/kg、病理検査（肝臓、脾臓、肺、腎臓）、生化学検査(ALT、BUN)、ELISA 法(IL-6、TNF-α)、塩化ガドリニウムアッセイ、シクロフォスファミド (CPA) アッセイ、暴露濃度 0、10、30 mg/kg で週 2 回投与で 4 週間暴露、病理検査（肝臓、脾臓、肺、腎臓、脳、心臓）、生化学検査(ALT、BUN)、ヒドロキシプロリン(HYP)アッセイ<br>肝慢性毒性：暴露濃度 10、30 mg/kg で週 2 回 4 週間投与、病理検査、生化学検査(ALT)、ヒドロキシプロリン量 |   |
| 対象 endpoint | 肝損傷  |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. ナノシリカ(SP70)(粒径：70 nm)<br>2. ナノシリカ(SP300)(粒径：300 nm)<br>3. ナノシリカ(SP1000)(粒径：1000 nm)  |
|             | 詳細   | 1. Micromod Partikeltechnologie 社、平均粒径：75.7 nm、球状ノンポーラス<br>2. Micromod Partikeltechnologie 社、平均粒径：311 nm、球状ノンポーラス<br>3. Micromod Partikeltechnologie 社、平均粒径：830 nm、球状ノンポーラス |
|             | 調製方法   | 水に懸濁した状態の本物質を使用前に 5 分間ボルテックス分散。凝集なし   |
|             | 暴露前観察方法  | 電子顕微鏡法  |
|             | 調製方法   | 水に懸濁した状態の本物質を使用前に 5 分間ボルテックス分散。凝集なし   |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | マウス(BLAB/c、雄、8 週齢)  |
|             | 投与経路   | 静脈内投与   |
| 結果          | 急性肝障害が観察された SP70 投与でのみ炎症性サイトカインの上昇が観察され、血中 IL-6、TNF-α 濃度の上昇は ALT 値増加と同様の経時変化を示した。肝類洞内皮細胞阻害剤 CPA 処理により SP70 投与に伴う ALT 値上昇が抑制され、肝クッパー細胞阻害剤塩化ガドリニウム投与により ALT 値上昇が亢進していた。尚、いずれの実験においても BUN 値に変動なし。SP70 投与における肝慢性損傷評価で、用量に依存して肝細胞変性、ALT 値の上昇が見られ、ヒドロキシプロリン量の上昇も見られた。              |   |



|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 74  |  |
| 書誌情報        | S. J. So et al., J. Nanosci. Nanotech., 8, 5367, 2008   |  |
| 試験目的        | 混餌(腸管に接触)によるナノ粒子の影響   |  |
| 実験方法        | ナノ粒子及びマイクロ粒子とも混餌(1%)を 10 週間投与(全摂餌量 140 g/kg)、血液形態学的検査、生化学検査、H&E 染色、シリコン(Si)量(肺、肝臓)(Balb/c マウスのみ)  |  |
| 対象 endpoint | 肝臓影響  |  |
| 被検試料        | 物質名   | 1. ミクロサイズシリカ<br>2. ナノサイズシリカ  |
|             | 詳細  | 1. 粉殻を処理して調製、粒径：0.5～30µm、純度：>99.8%<br>2. 1.で調製されたマイクロサイズシリカを超音波処理し、安定化させ調製、粒径：30～90 nm |
|             | 調製方法  | 暴露するナノ粒子とマイクロ粒子をそれぞれ 1%濃度となるよう混餌   |
|             | 暴露前<br>観察方法   | 記載なし   |
| In vitro    | 条件等   | —  |
|             | 細胞種   | —  |
| In vivo     | 条件等   | マウス(Adult Balb/c、雌雄、20～30g)、マウス(C57BL/6J、雌雄、8 週齢)                                      |
|             | 投与経路  | 混餌/経口  |
| 結果          | Balb/c および C57BL/6J ともに、ナノ粒子投与群とマイクロ粒子投与群とで AST 値と ALT 値に有意な差が見られた。ナノ粒子投与群に脂肪肝が見られた。Balb/c マウスの各投与群毎選別した個体の評価で、ナノ粒子投与群の Si 量はマイクロ粒子投与群より低く ALT 値と AST 値は高値を示した。 |  |

## 2.2.7 金属および金属酸化物微粒子

### a) 銀ナノ粒子

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 52  |   |
| 書誌情報        | S. Arora et al., Toxicol. Appl. Pharmac., 236(3), 310, 2009   |   |
| 試験目的        | 細胞毒性評価  |   |
| 実験方法        | 銀ナノ粒子濃度：0～500 $\mu$ g/mL。24hrs 暴露。マウス皮膚線維芽細胞、マウス肝細胞を用いて細胞生存率の測定および IC <sub>50</sub> 算定 (XTT assay)、位相差顕微鏡による形態学的解析を行った。その後、算定した各 1/2 IC <sub>50</sub> の濃度で、上記 2 種の細胞をそれぞれ暴露し、以下の試験を行った。<br>1) TEM による形態学的、組織学的解析、2) Bradford 法によるタンパク質定量、3) oxidative stress assay (GSH、SOD、脂質過酸化測定)、4) Caspase-3 colorimetric assay、AO/EB assay によるアポトーシスアッセイ。                   |   |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性、  |   |
| 被検試料        | 物質名   | 銀ナノ粒子   |
|             | 詳細  | World Patent application under PCT No. WO/2006/ 001033に従い、銀ナノ粒子を合成。大きさ：7-20 nm (>90% particles in the size range)、平均サイズ：16.6 nm |
|             | 調製方法  | 培養液に懸濁。各試験に対して、実験方法欄記載の投与濃度に調製した。   |
|             | 暴露前観察方法   | TEM、動的光散乱法  |
| In vitro    | 条件等   | 1. primary dermal fibroblasts (Swiss albino mice、1 day old)<br>2. primary liver cells (Swiss albino mice、1 day old)             |
|             | 細胞種   | 1. マウス皮膚線維芽<br>2. マウス肝臓   |
| In vivo     | 条件等   | —   |
|             | 投与経路  | —   |
| 結果          | マウス皮膚線維芽細胞の IC <sub>50</sub> は 61 $\mu$ g/mL、マウス肝細胞の IC <sub>50</sub> は 449 $\mu$ g/mL であり、いずれも有意であった。TEM 暗視野法解析により、電子密度が明らかになり、また、ミトコンドリア内部および細胞質内部に、銀ナノ粒子の球状の凝集体が認められた。マウス皮膚線維芽細胞においては、GSH の増加、脂質過酸化の枯渇が有意に認められた。また、マウス肝細胞においては、SOD および GSH レベルの増加が有意に認められた。アポトーシスアッセイの結果、アポトーシス発現時の銀ナノ粒子濃度は、壊死発現時における濃度に比べて有意に低く、マウス皮膚線維芽細胞においては約 1/32、マウス肝細胞においては約 1/40 であった。 |   |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 53   |  |
| 書誌情報        | P. V. AshaRani et al., ACS Nano, 3(2), 279, 2009.  |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価、遺伝毒性評価  |  |
| 実験方法        | 各試験には全てデンプン処理済銀ナノ粒子を用いた。細胞の形態学的観察、生存率、代謝活性、酸化ストレスの変化により毒性を評価。形態学的観察：被検試料濃度は 100µg/mL。48hrs 暴露後、同じ超薄切片を用いて TEM による組織学的解析、STEM による元素マッピング実施。細胞生存率測定：被検試料濃度：25～400µg/mL の 5 濃度。24、48、72hrs 暴露後 ATP 定量を行い、細胞生存率を測定した。代謝活性測定：被検試料の濃度は 25～400µg/mL の 5 濃度。24、48、72hrs 暴露後、代謝活性を測定。細胞周期解析：被検試料の濃度は 25～400µg/mL の 5 濃度。48hrs 暴露後、アネキシン V/PI 染色、フローサイトメトリーにより、細胞周期の解析実施。ROS 産生量測定：被検試料濃度：25～200µg/mL の 4 濃度。2、5hrs 暴露後、フローサイトメトリーにより、ROS 産生量測定を行い、酸化ストレス変化を測定。CBMN assay：被検試料濃度：100、200µg/mL。48hrs 暴露後、Poonepalli ら (2005) の方法に従い細胞を染色し、染色体異常を測定。comet assay：被検試料濃度：25～400µg/mL の 5 濃度。各暴露時間後の DNA 損傷を測定し、in vitro 遺伝毒性を評価。 |  |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性、生殖細胞変異原性   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 銀ナノ粒子  |
|             | 詳細   | Sigma-Aldrich 社。Raveendran ら (2003) の方法に従い、銀ナノ粒子表面にデンプンコーティング処理を行い、被検試料とした。大きさ：6-20 nm |
|             | 調製方法   | コーティング処理後、超純水に懸濁し、超音波処理。各試験に対して、実験方法記載の投与濃度に調製した。                                      |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、UV 吸収スペクトル   |
| In vitro    | 条件等  |  |
|             | 細胞種  | ヒト胎児肺線維芽(IMR-90)<br>ヒト神経膠腫 (グリオーマ、U251))   |
| In vivo     | 条件等  | —  |
|             | 投与経路   | —  |
| 結果          | 銀ナノ粒子処理群では、細胞内 ATP の減少、ミトコンドリアの損傷が有意に認められた。また、高濃度処理群の G <sub>2</sub> /M 期において、細胞周期の停止が有意に認められた。CBMN assay、comet assay により濃度依存的な DNA 損傷が有意に認められ、特に U251 細胞を用いた処理群において顕著であった。アネキシン V/PI 染色では、過剰なアポトーシスおよび壊死はみられなかった。TEM 解析により、ミトコンドリアおよび核内部に銀ナノ粒子が認められた。   |  |

|             |  |  |   |
|-------------|--|--|---|
| 文献 No.      | 62   |  |   |
| 書誌情報        | L. Bregoli et al., Toxicology 262 (2009) 121   |  |   |
| 試験目的        | 細胞毒性   |  |   |
| 実験方法        | 7種のナノ粒子についてCFUアッセイ(プレート法)、濃度5、25、100ppmで暴露し、14日間培養後顆粒球単球前駆細胞(CFU-G/CFU-M/CFU-GM/CFU-Eo)及び赤血球前駆細胞(BFU-E))測定、Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> を液体培養(K562, HL-60, CEM, CEM-R, Thp-1, Jurkat, and Molt-4)で増殖・分化アッセイ、暴露濃度5ppm、フローサイトメトリー分析、定量PCR、STEM分析、光学顕微鏡 |  |   |
| 対象 endpoint | 細胞増殖能、細胞形成能  |  |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 酸化鉄(Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )<br>2. 酸化鉄(Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>3. 銀(Ag)<br>4. 金(Au)<br>5. 酸化アンチモン(Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>6. コバルト(Co)<br>7. 酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )  |   |
|             | 詳細   | 1. Nanoamor 社、粒径：20-30 nm<br>2. Nanoamor 社、粒径：55-65 nm<br>3. Nanoamor 社、粒径：90-210 nm<br>4. Nanoamor 社、粒径：50-100 nm<br>5. Nanoamor 社、粒径：41-91 nm<br>6. Fluka Chemical 社、粒径：50-200 nm<br>7. TAL Materials 社、粒径：20-160 nm   |   |
|             | 調製方法   | 脱パイロジェン処理(189°C×90分)後、培地を滴下し15分間超音波処理  |   |
|             | 暴露前観察方法  | DLS  |   |
|             | In vitro   | 条件等  | 9人の健常ドナーのヒト骨髄から得られたCD34 <sup>+</sup> 細胞<br>ヒト造血系細胞株(K562、HL-60、CEM、CEM-R、Thp-1、Jurkat、Molt-4) |
|             |  | 細胞種  | 細胞  |
|             | In vivo  | 条件等  | —   |
|             |  | 投与経路   | —   |
|             | 結果   | CFUアッセイで、Coナノ粒子は顆粒球単球前駆細胞及び赤血球前駆細胞共に用量依存的な毒性を示した。Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子5ppmで赤血球前駆細胞の生育阻害が見られた。暴露濃度5~100ppmで他のナノ粒子はコロニー増殖・分化に大きな影響を示さなかった。STEM測定で、Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子の細胞への蓄積は見られず、細胞膜に近接したナノ粒子が検出された。また殆どの細胞片がアポトーシス小体として存在することが観察された。一方、分化時期に5ppmのSb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子を暴露したところ、僅かな増殖率の低下が見られたが、分化への影響は見られず、造血前駆細胞にも毒性は見られなかった。CFUアッセイ及び7種の液体培養アッセイで、細胞株増殖率に統計学的有意な影響は見られなかった。Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子はThp-1のPMAによるマクロファージ分化を阻害した。 |   |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 71  |  |
| 書誌情報        | F. F. Larese et al., Toxicology, 255, 33, 2009.   |  |
| 試験目的        | in vitro 皮膚毒性評価   |  |
| 実験方法        | <p>Franz diffusion cell method を用いて、以下 4 つの薬物透過性試験を行った。</p> <p>1) 8 つのチャンバーに、銀ナノ粒子を注入。濃度は 70<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>。合成汗で 1/10 に希釈し、生体内環境近似条件でヒト腹部皮膚由来細胞を培養。24hrs 後、GFAAS による各 receiving chamber の銀ナノ粒子濃度測定、TEM による皮膚組織解析を行った。</p> <p>2) Bronough ら (1985) の方法に従い、試験 1) を反復した。</p> <p>3) 5 つのチャンバーに、銀ナノ粒子を注入。濃度は 70<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>。合成汗で 1/10 に希釈し、生体内環境近似条件でヒト腹部皮膚由来細胞を培養。4、8、20、24hrs 後に、ETAAS を用いて、各 receiving chamber の銀ナノ粒子濃度測定、TEM による皮膚組織解析を行った。</p> <p>4) Bronough ら (1985) の方法に従い、試験 3) を反復。4、8、20、24hrs 後に、ETAAS を用いて、各 receiving chamber の銀ナノ粒子濃度測定、TEM による皮膚組織解析を行った。</p> |  |
| 対象 endpoint | in vitro 皮膚毒性試験   |  |
| 被検試料        | 物質名   | 銀ナノ粒子  |
|             | 詳細  | 調製後の大きさ : 25 $\pm$ 7.1 nm (25-75th percentiles 19.5-29.3, min. 9.8 nm, max. 48.8 nm with 5% larger than 36.6 nm) |
|             | 調製方法  | Graf ら (2003) の方法に従い調製。水溶液に分散して凝集を作成し、PVP でコーティング、99%エタノールに溶解。TEM で粒子の状態を観察・測定。                                  |
|             | 暴露前観察方法   | TEM  |
| In vitro    | 条件等   | 医療用廃棄物   |
|             | 細胞種   | ヒト腹部皮膚   |
| In vivo     | 条件等   | —  |
|             | 投与経路  | —  |
| 結果          | <p>銀ナノ粒子は、無傷および損傷ヒト皮膚を有意に透過していた。1) 、2) の結果では、24hrs 後の無傷ヒト皮膚に接していた receiving chamber の平均濃度は 0.46 ng/cm<sup>2</sup> であった。24hrs 後の損傷ヒト皮膚に接していた receiving chamber の平均濃度は 2.32 ng/cm<sup>2</sup> であった (最低濃度 : 0.43 ng/cm<sup>2</sup>、最高濃度 : 11.6 ng/cm<sup>2</sup>)。3) 、4) の結果では、無傷ヒト皮膚に接していた receiving chamber の平均濃度に経時的変化はみられなかった。しかし、損傷ヒト皮膚に接していた receiving chamber の平均濃度は時間依存性であった。</p>  |  |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 49   |  |
| 書誌情報        | J. H. Sung et al., J. Soc.Toxicol., 108(2), 452, 2009.   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価、肺毒性評価、全身毒性評価  |  |
| 実験方法        | 銀ナノ粒子について OECD TG 413 を行い、肺毒性を評価。6hrs/day、5days/week、エアロゾルとして 13 週間 (90 日) 反復吸入暴露。銀ナノ粒子の濃度は下記の通り。コントロール：fresh-air、低用量群： $0.6 \times 10^6$ particle/cm <sup>3</sup> 、49 $\mu$ g/m <sup>3</sup> 、中用量群： $1.4 \times 10^6$ particle/cm <sup>3</sup> 、133 $\mu$ g/m <sup>3</sup> 、高用量群： $3.0 \times 10^6$ particle/cm <sup>3</sup> 、515 $\mu$ g/m <sup>3</sup> 。1 グループ 10 匹。週毎に、死亡率測定、医学的観察、体重測定、摂餌量、肺機能検査を行った。暴露試験開始後 90 日目に、血液採取。その後計画屠殺し、21 種類の器官を摘出。光学顕微鏡による組織病理学的解析、血液学的検査、臨床化学検査、体重測定を行った。また、Sung ら (2008) の方法に従い、組織内銀ナノ粒子濃度 (分布) を測定した。摘出器官：副腎、膀胱、精巣、卵巣、子宮、精巣上体、精囊、心臓、胸腺、甲状腺、気管支、食道、舌、前立腺、肺、鼻腔、腎臓、脾臓、肝臓、膵臓、脳 |  |
| 対象 endpoint | 急性毒性、特定標的臓器毒性 (反復暴露)   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 銀ナノ粒子                                      |
|             | 詳細   | 平均直径：18-19 nm、                             |
|             | 調製方法   | Ji ら(2007)、Jung ら(2006)の方法に従い調製。           |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、X線回折                                   |
| In vitro    | 条件等  | —  |
|             | 細胞種  | —  |
| In vivo     | 条件等  | ラット (Slc:SD、雌雄、8 週齢、253.2g (雄)、162.6g (雌)) |
|             | 投与経路   | inhalation                                 |
| 結果          | 摘出した組織の重量比から、銀ナノ粒子の分布を算出したところ、雌雄ラットにおいては、全身での銀ナノ粒子の分布が認められた。特に、肺内、血液中、肝臓内の銀ナノ粒子濃度は有意に高く、用量依存的に有意に増加した。また、嗅球内濃度は脳内濃度より高く、用量依存的に有意に増加した。腎臓内の銀ナノ粒子濃度は雌雄で異なり、雄ラットにおいては用量依存的に有意に増加した。組織病理学的解析では、銀ナノ粒子投与により、肺胞の慢性炎症、炎症細胞血管周囲の浸潤、軽度の肉芽腫病変等の、組織障害の用量依存的な増加が認められた。雄ラットにおいては、肝臓で、軽度の胆管増殖が中・高用量群で、用量依存的に認められた。肺で、軽度の肺胞の慢性炎症が全投与群で用量依存的に認められた。雌ラットにおいては、肝臓で、軽度の胆管増殖が全投与群で用量依存的に認められた。肺で、軽度の肺胞の慢性炎症、および炎症細胞血管周囲の浸潤が全投与群で用量依存的に認められた。  |  |

b) 鉄ナノ粒子

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 4   |   |
| 書誌情報        | C. R. Keena et al., Environ. Sci. Technol., 43(12), 4555 (2009)                               |   |
| 試験目的        | 細胞毒性  |   |
| 実験方法        | 暴露濃度 50~250µM(Fe 濃度として)で1時間暴露、LDH 値測定、細胞膜損傷、ROS 生成量   |   |
| 対象 endpoint | 細胞生存率   |   |
| 被検試料        | 物質名   | 1. ゼロ価鉄(nZVI; Fe0(s))   |
|             |   | 2. 第一鉄(Fe[II])  |
|             |   | 3. weathered nZVI   |
|             | 詳細  | 1. 合成して調製、一次粒子径 : 10~100 nm、比表面積 : 33.5 m <sup>2</sup> /g                     |
|             |   | 2. 硝酸水溶液に硫酸鉄(II)を溶解させて調製  |
| 調製方法        | 3. 使用前に希釈した nZVI 溶液を 4 時間空気飽和 PBS 溶液中で酸化して調製  |   |
| 暴露前観察方法     | PBS 中に添加  |   |
| In vitro    | 条件等   | 比色法(Fe 量)、UV-vis 分光法(過酸化物質濃度)、DPD 法(過酸化水素量)、HPLC 法 (反応・誘導体化後にオキシダント生成物の定量と定性) |
|             | 細胞種   | ヒト気管支上皮細胞(16HBE14o)   |
| In vivo     | 条件等   | 肺・気管  |
|             | 投与経路  | —   |
| 結果          | nZVI と Fe[II]暴露群は用量に相関して細胞生存率が減少し、weathered nZVI 暴露群では細胞毒性がわずかに見られた。ROS 生産量増加はこの結果と同様の傾向を示した。 |   |

|             |   |                           |
|-------------|---|---------------------------|
| 文献 No.      | 11  |                           |
| 書誌情報        | J. K. Hsiao et al., J. Nanosci.Nanotechnol., 9, 1388, 2009  |                           |
| 試験目的        | マクロファージの挙動変化  |                           |
| 実験方法        | 暴露濃度 0~100 $\mu$ g Fe/mL で 24、48、72 時間暴露、形態変化観察、MRI、フローサイトメトリー、ELISA 法(IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ )、一酸化窒素(NO)生成量、                              |                           |
| 対象 endpoint | 食作用、サイトカイン生成量、一酸化窒素生成量  |                           |
| 被検試料        | 物質名   | フェルカルボトラン(磁性酸化鉄ナノ粒子：NMPs) |
|             | 詳細  | 超常磁性酸化鉄(SPIOs)            |
|             | 調製方法  | 記載なし                      |
|             | 暴露前<br>観察方法   | 記載なし                      |
| In vitro    | 条件等   |                           |
|             | 細胞種   | マクロファージ(RAW264.7)         |
| In vivo     | 条件等   | —                         |
|             | 投与経路  | —                         |
| 結果          | NMPs 暴露量と培養時間に依存してマクロファージによる貪食が見られた。100 $\mu$ gFe/mL 暴露群でコントロール群に比べ有意な食作用活性の減少、TNF- $\alpha$ と IL-1 $\beta$ 分泌量の減少が見られたが、一方で NO 生成量の有意な増加が見られた。 |                           |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 27   |  |
| 書誌情報        | D.M. Souza et al., J. Non-Cryst. Sol., 354 (2008) 4894   |  |
| 試験目的        | 生体適合性  |  |
| 実験方法        | 暴露濃度 2.7 $\times$ 10 <sup>-3</sup> g/mL、2.1 $\times$ 10 <sup>-4</sup> g/mL で 2 時間暴露、MTT アッセイ、SIRCOL アッセイ |  |
| 対象 endpoint | 細胞毒性   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. シリカ被覆マグネタイトナノ粒子(MtSi)<br>2. シリカガラス  |
|             | 詳細   | 1. 塩化鉄(FeCl <sub>3</sub> )よりマグネタイト(Mt)を合成し、ゾルゲル法で Mt 懸濁液にテトラエトキシシラン(TEOS)を添加しシリカを被覆したマグネタイトナノ粒子(MtSi)を合成、アモルファスシリカ層、粒径：10 nm<br>2. TEOS より合成 |
|             | 調製方法   | 培養液に懸濁   |
|             | 暴露前<br>観察方法  | FTIR、XRD、ゼータ電位、pH、磁力計  |
| In vitro    | 条件等  |  |
|             | 細胞種  | 初代培養骨芽細胞(ラット頭蓋冠由来(Wistar、1-5 日齢))  |
| In vivo     | 条件等  | —  |
|             | 投与経路   | —  |
| 結果          | MtSi ナノ粒子暴露により骨芽細胞生存率は対照群に比べ約 20%減少したが、コラーゲン分泌量に変化はなかった。   |  |



|             |  |  |                 |
|-------------|--|--|-----------------|
| 文献 No.      | 30   |  |                 |
| 書誌情報        | X. Hu et al., Sci. Total Environ., 407, 3070 (2009)  |  |                 |
| 試験目的        | 細胞毒性   |  |                 |
| 実験方法        | 各暴露濃度範囲(mg/L) : CuO(25-200)、ZnO(50-150)、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (600-1200)、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (200-600)、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、SnO <sub>2</sub> 、TiO <sub>2</sub> (600-1200)で、2時間培養、LD50、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> の代謝率( <sup>14</sup> C-グルコースの無機化)   |  |                 |
| 対象 endpoint | LD50 (fatal to 50% of the bacterium E. coli)   |  |                 |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 酸化亜鉛 (ZnO)<br>2. 酸化銅 (CuO)<br>3. 酸化アルミニウム (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>4. 酸化ランタン (La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>5. 酸化鉄 (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>6. 酸化スズ (SnO <sub>2</sub> )<br>7. 酸化チタン (TiO <sub>2</sub> ) |                 |
|             | 詳細   | 1~7. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 30-40 nm   |                 |
|             | 調製方法   | MilliQ 水で 20 分間超音波処理   |                 |
|             | 暴露前観察方法  | 記載なし   |                 |
|             | In vitro   | 条件等  | E. coli(Migula) |
|             |  | 細胞種  | 細菌              |
|             | In vivo  | 条件等  | —               |
| 投与経路        |  | —  |                 |
| 結果          | LD50 値(mg/L)は、CuO(64.5)、ZnO(21.1)、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (326.1)、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (456.9)、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (638.3)、SnO <sub>2</sub> (1045.6)、TiO <sub>2</sub> (1104.8)で、ZnO が最も E. coli に対して毒性が強かった。CuO は E. coli の生菌数を有意に減少させ、SnO <sub>2</sub> は僅かに、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> は中程度の細胞毒性を示した。La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> を用いた <sup>14</sup> C-グルコースの無機化試験結果と細菌の生存力試験結果は対応しており、各々の LD50 値は類似していた。 |  |                 |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 45   |  |
| 書誌情報        | M. Mahmoudi et al., J. Colloid and Interface Sci, 336 (2009) 510   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性   |  |
| 実験方法        | MTT アッセイ(攪拌速度 2880 rpm 以上で調製した PVA 被覆 SPION を暴露濃度 0~20 mM で 3、24、48 時間暴露)、形態学検査(形状の違う 3 種の粒子を濃度 0~800 mM で暴露)  |  |
| 対象 endpoint | 細胞生存率・増殖、細胞損傷  |  |
| 被検試料        | 物質名  | ポリビニルアルコール (PVA) 被覆(r=0~5)超常磁性酸化鉄ナノ粒子 (SPION)、12 種   |
|             | 詳細   | 水酸化ナトリウムとポリビニルアルコール (PVA、Mw=30,000-40,000) 水溶液に塩化鉄(モル比 $Fe^{2+} : Fe^{3+}=1 : 2$ )を加えアルゴン雰囲気下で共沈法により合成後、10,000g で遠心分離し、脱イオン水に再懸濁。なお、PVA/鉄重量比 r=0~5、攪拌速度：720-4320 rpm 条件を組み合わせる 12 種合成。 |
|             | 調製方法   | 培地に懸濁  |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、SEM、HRSEM、XRD、TGA、粒度分布測定、VSM   |
| In vitro    | 条件等  | マウス結合組織細胞(L929 線維芽細胞株)   |
|             | 細胞種  | 皮膚   |
| In vivo     | 条件等  | —  |
|             | 投与経路   | —  |
| 結果          | PVA 被覆 SPION は細胞に対する毒性影響が低く、r 比(PVA/鉄重量比)の増加に伴い流体力学的粒径が大きくなり細胞生存率も増加した。光学顕微鏡観察から細胞損傷は SPION の存在によることが明白であった。形態学検査でナノ粒子暴露により細胞収縮、変形、及びナノ粒子と細胞の相互関係が観察された。また細胞内に内在するナノ粒子量は、コーティング、形状及び粒径とよく相関しており、特に小さな粒径は細胞内に存在し、大きな粒径は内在しなかった。 |  |

|             |   |  |   |
|-------------|---|--|---|
| 文献 No.      | 62  |  |   |
| 書誌情報        | L. Bregoli et al., Toxicology 262 (2009) 121  |  |   |
| 試験目的        | 細胞毒性  |  |   |
| 実験方法        | 7種のナノ粒子についてCFUアッセイ(プレート法)、濃度5、25、100ppmで暴露し、14日間培養後顆粒球単球前駆細胞(CFU-G/CFU-M/CFU-GM/CFU-Eo)及び赤血球前駆細胞(BFU-E)測定、Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> を液体培養(K562, HL-60, CEM, CEM-R, Thp-1, Jurkat, and Molt-4)で増殖・分化アッセイ、暴露濃度5ppm、フローサイトメトリー分析、定量PCR、STEM分析、光学顕微鏡 |  |   |
| 対象 endpoint | 細胞増殖能、細胞形成能   |  |   |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 酸化鉄(Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )<br>2. 酸化鉄(Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>3. 銀(Ag)<br>4. 金(Au)<br>5. 酸化アンチモン(Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>6. コバルト(Co)<br>7. 酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )  |   |
|             | 詳細  | 1. Nanoamor社、粒径：20-30nm<br>2. Nanoamor社、粒径：55-65nm<br>3. Nanoamor社、粒径：90-210nm<br>4. Nanoamor社、粒径：50-100nm<br>5. Nanoamor社、粒径：41-91nm<br>6. Fluka Chemical社、粒径：50-200nm<br>7. TAL Materials社、粒径：20-160nm   |   |
|             | 調製方法  | 脱パイロジェン処理(189°C×90分)後、培地を滴下し15分間超音波処理  |   |
|             | 暴露前観察方法   | DLS  |   |
|             | In vitro  | 条件等  | 9人の健常ドナーのヒト骨髄から得られたCD34 <sup>+</sup> 細胞<br>ヒト造血系細胞株(K562、HL-60、CEM、CEM-R、Thp-1、Jurkat、Molt-4) |
|             |   | 細胞種  | 細胞  |
|             | In vivo   | 条件等  | —   |
|             |   | 投与経路   | —   |
|             | 結果  | CFUアッセイで、Coナノ粒子は顆粒球単球前駆細胞及び赤血球前駆細胞共に用量依存的な毒性を示した。Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子5ppmで赤血球前駆細胞の生育阻害が見られた。暴露濃度5~100ppmで他のナノ粒子はコロニー増殖・分化に大きな影響を示さなかった。STEM測定で、Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子の細胞への蓄積は見られず、細胞膜に近接したナノ粒子が検出された。また殆どの細胞片がアポトーシス小体として存在することが観察された。一方、分化時期に5ppmのSb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子を暴露したところ、僅かな増殖率の低下が見られたが、分化への影響は見られず、造血前駆細胞にも毒性は見られなかった。CFUアッセイ及び7種の液体培養アッセイで、細胞株増殖率に統計学的有意な影響は見られなかった。Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子はThp-1のPMAによるマクロファージ分化を阻害した。 |   |

|             |   |   |                      |
|-------------|---|---|----------------------|
| 文献 No.      | 64  |   |                      |
| 書誌情報        | H. L. Karlsson et al., Toxicol. Lett. 188 (2009) 112  |   |                      |
| 試験目的        | 細胞毒性、DNA 損傷   |   |                      |
| 実験方法        | 細胞毒性アッセイは被検試料 40、80µg/mL で 18 時間曝露。ミトコンドリア脱分極分析は被検試料 80µg/mL(CuO のみ 10、20、30、40µg/mL 追加)で 16 時間曝露。コメットアッセイ(FPG 酵素含有または含まない)は被検試料 40、80µg/mL で 4 時間曝露。 |   |                      |
| 対象 endpoint | In vitro 細胞毒性   |   |                      |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 酸化鉄(III)ナノパウダー (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> nano)<br>2. 酸化鉄(III)パウダー (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> micro)、<5µm、純度：99%以上<br>3. 酸化鉄(II,III)ナノパウダー (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nano)、純度：98%以上<br>4. 酸化鉄(II,III)パウダー (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> micro)、<5µm、純度：98%以上<br>5. 酸化チタン(IV)ナノパウダー (TiO <sub>2</sub> nano)、純度：99.9%、ルチル型とアナターゼ型の混合物<br>6. 酸化チタン(IV)パウダー (TiO <sub>2</sub> micro)、<5µm、純度：99.9%、少量のアナターゼ型を含むルチル型<br>7. 酸化銅(II)ナノパウダー (CuO nano)<br>8. 酸化銅(II)パウダー (CuO micro)、<5µm、純度：98%   |                      |
|             | 詳細  | 1. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：29 nm、比表面積：40 m <sup>2</sup> /g<br>測定値：一次粒子(TEM)：30-60 nm、溶液中のサイズ：1.6µm(DLS)<br>2. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：<1µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.15-1µm、比表面積：5.4 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>3. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：20-30 nm<br>測定値：一次粒子(TEM)：20-40 nm、溶液中のサイズ：<200 nm(DLS)、比表面積：42 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>4. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：0.5µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.1-0.5µm、比表面積：6.8 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>5. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：63 nm、比表面積：24m <sup>2</sup> /g<br>測定値：一次粒子(TEM)：20-100 nm、溶液中のサイズ：300 nm(DLS)<br>6. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：1µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.3-1µm、比表面積：2.5 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>7. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：42 nm、比表面積：23 m <sup>2</sup> /g<br>測定値：一次粒子(TEM)：20-40 nm、溶液中のサイズ：200 nm(DLS)<br>8. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：3µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.5-10µm、比表面積：1.5 m <sup>2</sup> /g(DLS) |                      |
|             | 調製方法  | DMEM に被検試料を懸濁させ、20 秒ボルテックス後、超音波処理   |                      |
|             | 暴露前観察方法   | DLS   |                      |
|             | In vitro  | 条件等   | ヒト II 型肺胞上皮細胞株(A549) |
|             |   | 細胞種   | 肺・気管                 |
|             | In vivo   | 条件等   | —                    |
|             |   | 投与経路  | —                    |
|             | 結果  | 細胞培養液中のナノ粒子に凝集が見られたが、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子を除くマイクロ粒子の一次粒子よりは小さかった。細胞毒性評価で、CuO ナノ粒子はマイクロ粒子に比べ非常に細胞毒性が強かったが、他の金属酸化物にナノ粒子とミク  |                      |

ロ粒子の毒性に有意な違いは見られなかった。ミトコンドリア脱分極細胞数は CuO 暴露群で用量に依存して増加しており、特にナノ粒子がマイクロ粒子より高く増加した。DNA 損傷性をナノ粒子とマイクロ粒子で比較すると、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> と TiO<sub>2</sub> はマイクロ粒子暴露群が、CuO ではナノ粒子暴露群でより損傷性が強かった。酸化的 DNA 損傷は CuO 及び Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ナノ粒子暴露群のみ対照群と比べ有意な増加を示した。

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 50  |  |
| 書誌情報        | M.-T. Zhu et al., Toxicol. Sci., 107(2), 342 (2009)   |  |
| 試験目的        | ナノ粒子の体内動態   |  |
| 実験方法        | <p>in vitro : RAW264.7 に暴露濃度 10<math>\mu</math>g/mL で 1、4、24、48 時間暴露。U937 に暴露濃度 0.2、2、20<math>\mu</math>g/mL で 6、24 時間暴露。鉄含有量測定(ICP-MS)、擬似体液 (偽胃液、ファゴリソソーム偽液) への溶解度測定を実施。</p> <p>in vivo : <math>^{59}\text{Fe}_2\text{O}_3</math> 40<math>\mu</math>L を気道内注入で単回投与後、1、7、21、50 日目に屠殺、病理検査及び TEM 観察(<math>\text{Fe}_2\text{O}_3</math> 投与量 40<math>\mu</math>L)、動態検査</p>  |  |
| 対象 endpoint | 体内分布、代謝、排泄  |  |
| 被検試料        | 物質名   | $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ナノ粒子   |
|             | 詳細  | Nanjing Haitai Nanomaterial 社、粒径 : 144 $\pm$ 36 nm(DLS)、 $\alpha$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$ 、菱面体晶、比表面積 : 53.27 m <sup>2</sup> /g、純度 : 99.46%(Cu 4.98%、Cr 0.10%、Zn 0.20%、Mn 0.07%含有)                          |
|             | 調製方法  | 重水素原子炉で $\text{Fe}_2\text{O}_3$ に中性子を照射シラベル化する。2 週間の崩壊後 $^{59}\text{Fe}_2\text{O}_3$ ナノ粒子を 100mg/mL の濃度で生理食塩水に分散させ、使用時(暴露前)、10 分間超音波処理し、5 分間ボルテックスする。なお、in vitro 試験ではラベル化しない $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ナノ粒子を使用 |
|             | 暴露前観察方法   | TEM、ICP-AES、XRD、DLS  |
| In vitro    | 条件等   | マウスマクロファージ(RAW264.7)、ヒト単球系細胞株(U937)  |
|             | 細胞種   | マクロファージ  |
| In vivo     | 条件等   | ラット(Sprague-Dawley、雄、250 $\pm$ 10 g)   |
|             | 投与経路  | 気道内  |
| 結果          | <p>気道内単回投与により肺に沈着した <math>^{59}\text{Fe}_2\text{O}_3</math> ナノ粒子はゆっくり排泄され、凝集したナノ粒子の肺胞マクロファージ貪食及び貪食されず肺胞上皮内部に取り込まれたナノ粒子が観察された。in vitro の <math>\text{Fe}_2\text{O}_3</math> ナノ粒子の溶解性評価で、RAW264.7 細胞への溶解性は僅かで、U937 細胞では暴露濃度と培養時間に依存していた。また偽胃液には 0.15<math>\pm</math>0.03%、ファゴリソソーム偽液には 3.96<math>\pm</math>0.47%溶解し、生理食塩水には溶解しなかった。in vivo 試験では、<math>^{59}\text{Fe}</math> の血中動的挙動は、10 分以内に血中に存在し、血中消失半減期は 22.8 日だった。また肺のクリアランス速度は 3.06<math>\mu</math>g/日であった。肺以外へのナノ粒子の移動は、単球食細胞が多い肝臓、脾臓、腎臓、睾丸に多く見られた。また、尿や糞として <math>^{59}\text{Fe}_2\text{O}_3</math> ナノ粒子は排泄され、尿中 <math>^{59}\text{Fe}</math> はゆっくりと減少し、糞中 <math>^{59}\text{Fe}</math> 量は急速に減少した。</p> |  |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 16  |  |
| 書誌情報        | R. S. Slesinski and D. Turnbull, Int'l J. Toxicol., 27, 427 (2008)  |  |
| 試験目的        | 慢性吸入暴露による毒性評価   |  |
| 実験方法        | 13 週間試験では曝露濃度 1、5、25 mg/m <sup>3</sup> で全身暴露、チャンバーにて 6 時間/日で 5 日/週吸入曝露、104 週間試験では曝露濃度 1、4、16 mg/m <sup>3</sup> で全身暴露チャンバーにて 6 時間/日で 5 日/週吸入曝露、検査項目：血液形態学的検査、生化学検査、肺負荷量測定、剖検及び病理検査   |  |
| 対象 endpoint | 肺の腫瘍性影響、呼吸器系への非腫瘍性影響  |  |
| 被検試料        | 物質名   | コピートナー   |
|             | 詳細  | キャノン社、平均粒径：5.1µm、組成：45-50%の酸化鉄(Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (CAS No. 1317-61-9))、45-50%のスチレンアクリル樹脂(ガラス転移温度 60°C、バインダー)、< 5%の外部添加物(主成分は疎水性ヒュームド非晶質シリカ(CAS No.112945-52-5)(粒径：<0.1µm)、表面処理用) |
|             | 調製方法  | single Wright Dust Feed Mechanism を用いて各濃度のエアゾールを発生   |
|             | 暴露前観察方法   | MMAD、SEM、TEM、IR、DSC、TGA  |
| In vitro    | 条件等   | —  |
|             | 細胞種   | —  |
| In vivo     | 条件等   | ラット(Han Wistar HsdBrl:WH、雌雄、13 週間試験用：8-10 週齢、雄 241-292g、雌 170-207g、104 週間試験用：6-7 週齢、雄 147-207g、雌 101-171g)   |
|             | 投与経路  | 全身   |
| 結果          | 104 週間試験での被検試料粒度分布は MMAD 5.1-5.8µm(80.5-91.7%)、MMAD<0.7µm(8-18%)であった。病理検査で肺や肺関連リンパ組織に明らかな多量のブラックトナー粒子の沈着が見られた。また、肺へのトナー負荷量は用量に依存して増加し、26 週以降はおおよそ一定であった。13 週間試験で肺や気管支リンパ節にトナー暴露特有の変化は見られなかったが、暴露 13 週後も回復群で沈着したトナーが明らかに除去されていないことがわかった。104 週間試験で雌雄とも肺重量が有意に増加し、病理検査で呼吸器系に用量相関的な変化が見られた。所見として肺、気管支及び縦隔リンパ節に黒色素沈着したマクロファージが見られ、血管周囲性/細気管支周囲炎症細胞浸潤の増加、肺泡マクロファージとリンパ球性間質性浸潤で特徴付けられる肺胞管の炎症、気管支関連リンパ組織の細胞充実性の増加、肺泡線毛細胞化生が少数例見られた。用量依存性の腫瘍性所見はなく、高用量群にも肺癌所見は見られなかった。 |  |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 18  |   |
| 書誌情報        | A. R. Jalilian et al., Radiochemica Acta, 97(1), 51 (2009)  |   |
| 試験目的        | ラベル化した SPION の安定性及び生体内分布  |   |
| 実験方法        | 10 $\mu$ Ci 放射能を含む $^{67}\text{Ga}$ -SPION 溶液 0.1 mL を尾静脈注射後、1 時間又は 24 時間後に屠殺、各組織と糞重量測定、比放射能測定、コントロール群は $\text{Ga}^{3+}$ カチオン( $^{67}\text{Ga}\text{-GaCl}_3$ )投与   |   |
| 対象 endpoint | 生体内分布(蓄積した臓器)   |   |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 超常磁性酸化鉄ナノ粒子(SPION)<br>2. $^{67}\text{Ga}$ でラベル化された超常磁性酸化鉄ナノ粒子( $^{67}\text{Ga}$ -SPION)  |
|             | 詳細  | 1. 蒸留水に $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}=2$ molar 比率となるよう各々の塩化物を溶解させ、水酸化ナトリウムを添加し共沈法で SPION を調製後、中和・均一化し脱イオン化水に再懸濁して調製、粒径：5 nm<br>2. 上記方法の改良法で $^{67}\text{Ga}$ 塩化物溶液を窒素気流下エバポレート後、調製した鉄塩化物溶液を加え、沈殿・中和して調製、粒径： $<0.22\mu\text{m}$ 、純度 $>96\%$ (TLC) |
|             | 調製方法  | SPION の $^{67}\text{Ga}$ ラベル化操作で得られた溶液を使用   |
|             | 暴露前観察方法   | TEM、HRSEM、XRD、FTIR、TGA、DSC、VSM、TLC  |
|             |   |   |
| In vitro    | 条件等   | —   |
|             | 細胞種   | —   |
| In vivo     | 条件等   | 正常ラット(雄)(normal rat)  |
|             | 投与経路  | 静脈内投与   |
| 結果          | SPION の構造解析で明らかな超常磁性挙動を示すことがわかり、ラベル化された $^{67}\text{Ga}$ -SPION の純度は 96%以上(TLC)で合成から 4 日後も安定であった。生体内分布の評価で、投与 1 時間後、腎臓には遊離 Ga が、 $^{67}\text{Ga}$ -SPION の 2 倍存在した。また明らかな吸収量の違いとして肝臓、肺、脾臓に $^{67}\text{Ga}$ -SPION が遊離 Ga のそれぞれ 22-24 倍、3 倍、5 倍量存在し、このパターンは投与 24 時間後の結果でも殆ど変化がなかった。 |   |



|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 22  |  |
| 書誌情報        | B. Wang et al., J. Nanoparticle Res., 11, 41 (2009)   |  |
| 試験目的        | 神経毒性  |  |
| 実験方法        | 2つの鼻孔より鼻腔内注入により被検試料 130 $\mu$ g を1日おきに投与。最初の投与から12時間、72時間、14日及び30日後に評価、GSH-Px、Total GSH、GSSG、GSH/GSSG、CuZn-SOD、Mn-SOD、TBARS量、神経伝達物質濃度、TEM画像   |  |
| 対象 endpoint | 酸化ストレス指標、脳神経細胞損傷  |  |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 21 nm $\cdot$ Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子<br>2. 280 nm $\cdot$ Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> サブミクロン粒子  |
|             | 詳細  | 1. Nanjing Haitai Nanomaterial 社、一次粒子径：21 $\pm$ 6 nm、ほぼ球状、純度>99%(不純物としてわずかに遷移金属を含む)、 $\alpha$ 型、試験懸濁液中平均粒径：21 $\pm$ 4 nm(ほぼ単分散)<br>2. Chengdu Shi-Jia-Wei-Er 社、一次粒子径：280 $\pm$ 80 nm、ほぼ球状、純度>99%(不純物としてわずかに遷移金属を含む)、 $\alpha$ 型、試験懸濁液中粒径：44-102 nm(ca.10%)、113-291 nm(ca. 90%) |
|             | 調製方法  | 0.1%のSCMCを含む生理食塩水に懸濁させ、5-7分超音波処理。使用前毎にボルテックスで攪拌  |
|             | 暴露前観察方法   | TEM、ICP-AES、XRD、粒径測定器  |
|             |   |  |
| In vitro    | 条件等   | —  |
|             | 細胞種   | —  |
| In vivo     | 条件等   | マウス(CD-ICR、雄、4週齢、20-22g)   |
|             | 投与経路  | 鼻腔   |
| 結果          | 嗅球もしくは海馬でGSH-Px活性、Cu,Zn-SOD活性及びcNOS活性が有意に増加し、GSH値、GSH/GSSG比が有意に減少した。これらの変化はナノ粒子投与群のほうがセミマイクロ粒子投与群より大きく、用量依存性も強かった。また脳神経細胞の微細構造変化として、ナノ粒子投与群の嗅球に神経細胞中の樹状突起変性、膜構造の破壊、リゾソームの増加が見られ、海馬に粗面小胞体のわずかな拡張及びリゾソームの増加が見られた。マイクロ粒子投与群では、嗅球にわずかなミトコンドリアの膨化が見られ、海馬にいくつかの空胞が見られた。 |  |

|   |   |  |
|---|---|--|
| 文献 No.  | 61  |  |
| 書誌情報  | J. Pauluhn, Toxicology, 259, 140 (2009)   |  |
| 試験目的  | 肺のトキシコダイナミクス及びトキシコキネティクス  |  |
| 実験方法  | 鼻部吸入暴露で濃度 0.4~96 mg/m <sup>3</sup> (投与群表記: 0.4~100 mg/m <sup>3</sup> の 7 濃度) で 6 時間/日、5 日/週で 4 週間暴露。肺重量測定、最終暴露から 4 週間後に BAL 検査、観察期間: 最終暴露後 3~6 ヶ月   |  |
| 対象 endpoint   | 肺損傷性、動態、クリアランス  |  |
| 被検試料  | 物質名   | 1. Boehmite : AlOOH-40( $\gamma$ -AlO(OH))、商品名 : Pural® 200  |
|   |   | 2. Boehmite : AlOOH-10 ( $\gamma$ -AlO(OH))、商品名 : Disperal®  |
|   |   | 3. Magnetite (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )、商品名 : Ferroxide®Black 88P   |
|   | 詳細  | 1. Sasol 社、バルク、金属含有量: 43.9%、比表面積: 105 m <sup>2</sup> /g(BET)、比重: 2.9 g/cm <sup>3</sup> 、嵩比重: 0.51 g/cm <sup>3</sup> 、一次粒子径: $\approx$ 40 nm、MMAD(GSD) $\approx$ 0.6 $\mu$ m(2.6) |
|   |   | 2. Sasol 社、バルク、金属含有量: 39.4%、比表面積: 182 m <sup>2</sup> /g(BET)、比重: 2.9 g/cm <sup>3</sup> 、嵩比重: 0.46 g/cm <sup>3</sup> 、一次粒子径: $\approx$ 10 nm、MMAD(GSD) $\approx$ 1.7 $\mu$ m(2.7) |
| 3. Rockwood 社、顔料グレード、金属含有量: 69.5%、比表面積: 10.5 m <sup>2</sup> /g(BET)、比重: 4.6-4.8 g/cm <sup>3</sup> 、嵩比重: 0.6-0.8 g/cm <sup>3</sup> 、一次粒子径: 300-600 nm、MMAD(GSD) $\approx$ 1.5 $\mu$ m(2.1) |   |  |
| 調製方法  | AlOOH-10 nm のみボールミルで微粉化。ナノ粒子をサイクロンとプルプッシュ希釈システムを用いターゲット粒径及び濃度にしてから鼻部吸入暴露チャンバーに導入  |  |
| 暴露前観察方法   | BET   |  |
| In vitro  | 条件等   | —  |
|   | 細胞種   | —  |
| In vivo   | 条件等   | ラット(Wistar Bor:WISW)、雄、約 2 ヶ月齢、約 230g)   |
|   | 投与経路  | 鼻部   |
| 結果  | 肺に沈着した粒子の半減期は暴露濃度が高いほど長く、肺負荷量に相関性が見られた。AlOOH-10 暴露群は、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 及び AlOOH-40 暴露群よりクリアランスの減少がより明らかであった。Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 100 mg/m <sup>3</sup> 暴露群で分時呼吸量が 15%まで減少した。AlOOH 暴露群は濃度 28 mg/m <sup>3</sup> で肺重量、BAL の LDH、タンパク質、全細胞数及び好中性顆粒球数に経時に応じ明らかな変化が見られた。全細胞数及び絶対/相対好中性顆粒球数と暴露実濃度、表面積濃度(比表面積×暴露実濃度)及び肺負荷量との相関性を比較すると質量基準暴露指標との相関性が最もよかった。 |  |

c) 酸化アルミニウム (アルミナ) 微粒子

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 30  |  |
| 書誌情報        | X. Hu et al., Sci. Total Environ.,407, 3070 (2009)  |  |
| 試験目的        | 細胞毒性  |  |
| 実験方法        | 各暴露濃度範囲(mg/L) : CuO(25-200)、ZnO(50-150)、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (600-1200)、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (200-600)、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、SnO <sub>2</sub> 、TiO <sub>2</sub> (600-1200)で、2 時間培養、LD50、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> の代謝率( <sup>14</sup> C-グルコースの無機化) |  |
| 対象 endpoint | LD50 (fatal to 50% of the bacterium E. coli)  |  |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 酸化亜鉛 (ZnO)<br>2. 酸化銅 (CuO)<br>3. 酸化アルミニウム (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>4. 酸化ランタン (La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>5. 酸化鉄 (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>6. 酸化スズ (SnO <sub>2</sub> )<br>7. 酸化チタン (TiO <sub>2</sub> )   |
|             | 詳細  | 1~7. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 30-40 nm   |
|             | 調製方法  | MilliQ 水で 20 分間超音波処理   |
|             | 暴露前<br>観察方法   | 記載なし   |
|             | In vitro  | 条件等<br>細胞種   |
| In vivo     | 条件等<br>投与経路   | —<br>—   |
| 結果          |   | LD50 値(mg/L)は、CuO(64.5)、ZnO(21.1)、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (326.1)、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (456.9)、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (638.3)、SnO <sub>2</sub> (1045.6)、TiO <sub>2</sub> (1104.8)で、ZnO が最も E. coli に対して毒性が強かった。CuO は E. coli の生菌数を有意に減少させ、SnO <sub>2</sub> は僅かに、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> は中程度の細胞毒性を示した。La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> を用いた <sup>14</sup> C-グルコースの無機化試験結果と細菌の生存力試験結果は対応しており、各々の LD50 値は類似していた。 |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 7   |  |
| 書誌情報        | A. Balasubramanyam et al., Muta. Res., 676, 41 (2009)   |  |
| 試験目的        | 遺伝毒性、体内蓄積性  |  |
| 実験方法        | 各物質共投与量 500、1000、2000 mg/kg bw を強制経口投与後、30、48 時間後にサンプリングし、骨髄細胞を用いた小核試験 OECD 474 及び投与後 18、24 時間後にサンプリングし、骨髄細胞を用いた染色体異常試験 (染色体異常、分裂指数 : MI) OECD475、組織、血中、尿及び糞中アルミニウム(Al) 含有量測定(暴露 14 日後)   |  |
| 対象 endpoint | MN-PCE、分裂指数、異数性、染色体異常、体内蓄積量   |  |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 酸化アルミニウム-バルク( $Al_2O_3$ -B)<br>2. 酸化アルミニウム-30 nm( $Al_2O_3$ -30)<br>3. 酸化アルミニウム-40 nm( $Al_2O_3$ -40)                         |
|             | 詳細  | 1. シグマアルドリッチ社、粒径 : 50-200 nm、純度 : >90%<br>2. NovaCentrix 社、粒径 : 39.85±31.33 nm(TEM)<br>3. NovaCentrix 社、粒径 : 47.33±36.13 nm(TEM) |
|             | 調製方法  | 1% Tween 80 を含む再蒸留水にナノ粒子を加え、10 分間超音波処理して分散させ、使用前に攪拌。   |
|             | 暴露前観察方法   | TEM  |
| In vitro    | 条件等   | —  |
|             | 細胞種   | —  |
| In vivo     | 条件等   | ラット(albino Wistar、雌、4~5 週齢、90~100 g)   |
|             | 投与経路  | 経口   |
| 結果          | 小核試験で、 $Al_2O_3$ -30、 $Al_2O_3$ -40 暴露群とも対照群に比べ MN-PCE が統計学的に有意に増加したが、 $Al_2O_3$ -B 暴露群には見られなかった。染色体異常試験で、 $Al_2O_3$ -30、 $Al_2O_3$ -40 暴露群で異数性増加や構造変化(染色分体切断、同位染色分体切断、染色体断片、微小染色体、転座)が見られ、ギャップの有無に関わらず染色体異常を誘発したが、 $Al_2O_3$ -B 暴露群に染色体異常の誘発は見られなかった。一方、暴露後の Al 含有量測定結果、3 種 $Al_2O_3$ 暴露群とも全ての組織や血液に Al の蓄積が見られた。 $Al_2O_3$ -30 及び $Al_2O_3$ -40 暴露群は対照群に比べ有意に Al 濃度が高く粒径が小さい程蓄積量が多く、腎臓への蓄積量が最も高い対し、 $Al_2O_3$ -B 暴露群では有意性のある Al 濃度高値は見られず、脾臓への蓄積量が最も高かった。 |  |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 59   |   |
| 書誌情報        | J. Pauluhn, Toxicol. Sci., 109(1) 152 (2009)   |   |
| 試験目的        | キネティクス、肺毒性   |   |
| 実験方法        | 鼻部吸入暴露で濃度 0、0.4、3、28 mg/m <sup>3</sup> で 6 時間/日、5 日/週で 4 週間暴露。肺及び肺門リンパ節重量測定、BAL 検査、病理検査、Al 含有量測定、観察期間：最終暴露後 3 ヶ月 |   |
| 対象 endpoint | 肺損傷性、動態、クリアランス   |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. Boehmite : AlOOH-40 nm( $\gamma$ -AlO(OH))、商品名 : Pural 200<br>2. Boehmite : AlOOH-10 nm ( $\gamma$ -AlO(OH))、商品名 : Disperal  |
|             | 詳細   | 1. Sasol 社、バルク、アルミニウム含有量: 43.9%、比表面積: 105 m <sup>2</sup> /g(BET)、比重: 2.85 g/cm <sup>3</sup> 、嵩比重: 0.51 g/cm <sup>3</sup> 、一次粒子径: $\approx$ 40 nm、MMAD(カスケードインパクトター/APS) : $\approx$ 0.6 $\mu$ m(2.6)/ $\approx$ 0.9 $\mu$ m(1.6-2.1)、細孔体積: min. 0.7 mL/g、斜方晶系<br>2. Sasol 社、バルク、アルミニウム含有量: 39.4%、比表面積: 182 m <sup>2</sup> /g(BET)、比重: 2.85 g/cm <sup>3</sup> 、嵩比重: 0.46 g/cm <sup>3</sup> 、一次粒子径: $\approx$ 10 nm、MMAD(GSD) (カスケードインパクトター/APS) : $\approx$ 1.7 $\mu$ m(2.7)/ $\approx$ 2.3 $\mu$ m(1.8)、細孔体積: 0.5 mL/g、斜方晶系 |
|             | 調製方法   | AlOOH-10 nm のみボールミルを用い 400 回転/分で 10 分間微粉化。両ナノ粒子をサイクロンとプルプッシュ希釈システムを用いターゲット粒径及び濃度にしてから鼻部吸入暴露チャンバーに導入   |
|             | 暴露前観察方法  | SEM   |
|             | 条件等  | —   |
| In vitro    | 細胞種  | —   |
|             | 条件等  | ラット(Wistar Bor:WISW)、雄、約 2 ヶ月齢  |
| In vivo     | 投与経路   | 鼻部  |
|             | 結果   | BAL 検査で LDH、 $\beta$ -NAG、タンパク質、 $\gamma$ -GT、全細胞数及び好中性顆粒球の有意な増加と肺及び肺門リンパ節重量の有意な増加が 28 mg/m <sup>3</sup> 暴露群に見られた。病理検査で貧溶解性 AlOOH 暴露による影響は 28 mg/m <sup>3</sup> 暴露群のみに見られ、拡張及び泡沫状の肺泡マクロファージが見られ、細気管支上皮細胞、炎症性細胞及び限局性中隔肥厚細胞数が僅かに増加した。肺の炎症応答は主に一次粒子径よりむしろ凝集した粒子のサイズに依存性が見られた。肺組織中の Al 蓄積量は同濃度暴露したにもかかわらず AlOOH-40 nm のほうが、AlOOH-10 nm 暴露群より高かった。高い肺負荷量であるにもかかわらず肺以外の臓器負荷量の増加は起こらなかった。  |

|   |   |  |
|---|---|--|
| 文献 No.  | 61  |  |
| 書誌情報  | J. Pauluhn, Toxicology 259 (2009) 140   |  |
| 試験目的  | 肺のトキシコダイナミクス及びトキシコキネティクス  |  |
| 実験方法  | 鼻部吸入暴露で濃度 0.4~96 mg/m <sup>3</sup> (投与群表記: 0.4~100 mg/m <sup>3</sup> の 7 濃度) で 6 時間/日、5 日/週で 4 週間暴露。肺重量測定、最終暴露から 4 週間後に BAL 検査、観察期間: 最終暴露後 3~6 ヶ月   |  |
| 対象 endpoint   | 肺損傷性、動態、クリアランス  |  |
| 被検試料  | 物質名   | 1. Boehmite : AlOOH-40( $\gamma$ -AlO(OH))、商品名 : Pural® 200  |
|   |   | 2. Boehmite : AlOOH-10 ( $\gamma$ -AlO(OH))、商品名 : Disperal®  |
|   |   | 3. Magnetite (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )、商品名 : Ferroxide®Black 88P   |
|   | 詳細  | 1. Sasol 社、バルク、金属含有量: 43.9%、比表面積: 105 m <sup>2</sup> /g(BET)、比重: 2.9 g/cm <sup>3</sup> 、嵩比重: 0.51 g/cm <sup>3</sup> 、一次粒子径: $\approx$ 40 nm、MMAD(GSD) $\approx$ 0.6 $\mu$ m(2.6) |
|   |   | 2. Sasol 社、バルク、金属含有量: 39.4%、比表面積: 182 m <sup>2</sup> /g(BET)、比重: 2.9 g/cm <sup>3</sup> 、嵩比重: 0.46 g/cm <sup>3</sup> 、一次粒子径: $\approx$ 10 nm、MMAD(GSD) $\approx$ 1.7 $\mu$ m(2.7) |
| 3. Rockwood 社、顔料グレード、金属含有量: 69.5%、比表面積: 10.5 m <sup>2</sup> /g(BET)、比重: 4.6-4.8 g/cm <sup>3</sup> 、嵩比重: 0.6-0.8 g/cm <sup>3</sup> 、一次粒子径: 300-600 nm、MMAD(GSD) $\approx$ 1.5 $\mu$ m(2.1) |   |  |
| 調製方法  | AlOOH-10 nm のみボールミルで微粉化。ナノ粒子をサイクロンとプルプッシュ希釈システムを用いターゲット粒径及び濃度にしてから鼻部吸入暴露チャンバーに導入  |  |
| 暴露前観察方法   | BET   |  |
| In vitro  | 条件等   | —  |
|   | 細胞種   | —  |
| In vivo   | 条件等   | ラット(Wistar Bor:WISW)、雄、約 2 ヶ月齢、約 230g)   |
|   | 投与経路  | 鼻部   |
| 結果  | 肺に沈着した粒子の半減期は暴露濃度が高いほど長く、肺負荷量に相関性が見られた。AlOOH-10 暴露群は、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 及び AlOOH-40 暴露群よりクリアランスの減少がより明らかであった。Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 100 mg/m <sup>3</sup> 暴露群で分時呼吸量が 15%まで減少した。AlOOH 暴露群は濃度 28 mg/m <sup>3</sup> で肺重量、BAL の LDH、タンパク質、全細胞数及び好中性顆粒球数に経時に応じ明らかな変化が見られた。全細胞数及び絶対/相対好中性顆粒球数と暴露実濃度、表面積濃度(比表面積×暴露実濃度)及び肺負荷量との相関性を比較すると質量基準暴露指標との相関性が最もよかった。 |  |

d) 酸化セリウム微粒子

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 8   |  |
| 書誌情報        | B. Rothen-Rutishauser et al., Environ. Sci. Technol., 2009, 43(7), 2634   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価  |  |
| 実験方法        | グローブボックス中に培養プレートを入れ、プレートの開閉時間で暴露量を調整し、暴露後 24 時間培養。10、20、30 分暴露の時間相当暴露量は、各 0.012、0.019 および 0.024 mg/cm <sup>2</sup> 。TEER 測定、LDH 値、酸化ストレス、粒子沈着測定(TEM)、細胞の形態学検査(LSM)  |  |
| 対象 endpoint | 生存率、細胞損傷、TJ バリア機能、DNA 損傷  |  |
| 被検試料        | 物質名   | セリア(CeO <sub>2</sub> : 酸化セリウム)   |
|             | 詳細  | グローブボックスでトリス(2-エチルヘキサン酸)セリウム(III)とキシレン(重量比 2 : 1)をフレイム溶射熱分解して合成、平均一次粒子径 : 5-20 nm、炭素含有量 : <0.1 wt%、立方格子(フッ化カルシウムタイプ)、流体力学粒径 : 19 nm、幾何学標準偏差 : 1.49 |
|             | 調製方法  | グローブボックス中で合成したエアロゾルをそのまま暴露   |
|             | 暴露前観察方法   | トライスターを用いた窒素吸着法による比表面積測定、XDC、XRD   |
| In vitro    | 条件等   | II 型肺胞上皮細胞(A549)   |
|             | 細胞種   | 肺・気管   |
| In vivo     | 条件等   | —  |
|             | 投与経路  | —  |
| 結果          | セリアナノ粒子暴露群は対照群と比べ LDH 値に有意な差は見られなかった。F-アクチン細胞骨格の LSM 像から 20 分及び 30 分暴露群で細胞表面が平滑であることが観察されたが、細胞の単層の高さに変化なく形態学的影響は見られなかった。30 分暴露群で対照群に比べ A549 細胞中の平均全層板小体量が有意な低値を示し、TJ 蛋白オククルディンの分析で細胞質の染色が限界状態であることが観察され、TEER 測定で TEER 値の有意な減少が見られた。また 20 分及び 30 分暴露群で対照群に比べ 8-オキシグアニン陽性細胞の有意な増加が見られた。 |  |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 75  |  |
| 書誌情報        | T. Xia et al., ACS Nano, 2008, 2(10), 2121  |  |
| 試験目的        | 細胞毒性のメカニズム、酸化ストレスと物理化学的性状の関連性   |  |
| 実験方法        | 細胞死及び生存率評価(各ナノ粒子濃度 25µg/mL で 1~16 時間暴露、濃度 6~100µg/mL で 16 時間暴露、ZnO ナノ粒子濃度 12.5~50µg/mL と相当濃度の ZnSO <sub>4</sub> (150~600µM)で 6 時間暴露)、H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 発生量(非生物系試験: 暴露濃度 10µg/mL)。以下、濃度 25µg/mL で 1~16 時間暴露での ROS 生成量(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 及び O <sup>2•-</sup> )、酸化ストレスの 1-3 Tiers 評価(Tier 1: HO-1 発現、Tier 2: JNK 活性、TNF-α 及び IL-8 産生、Tier 3: [Ca <sup>2+</sup> ]量及びミトコンドリア膜電位)、CeO <sub>2</sub> の細胞保護評価(CeO <sub>2</sub> を 25µg/mL 濃度で 24 時間細胞処理後、25µg/mL の DEP で 16 時間暴露し、細胞死を測定)、細胞プロセッシング及び影響評価(電子顕微鏡、共焦点顕微鏡) |  |
| 対象 endpoint | 細胞生存率、酸化ストレスバイオファクター  |  |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 酸化チタンナノ粒子(TiO <sub>2</sub> )<br>2. 酸化亜鉛ナノ粒子(ZnO)<br>3. 酸化セリウムナノ粒子(CeO <sub>2</sub> )  |
|             | 詳細  | 1.チタン(IV)テトライソプロポキシド(アルドリッチ社、純度:97%)と m-キシレンより FSP 反応器で合成。一次粒子径: 11 nm、単結晶、アナターゼ型/ルチル型=80:20 の混合物、粒径(nm): 612(水)、284(DMEM)、493(BEGM 中)、ゼータ電位(mV): -8(水)、-10(DMEM)、-9(BEGM)<br>2.ナフテン酸亜鉛(アルドリッチ社、Zn<8 wt%)と m-キシレンより FSP 反応器で合成。一次粒子径: 13 nm、単結晶、紅亜鉛鉱、粒径(nm): 413(水)、36(DMEM)、184(BEGM)、ゼータ電位(mV): -15(水)、-5(DMEM)、-16(BEGM 中)<br>3.トリス(2-エチルヘキサン酸)セリウム(III)、49%含有 2-エチルヘキサン酸(Alfa Aesar 社、Ce: 12%)と m-キシレンより FSP 反応器で合成。一次粒子径: 8 nm、単結晶、立方晶系、粒径(nm): 2610(水)、323(DMEM)、596(BEGM)、ゼータ電位(mV): +15(水)、-10(DMEM)、-10(BEGM) |
|             | 調製方法  | 懸濁液を培養液に加え、細胞暴露前に 10 秒間超音波処理   |
|             | 暴露前観察方法   | BET、XRD、TEM、DLS、ZetaPALS(粒径、ゼータ電位)   |
|             | 条件等   |  |
| In vitro    | 細胞種   | 1. マウスマクロファージ(RAW 264.7)<br>2. ヒト気管支上皮細胞(BEAS-2B)  |
|             | 条件等   | —  |
| In vivo     | 条件等   | —  |
|             | 投与経路  | —  |
| 結果          | ZnO ナノ粒子は RAW 264.7 細胞、BEAS-2B 細胞ともに用量及び時間に依存して細胞毒性を誘発し、ROS 産量、酸化的損傷、炎症反応及び細胞死を引き起こしたが、TiO <sub>2</sub> と CeO <sub>2</sub> ナノ粒子は毒性を示さなかった。酸化ストレスについて段階的に評価したところ、ZnO は HO-1 の発現、Nrf2 及び NQO-1 の増加(Tier 1)、リン酸化 JNK の活性化、TNF-α 及び IL-8 の増加(Tier 2)、細胞内遊離[Ca <sup>2+</sup> ]濃度の上昇、ミトコンドリア損傷(Tier 3)で損傷応答を示した。また、選択的細胞プロセッシングと細胞超微細構造への影響評価で、ZnO は培養液やエンドソームで溶解することが示され、非溶解 ZnO ナノ粒子は   |  |



BEAS-2B 細胞のカベオラに入り毒性とカベオラの凝集の関連性が示され、RAW 264.7 細胞ではリソソームに入り酸性下で粒子の溶解による  $Zn^{2+}$  の確認、リソソーム凝集が観察された。対照的に蛍光ラベル化した  $CeO_2$  ナノ粒子は BEAS-2B 細胞のカベオリン-1 陽性及び RAW 264.7 細胞後期エンドソーム(LAMP-1)コンパートメントにそのままの形で吸収され炎症や細胞毒性を示さず、ROS 生成を抑制し、外因性酸化ストレスから細胞を防御した。 $TiO_2$  は  $CeO_2$  と同様の吸収経路を示したが、有害性や細胞保護影響を示さなかった。細胞毒性における  $ZnO$  ナノ粒子と  $Zn^{2+}$  イオンの関連性は、培養液に溶解した  $Zn^{2+}$  がリソソームでの吸収及び金属イオン封鎖により明らかな原因のひとつであることが示唆された。

e) 白金ナノ粒子/コロイド

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 41   |   |
| 書誌情報        | J. Pelka et al., Chem. Res. Toxicol., 22, 649 (2009)   |   |
| 試験目的        | 細胞毒性評価   |   |
| 実験方法        | 濃度 0.0001~1000 ng/cm <sup>2</sup> で 3 時間暴露後、酸化ストレス評価で ROS 生成量及び Nrf-2 発現量測定。同濃度で 3、24 時間暴露後の GSH 濃度、細胞生存率測定。DNA 損傷をコメットアッセイと DNA 修復酵素 FPG を組み合わせて評価  |   |
| 対象 endpoint | ROS 生成量、Nrf-2 移行、GSH 濃度、DNA 損傷   |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 白金ナノ粒子(Pt<100 nm、Pt/CD0)<br>2. 白金ナノ粒子(Pt<20 nm、Pt/CD2)<br>3. 白金ナノ粒子(Pt≥100 nm、Pt/CD3)  |
|             | 詳細   | 1. Pt(COD)Me <sub>2</sub> (COD : 1,5-シクロオクタジエン)と β-シクロデキストリン(β-CD)を高圧反応器中、別々の開放系容器に入れ 353 K、15.5 MPa で 20 時間 SFRD 技術で調製し、減圧前に還元剤である水素を添加して合成。平均粒径(d50) : 20.6 nm、d10 : 5.9 nm、d90=66.3 nm(d10 : 粒径が小さい方から累積 10%に相当、d90 : 残りの累積が 90%に相当)、Δ : 2.9(= d90-d10)/d50(粒度分布)<br>2. Pt(COD)Me <sub>2</sub> と β-CD を物理的に混ぜ反応器に入れ、Pt/CD0 と同様に合成。平均粒径(d50) : 7.7 nm、d10 : 4.7 nm、d90=12.2 nm、Δ : 1.0<br>3. Pt(COD)Me <sub>2</sub> と β-CD を sc-CO <sub>2</sub> 中で混合物を調製し、Pt/CD0 と同様に合成。平均粒径(d50) : 155 nm、d10 : 88.4 nm、d90=210 nm、Δ : 0.8 |
|             | 調製方法   | 超音波で懸濁  |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、HRTEM、SEM、EDX、  |
|             | 条件等  | ヒト大腸癌細胞(HT29)   |
| In vitro    | 細胞種  | その他細胞   |
| In vivo     | 条件等  | —   |
|             | 投与経路   | —   |
| 結果          | 酸化ストレス評価で Pt ナノ粒子暴露により ROS 生成は誘引されず、核内の Nrf-2 量に有意な増加も見られなかった。Pt(<20 nm)で有意な全グルタチオン量の減少が見られ、減少率は粒度分布と暴露時間に依存していた。DNA 損傷評価で、粒度分布と暴露培養時間に依存して DNA 鎖切断の増加が見られ、FPG 酵素処理により増加する DNA 損傷が Pt(<20 nm)及び Pt(<100 nm)暴露群で見られた。 |   |

f) その他の金属および金属酸化物微粒子

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 30   |  |
| 書誌情報        | X. Hu et al., Sci. Total Environ., 407, 3070- (2009)   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性   |  |
| 実験方法        | 各暴露濃度範囲(mg/L) : CuO(25-200)、ZnO(50-150)、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (600-1200)、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (200-600)、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、SnO <sub>2</sub> 、TiO <sub>2</sub> (600-1200)で、2 時間培養、LD50、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> の代謝率( <sup>14</sup> C-グルコースの無機化)  |  |
| 対象 endpoint | LD50 (fatal to 50% of the bacterium E. coli)   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 酸化亜鉛 (ZnO)<br>2. 酸化銅 (CuO)<br>3. 酸化アルミニウム (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>4. 酸化ランタン (La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>5. 酸化鉄 (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>6. 酸化スズ (SnO <sub>2</sub> )<br>7. 酸化チタン (TiO <sub>2</sub> ) |
|             | 詳細   | 1~7. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 30-40 nm   |
|             | 調製方法   | MilliQ 水で 20 分間超音波処理   |
|             | 暴露前<br>観察方法  | 記載なし   |
|             | In vitro   | 条件等<br>細胞種   |
| In vivo     | 条件等<br>投与経路  | —<br>—   |
| 結果          | LD50 値(mg/L)は、CuO(64.5)、ZnO(21.1)、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (326.1)、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (456.9)、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (638.3)、SnO <sub>2</sub> (1045.6)、TiO <sub>2</sub> (1104.8)で、ZnO が最も E. coli に対して毒性が強かった。CuO は E. coli の生菌数を有意に減少させ、SnO <sub>2</sub> は僅かに、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> は中程度の細胞毒性を示した。La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> を用いた <sup>14</sup> C-グルコースの無機化試験結果と細菌の生存力試験結果は対応しており、各々の LD50 値は類似していた。 |  |

|             |   |  |   |
|-------------|---|--|---|
| 文献 No.      | 62  |  |   |
| 書誌情報        | L. Bregoli et al., Toxicology 262 (2009) 121  |  |   |
| 試験目的        | 細胞毒性  |  |   |
| 実験方法        | 7種のナノ粒子についてCFUアッセイ(プレート法)、濃度5、25、100ppmで暴露し、14日間培養後顆粒球単球前駆細胞(CFU-G/CFU-M/CFU-GM/CFU-Eo)及び赤血球前駆細胞(BFU-E)測定、Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> を液体培養(K562, HL-60, CEM, CEM-R, Thp-1, Jurkat, and Molt-4)で増殖・分化アッセイ、暴露濃度5ppm、フローサイトメトリー分析、定量PCR、STEM分析、光学顕微鏡 |  |   |
| 対象 endpoint | 細胞増殖能、細胞形成能   |  |   |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 酸化鉄(Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )<br>2. 酸化鉄(Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>3. 銀(Ag)<br>4. 金(Au)<br>5. 酸化アンチモン(Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )<br>6. コバルト(Co)<br>7. 酸化チタン(TiO <sub>2</sub> )  |   |
|             | 詳細  | 1. Nanoamor 社、粒径：20-30 nm<br>2. Nanoamor 社、粒径：55-65 nm<br>3. Nanoamor 社、粒径：90-210 nm<br>4. Nanoamor 社、粒径：50-100 nm<br>5. Nanoamor 社、粒径：41-91 nm<br>6. Fluka Chemical 社、粒径：50-200 nm<br>7. TAL Materials 社、粒径：20-160 nm   |   |
|             | 調製方法  | 脱パイロジェン処理(189°C×90分)後、培地を滴下し15分間超音波処理  |   |
|             | 暴露前観察方法   | DLS  |   |
|             | In vitro  | 条件等  | 9人の健常ドナーのヒト骨髄から得られたCD34 <sup>+</sup> 細胞<br>ヒト造血系細胞株(K562、HL-60、CEM、CEM-R、Thp-1、Jurkat、Molt-4) |
|             |   | 細胞種  | 細胞  |
|             | In vivo   | 条件等  | —   |
|             |   | 投与経路   | —   |
|             | 結果  | CFUアッセイで、Coナノ粒子は顆粒球単球前駆細胞及び赤血球前駆細胞共に用量依存的な毒性を示した。Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子5ppmで赤血球前駆細胞の生育阻害が見られた。暴露濃度5~100ppmで他のナノ粒子はコロニー増殖・分化に大きな影響を示さなかった。STEM測定で、Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子の細胞への蓄積は見られず、細胞膜に近接したナノ粒子が検出された。また殆どの細胞片がアポトーシス小体として存在することが観察された。一方、分化時期に5ppmのSb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子を暴露したところ、僅かな増殖率の低下が見られたが、分化への影響は見られず、造血前駆細胞にも毒性は見られなかった。CFUアッセイ及び7種の液体培養アッセイで、細胞株増殖率に統計学的有意な影響は見られなかった。Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子はThp-1のPMAによるマクロファージ分化を阻害した。 |   |

|             |   |   |                      |
|-------------|---|---|----------------------|
| 文献 No.      | 64  |   |                      |
| 書誌情報        | H. L. Karlsson et al., Toxicol. Lett., 188 (2009) 112   |   |                      |
| 試験目的        | 細胞毒性、DNA 損傷   |   |                      |
| 実験方法        | 細胞毒性アッセイは被検試料 40、80µg/mL で 18 時間曝露。ミトコンドリア脱分極分析は被検試料 80µg/mL(CuO のみ 10、20、30、40µg/mL 追加)で 16 時間曝露。コメットアッセイ(FPG 酵素含有または含まない)は被検試料 40、80µg/mL で 4 時間曝露。 |   |                      |
| 対象 endpoint | In vitro 細胞毒性   |   |                      |
| 被検試料        | 物質名   | 1. 酸化鉄(III)ナノパウダー (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> nano)<br>2. 酸化鉄(III)パウダー (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> micro)、<5µm、純度：99%以上<br>3. 酸化鉄(II,III)ナノパウダー (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nano)、純度：98%以上<br>4. 酸化鉄(II,III)パウダー (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> micro)、<5µm、純度：98%以上<br>5. 酸化チタン(IV)ナノパウダー (TiO <sub>2</sub> nano)、純度：99.9%、ルチル型とアナターゼ型の混合物<br>6. 酸化チタン(IV)パウダー (TiO <sub>2</sub> micro)、<5µm、純度：99.9%、少量のアナターゼ型を含むルチル型<br>7. 酸化銅(II)ナノパウダー (CuO nano)<br>8. 酸化銅(II)パウダー (CuO micro)、<5µm、純度：98%   |                      |
|             | 詳細  | 1. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：29 nm、比表面積：40 m <sup>2</sup> /g<br>測定値：一次粒子(TEM)：30-60 nm、溶液中のサイズ：1.6µm(DLS)<br>2. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：<1µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.15-1µm、比表面積：5.4 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>3. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：20-30 nm<br>測定値：一次粒子(TEM)：20-40 nm、溶液中のサイズ：<200 nm(DLS)、比表面積：42 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>4. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：0.5µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.1-0.5µm、比表面積：6.8 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>5. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：63 nm、比表面積：24m <sup>2</sup> /g<br>測定値：一次粒子(TEM)：20-100 nm、溶液中のサイズ：300 nm(DLS)<br>6. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：1µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.3-1µm、比表面積：2.5 m <sup>2</sup> /g(BET)<br>7. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：42 nm、比表面積：23 m <sup>2</sup> /g<br>測定値：一次粒子(TEM)：20-40 nm、溶液中のサイズ：200 nm(DLS)<br>8. Sigma-Aldrich 社、平均粒径：3µm<br>測定値：一次粒子(TEM)：0.5-10µm、比表面積：1.5 m <sup>2</sup> /g(DLS) |                      |
|             | 調製方法  | DMEM に被検試料を懸濁させ、20 秒ボルテックス後、超音波処理   |                      |
|             | 暴露前観察方法   | DLS   |                      |
|             | In vitro  | 条件等   | ヒト II 型肺胞上皮細胞株(A549) |
|             |   | 細胞種   | 肺・気管                 |
|             | In vivo   | 条件等   | —                    |
|             |   | 投与経路  | —                    |
|             | 結果  | 細胞培養液中のナノ粒子に凝集が見られたが、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子を除くマイクロ粒子の一次粒子よりは小さかった。細胞毒性評価で、CuO ナノ粒子はマイクロ粒子に比べ非常に細胞毒性が強かったが、他の金属酸化物にナノ粒子とミク  |                      |

ロ粒子の毒性に有意な違いは見られなかった。ミトコンドリア脱分極細胞数は CuO 暴露群で用量に依存して増加しており、特にナノ粒子がマイクロ粒子より高く増加した。DNA 損傷性をナノ粒子とマイクロ粒子で比較すると、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> と TiO<sub>2</sub> はマイクロ粒子暴露群が、CuO ではナノ粒子暴露群でより損傷性が強かった。酸化 DNA 損傷は CuO 及び Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ナノ粒子暴露群のみ対照群と比べ有意な増加を示した。

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 72   |  |
| 書誌情報        | S. Bastian et al., Environ. Health Perspec., 117(4), 530, 2009   |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価   |  |
| 実験方法        | 塩化コバルト (CoCl <sub>2</sub> ) またはタングステン(VI)酸ナトリウム二水和物 (Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O)濃度が最大 10%v/v となるよう培養液に添加し、WC 濃度 7.5、15、30µg/mL、WC-Co 濃度 8.25、16.5、33 (Co 最大含有量は 51µM) µg/mL で 1 時間～3 日間暴露。生存率、光学顕微鏡検査   |  |
| 対象 endpoint | 細胞生存率、細胞膜完全性   |  |
| 被検試料        | 物質名  | 1. タングステンカーバイドナノ粒子(WC)<br>2. コバルトドーブタングステンカーバイドナノ粒子(WC-Co)   |
|             | 詳細   | 1. ボールミルを用いた化学プロセスにより調製、比表面積 : 6.9 m <sup>2</sup> /g(BET)、平均粒径 : 145±5 nm、PDI : 0.2、ゼータ電位 : -35 mV<br>2. ボールミルを用いた化学プロセスにより調製、Co 含有量は 10wt%、比表面積 : 6.6 m <sup>2</sup> /g(BET)、平均粒径 : 145±5 nm、PDI : 0.2、ゼータ電位 : -50 mV |
|             | 調製方法   | 純水に懸濁させ、凝集しないよう超音波処理。WC-Co は静電的に安定化させるため、懸濁液に Graham's salt(ポリリン酸)添加。  |
|             | 暴露前観察方法  | ゼータ電位、BET、DLS、PCS、ICP-OES  |
| In vitro    | 条件等  | ヒト大腸癌細胞(CaCo-2)、ヒトケラチノサイト(HaCaT)、ヒト肺ガン細胞(A549)、オリゴデンドロサイト細胞(OLN-93)、初代神経細胞・初代アストロサイト細胞(妊娠 18 日目のラット(Wistar) 胎児の皮質より調製)   |
|             | 細胞種  | その他細胞、肺・気管   |
| In vivo     | 条件等  | —  |
|             | 投与経路   | —  |
| 結果          | WC ナノ粒子暴露群は試験に用いた全ての細胞に毒性を示さなかったが、WC-Co ナノ粒子暴露群は細胞毒性を誘発し、その感受性は初代アストロサイト>CaCo-2>OLN-93>HaCaT>A549>初代神経細胞の順であった。Co イオンの毒性評価で、CoCl <sub>2</sub> 、WC+CoCl <sub>2</sub> ともに CoCl <sub>2</sub> 濃度 100µM 以上で評価した CaCo-2、HaCaT、A549 に細胞生存率の減少が見られた。また、前述で毒性が見られた WC-Co 濃度 51µM 暴露群と CoCl <sub>2</sub> (50µM)及び CoCl <sub>2</sub> (50µM)+WC(15µg/L)暴露群を比較すると、WC-Co 暴露群で細胞生存率の明らかな減少が見られた。一方、タングステンイオンの毒性影響を OLN-93 及びアストロサイト細胞で評価したところ、42µM(タングステン溶液濃度 : 28%)まで細胞毒性は見られなかった。 |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| 文献 No.                                       | 1  |   |
| 書誌情報   | M. Yokohira et al., J. Toxicol. Pathol.,;22: 71 (2009)   |   |
| 試験目的   | 肺の発がん性バイオアッセイ  |   |
| 実験方法   | グループ 1-6 : 0.1% DHPN 含有飲料水を 2 週間投与、4 週目に以下被検試料 0.5mg/ラットを 0.2 mL の生理食塩水に懸濁させ気管内注入、グループ 1,7 : 石英、グループ 2,8 : CuO micro、グループ 3,9 : CuO nano、グループ 4,10 : TiO <sub>2</sub> micro、グループ 5,11 : TiO <sub>2</sub> nano、(グループ 6 : DHPN 対照群、グループ 12 : 未処理対照群)、30 週目に屠殺、検査項目 : 体重、臓器重量(絶対、相対)、一般所見、剖検所見、病理検査 |   |
| 対象 endpoint                                  | 肺の発がん性   |   |
| 被検試料   | 物質名  | 1. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> micro)           |
|  |  | 2. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> nano)            |
|  |  | 3. 酸化銅(CuO micro、CAS 1317-38-0)             |
|  |  | 4. 酸化銅(CuO nano、CAS 1317-38-0)              |
|  |  | 5. 石英粉塵(Quartz dust : DQ-12)                |
|  | 詳細   | 1. 和光純薬工業(株)、粒径 : < 5µm、ルチル型、(Lot. TCG4139) |
| 2. 和光純薬工業(株)、粒径 : 80 nm、(Lot. DPN0960)       |  |   |
| 3. Sigma-Aldrich 社、粒径 : < 5µm                |  |   |
| 4. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 33 nm                |  |   |
| 5. Deutsche Montan Technologies 社、粒径 : < 7µm |  |   |
| 調製方法   | 生理食塩水に懸濁   |   |
| 暴露前観察方法                                      | 記載なし   |   |
| In vitro                                     | 条件等  | —   |
|  | 細胞種  | —   |
| In vivo                                      | 条件等  | ラット(F344/DuCrIcrj、雄、4 週齢)                   |
|  | 投与経路   | 気管内注入                                       |
| 結果   | ナノ粒子暴露群の影響として、剖検所見で DHPN 無投与の CuO 暴露群で肺表面に軽度の結節性変化が見られたが、TiO <sub>2</sub> 投与群に変化はなかった。病理学的所見で、DHPN 投与群全ての肺に過形成、腺腫、腺癌が見られた。また CuO 及び TiO <sub>2</sub> ナノ粒子投与群のほうがそれらのマイクロ粒子投与群に比べ腫瘍性病変の数や面積に増加傾向が見られた。DHPN 無投与群では CuO 暴露群の肺に軽度の炎症性変化が見られたが、TiO <sub>2</sub> 投与群に変化はなかった。                          |   |



|   |   |   |
|---|---|---|
| 文献 No.                                    | 29  |   |
| 書誌情報                                      | G. Sonavane et al., Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 66 (2008) 274-280   |   |
| 試験目的                                      | 生体内分布   |   |
| 実験方法                                      | 静脈内単回投与で各粒径ナノ粒子懸濁液を 1 g/kg 暴露。投与 24 時間後に屠殺。各臓器及び組織中の金ナノ粒子含有量測定(ICP-MS)  |   |
| 対象 endpoint                               | 臓器・組織中金蓄積量  |   |
| 被検試料                                      | 物質名   | 金ナノ粒子(粒径：15 nm)   |
|   |   | 金ナノ粒子(粒径：50 nm)   |
|   |   | 金ナノ粒子(粒径：100 nm)  |
|   |   | 金ナノ粒子(粒径：200 nm)  |
|   | 詳細  | テトラクロロ金(III)酸四水和物( $\text{HAuCl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )とクエン酸ナトリウムを用い還元により合成(Turkevich らの方法の変法)、平均粒径：15±2.30 nm、多分散指数：0.44±0.05、球状 |
|   |   | 上記により自製、粒径：50±5.65 nm、多分散指数：0.42±0.08、球状  |
| 上記により自製、粒径：100±5.56 nm、多分散指数：0.36±0.07、球状 |   |   |
| 上記により自製、粒径：200±7.56 nm、多分散指数：0.32±0.06、球状 |   |   |
| 調製方法                                      | 0.5%(w/v) アルギン酸ナトリウム含有水溶液に懸濁させ、0.22µm Millipore フィルターで使用前にろ過し、懸濁させ 2 分間超音波処理。   |   |
| 暴露前観察方法                                   | 粒度分布及びゼータ電位(Zetasizer 3000HSA、Malvern Instruments, Ltd.)、SEM、ICP-MS   |   |
| In vitro                                  | 条件等   | —   |
|   | 細胞種   | —   |
| In vivo                                   | 条件等   | マウス(ddY、雄、6~8 週齢、25~30 g)   |
|   | 投与経路  | その他   |
| 結果  | 金ナノ粒子の静脈内投与における体内分布量は粒径に依存しており、15 nm ナノ粒子は主に肝臓、肺、腎臓に分布し、少量だが血液、脾臓、脳、心臓及び胃で見られた。50、100 nm ナノ粒子は、肝臓、続いて肺、脾臓、脳及び腎臓に多く、少量だが脾臓、血液(100 nm では検出せず)及び胃にも見られた。50、100 nm ナノ粒子暴露群の組織中金蓄積量は 15 nm ナノ粒子暴露群より少なかった。200 nm ナノ粒子暴露群では、肝臓に多く蓄積が見られ、続いて脾臓、肺、腎臓、心臓、ごく僅かに脳、血液、胃及び脾臓に見られた。金ナノ粒子の粒径が増加すると脾臓への蓄積が増加し、脳への蓄積が減少した。 |   |

## 2.2.8 その他のナノマテリアル

### a) カーボンブラック (CB)

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 67   |   |
| 書誌情報        | H. Yang et al., J. Appl. Toxicol., 29, 69, 2009.   |   |
| 試験目的        | 細胞毒性評価、遺伝毒性評価  |   |
| 実験方法        | 被検試料濃度 0-100µg/mL。24hrs 暴露。初代マウス胚線維芽細胞を用いて細胞生存率の測定 (MTT assay、WST assay、LDH 活性測定)、ROS 産生量測定、oxidative stress assay (GSH、SOD、MDA 測定)、comet assay による in vitro 遺伝毒性試験を行った。   |   |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性、生殖細胞変異原性   |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. カーボンブラック (CB)  |
|             |  | 2. カーボンナノチューブ (CNTs)  |
|             |  | 3. 二酸化ケイ素 (SiO <sub>2</sub> )   |
|             |  | 4. 酸化亜鉛 (ZnO)   |
|             | 詳細   | 1. Nano-Innovation 社、大きさ: 12.3 ± 4.1 nm、形状: Sphere、純度: >99.4%<br>2. COCC, Chinese Academy of Science、直径: 8 nm、長さ: <5µm、形状: Rope-Shaped、純度: >99.9%<br>3. Runhe 社、大きさ: 20.2 ± 6.4 nm、形状: Crystal structure、純度: >99.0%<br>4. Nanuo 社、大きさ: 19.6 ± 5.8 nm、形状: Crystal structure、純度: >99.9% |
| 調製方法        | 各被検試料を 4 hrs、180 °C で加熱。FBS に懸濁。Lam ら (2004)、Leong ら (1998) の方法に従い調製。培養液にて希釈した。  |   |
| 暴露前観察方法     | TEM、ラマン分光法   |   |
| In vitro    | 条件等  | primary mouse embryo fibroblast cells (BALB/3T3)  |
|             | 細胞種  | 初代マウス胚線維芽細胞   |
| In vivo     | 条件等  | —   |
|             | 投与経路   | —   |
| 結果          | MTT assay、WST assay では、生存率の低下は用量依存的に有意であった。特に ZnO 処理群においては、他の被検試料処理群と比べて、非常に高い細胞毒性が認められ、oxidative stress assay についても、活性酸素の発生が有意に認められた。CNTs 処理群の細胞毒性は、ZnO 処理群に比べ中程度であった。しかし、comet assay では、他の被検試料処理群と比べて、DNA 損傷の度合いは有意に大きかった。 |   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| 文献 No.                                    | 69   |   |
| 書誌情報                                      | L. Tabet et al., J. Toxicol. Environ. Health. Part A, 72, 60, 2009.  |   |
| 試験目的                                      | 細胞毒性評価   |   |
| 実験方法                                      | 細胞生存率、アポトーシス、酸化ストレス、細胞内取り込みを比較検討し、細胞毒性を評価。被検試料を下記の濃度で暴露。MWCNT : 0~100µg/mL。白石綿、青石綿、CB nanoparticles : 100µg/mL。6、24、48、72hrs 暴露。48、72hrs 培養。   |   |
| 対象 endpoint                               | in vitro 急性毒性  |   |
| 被検試料                                      | 物質名  | 1. 多層カーボンナノチューブ (MWCNT)                                   |
|   |  | 2. 青石綿 (アスベスト)  |
|   |  | 3. 白石綿 (アスベスト)  |
|   |  | 4. カーボンブラック (CB) nanoparticles                            |
|   | 詳細   | 1. ARKEMA 社の Graphistrength C100、直径 : 12 nm、長さ : 0.1-13µm |
| 2. UICC 社、直径 : 20 nm                      |  |   |
| 3. UICC 社、直径 : 80 nm                      |  |   |
| 4. Degussa/Evonik 社の FR101 を購入、直径 : 95 nm |  |   |
| 調製方法                                      | MWCNT、青石綿、白赤面についてそれぞれ懸濁液を調製した。MWCNT はジパルミトイルレシチン (DPL)、PBS、エタノールに懸濁。青石綿、白石綿は培養液に懸濁。CB は PBS に懸濁。それぞれ vortex、超音波処理を行った。   |   |
| 暴露前観察方法                                   | TEM、ICP-MS、ESCA、SEM、BET analyses、Knudsen flow reactor、レーザー回折   |   |
| In vitro                                  | 条件等  | 1. A549<br>2. MeT5A                                       |
|   | 細胞種  | 1. ヒト肺上皮細胞<br>2. ヒト中皮細胞 (アスベスト感受性)                        |
| In vivo                                   | 条件等  | —   |
|   | 投与経路   | —   |
| 結果  | MWCNT 投与群では A549、MeT5A の細胞表面に凝集がみられた。PBS 処理群でみられた凝集は、エタノール、DPL 処理群でみられた凝集に比べて有意に大きかった。100µg/mL の濃度では代謝活性低下がみられたが、膜透過性、アポトーシスに変化はみられなかった。青石綿、白石綿投与群では、被検試料は細胞に貫通し、代謝活性低下、アポトーシスの増加がみられたが、膜透過性に変化はみられなかった。CB 投与群では、有害事象はみられなかった。 |   |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 17   |   |
| 書誌情報        | A. Erdely et al., Nano Letters, 9(1), 36, 2009.  |   |
| 試験目的        | 肺毒性評価、細胞毒性評価   |   |
| 実験方法        | Rao ら (2003) の方法に従い単回吸入暴露。被検試料は各 40µg/mouse 投与。暴露 4hrs 後に計画屠殺。肺、循環血液、大動脈、心臓、肝臓、腎臓を摘出。BAL および血液中の細胞数算定、LDH を測定。炎症、酸化ストレス、血液凝固、組織修復等に関わる遺伝子発現を TaqMan array を用いた real-time RT-PCR、多重免疫アッセイ、ELISA により測定。組織別のデータを比較・検討し、被検試料の肺毒性、細胞毒性を評価した。被検試料投与条件は、MWCNT : 7 匹、SWCNT : 5 匹、UFCB : 5 匹、コントロール : 7 匹。  |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、特定標的臓器毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 多層カーボンナノチューブ (MWCNT)<br>2. 単層カーボンナノチューブ (SWCNT)<br>3. ultrafine carbon black (UFCB)  |
|             | 詳細   | 1. Mitsui 社、直径 : <80nm、長さ : 10-20µm<br>2. Carbon Nanotechnologies 社、直径 : 0.8-1.2 nm、長さ : 0.1-1µm<br>3. Degussa 社の Printex 90、直径 : 14 nm |
|             | 調製方法   | 1.~3. Porter ら (2008) の方法に従い調製した。   |
|             | 暴露前観察方法  | TEM、ICP-MS、   |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | マウス (C57BL/6、雄、10 週齢)   |
|             | 投与経路   | pharyngeal aspiration (吸入暴露)  |
| 結果          | 各処理群の BAL 中、血液中の好中球、好酸球は増加し、血液中のリンパ球は減少した。BAL 中の好中球数は、vehicle 処理群では正常値であったが、他の処理群、特に CNT 処理群では有意に増加した。血液中の好中球も、CNT 処理群では有意に増加した。また、BAL 中の LDH 活性は、MWCNT 処理群で有意に増加した。CNT 処理群の肺組織においては、炎症、酸化ストレス、血液凝固、組織修復に関わる遺伝子の発現上昇が明確であり、MWCNT 処理群では、SWCNT 処理群に比べ、定量的に高い発現がみられた。vehicle 処理群の大動脈と比べ、他処理群の大動脈においては、MT1、MT2、Hif-3α、Arg II、S100a8 の有意な発現上昇がみられた。これは、MWCNT 処理群 > SWCNT 処理群 > UFCB 処理群の順に顕著であった。さらに、MWCNT 処理群の心臓、肝臓、腎臓においても、この 5 遺伝子の有意な発現上昇が認められた。他の測定結果も、肺と体循環の緊密な連携を示唆するものであった。 |   |

|  |   |  |
|--|---|--|
| 文献 No.                                   | 54  |  |
| 書誌情報                                     | H. Tong et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 239(3), 224, 2009  |  |
| 試験目的                                     | 心肺毒性評価  |  |
| 実験方法                                     | Gilmour ら (2004) の方法に従い、調製、単回吸入暴露。懸濁液の濃度は 10、40µg/mouse in 50µl。LPS のみ 2µg/mouse in 50µl。暴露 24hrs 後に計画屠殺。肺の炎症反応および心臓作用について、BAL および心臓灌流の生化学的検査によって比較検討し、心肺毒性を評価した。組織学的変化については、同じ試験系で追試を行い、肺および心臓を摘出して測定した。   |  |
| 対象 endpoint                              | 急性毒性、特定標的臓器毒性   |  |
| 被検試料                                     | 物質名   | 1. 単層カーボンナノチューブ (SWCNT)                  |
|  |   | 2. 酸処理 SWCNT (AF-SWCNT)                  |
|  |   | 3. ultrafine carbon black (UFCB)         |
|  |   | 4. 酸処理 UFCB (AF-UFCB)                    |
|  | 詳細  | 1. Sigma 社、catalogue number : 636797     |
| 2. 1. SWCNT を Saxena ら (2007) の方法に従い酸官能化 |   |  |
| 3. Dr. Vickie Stone からの寄贈品               |   |  |
| 4. 3. UFCB を Saxena ら (2007) の方法に従い酸官能化  |   |  |
| 調製方法                                     | AF-SWCNT、AF-UFCB については粒子サイズ、粒度分布測定をゼータ電位粒子測定装置により実施。Saxena ら (2007) の方法に従い、各被検試料を超音波処理後生理食塩水に懸濁し、実験方法の項に記述されている投与濃度に調製した。   |  |
| 暴露前観察方法                                  | thermo-optical method、ICP-OES、US EPA Method 3050B (measured gravimetrically)、TEM、BET analyses、Zetasizer Nano ZS   |  |
| In vitro                                 | 条件等   | —  |
|  | 細胞種   | —  |
| In vivo                                  | 条件等   | マウス (CD-1、雌、12-16 週齢、平均体重 30.8 ± 0.7 g)  |
|  | 投与経路  | Inhalation (pharyngeal aspiration route) |
| 結果                                       | AF-SWCNT、UFCB、AF-UFCB の 40µg 処理群では、肺における好中球の割合が増大した。低用量群では、有意差はみられなかった。各処理群では、用量依存的に、肺の末梢気道および間質領域に凝集がみとめられた。高用量群では、末梢気道間、間質において細胞浸潤および浮腫が認められた。AF-SWCNT の 40µg 処理群では、灌流心臓における心機能回復の低下、梗塞面積の増大、冠動脈血流予備能の上昇は、他処理群とコントロールに比べて、いずれも有意であった。局所的な心筋線維化もみられた。光学顕微鏡下では心組織にナノ粒子はみられなかった。 |  |

b) ポリスチレン微粒子 (PSt)

|   |  |   |
|---|--|---|
| 文献 No.  | 3  |   |
| 書誌情報  | E. Fröhlich et al., J. Toxicol. Sci., 34(4), 363 (2009)  |   |
| 試験目的  | 細胞毒性   |   |
| 実験方法  | 粒径測定(0~10%FBS を含む培地に懸濁)、細胞培養は暴露濃度 31.25~500µg/mL で4、24 時間暴露後、スクリーニングアッセイ (ATP 量、ホルマザン法、ニュートラルレッド取込み、sulfo-ローダミン B 染色、ロイシン取込み)、アポトーシス、細胞膜損傷、増殖性、酸化ストレス、細胞内吸収と局在化の測定・観察を実施。  |   |
| 対象 endpoint                                   | 細胞損傷   |   |
|   | 物質名  | 1. カルボキシル化ポリスチレンラテックスビーズ( carboxyl PS)                                    |
|   |  | 2. カルボキシル変性ポリスチレンラテックスビーズ (carboxyl modified PS)                          |
|   |  | 3. アミジン化ポリスチレンラテックスビーズ(Amidine PS)  |
|   |  | 4. (505/515)蛍光標識されたカルボキシル化ポリスチレン粒子  |
|   |  | 5. (580/605)蛍光標識されたカルボキシル化ポリスチレン粒子  |
|   | 詳細   | 1. インビトロジェン社、粒径：20、40、60、80、100、200nm (蒸留水分散状態での粒径：26、34、62、82、93、160 nm) |
|   |  | 2. インビトロジェン社、粒径：20 nm (蒸留水分散状態での粒径：24 nm)                                 |
| 3. インビトロジェン社、粒径：200 nm (蒸留水分散状態での粒径：220 nm)   |  |   |
| 4. インビトロジェン社、FluoSpheres シリーズ、粒径：20、40、200 nm |  |   |
| 5. インビトロジェン社、FluoSpheres シリーズ、粒径：20、40、200 nm |  |   |
| 調製方法  | FBS を 0~10%含む DMEM に粒子を懸濁  |   |
| 暴露前観察方法                                       | DLS、ゼータ電位  |   |
| In vitro                                      | 条件等  | ヒト臍帯静脈内皮細胞株(EAhy926)  |
|   | 細胞種  | その他細胞   |
| In vivo                                       | 条件等  | —   |
|   | 投与経路   | —   |
| 結果  | FBS を含む培地に分散した粒子は凝集により粒径を増加させ、負に帯電したカルボキシル化表面電荷を減少させた。20 nmPS 粒子はアポトーシスとネクローシスにより細胞損傷を起こしたが、≥40 nm 以上の PS 粒子は細胞毒性を示さなかった。酸化ストレス評価で 20 nm と 200 nm 暴露群で同程度のラジカルを発生した。細胞内への取り込み及び局在化評価で、粒径に相関してエンドソームとリソソームに粒子が取り込まれた。 |   |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 63  |  |
| 書誌情報        | K. Sarlo et al., Toxicology, 263 (2009) 117   |  |
| 試験目的        | 投与経路及び投与回数における体内動態、標的臓器   |  |
| 実験方法        | 尾静脈注入暴露による単回投与試験の暴露量は 20 nm で $1 \times 10^{14}$ 個、100 nm で $1.1 \times 10^{13}$ 個、1000 nm で $1.2 \times 10^{10}$ 個で観察期間は最長 90 日間、咽頭吸引暴露による単回投与試験の暴露量は 20 nm で $1 \times 10^{14}$ 個、100 nm で $5 \times 10^{12}$ 個、1000 nm で $7 \times 10^9$ 個で観察期間は最長 90 日間、反復投与試験の全暴露量は 20 nm で $4 \times 10^{14}$ 個、100 nm で $2.2 \times 10^{13}$ 個、1000 nm で $2.2 \times 10^9$ 個で投与回数は 10 回、観察期間は最終暴露時から最長 120 日間、反復投与試験のみ体重、BALF 検査、生化学検査、病理検査                                |  |
| 対象 endpoint | 動態・クリアランス、病理所見  |  |
| 被検試料        | 物質名   | (755/715)蛍光標識ポリスチレンラテックススフェア           |
|             | 詳細  | インビトロジェン社、粒径：20 nm、100 nm、1000 nm(3 種) |
|             | 調製方法  | 滅菌水に懸濁後投与前に最低 15 分以上超音波処理              |
|             | 暴露前観察方法   | DLS、Cryo-TEM、ゼータ電位                     |
| In vitro    | 条件等   | —                                      |
|             | 細胞種   | —                                      |
| In vivo     | 条件等   | ラット(F344、雌、120～130 g)                  |
|             | 投与経路  | 尾(静脈注入)、咽頭(吸引)                         |
| 結果          | <p>静注単回投与では 3 粒径とも肝臓、脾臓次いで肺に多く沈着した。100、1000 nm 粒子は経時的に脾臓中の粒子数割合が増加したが、20 nm 粒子では減少した。一方、咽頭吸入投与では 3 粒径とも肺に多く沈着し、急性試験では肺への残存率は 20 nm 粒子が他の粒径に比べ有意に減少していた。また、反復試験結果は、肺以外の臓器中 100、1000 nm 粒子残存数は経時的に有意に減少したが、20 nm 粒子では増加した。3 粒径とも胸腺中残存数の増加が見られ、投与後 1～7 日目に各粒子が腸及び糞中に見られた。20 nm 粒子は少量だが腎臓中にも見られた。僅かに、血液、骨髄にも粒子が見られたが、眼、筋肉、皮膚、舌及び尿では検出されなかった。病理試験結果、肺胞マクロファージの増加、肺胞腔内炎症性細胞、肺胞中隔の単核細胞浸潤、血管周囲の炎症性細胞が 3 粒径投与群共見られた。それらの変化は軽度で 1000 nm 投与群より 20、100 nm 投与群で症状が長く観察された。</p> |  |

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 文献 No.      | 68  |   |
| 書誌情報        | K. Inoue et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 234 (2009) 68   |   |
| 試験目的        | LPS 及び OVA により誘引された肺炎症に及ぼす影響  |   |
| 実験方法        | LPSとの関連性評価：LPS(75µg/body)とナノ粒子(125、250µg/body)を vehicle群、ナノ粒子群、LPS群、LPS+ナノ粒子群に分け単回気管内投与。OVAとの関連性評価：投与群はvehicle群、ナノ粒子群、OVA群、OVA+ナノ粒子群に分け、OVA(1µg/body)を隔週、ナノ粒子(50、100µg/body)を毎週1回/週で6週間反復気管内投与。検査項目：BAL検査、肺水分量、肺組織のサイトカイン・ケモカイン発現、血漿凝固パラメーター検査、病理検査   |   |
| 対象 endpoint | 病理学的所見、炎症性サイトカイン、ケモカイン  |   |
| 被検試料        | 物質名   | 蛍光ラテックス粒子(micromer®-blue F plain)             |
|             | 詳細  | Micromod 社、粒径：25、50、100 nm、球状                 |
|             | 調製方法  | 0.05% Tween 80 を含む PBS(pH 7.4)に懸濁させ、3 分間超音波処理 |
|             | 暴露前<br>観察方法   | メーカー開示データ使用                                   |
| In vitro    | 条件等   | —   |
|             | 細胞種   | —   |
| In vivo     | 条件等   | マウス(ICR、雄、6 週齢、29~33 g)                       |
|             | 投与経路  | 気管  |
| 結果          | 単回投与試験では、全粒径でラテックスナノ粒子投与により LPS で誘引された肺の炎症が増悪し、炎症性サイトカインの発現増強の傾向が見られた。特に 50 nm 以下ナノ粒子+LPS 投与群はフィブリノゲン、マクロファージ走化性因子、ケラチノサイト由来ケモカイン及びフォン・ウィルブランド因子(vWF)が LPS 単独群と比べ有意に増加した。また、これらの影響は粒径が小さいほど変化が大きかった。反復投与試験で、病理所見において全粒径で好酸球性肺炎症や IgG <sub>1</sub> 及び IgE 抗体に特徴づけられるアレルギー性喘息の有意な増悪は見られなかったが、50 nm 以下のナノ粒子は好中球性肺炎症を有意に引き起こし増悪させた。 |   |



c) デンドリマー

|               |  |   |
|---------------|--|---|
| 文献 No.        | 70   |   |
| 書誌情報          | C. Li et al., J. Molecul. Cell Biol., 1, 37 (2009),  |   |
| 試験目的          | 急性肺損傷、細胞死のメカニズム  |   |
| 実験方法          | <p>in vitro : 濃度 100µg/mL で 24 時間暴露の細胞生存率、アポトーシス誘発性及びカスパーゼ-3 活性評価、オートファジー誘発性及び細胞生存率評価(G3、G5.5 濃度 100µg/mL 及び G3+3MA(3-メチルアデニン)10mM または 3mM で 24 時間暴露)、微小管結合タンパク質 1 単鎖 3(LC3)の発現(G3、G5.5 濃度 30µg/mL 及び G3+3MA 濃度 10mM で 24 時間暴露)、LC3-II 測定(濃度 100µg/mL で 4 時間暴露)、G3 濃度 100µg/mL で 24 時間暴露後、コントロール siRNA または ATG6 siRNA トランスフェクション後の細胞生存率、G5.5(100µg/mL)、G4(100µg/mL)、G5(20µg/mL)、G6(20µg/mL)、G7(20µg/mL)、G8(20µg/mL)で 4 時間暴露の LC3-II 発現及び 24 時間暴露(3MA(3mM または 1mM)の有無)による細胞生存率、G3 濃度 100µg/mL で 24 時間暴露時の mTOR 及び S6 のリン酸化レベル評価、LC3 凝集への TSC2 細胞の影響、Akt のリン酸化レベルの評価</p> <p>in vivo : 濃度 50 mg/kg の G5.5、G3 を気管内投与 4 時間後に屠殺、肺の湿重量/乾重量比測定、エラスタンス変化、生存率、病理検査</p> |   |
| (対象 endpoint) | 細胞生存率、オートファジー誘発性、病理組織、肺の湿重量/乾重量比、肺エラスタンス、マウス生存率  |   |
| 被検試料          | 物質名  | PAMAM デンドリマー(Polyamidoamine dendrimer): 第 1~8 世代(G1、G2、G3、G3.5、G4、G4.5、G5、G5.5、G6、G7、G7.5、G8) |
|               | 詳細   | Sigma-Aldrich 社、PAMAM デンドリマーメタノール溶液として購入  |
|               | 調製方法   | クリーンベンチで 24 時間風乾させメタノール除去後、PBS に溶解  |
|               | 暴露前観察方法  | 記載なし  |
| In vitro      | 条件等  | ヒト肺腺癌細胞(A549)   |
|               | 細胞種  | 肺・気管  |
| In vivo       | 条件等  | マウス(Balb/c、雄、6~10 週齢)   |
|               | 投与経路   | 気管  |
| 結果            | <p>PAMAM デンドリマーナノ粒子の A549 細胞暴露により、殆どのカチオン性 PAMAM デンドリマー (G3、G4、G5、G6、G7、G8) 暴露群で細胞死が見られたが、アニオン性 PAMAM デンドリマー暴露群には見られなかった。PAMAM G3 暴露で細胞にアポトーシスは見られず、オートファジーの誘発が見られた。また、オートファジーを形成する ATG6(ベクリン 1)の阻害剤である 3MA 及びノックダウンする siRNA を用いた評価では、両方とも PAMAM G3 暴露で減少した細胞生存率を増加させ、オートファジーと細胞死の関連性を示した。さらに、PAMAM G3 暴露で誘発されるオートファジーが Akt-TSC2-mTOR シグナル伝達経路を通じて細胞死を引き起こすことが示唆された。一方 PAMAM G3 をマウスに気管内投与したところ、病理組織、肺組織の湿重量/乾重量比の増加で特徴付けられる肺炎症性の有意な増加が見られた。また 3MA 投与による湿重量/乾重量比増加の改善、肺エラスタンス変化の回復及びマウスの生存率の明らかな改善が見られた。</p>   |   |

d) 量子ドット (Quantum Dot : QD)

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 36  |  |
| 書誌情報        | B. A. Koeneman et al., Toxicol. in Vitro, 23, 955, 2009.  |  |
| 試験目的        | 細胞毒性評価  |  |
| 実験方法        | <p>細胞毒性を、ヒト培養細胞 Caco-2 を用いて評価。QDs を <math>\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}</math>-free PBS に懸濁して使用。濃度は 0.01~1000 mg/L。14~21 日培養した Caco-2 細胞に添加後、24hrs 培養し毒性を評価した。ポジティブコントロールとして塩化カドミウム (濃度 : 0.01~1000 mg/L) を用いた。</p> <p>mass concentration analysis : Water ら (1998) の標準法に従った。硝酸で QDs を断片化し、ICP-AES によりカドミウム濃度を測定。</p> <p>免疫細胞学的解析 : Koeneman ら (2004) の方法に従った。γ-カテニンを一次抗体として添加し、4°C で 1 晩培養。HBSS で洗浄後、二次抗体を添加し、4°C で 1 晩培養。HBSS で洗浄後共焦点顕微鏡により細胞を観察し、Alexa 488 の蛍光を解析した。</p> <p>cells grown on inserts for TEER measurements : コラーゲン処理した Caco-2 を 14~21 日培養した後、膜抵抗値 (TEER) を測定し、量子ドットの Caco-2 細胞単層膜構造に対する影響を解析した。</p> <p>細胞生存率測定 : Koeneman ら (2004) の方法に従い生細胞および死細胞をそれぞれ染色し、共焦点顕微鏡により細胞を観察し、細胞生存率を測定した。</p> |  |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性   |  |
| 被検試料        | 物質名   | 量子ドット (Water soluble quantum dots (QDs))   |
|             | 詳細  | American Dye Source社、  |
|             | 調製方法  | QDs が持つテルル化カドミウムコアを、親水性キャッピングリガンドであるチオグリコール酸ナトリウムによりコーティング処理。stock suspension は、水に懸濁して調製。カドミウム 0.25 wt%、pH 10~11 とした。また、 $\text{Ca}^{2+}$ および $\text{Mg}^{2+}$ の量子ドットに対する凝集効果を測定するために、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -free PBS に懸濁、調製した。 |
|             | 暴露前観察方法   | 動的光散乱法   |
| In vitro    | 条件等   | Caco-2   |
|             | 細胞種   | ヒト結腸癌由来  |
| In vivo     | 条件等   | —  |
|             | 投与経路  | —  |
| 結果          | TEER による測定においては、凝集 QDs による毒性はみられなかった。塩化カドミウムの 1mg/L 処理群、QDs の 0.1mg/L および 1mg/L 処理群において膜透過性の時間依存的減少がみられたが、QDs 高濃度処理群 (10 mg/L、1000 mg/L 処理群) においてはみられなかった。  |  |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 73   |   |
| 書誌情報        | C.-H. Lin et al., Nanotechnol., 20, 215101, 2009.  |   |
| 試験目的        | 薬物動態プロファイル、細胞毒性評価、肝臓毒性評価、腎臓毒性評価  |   |
| 実験方法        | 1 グループ 6 匹。静脈注射により単回暴露。QD705 および QD-ORG の投与濃度は各 40 pmol。ポジティブコントロールとして塩化カドミウムを用いた (用量は 41µg)。各 100µl/mouse 投与。被検試料投与 1day、1、2、4、16weeks 後に計画屠殺。体重測定後、血液採取、脾臓、肝臓、腎臓を含む各器官を摘出。臓器重量測定および TaqMan array による RT-PCR、ICP-MS による Cd/Te 比測定を行った。また、各組織を抗 MT-1/2 を用いて標識し、光学顕微鏡観察による免疫組織化学的解析を行った。さらにマウス RAG 細胞の培養を行い、in vitro でのメタロチオネイン MT-1 発現解析を行った。QD705 コアの Cd/Te 比は、通常 69:1 であるが、QD705 が分解されると有意に増大する。また、遊離カドミウムは組織中のメタロチオネイン発現を誘導する。これを利用し、1) 各組織中のカドミウムおよびテルルの濃度を測定し、2) メタロチオネインの発現プロファイルを行うことで、QD705 の安定性および生体内運命を考察した。 |   |
| 対象 endpoint | 急性毒性、特定標的臓器毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 量子ドット (Quantum Dot 705 : (QD705))<br>2. 量子ドット (Quantum Dot 705-organic : QD-ORG)   |
|             | 詳細   | 1. Invitrogen 社から購入。Cd/Se/Te コアは、ZnS shell を有し、methoxy-PEG-5000 によってコーティング処理されている。直径:約 20 nm、Cd/Se/Te コアの成分割合 : 56.16 ± 8.54 % Cd、5.80 ± 3.60 % Se、0.92 ± 0.20 % Te |
|             |  | 2. Invitrogen 社から購入。Cd/Se/Te コアは、methoxy-PEG-5000 コーティング未処理。直径:約 20 nm、Cd/Se/Te コアの成分割合 : 56.16 ± 8.54 % Cd、5.80 ± 3.60 % Se、0.92 ± 0.20 % Te                       |
|             | 調製方法   | —   |
|             | 暴露前観察方法  | —   |
| In vitro    | 条件等  |   |
|             | 細胞種  |   |
| In vivo     | 条件等  | マウス (ICR、雄、8 週齢)  |
|             | 投与経路   | single intravenous dose (injected via tail vein)  |
| 結果          | 暴露 4 週間後の体内カドミウム分布濃度は、QD705 処理群と塩化カドミウム処理群とでは、全く異なっていた。QD705 処理群では肝臓>腎臓>脾臓の順に高く、塩化カドミウム処理群では腎臓>脾臓>肝臓の順に高かった。また、QD705 由来のカドミウムの方が、より長く体内に残存していた。暴露 16 週間後もほとんどの遊離カドミウムが排泄されずに残存しており、特に腎臓での蓄積率は暴露 4 週間後の 2 倍となっていた。QD705 処理群の Cd/Te 比は、腎臓において有意な時間依存的増加を示した。in vivo でのメタロチオネイン MT-1 発現解析の結果も、腎臓における MT-1 mRNA の時間依存的増加が有意であることを示していた。  |   |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| 文献 No.      | 28   |  |
| 書誌情報        | P. Lin et al., Environ. Sci. Technol., 42(16), 6264, 2008.   |  |
| 試験目的        | 薬物動態プロファイル、細胞毒性評価、肝臓毒性評価、腎臓毒性評価  |  |
| 実験方法        | <p>1 グループ 6 匹。静脈注射により単回暴露。QD705 の投与濃度は各 40 pmol。各 100µl/mouse 投与。1hr、4hrs、24hrs、3、7、14、28days、6 ヶ月後に計画屠殺。体重測定後、血液採取、脾臓、肝臓、腎臓を摘出し、臓器重量の測定および TEM による組織学的解析を行った。また、Mass balance 試験については、QD705 投与 24hrs、28days、6 ヶ月後に行った。カドミウムは QD705 の主要成分であるため、カドミウムの測定により、間接的に QD705 を定量することが可能である。ICP-MS を用いて、各組織、尿および糞便中のカドミウム (Cd111) を測定した。</p> <p>組織別のデータを比較・検討し、被検試料の毒性を評価。薬物動態プロファイルを行った。</p> |  |
| 対象 endpoint | 急性毒性、特定標的臓器毒性  |  |
| 被検試料        | 物質名  | 量子ドット (Quantum Dot 705 : QD705)  |
|             | 詳細   | Quantum Dot Corporation 社。CdSeTe core (with approximately 46% Cd、10% Se、1% Te) は ZnS shell を有し、methoxy-PEG-5000 によりコーティング処理されている。大きさ：約 18.5 nm、分子量：1.5 × 10 <sup>6</sup> g/mol |
|             | 調製方法   | 生理食塩水に懸濁、調製した。   |
|             | 暴露前観察方法  | Giepmans ら (2005) の方法に従った。   |
| In vitro    | 条件等  | —  |
|             | 細胞種  | —  |
| In vivo     | 条件等  | マウス (ICR、雄、8 週齢、32.9-38.7 g)   |
|             | 投与経路   | single intravenous dose (injected via tail vein)   |
| 結果          | <p>QD705 投与群において、28 日後と 6 カ月後では、QD705 の分解および代謝レベルに差が認められた。QD705 の残留および蓄積は、少なくとも投与 28 日後までは脾臓、肝臓、腎臓にほとんど認められなかった。光学顕微鏡観察では脾臓、肝臓、腎臓の、QD705 投与による大きな組織学的変化は認められなかった。しかし、電子顕微鏡観察下では腎尿細管上皮細胞において、QD705 投与 28 日後と 6 カ月後の間に明確なミトコンドリアの変化を認めた。</p>   |  |

e) その他のナノマテリアル

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| 文献 No.      | 6   |  |
| 書誌情報        | J. Sun and, T. Ding, IEEE Trans. Nanobiosci., 8(1), 78, 2009  |  |
| 試験目的        | DNA 損傷経路  |  |
| 実験方法        | ナノ粒子濃度 10~200µg/mL の 4 濃度で 24 時間暴露、RT-PCR 法により P53、P21、Gadd45 及び HSP70 の発現を測定。  |  |
| 対象 endpoint | P53、P21、Gadd45 及び HSP70 発現  |  |
| 被検試料        | 物質名   | 1. ヒドロキシアパタイト(HAP)<br>2. リン酸三カルシウム(TCP)                        |
|             | 詳細  | 1. 中国科学院 上海珪酸塩研究所、粒径：30~80 nm<br>2. 中国科学院 上海珪酸塩研究所、粒径：30~80 nm |
|             | 調製方法  | ナノ粒子パウダーを 10 分間超音波処理後 10%ウシ胎児血清含有 RPMI-1640 に加え懸濁              |
|             | 暴露前<br>観察方法   | 記載なし   |
| In vitro    | 条件等   | 腹腔マクロファージ(SD ラットに 6%スターチブロスを注入し、腹腔洗浄液として腹腔マクロファージを採取)          |
|             | 細胞種   | マクロファージ  |
| In vivo     | 条件等   | —  |
|             | 投与経路  | —  |
| 結果          | P53 の発現は HAP ナノ粒子の暴露濃度に依存して増加したが、TCP ナノ粒子は暴露濃度が増すと減少を示し、10µg/mL 濃度で明らかな P53 発現を引き起こした。P21 の発現は両ナノ粒子とも 100µg/mL に到達するまで段階的に増加し、200µg/mL 暴露濃度群は対照群と近似していた。また、Gadd45 の発現に HAP は影響を示さなかったが、TCP ナノ粒子 20µg/mL 濃度で明確に Gadd45 の発現を示した。さらに HAP ナノ粒子暴露による HSP70 の発現は P53 と類似しており、濃度に依存して増加したが、TCP ナノ粒子暴露では 20µg/mL 濃度をピークに濃度が増加すると段階的に減少した。 |  |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 10   |   |
| 書誌情報        | X. Wang et al., J. Nanosci. Nanotechnol., 9(5), 3025, 2009.  |   |
| 試験目的        | 細胞毒性評価   |   |
| 実験方法        | 直径の異なる MWCNT を用いて細胞生存率、貧食活性、アポトーシスの差異を比較検討。MWCNT の濃度は 0~20µg/mL の 5 濃度。3hrs 暴露後の MTT assay、6hrs 暴露後の TEM での微細構造観察、12hrs および 24hrs 暴露後のフローサイトメトリーにより評価。   |   |
| 対象 endpoint | in vitro 急性毒性  |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 多層カーボンナノチューブ (MWCNT)<br>2. 石英 : Quartz (コントロール)  |
|             | 詳細   | Shenzhen Nanotech Port 社、直径 : 10-20 nm、長さ : 1-5µm、純度 : >95% (MWNT10)                            |
|             |  | Shenzhen Nanotech Port 社、直径 : 40-60 nm、長さ : 1-5µm、純度 : >95% (MWNT40)                            |
|             |  | Shenzhen Nanotech Port 社、直径 : 60-100 nm、長さ : 1-5µm、純度 : >95% (MWNT60)                           |
|             |  | The National Institute for Occupational Health and Poison Control 社、直径 : <5µm、純度 : 99% (コントロール) |
| 調製方法        | Shenzhen Nanotech Port 社より、chemical vaporization deposition (CVD) method によって合成された pristine MWCNT を 3 種類購入。それぞれ 20 分超音波処理を行った後、TEM、TGA、ICP-MS、BET analyses により MWNT10、MWNT40、MWNT60 の 3 種類の試料に分類、調製した。 |   |
| 暴露前観察方法     | TEM、TGA、BET analyses、ICP-MS  |   |
| In vitro    | 条件等  | モルモット肺胞マクロファージ  |
|             | 細胞種  | モルモット肺  |
| In vivo     | 条件等  | —   |
|             | 投与経路   | —   |
| 結果          | MWCNT の細胞毒性は、濃度条件が同じ場合は直径の大きさに相関がみられた。また、直径の大きさが同じ場合は濃度に相関が認められた。肺胞マクロファージ貧食活性低下は MWCNT の濃度に依存しており、アポトーシスがみられた部位ではより顕著であった。  |   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| 文献 No.                                    | 69   |   |
| 書誌情報                                      | L. Tabet et al., J. Toxicol. Environ. Health. Part A, 72, 60, 2009.  |   |
| 試験目的                                      | 細胞毒性評価   |   |
| 実験方法                                      | 細胞生存率、アポトーシス、酸化ストレス、細胞内取り込みを比較検討し、細胞毒性を評価。被検試料を下記の濃度で暴露。MWCNT : 0~100µg/mL。白石綿、青石綿、CB nanoparticles : 100µg/mL。6、24、48、72hrs 暴露。48、72hrs 培養。   |   |
| 対象 endpoint                               | in vitro 急性毒性  |   |
| 被検試料                                      | 物質名  | 1. 多層カーボンナノチューブ (MWCNT)                                   |
|   |  | 2. 青石綿 (アスベスト)  |
|   |  | 3. 白石綿 (アスベスト)  |
|   |  | 4. CB nanoparticles                                       |
|   | 詳細   | 1. ARKEMA 社の Graphistrength C100、直径 : 12 nm、長さ : 0.1-13µm |
| 2. UICC 社、直径 : 20 nm                      |  |   |
| 3. UICC 社、直径 : 80 nm                      |  |   |
| 4. Degussa/Evonik 社の FR101 を購入、直径 : 95 nm |  |   |
| 調製方法                                      | MWCNT、青石綿、白石綿についてそれぞれ懸濁液を調製した。MWCNT はジパルミトイルレシチン (DPL)、PBS、エタノールに懸濁。青石綿、白石綿は培養液に懸濁。CB は PBS に懸濁。それぞれ vortex、超音波処理を行った。   |   |
| 暴露前観察方法                                   | TEM、ICP-MS、ESCA、SEM、BET analyses、Knudsen flow reactor、レーザー回折   |   |
| In vitro                                  | 条件等  | 1. A549<br>2. MeT5A                                       |
|   | 細胞種  | 1. ヒト肺上皮細胞<br>2. ヒト中皮細胞 (アスベスト感受性)                        |
| In vivo                                   | 条件等  | —   |
|   | 投与経路   | —   |
| 結果  | MWCNT 投与群では A549、MeT5A の細胞表面に凝集がみられた。PBS 処理群でみられた凝集は、エタノール、DPL 処理群でみられた凝集に比べて有意に大きかった。100µg/mL の濃度では代謝活性低下がみられたが、膜透過性、アポトーシスに変化はみられなかった。青石綿、白石綿投与群では、被検試料は細胞に貫通し、代謝活性低下、アポトーシスの増加がみられたが、膜透過性に変化はみられなかった。CB 投与群では、有害事象はみられなかった。 |   |

|  |  |   |
|--|--|---|
| 文献 No.   | 1  |   |
| 書誌情報   | M. Yokohira et al., J. Toxicol. Pathol., 22: 71, 2009  |   |
| 試験目的   | 肺の発がん性バイオアッセイ  |   |
| 実験方法   | グループ 1-6 : 0.1% DHPN 含有飲料水を 2 週間投与、4 週目に以下被検試料 0.5mg/ラットを 0.2 mL の生理食塩水に懸濁させ気管内注入、グループ 1,7 : 石英、グループ 2,8 : CuO micro、グループ 3,9 : CuO nano、グループ 4,10 : TiO <sub>2</sub> micro、グループ 5,11 : TiO <sub>2</sub> nano、(グループ 6 : DHPN 対照群、グループ 12 : 未処理対照群)、30 週目に屠殺、検査項目 : 体重、臓器重量(絶対、相対)、一般所見、剖検所見、病理検査 |   |
| 対象 endpoint  | 肺の発がん性   |   |
| 被検試料   | 物質名  | 1. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> micro)                 |
|  |  | 2. 二酸化チタン(TiO <sub>2</sub> nano)                  |
|  |  | 3. 酸化銅(CuO micro、CAS 1317-38-0)                   |
|  |  | 4. 酸化銅(CuO nano、CAS 1317-38-0)                    |
|  |  | 5. 石英粉塵(Quartz dust : DQ-12)                      |
|  | 詳細   | 1. 和光純薬工業(株)、粒径 : < 5 $\mu$ m、ルチル型、(Lot. TCG4139) |
|  |  | 2. 和光純薬工業(株)、粒径 : 80 nm、(Lot. DPN0960)            |
| 3. Sigma-Aldrich 社、粒径 : < 5 $\mu$ m                |  |   |
| 4. Sigma-Aldrich 社、粒径 : 33 nm                      |  |   |
| 5. Deutsche Montan Technologies 社、粒径 : < 7 $\mu$ m |  |   |
| 調製方法   | 生理食塩水に懸濁   |   |
| 暴露前観察方法  | 記載なし   |   |
| In vitro   | 条件等  | —   |
|  | 細胞種  | —   |
| In vivo  | 条件等  | ラット(F344/DuCrIcrj、雄、4 週齢)                         |
|  | 投与経路   | 気管内注入   |
| 結果   | ナノ粒子暴露群の影響として、剖検所見で DHPN 無投与の CuO 暴露群で肺表面に軽度の結節性変化が見られたが、TiO <sub>2</sub> 投与群に変化はなかった。病理学的所見で、DHPN 投与群全ての肺に過形成、腺腫、腺癌が見られた。また CuO 及び TiO <sub>2</sub> ナノ粒子投与群のほうがそれらのマイクロ粒子投与群に比べ腫瘍性病変の数や面積に増加傾向が見られた。DHPN 無投与群では CuO 暴露群の肺に軽度の炎症性変化が見られたが、TiO <sub>2</sub> 投与群に変化はなかった。                          |   |



|             |  |   |
|-------------|--|---|
| 文献 No.      | 19   |   |
| 書誌情報        | Y. Sakamoto et al., J. Toxicol. Sci., 34(1), 65, 2009.   |   |
| 試験目的        | 発がん性評価   |   |
| 実験方法        | MWCNT、青石綿、カルボキシメチルセルロース (CMC) をそれぞれ単回投与後 52 週間観察し、剖検により発がん性を評価。被検試料投与条件は以下の通り。MWCNT : 1 mg/kg b.w.、7 匹、青石綿 : 2 mg/kg b.w.、10 匹 (コントロール)、CMC : 2 ml/kg b.w.、5 匹 (コントロール)。 |   |
| 対象 endpoint | 発がん性   |   |
| 被検試料        | 物質名  | 1. 多層カーボンナノチューブ (MWCNT)<br>2. 青石綿 (コントロール)<br>3. CMC (コントロール)   |
|             | 詳細   | 1. MITSUI MWCNT-7、 lot number : 060125-01k<br>2. UICC-grade, stocked at the Tokyo Metropolitan Institute of Public Health<br>3. Kanto Chemical 社、2% CMC   |
|             | 調製方法   | Takagi ら (2008a) の方法に従い調製。MWCNT、青石綿を、それぞれ 5% Triton X-100 に懸濁後、SEM により粒子幅と長径を測定した。ICP-MS、イオンクロマトグラフィー により不純物の測定を行った後 2% CMC に懸濁し、実験方法の項に記述されている投与濃度に調製した。 |
|             | 暴露前観察方法  | SEM、TEM、ICP-MS、イオンクロマトグラフィー、光学顕微鏡   |
| In vitro    | 条件等  | —   |
|             | 細胞種  | —   |
| In vivo     | 条件等  | ラット (Fisher 344 DuCrIj、雄、12 週齢、平均 235 g)  |
|             | 投与経路   | a single intrascrotal injection   |
| 結果          | MWCNT 暴露のラット 6/7 匹に腹腔内播種性中皮腫の症状がみられた。これらは 37-40 週の間にて全て死亡した。青石綿暴露、CMC 暴露のラットに変化はみられなかった。   |   |

## 2.3 第2章まとめ

2.1 項記載の通り、今回の調査において解析の対象となった論文は 77 報である。全体の傾向としては、前々年度（平成 19 年度）調査では調査範囲 4 年間で 103 報、前年度（平成 20 年度）調査では約 1 年間で 53 報が対象であったことから、ナノマテリアルの安全性に関する論文は年を追うごとに増加していることがわかる。

試験方法に関して今回の調査では、*in vitro* : 41 報、*in vivo* : 41 報（重複 10、複数物質含む）となっており、報告数の増加とともにより現実に近い試験（研究）が実施されていることがうかがえる。さらに、毒性（生体影響）の報告に加え、*in vitro* では種々の形態観察結果、*in vivo* での ADME 等の情報を提示する論文が増加している（試験に供されたナノマテリアルを基準として、のべ 45 報/総数 111 報）ことが、今回の調査結果の特徴であり、今後この傾向は続くと考えられる。表 2.3 に各論文で報告された毒性情報の概要をまとめた。

試験に供されたナノマテリアルとしては、酸化チタン、多層カーボンナノチューブ、鉄ナノ粒子、二酸化ケイ素（シリカ）がそれぞれ 10 報を超えており、単層カーボンナノチューブ、フラーレン、酸化亜鉛がそれらに続いていた。

OECD-WPMN のスポンサーシッププログラムの対象物質のうち、プログラム開始時からスポンサーのついたナノマテリアル（例えば、単層/多層カーボンナノチューブや酸化チタンなど）では、これまでの *in vitro* 主体の研究から *in vivo* による評価報告例が増加していた。第 3 章で述べるとおり、各国・各国際機関のナノマテリアルの安全性確保に関する活動方針が、ナノマテリアルの物性評価や試験方法の開発から、環境・衛生・安全（EHS）の研究推進にシフトしていることから、ナノマテリアルの安全性に関する研究が新たな段階に至っていることがうかがえる。

以下にナノマテリアルごとの論文内容を *in vivo* の結果を中心にまとめた。

### a) 全体

今回の調査では、疫学的研究（ヒトへの暴露）に該当する報告は無かった。

二酸化ケイ素（シリカ）ナノ粒子を試験試料として、各種タンパク質存在下における *in vitro* 試験時のナノマテリアルの分散/凝集状態に応じて細胞内への取り込み機構が異なり、それにより毒性発現機序が異なる可能性を示唆する報告があった。

### b) フラーレン

ラットへの経口投与により、肝臓および肺において発がん性・細胞毒性が認められた報告がある。また、ワラジムシの細胞膜を不安定にし細胞膜透過性に影響するという報告もある。一方、マウスへの気管内投与では組織損傷や病理組織学的な変化が認められなかった事例や、ウサギ・モルモットでは眼刺激性以外の眼毒性や皮膚毒性（ヒト含む）はないとする報告もある。試料の調製方法（コーティング方法など）の差異が試験結果に影響していることが示唆される。

c) 単層カーボンナノチューブ

マウスへの吸入曝露およびラットへの経口投与で、肺および体循環系（心臓、肝臓、腎臓）における細胞毒性が報告されている。また、マウスでは用量依存的な皮膚毒性についても報告されている。

d) 多層カーボンナノチューブ

マウスへの吸入曝露により、肺、肝臓、脾臓などでの細胞毒性発現が複数報告されている。また、複数のラット気管内投与の試験例では、肺毒性が示されている。一方、マウス腹腔内投与では、単回曝露/反復曝露ともに血中生化学項目測定値にコントロールとの優位差がない等の報告例がある。また、ヒト由来細胞を用いた試験やマウス脳内への定位注入試験では、明確な細胞毒性を示さなかった知見も報告されている。多層カーボンナノチューブは世界各国で商品化されており、試験に供された試料の多様さが試験結果に影響しているものと考えられる。標準物質選定方法の国際標準化が待たれるところである。

e) 酸化チタン微粒子

マウスでは、吸引による肺への移行やそれに伴う免疫応答能への影響、および腫瘍性病変の発現などが報告されている。また、妊娠マウスへの皮下投与で新生仔の肺に変異が観察されたり、出生前曝露により仔の生殖器・中枢神経に影響を与えるなどの報告がある。マウスへの気管内注入試験ではマイクロ酸化チタンに比して、ナノ酸化チタンが有意に免疫学的炎症を誘発することが報告されている。また、ナノ酸化チタンの構造体間（ルチル型/アナターズ型）での毒性発現機序の違いも報告されている。ラットによる肺病変観察ではマイクロ粒子よりもナノ粒子で有意に毒性が強く、反対に *in vitro* のヒト由来細胞を用いた試験では、DNA 損傷性ではナノ粒子よりもマイクロ粒子で毒性が強いなど複数の論文で被検試料の粒径依存性が示唆されている。酸化チタンの物性から考えると二次凝集体形態の多様さが試験結果に影響していると考えられる。本物質についても標準物質選定方法の国際標準化が待たれるところである。

f) 二酸化ケイ素（シリカ）

マウスの口咽頭吸入曝露により肺への影響が観察された事例がある。また、同じくマウスによる試験で、静脈投与により肝臓・脾臓に病理所見が観察されながら、肺・腎臓・脳・心臓には影響していないという知見もある。サイズ効果では、マウスへの吸入曝露でナノ粒子はマイクロ粒子に比して細胞毒性が強く、用量依存的に肺損傷および好中球浸潤が観察されている。また、複数の論文で、用量依存的な病変・所見が観察されている。

g) 鉄ナノ粒子

ラットへの慢性吸入曝露により、肺や肺関連リンパ組織に沈着等の病理所見が観察され、肺損傷に至った例も報告されている。また、マウス鼻腔内注入により脳に対する神経毒性を呈した事例が報告されている。サイズ効果では、*in vitro* のヒト由来細胞を用いた試験でナノ粒子よりもマイクロ粒子で DNA 損傷性が強いことが報告されている。また、病変等に対する用量依存性が複数の論文で指摘されている。

#### h) その他のナノマテリアル

- ・ 銀ナノ粒子：ラットへの反復吸入暴露による全身毒性惹起が報告され、肺・血液・肝臓に対しては用量依存性が認められたという知見がある。
- ・ 酸化亜鉛：バルク酸化亜鉛に比してナノ酸化亜鉛がワラジムシ細胞膜の不安定化により強く寄与することが報告されている。
- ・ 酸化アルミニウム：ラットへの経口投与により体内蓄積性および遺伝毒性が報告されている。また、ラット鼻部吸入暴露により肺毒性を呈する報告が複数ある。
- ・ カーボンブラック：マウスへの単回吸入により肺毒性が認められた報告が複数ある。毒性の程度は MWCNT よりは軽微であることが言及されている。
- ・ ポリスチレン微粒子：ラットへの咽頭吸入により肺への沈着や炎症性細胞の増加等の病理所見が報告されている。マウスでは気管内投与による肺炎惹起の報告例もある。
- ・ デンドリマー：マウスへの気管内投与により、肺炎症性を示す病理所見が報告されている。
- ・ 量子ドット：マウスへの静脈注射により肝臓および腎臓への毒性が認められた報告があるが、溶出したコア成分（カドミウム）本来の毒性によるとの判断がされている。カドミウムを含まない量子ドットに関する安全性報告例は今回の調査では確認できていない。
- ・ 酸化銅：ラットへの期間内注入では、マイクロ粒子に比してナノ粒子が有意に強い細胞毒性を示した報告がある。

表 2.3. 文献解析毒性情報一覧

| ナノマテリアル |              | 文献 No. | 毒性情報     |         |     |
|---------|--------------|--------|----------|---------|-----|
|         |              |        | in vitro | in vivo | その他 |
| 1       | フラーレン        | 15     | ※        | ○       | —   |
|         |              | 31     | —        | ※       | —   |
|         |              | 43     | —        | ○       | —   |
|         |              | 47     | ○        | —       | —   |
|         |              | 48     | —        | ○       | △   |
|         |              | 58     | —        | ※       | △   |
| 3       | 単層カーボンナノチューブ | 14     | ※        | —       | △   |
|         |              | 17     | —        | ※       | —   |
|         |              | 31     | —        | ※       | —   |
|         |              | 34     | ※        | —       | △   |
|         |              | 54     | —        | ※       | △   |
|         |              | 56     | ※        | ※       | △   |
| 4       | 多層カーボンナノチューブ | 67     | ※        | —       | △   |
|         |              | 5      | —        | ※       | —   |
|         |              | 9      | —        | ○       | △   |
|         |              | 10     | ※        | —       | △   |
|         |              | 12     | —        | ※       | △   |
|         |              | 13     | —        | ○       | △   |
|         |              | 17     | —        | ※       | —   |
|         |              | 19     | —        | ※       | △   |
|         |              | 25     | ※        | ○       | △   |
|         |              | 26     | —        | ※       | △   |
|         |              | 57     | ○        | —       | —   |
|         |              | 66     | ○        | ○       | —   |
|         |              | 69     | ※        | —       | △   |
| 76      | —            | ※      | —        |         |     |
| 5       | 銀ナノ粒子        | 62     | ○        | —       | —   |
|         |              | 49     | —        | ※       | △   |
|         |              | 52     | ※        | —       | △   |
|         |              | 53     | ※        | —       | △   |
|         |              | 71     | ○        | —       | △   |

【凡例】 — : 記載なし、○ : 毒性 (生体影響) なし、※ : 毒性 (生体影響) あり、△[その他] : in vitro (蛍光標識、電子顕微鏡等での観察結果等)、in vivo (ADME 等) の記載あり

表 2.3. 文献解析毒性情報一覧 (続き)

| ナノマテリアル |                    | 文献 No. | 毒性情報     |         |     |
|---------|--------------------|--------|----------|---------|-----|
|         |                    |        | in vitro | in vivo | その他 |
| 6       | 鉄ナノ粒子              | 4      | ※        | —       | —   |
|         |                    | 11     | ※        | —       | —   |
|         |                    | 27     | ※        | —       | —   |
|         |                    | 30     | ※        | —       | —   |
|         |                    | 45     | ※        | —       | △   |
|         |                    | 62     | ○        | —       | —   |
|         |                    | 64     | ※        | —       | —   |
|         |                    | 50     | —        | —       | △   |
|         |                    | 16     | —        | ※       | —   |
|         |                    | 18     | —        | —       | △   |
|         |                    | 22     | —        | ※       | —   |
|         |                    | 61     | —        | ※       | —   |
| 7       | カーボンブラック           | 17     | —        | ※       | —   |
|         |                    | 54     | —        | ※       | △   |
|         |                    | 67     | ※        | —       | △   |
|         |                    | 69     | ○        | —       | △   |
| 8       | 酸化チタン              | 30     | ※        | —       | —   |
|         |                    | 32     | ※        | —       | —   |
|         |                    | 44     | ※        | —       | —   |
|         |                    | 62     | ○        | —       | —   |
|         |                    | 64     | ※        | —       | —   |
|         |                    | 75     | ○        | —       | △   |
|         |                    | 21     | ※        | ※       | —   |
|         |                    | 1      | —        | ※       | —   |
|         |                    | 2      | —        | ※       | —   |
|         |                    | 20     | —        | ※       | —   |
|         |                    | 35     | —        | ※       | —   |
|         |                    | 39     | —        | ※       | —   |
|         |                    | 51     | —        | ※       | △   |
|         |                    | 58     | —        | ※       | △   |
| 65      | —                  | ※      | —        |         |     |
| 77      | —                  | ※      | —        |         |     |
| 10      | 酸化アルミニウム<br>(アルミナ) | 30     | ※        | —       | —   |
|         |                    | 7      | —        | ※       | —   |
|         |                    | 59     | —        | ※       | —   |
|         |                    | 61     | —        | ※       | —   |
| 11      | 酸化セリウム             | 8      | ※        | —       | —   |
|         |                    | 75     | ○        | —       | △   |

【凡例】 — : 記載なし、○ : 毒性 (生体影響) なし、※ : 毒性 (生体影響) あり、△[その他] : in vitro (蛍光標識、電子顕微鏡等での観察結果等)、in vivo (ADME 等) の記載あり

表 2.3 文献解析毒性情報一覧 (続き)

| ナノマテリアル |              | 文献 No. | 毒性情報     |         |     |
|---------|--------------|--------|----------|---------|-----|
|         |              |        | in vitro | in vivo | その他 |
| 12      | 酸化亜鉛         | 23     | ※        | —       | —   |
|         |              | 30     | ※        | —       | —   |
|         |              | 55     | ※        | —       | —   |
|         |              | 58     | —        | ※       | △   |
|         |              | 67     | ※        | —       | △   |
|         |              | 75     | ※        | —       | △   |
| 13      | 二酸化ケイ素 (シリカ) | 24     | ※        | —       | △   |
|         |              | 27     | ※        | —       | —   |
|         |              | 33     | —        | —       | △   |
|         |              | 37     | ※        | —       | —   |
|         |              | 38     | ※        | —       | —   |
|         |              | 40     | ※        | —       | —   |
|         |              | 21     | ※        | ※       | —   |
|         |              | 42     | —        | ※       | —   |
|         |              | 46     | —        | ※       | —   |
|         |              | 67     | ※        | —       | △   |
| 14      | ポリスチレン       | 3      | ※        | —       | △   |
|         |              | 63     | —        | ※       | △   |
|         |              | 68     | —        | ※       | △   |
| 15      | デンドリマー       | 70     | ※        | ※       | —   |
| 21      | 白金ナノ粒子/コロイド  | 41     | ※        | —       | —   |
| 22      | 量子ドット        | 28     | —        | ※       | △   |
|         |              | 36     | ※        | —       | △   |
|         |              | 73     | ○        | ※       | △   |

【凡例】 — : 記載なし、○ : 毒性 (生体影響) なし、※ : 毒性 (生体影響) あり、△[その他] : in vitro (蛍光標識、電子顕微鏡等での観察結果等)、in vivo (ADME 等) の記載あり

表 2.3 文献解析毒性情報一覧 (続き)

| ナノマテリアル |                        | 文献 No. | 毒性情報     |         |     |
|---------|------------------------|--------|----------|---------|-----|
|         |                        |        | in vitro | in vivo | その他 |
| 24      | 銅                      | 1      | ※        | —       | —   |
|         |                        | 30     | ※        | —       | —   |
|         |                        | 64     | ※        | —       | —   |
|         | Quartz                 | 10     | ※        | —       | △   |
|         | アスベスト                  | 69     | ※        | —       | △   |
|         | 青石綿                    | 19     | —        | ○       | △   |
|         | ランタン                   | 30     | ※        | —       | —   |
|         | スズ                     | 30     | ※        | —       | —   |
|         | 金                      | 62     | ○        | —       | —   |
|         | アンチモン                  | 62     | ※        | —       | —   |
|         | コバルト                   | 62     | ※        | —       | —   |
|         | タングステンカーバイド            | 72     | ○        | —       | —   |
|         | コバルトドーブ<br>タングステンカーバイド | 72     | ※        | —       | —   |
|         | 金                      | 29     | —        | —       | △   |
|         | ヒドロキシアパタイト             | 6      | ※        | —       | —   |
|         | リン酸三カルシウム              | 6      | ※        | —       | —   |
|         | クオーツ                   | 1      | ※        | —       | —   |

【凡例】 — : 記載なし、○ : 毒性 (生体影響) なし、※ : 毒性 (生体影響) あり、△[その他] : in vitro (蛍光標識、電子顕微鏡等での観察結果等)、in vivo (ADME 等) の記載あり



## 2.4 文献書誌情報

本章で解析の対象とした各文献の書誌情報を以下に示す。文献 No.は「2.2 文献解析結果」表中の文献 No.に対応している。

1. Masanao Yokohira, Nozomi Hashimoto, Keiko Yamakawa, Satoshi Suzuki, Kousuke Saoo, Toshiya Kuno, and Katsumi Imaida, Lung Carcinogenic Bioassay of CuO and TiO<sub>2</sub> Nanoparticles with Intratracheal Instillation Using F344 Male Rats, *J Toxicol Pathol* 2009; 22: 71-78
2. Midori Shimizu, Hitoshi Tainaka, Taro Oba, Keisuke Mizuo, Masakazu Umezawa and Ken Takeda, Maternal exposure to nanoparticulate titanium dioxide during the prenatal period alters gene expression related to brain development in the mouse, *Particle and Fibre Toxicology* 2009, 6:20, 1-8 (2009)
3. Eleonore Froehlich, Claudia Samberger, Tatjana Kueznik, Markus Absenger, Thomas R Pieber, Cytotoxicity of nanoparticles independent from oxidative stress, *J Toxicol Sci.*, 34(4), 363-375 (2009)
4. Christina R. Keenan, Regine Goth-Goldstein, Donald Lucas, David L. Sedlak, Oxidative Stress Induced by Zero-Valent Iron Nanoparticles and Fe(□) in Human Bronchial Epithelial Cells, *ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY*, 43, (12), 4555–4560, (2009)
5. L. A. Mitchell, F. T. Lauer, S. W. Burchiel, J. D. McDonald, Mechanisms for how inhaled multiwalled carbon nanotubes suppress systemic immune function in mice., *Nature Nanotechnology*, 4, 451-456, 2009
6. Jiao Sun, Tingting Ding, Differences in DNA Damage Pathways Induced by Two Ceramic Nanoparticles, *IEEE TRANSACTIONS ON NANOBIOSCIENCE*, 8 (1), 78-82, 2009
7. A. Balasubramanyan, N. Sailaja, M. Mahboob, M.f. Rahman, S. Misra, Paramjit Grover, Saber M. Hussain, Evaluation of genotoxic effects of oral exposure to Aluminum oxide nanomaterials in rat bone marrow, *Mutat Res/Genetic Toxicol. Environ. Mutagenesis*, 676, 41-47 (2009)
8. B. Rothen-Rutishauser, Blank, C. Mhlfeld, C. Brandenberger, D. O. Raemy, P. Gehr, R. N. Grass, L. K. Limbach, W. J. Stark, Direct Combination of Nanoparticle Fabrication and Exposure to Lung Cell Cultures in a Closed Setup as a Method To Simulate Accidental Nanoparticle Exposure of Humans, *Environ Sci Technol*, 43(7), 2634-2640 (2009)
9. Qu Guangbo, Bai Yuhong, Zhang Yi, Yan Bing, Jia Qing, Zhang Weidong, The effect of multiwalled carbon nanotube agglomeration on their accumulation in and damage to organs in mice., *Carbon* 47, 2060-2069, 2009
10. Wang X., Jia G., Wang H., Nie H., Yan L., Wang S., Deng X. Y., Diameter Effects on Cytotoxicity of Multi-Walled Carbon Nanotubes., *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 9, 3025-3033, 2009
11. J. K. Hsiao, T. I. Weng, M. F. Tai, Y. F. Chen, Y. H. Wang, C. Y. Yang, J. L. Wang, H. M. Liu, Cellular Behavior Change of Macrophage After Exposure to Nanoparticles, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 9, 1388–1393, 2009
12. Li J.G., Li Q.N., Xu J.Y., Cai X.Q., Liu R.L., LiY.J., Ma J.F., Li W.X., The Pulmonary Toxicity of Multi-Wall Carbon Nanotubes in Mice 30 and 60 Days After Inhalation Exposure., *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 9, 1384-1387, 2009
13. Deng Xiaoyong, Wu Fei, Liu Zhen, Luo Man, Li Ling, Ni Qingshun, Jiao Zheng, Wu Minghong, Liu Yuanfang, The splenic toxicity of water soluble multi-walled carbon nanotubes in mice., *Carbon* 47, 1421-1428, 2009
14. Barbara J. Panessa-Warren, Mathew M. Maye, John B. Warren, Kenya M. Crosson, Single walled carbon nanotube reactivity and cytotoxicity following extended aqueous exposure., *Environmental Pollution*, 157, 1140-1151, 2009.

15. P. Spohn, C. Hirsch, F. Hasler, A. Bruinink, H.F. Krug, P. Wick, C<sub>60</sub> fullerene: A powerful antioxidant or a damaging agent? The importance of an in-depth material characterization prior to toxicity assays, *Environmental Pollution*, 157, 1134-1139, 2009.
16. Ronald S. Slesinski, Duncan Turnbull, Chronic Inhalation Exposure of Rats for up to 104 Weeks to a Non-Carbon-Based Magnetite Photocopying Toner, *International Journal of Toxicology*, 27, 427-439, (2008)
17. A. Erdely, T. Hulderman, R. Salmen, A. Liston, P. C. Zeidler-Erdely, D. Schwegler-Berry, V. Castranova, S. Koyama, Y.-A. Kim, M. Endo, P. P. Simeonova, Cross-Talk between Lung and Systemic Circulation during Carbon Nanotube Respiratory Exposure. Potential Biomarkers., *Nano Letters*, 9(1), 36-43, 2009
18. A. R. Jalilian, A. Panahifar, M. Mahmoudi, M. Akhlaghi, A. Simchi, Preparation and biological evaluation of [<sup>67</sup>Ga]-labeled-superparamagnetic nanoparticles in normal rats, *Radiochemica Acta*, 97,(1), 51-56 (2009)
19. Yoshimitsu Sakamoto, Dai Nakae, Nobutaka Fukumori, Kuniaki Tayama, Norio Ohashi, Akio Ogata, Akihiko Maekawa , Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats., *The Journal of Toxicological Sciences*, 34,(1), 65-76, 2009
20. K. Takeda, K. Suzuki, A. Ishihara, M. Kubo-Irie, R. Fujimoto, M. Tabata, S. Oshio, Y. Nihei, T. Ihara, and M. Sugamata, Nanoparticles Transferred from Pregnant Mice to Their Offspring Can Damage the Genital and Cranial Nerve Systems, *Journal of Health Science*, 55 (1), 95-102 (2009)
21. Hye Won Kim, Eun-Kyung Ahn, Bo Keun Jee, Hyoung-Kyu Yoon, Kweon Haeng Lee, Young Lim, Nanoparticulate-induced toxicity and related mechanism in vitro and in vivo, *Journal of Nanoparticle Research*, 1,(1) , 55-65 (2009)
22. B. Wang, W. Feng, M. Zhu, Y. Wang, M. Wang, Y. Gu, H. Ouyang, H. Wang, M. Li, Y. Zhao, Z. Chai, H. Wang, Neurotoxicity of low-dose repeatedly intranasal instillation of nano- and submicron-sized ferric oxide particles in mice, *Journal of Nanoparticle Research*, 11, 41-53, (2009)
23. Weisheng Lin, Yi Xu, Chuan-Chin Huang, Yinfa Ma, Katie B. Shannon, Da-Ren Chen, Yue-Wern Huang, Toxicity of nano- and micro-sized ZnO particles in human lung epithelial cells, *Journal of Nanoparticle Research*, 11, 25–39, (2009)
24. Kyung O. Yu, Christin M. Grabinski, Amanda M. Schrand, Richard C. Murdock, Wei Wang, Baohua Gu, John J. Schlager, Saber M. Hussain, Toxicity of amorphous silica nanoparticles in mouse keratinocytes, *Journal of Nanoparticle Research*, 11, 15–24 (2009)
25. M. Chiaretti, G. Mazzanti, S. Bosco, S. Bellucci, A. Cucina, F. Le Foche, G. A. Carru, S. Mastrangelo, A. Di Sotto, R. Masciangelo, A. M. Chiaretti, C. Balasubramanian, G. De. Bellis, F. Micciulla, N. Porta, G. Deriu, A. Tiberia, Carbon nanotubes toxicology and effects on metabolism and immunological modification in vitro and in vivo., *J. Phys.: Condens. Matter*, 20, 474203, 1-10, 2008
26. Liu Aihong, Sun Kangning , Yang Jiafeng, Zhao Dongmei, Toxicological effects of multi-wall carbon nanotubes in rats., *J. Nanoparticle Res.*, 10, 1303-1307, 2008
27. D. M. Souza, A. L. Andrade, J. D. Fabris, P. Valério, A. M. Góes, M. F. Leite, R.Z. Domingues, Synthesis and in vitro evaluation of toxicity of silica-coated magnetite nanoparticles, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 354 (2008) 4894-4897
28. P. Lin, J.-W. Chen, L. W. Chang, J.-P. Wu, L. Redding, H. Chang, T.-K. Yeh, C. S. Yang, M.-H. Tsai, H.-J. Wang, Y.-C. Kuo, R. S. H. Yang, Computational and Ultrastructural Toxicology of a Nanoparticle, Quantum Dot 705, in Mice., *Environmental Science & Technology*, 42(16), 6264-6270, 2008
29. Ganeshchandra Sonavane, Keishiro Tomoda, Kimiko Makino, Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: Effect of particle size, *Colloids Surf B*, 66(2), 274-280 (2008)
30. Xiaoke Hu, Sean Cook, Peng Wang, Huey-min Hwang, In vitro evaluation of cytotoxicity of engineered metal oxide nanoparticles, *Science of the Total Environment* 407 (2009) 3070-3072

31. Janne K. Folkmann, Lotte Risom, Nicklas R. Jacobsen, Håkan Wallin, Steffen Loft, Peter Møller, Oxidatively Damaged DNA in Rats Exposed by Oral Gavage to C<sub>60</sub> Fullerenes and Single-Walled Carbon Nanotubes., *Environmental Health Perspectives*, 117(5), 2009.
32. Brian C. Schanen, Ajay S. Karakoti, Sudipta Seal, Donald R. Drake III, William L. Warren, and William T. Self, Exposure to Titanium Dioxide Nanomaterials Provokes Inflammation of an in Vitro Human Immune Construct, (Article) *American Chemical Society*, 3 (9), 2523-2532 (2009)
33. Isaac Stayton, Jeffrey Winiarz, Katie Shannon, Yinfu Ma, Study of uptake and loss of silica nanoparticles in living human lung epithelial cells at single cell level, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (2009) 394, 95–1608
34. Alexandra E. Porter, Mhairi Gass, James S. Bendall, Karin Muller, Angela Goode, Jeremy N. Skepper, Paul A. Midgley, Mark Welland, Uptake of Noncytotoxic Acid-Treated Single-Walled Carbon Nanotubes into the Cytoplasm of Human Macrophage Cells., *ACS Nano*, 3(6), 1485-1492, 2009
35. Damjana Drobne, Anita Jemec, Ziva Pipan Tkalec, In vivo screening to determine hazards of nanoparticles : Nanosized TiO<sub>2</sub>, *environmental Pollution*, 157, (2009) 1157-1164
36. Brian A. Koeneman, Yang Zhang, Kiril Hristovski, Paul Westerhoff, Yongsheng Chen, John C. Crittenden, David G. Capco, Experimental approach for an in vitro toxicity assay with non-aggregated quantum dots., *Toxicology in Vitro*, 23, 955–962, 2009
37. Dorota Napierska, Leen C. J. Thomassen, Virginie Rabolli, Dominique Lison, Laetitia Gonzalez, Micheline Kirsch-Volders, Johan A. Martens, Peter H. Hoet, Size-Dependent Cytotoxicity of Monodisperse Silica Nanoparticles in Human Endothelial Cells, *small* 2009, 5, (7), 846–853
38. Fen Wang, Feng Ga, Minbo Lan, Huihui Yuan, Yongping Huang, Jianwen Liu, Oxidative stress contributes to silica nanoparticle-induced cytotoxicity in human embryonic kidney cells, *Toxicology in Vitro* 23 (2009) 808–815
39. Geyu Liang, Yuepu Pu, Lihong Yin, Ran Liu, Bing Ye, Yaoyao Su, and Yanfen Li, Influence of Different Sizes of Titanium Dioxide Nanoparticles on Hepatic and Renal Functions in Rats with Correlation to Oxidative Stress, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 72, 740-745, (2009)
40. Matthieu Fisichella, Hinda Dabboue, Sanjib Bhattacharyya, Marie-Louise Saboungi, Jean-Paul Salvetat, Tobias Hevor, Martine Guerin, Mesoporous silica nanoparticles enhance MTT formazan exocytosis in HeLa cells and astrocytes, *Toxicology in Vitro* 23 (2009) 697–703
41. P. Joanna, G. Helge, E. Melanie, T. Michael, C. Marlene, B. Stefan, M. Thierry, B. Holger, S. Winfried, Z. Volker, B. Patrice, S. Reinhard, G. Dagmar, M. Doris, Cellular uptake of platinum nanoparticles in human colon carcinoma cells and their impact on cellular redox systems and DNA integrity., *Chem. Res. Toxicol.*, 22(4), 649-59 (2009)
42. Hikaru Nishimori, Masuo Kondoh, Katsuhiro Isoda, Shin-ichi Tsunoda Yasuo Tsutsumi, Kiyohito Yagi, Histological analysis of 70-nm silica particles-induced chronic toxicity in mice, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 72 (2009) 626–629
43. Hisae Aoshima, Yasukazu Saitoh, Shinobu Ito, Shuichi Yamana, Nobuhiko Miwa, Safety evaluation of highly purified fullerenes (HPFs): based on screening of eye and skin damage. *The Journal of Toxicological Sciences*, 34(5), 555-562, 2009.
44. Zhi Pan, Wilson Lee, Lenny Slutsky, Richard A. F. Clark, Nadine Pernodet, and Miriam H. Rafailovich, Adverse Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles on Human Dermal Fibroblasts and How to Protect Cells, *small* 2009, 5(4), 511–520
45. M. Mahmoudi, A. Simchi, A.S. Milani, P. Stroeve, Cell toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles, *Journal of Colloid and Interface Science*, 336 (2009) 510–518

46. Hikaru Nishimori, Masuo Kondoh, Katsuhiro Isoda, Shin-ichi Tsunoda, Yasuo Tsutsumi, Kiyohito Yagi, Silica nanoparticles as hepatotoxicants, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 72 (2009) 496–501
47. Shinya Kato, Hisae Aoshima, Yasukazu Saitoh, Nobuhiko Miwa, Biological Safety of LipoFullerene composed of Squalane and Fullerene-C60 upon Mutagenesis, Photocytotoxicity, and Permeability into the Human Skin Tissue., *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 104(6), 483-487, 2009.
48. M. Naota, A. Shimada, T. Morita, K. Inoue, H. Takano, Translocation Pathway of the Intratracheally Instilled C60 Fullerene from the Lung into the Blood Circulation in the Mouse: Possible Association of Diffusion and Caveolae-mediated Pinocytosis., *Toxicologic Pathology*, 37, 456-462, 2009.
49. J. H. Sung, J. H. Ji, J. D. Park, J. U. Yoon, D. S. Kim, K. S. Jeon, M. Y. Song, J. Jeong, B. S. Han, J. H. Han, Y. H. Chung, H. K. Chang, J. H. Lee, M. H. Cho, B. J. Kelman, I. J. Yu, Subchronic Inhalation Toxicity of Silver Nanoparticles., *Toxicological Sciences*, 108(2), 452-461, 2009.
50. M.-T. Zhu, W.-Y. Feng, Y. Wang, B. Wang, M. Wang, H. Ouyang, Y.-L. Zhao, Z.-F. Chai, Particokinetics and Extrapulmonary Translocation of Intratracheally Instilled Ferric Oxide Nanoparticles in Rats and the Potential Health Risk Assessment, *Toxicological Sciences*, 107(2), 342-351 (2009)
51. Jinyuan Chen, Xia Dong, Jing Zhao and Guping Tang, In vivo acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitoneal injection, *Journal of Applied Toxicology*, 2009, 29, 330–337
52. S. Arora, J. Jain, J.M. Rajwade, K.M. Paknikar, Interactions of silver nanoparticles with primary mouse fibroblasts and liver cells., *Toxicology and Applied Pharmacology*, 236(3), 310-318, 2009
53. P. V. AshaRani, Grace Low Kah Mun, Manoor Prakash Hande, Suresh Valiyaveetil, Cytotoxicity and Genotoxicity of Silver Nanoparticles in Human Cells., *ACS Nano*, 3(2), 279-290, 2009.
54. Haiyan Tong, John K. McGee, Rajiv K. Saxena, Urmila P. Kodavanti, Robert B. Devlin, M. Ian Gilmour, Influence of acid functionalization on the cardiopulmonary toxicity of carbon nanotubes and carbon black particles in mice., *Toxicology and Applied Pharmacology*, 239(3), 224-232, 2009
55. Vyom Sharma, Ritesh K. Shukla, Neha Saxena, Devendra Parmar, Mukul Das, Alok Dhawan, DNA damaging potential of zinc oxide nanoparticles in human epidermal cells, *Toxicology Letters*, 185 (2009) 211–218
56. A. R. Murray, E. Kisin, S. S. Leonard, S. H. Young, C. Kommineni, V. E. Kagan, V. Castranova, A. A. Shvedova, Oxidative stress and inflammatory response in dermal toxicity of single-walled carbon nanotubes. *Toxicology*, 257, 161-171, 2009.
57. Wirmitzer U., Herbold B., Voetz M., Ragot J, Studies on the in vitro genotoxicity of baytubes, agglomerates of engineered multi-walled carbon-nanotubes (MWCNT)., *Toxicology letters*, Vol. 186, No. 3, 160-165., 2009
58. Janez Valant, Damjana Drobne, Kristina Sepcic, Anita Jemec, Ksenija Kogej, Rok Kostanjsek, Hazardous potential of manufactured nanoparticles identified by in vivo assay., *Journal of Hazardous Materials*, 171, 160-165, 2009.
59. Pauluhn Jurgen, Pulmonary toxicity and fate of agglomerated 10 and 40 nm aluminum oxyhydroxides following 4-week inhalation exposure of rats: toxic effects are determined by agglomerated, not primary particle size, *Toxicol. Sci.*, 109(1), 152-67 (2009).
60. D.Saini, R. M. Buller, A. S. Biris, P. Biswas, Characterization of a Nose-Only Inhalation Exposure System for Ectromelia Virus Infection of Mice, *Particulate Sci. Technol.*, 27(2), 152-165 (2009)
61. Pauluhn Jurgen, Retrospective analysis of 4-week inhalation studies in rats with focus on fate and pulmonary toxicity of two nanosized aluminum oxyhydroxides (boehmite) and pigment-grade iron oxide (magnetite), *Toxicol.*, 259(3), 140-8 (2009).
62. Lisa Bregoli, Francesca Chiarini, Andrea Gambarelli, Gianluca Sighinolfi, Antonietta M. Gatti, Patrizia Santi, Alberto M. Martelli, Lucio Coccoa, Toxicity of antimony trioxide nanoparticles on human hematopoietic progenitor cells and comparison to cell lines, *Toxicology* 262 (2009) 121–129

63. Sarlo K., Blackburn K. L., Clark E. D., Grothaus J., Chaney J., Neu S., Flood J., Abbott D., Bohne C., Casey K., Fryer C., Kuhn M., Tissue distribution of 20 nm, 100 nm and 1000 nm fluorescent polystyrene latex nanospheres following acute systemic or acute and repeat airway exposure in the rat., *Toxicology*, 263(2-3), 117-26 (2009).
64. Hanna L. Karlsson, Johanna Gustafsson, Pontus Cronholm, Lennart Möller, Size-dependent toxicity of metal oxide particles—A comparison between nano- and micrometer size, *Toxicology Letters* 188 (2009) 112–118
65. Norihiro Kobayashi, Masato Naya, Shigehisa Endoh, Junko Maru, Kazuhiro Yamamoto, Junko Nakanishi, Comparative pulmonary toxicity study of nano-TiO<sub>2</sub> particles of different sizes and agglomerations in rats: Different short- and long-term post-instillation results, *Toxicology* 264 (2009) 110–118
66. Bardi Giuseppe; Tognini Paola; Ciofani Gianni; Raffa Vittoria; Costa Mario; Pizzorusso Tommaso, Pluronic-coated carbon nanotubes do not induce degeneration of cortical neurons in vivo and in vitro., *Nanomedicine : Nanotechnol., Biol. Medicine*, 5(1), 96-104 (2009).
67. Hui Yang, Chao Liu, Danfeng Yang, Huashan Zhang, Zhuge Xi, Comparative study of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by four typical nanomaterials: the role of particle size, shape and composition., *Journal of Applied Toxicology*, 29, 69–78, 2009.
68. Inoue Ken-ichiro; Takano Hirohisa; Yanagisawa Rie; Koike Eiko; Shimada Akinori, Size effects of latex nanomaterials on lung inflammation in mice., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 234(1), 68-76 (2009)
69. Tabet Lyes; Bussy Cyrill; Amara Nadia; Setyan Ari; Grodet Alain; Rossi Michel J; Pairon Jean-Claude; Boczkowski Jorge; Lanone Sophie, Adverse effects of industrial multiwalled carbon nanotubes on human pulmonary cells., *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 72(2), 60-73. 2009
70. C. Li, H. Liu, Y. Sun, H. Wang, F. Guo, S. Rao, J. Deng, Y. Zhang, Y. Miao, C. Guo, J. Meng, X. Chen, L. Li, D. Li, H. Xu, H. Wang, B. Li, C. Jiang, PAMAM Nanoparticles Promote Acute Lung Injury by Inducing Autophagic Cell Death through the Akt-TSC2-mTOR Signaling Pathway, *Journal of Molecular Cell Biology* (2009), 1, 37–45
71. Francesca Filon Larese, Flavia D'Agostin, Matteo Crosera, Gianpiero Adami, Nadia Renzi, Massimo Bovenzi, Giovanni Maina, Human skin penetration of silver nanoparticles through intact and damaged skin., *Toxicology*, 255, 33-37, 2009.
72. S. Bastian, W. Busch, D. Kuhnel, A. Springer, T. Meissner, R. Holke, S. Scholz, M. Iwe, W. Pompe, M. Geilinsky, A. Potthoff, V. Richter, C. Ikonomidou, K. Schirmer, Toxicity of Tungsten Carbide and Cobalt-Doped Tungsten Carbide nanoparticles in Mammalian Cells in Vitro, *Environ. Health Persp*, 117(4), 530-536, 2009.
73. Lin Chia-Hua; Chang Louis W; Chang Han; Yang Mo-Hsiung; Yang Chung-Shi; Lai Wan-Hau; Chang Wan-Hsuan; Lin Pinpin, The chemical fate of the Cd/Se/Te-based quantum dot 705 in the biological system: toxicity implications., *Nanotechnol.*, 20(21), 215101(2009).
74. Soo Jeong So, Ik Soon Jang, Chong Soo Han, Effect of Micro/Nano Silica Particle Feeding for Mice, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 8, 5367–5371, 2008
75. Tian Xia, Michael Kovoichich, Monty Liong, Lutz Mädler, Benjamin Gilbert, Haibin Shi, Joanne I. Yeh, Jeffrey I. Zink, Andre E. Nel, Comparison of the Mechanism of Toxicity of Zinc Oxide and Cerium Oxide Nanoparticles Based on Dissolution and Oxidative Stress Properties, *ACS Nano*, 2008, 2 (10), 2121–2134
76. Elgrabli D; Abella-Gallart S; Robidel F; Rogerieux F; Boczkowski J; Lacroix G., Induction of apoptosis and absence of inflammation in rat lung after intratracheal instillation of multiwalled carbon nanotubes., *Toxicology*, 253(1-3), 131-136, 2009.
77. J. Wang, Y. Liu, F. Jiao, F. Lao, W. Li, Y. Gu, Y. Li, C. Ge, G. Zhou, B. Li, Y. Zhao, Z. Chai, C. Chen, Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO<sub>2</sub> nanoparticles, *Toxicology* 254 (2008) 82–90



## 第3章 ナノマテリアルの安全対策に関する国際動向

本章では、ナノマテリアルの環境安全衛生（EHS）問題を中心に、各国・各国際機関の対応を報告する。3.1項では、主要国におけるナノマテリアル規制の動向を、3.2項では規制の根拠となる試験・研究戦略についての動向を報告する。3.3項では、国際機関におけるナノマテリアルの安全対策に関する対応状況を報告し、さらに3.4項ではナノマテリアルの安全対策に関する学会・シンポジウムにおける講演内容および議論について報告する。

### 3.1 主要国におけるナノマテリアルに関する規制の状況

#### 3.1.1 米国

米国においては、大統領府直轄の NSTC(米国科学技術協議会)の指揮下で、主として、NIOSH(国立労働安全衛生研究所)および US EPA(環境保護庁)が主導している。

EPAを含む米国政府機関自身がナノマテリアルに関連する既存の規制について評価した文書は公式発表されていないが、有害物質規正法（TSCA）については米環境保護庁（EPA）が2008年1月に発表した『TSCA ナノスケール物質のインベントリー・ステータス 一般的アプローチ』では、TSCAにおけるナノ物質の扱いを規定している。ここでは新たなナノ物質管理のための法律を制定することはもちろん、ナノ物質管理のために既存のTSCAを修正する考えはなく、既存のTSCAや連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法（FIFRA）で対応することを基本としていると考えられる。

EPAは2008年9月、ナノマテリアルを有害物質規制法（TSCA）による「新規」の化学物質に指定し、MWCNTの開発・製造・使用を申請する企業（英 Thomas Swan 社）に対して、それらの製造と使用について、TSCA第5条の制限賦課同意命令（Consent Order Imposing Restriction）を発令した。

同年10月、2008年10月31日の米国政府官報公告（Federal Register Notice）<sup>1</sup>において、「カーボンナノチューブ類は、他のカーボン形態とは異なる分子同一性を有しており、『既存』化学物質として商業利用が許可されている化学物質のTSCAリストに掲載されているグラファイトやその他のカーボン同素体とは全く異なる化学物質とみなす」との公式見解を表明した。これによりEPAはCNTメーカーに対して、CNTは従来のカーボン製品とは化学的に異なるためTSCAによる化学的に異なる新規物質とみなし、正式な届出を課した。この結果、カーボンナノチューブ・メーカーは自社製品をTSCAインベントリーリストと照合して、掲載されていない場合には、2009年4月に施行される措置に対応することとなった。さらに翌11月には、TSCA第5条(a)項により、ナノ粒子類に対して「重要新規使用規則（Significant New Use Rule：SNUR）」を適用し、ナノマテリアルに対する事前情報要求レベルを強化した。

<sup>1</sup> <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-TOX/2008/October/Day-31/t26026.pdf>

## 1) EPA

### (1) カーボンナノチューブに関する取り組み

2009年に入り、EPAはカーボンナノチューブ製造/輸入時の情報要求取り組み強化に乗り出した。

2009年2月に2009年3月1日以降はカーボンナノチューブ(CNT)の製造と輸入にかかわる事業者が届出を義務付ける新たな要求を課すことを予定していることが明らかとなった<sup>2</sup>。上記の通りEPAは2008年10月31日付官報でCNTを有害物質規制法(TSCA)に定める新規物質とすると通知している。今回、正式に製造前届出(PMN)の対象とされれば、CNTの製造と輸入にかかわる事業者は、製造・輸入開始の少なくとも90日前には、物質の化学的特性、別名又は商品名、副生成物、最初の1年間に製造又は輸入される推定最大量等などに関するデータを届け出ることが義務付けられることになる。

2009年6月には、有害物質規制法(TSCA)で製造前届出(PMN)が求められる重要新規利用規則(SNUR)の対象物質として23物質を追加することを官報で公表し<sup>3</sup>、ナノマテリアルの製造前届出を義務化することを打ち出した。23物質にはカーボンブラック、単層カーボンナノチューブ、多層カーボンナノチューブが含まれている。

その後、2009年7月に、ナノマテリアルを商業目的で製造・輸入する全ての事業者に対して事前にEPAと協議することを強く勧めるが、今回の決定はナノマテリアル一般を対象とするものではなく、特定のCNTを対象とするものであることを表明した<sup>4</sup>。

8月21日に至って、EPAは同日に発行された官報を通じ、重要新規利用規則(SNUR)の指定化学物質リストから単層カーボンナノチューブと多層カーボンナノチューブを撤回することを発表した<sup>5</sup>。SNURは、有害物質規制法(TSCA)の5条a項2号に基づき今年6月に公布された。通常は、新たな指定対象物質の公布の後、30日間の意見募集期間を設け、その間に特に反論がなければ発行・適用される。今回は、この期間中に反対意見が提出され、規則策定手続きに則りSNURの指定対象物質リストから除外した。背景として、「規則が煩雑で、不明瞭で、どの単層/多層カーボンナノチューブに適用されるのか特定していないという懸念」や「ナノチューブの具体的な特定は、製造前届出(PMN)の元々の提出者によって企業秘密情報(CBI)であると主張されているので、EPAはそれらを公開することを禁じられており、したがって一般的名称を使用しなくてはならなかった」ことがあげられている<sup>6</sup>。

<sup>2</sup> <http://www.azonano.com/news.asp?newsID=12280>

<sup>3</sup> <http://edocket.access.gpo.gov/2009/E9-14780.htm>

<sup>4</sup>

<http://www.nanolawreport.com/2009/07/articles/carbon-nanotubes/epa-issues-clarification-regarding-carbon-nanotube-snurs/>

<sup>5</sup> <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-TOX/2009/August/Day-21/t20150.htm>

<sup>6</sup> <http://www.safenano.org/SingleNews.aspx?NewsId=813>



しかし、2009年11月には、単層・多層のカーボンナノチューブ（CNT）を管理するため、6月24日公布済みの案に修正を施し、意見募集を開始した<sup>7</sup>。今回は、企業秘密の確保などにかかわる工業、商業および消費活動に関する項目が新たに追加され、水中への放出に関して届出義務化の根拠とされる項目が一部変更されている。

これを受けて、2010年2月3日、有害物質規制法（TSCA）第5条(a)(2)の下に、多層カーボンナノチューブ（MWCNT）にする重要新規利用規則（SNUR）提案を発表した。提案された規則は、この規則により重要新規利用として指定される行為のためにMWCNTを製造、輸入、または加工しようと意図する人に対して、その行為に着手する少なくとも90日前にEPAに届け出ることを求めている。この提案規則は多層カーボンナノチューブだけに適用され、この提案に対するコメントの締め切りは2010年3月5日に設定された。提案された規則は以下のような過程を経て採択された。

- ・製造前届出（PMN）は、この物質（MWCNT）が高分子化合物の添加物／充填材及び工業用触媒の担体として使用されると述べる。
- ・吸入する可能性があり溶解性しにくい類似した微粒子及び他のカーボンナノチューブ（CNTs）のテストデータに基づき、EPAは、この物質への暴露による肺への影響、免疫毒性、及び変異原性への懸念があることを特定した。
- ・この製造前届出で記述される用途については、労働者の吸入と皮膚暴露は適切な個人防護装置を使用することにより最小となる。
- ・したがって、EPAは、この物質の提案される製造、加工、または使用が不合理なリスクを呈するかもしれないという決定はしなかった。
- ・しかし、EPAは、皮膚暴露の可能性のある場合には手袋と防護服の使用なしにこの物質を使用すること；呼吸暴露の可能性のある場合には国立労働安全衛生研究所（NIOSH）承認のN-100カートリッジ付きフルフェイス呼吸器なしにこの物質を使用すること；または製造前届出（PMN）で述べられている用途以外で使用することは重大な健康影響を引き起こすかも知れないと結論づけた。

## (2) ナノスケール物質スチュワードシップ・プログラム（NMSP）

2008年1月28日に立ち上げた、ナノスケール物質スチュワードシップ・プログラム（Nanoscale Materials Stewardship Program: NMSP）はナノスケール物質のリスク管理のための情報を2008年7月28日までに提出することを求めるものであった。本プログラムの対象となるナノ関連企業の数は180社程度存在すると言われていたが、EPAウェブサイトに発表された応募数は提出期限を過ぎた2008年12月8日現在で、基本プログラム/詳細プログラムでそれぞれ29社/4社だけと予想より大幅に少なかった。ナノマテリアル製造者の“企業秘密”の主張を崩せなかったことが要因である。2009年8月に中間報告書の

<sup>7</sup> <http://edocket.access.gpo.gov/2009/pdf/E9-26818.pdf>

検討状況を含む委員会報告が公表された<sup>8</sup>。NMSPの最終報告書は2010年の早い時期に公表されることが喧伝されたが、本調査実施期間中には確認できなかった。

### (3) 義務的データ収集規則

2009年8月4日、有害物質規制法（TSCA）の省庁間試験委員会（ITC）は連邦官報を出し、EPAは既存のナノ物質の諸データを義務的に収集することを告知した。しかし、具体的な実施についての報道はまだない。

TSCA第8条(a)はEPAが下記に関するデータの義務的提出を求める権限を与えている。

- ・報告が求められる化学物質又は混合物ごとの一般名または商品名、化学的同定、構造分子
- ・物質又は混合物毎の用途カテゴリー又は提案する用途カテゴリー
- ・物質又は混合物毎の製造又は加工される総量、製造又は加工される合理的な推定総量、用途カテゴリー毎の製造又は加工される量、及び用途カテゴリー毎又は提案される用途カテゴリー毎の製造又は加工される合理的な推定量
- ・そのような物質又は混合物の製造、加工、使用、廃棄により生じる副生物に関する記述
- ・そのような物質又は混合物の環境及び健康への影響に関する全ての既存データ
- ・職場においてそのような物質又は混合物へ暴露した個人の数、及び暴露するであろう合理的な推定人数、及びそのような暴露期間
- ・廃棄の仕方又は方法、及びそのような物質又は混合物に関するその後の報告書の中でそのような仕方又は方法の変更

省庁間試験委員会（ITC）では以下にあげるナノマテリアルに関心を示している。

- ・フラーレン、二酸化チタン・ナノワイヤー、二酸化チタンナノ粒子、ナノ酸化亜鉛、ナノ銀、シリカ、水晶、酸化セリウム、酸化インジウム、すず、 dendroliamer、単層カーボンナノチューブ、多層カーボンナノチューブ、カーボンナノファイバー、セレン及びカドミウム・クオンタムドット、ナノセラミック粒子、及びナノクレイ等。

## 2) NIOSH

米国労働衛生研究所（NIOSH）は、2009年2月に、暫定的なスクリーニングと有害性調査のための指針を公表した<sup>9</sup>。本指針は、企業や政府が、工業ナノ材料への曝露の可能性のある労働者の健康と安全を確保するための方策を検討する基準となるものである。企業に対して、作業現場でのナノ材料への曝露を管理するため慎重に対策をたてること、有害性調査を実施すること、有効性が確認されている既存の医学調査を継続することなどが勧められている。本指針は、ナノ材料に的を絞ったスクリーニングの必要性についても検

<sup>8</sup> <http://epa.gov/oppt/nano/nmsp-interim-report-final.pdf>

<sup>9</sup> <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-116/>

討し、科学的データが十分に収集されるまでは、既存の化学物質に用いられているスクリーニングの援用を勧めている。

さらに、3月には工業ナノ材料の健康安全対策に関するガイドライン「Approaches to safe nanotechnology」の増補版を公表した<sup>10</sup>。ガイドラインは、NIOSHの最新の研究成果を取り入れた、作業現場でのナノ材料の安全管理に対する暫定的な勧告となっているため、今後も随時改定される。

4月にはEPAのカーボンナノチューブ製造前届出義務化との協同でカーボンナノチューブ(CNT)類に関する科学的なデータを評価し、適切な通知をするための準備に乗り出した<sup>11</sup>。そのため、NIOSHはi)単層・多層のCNTを含むCNT類についての公表・非公表の報告書やin vitro・in vivo毒性研究の成果、ii)CNTへの暴露による従業員の健康影響に関する情報、iii)CNTを扱う作業現場、製品に関する情報、iv)暴露への対応策・シナリオの内容に関して、v)作業現場の暴露データ、vi)CNT暴露時の作業現場での管理対策(機械的な管理、労働慣行、個人向け保護具)に関する情報の提出を呼びかけた。

### 3.1.2 欧州連合 (EU)

REACHは、欧州連合が2007年6月1日に施行した「化学物質類の登録・評価・許可・制限に関する規則」で、そのEHSに対する基本理念は次の通りである。

- ・安全を証明するデータのない化学物質は、販売を許可しない (No data, no market)
- ・安全性の挙証責任は、製造業者に課せられる
- ・予防原則：新しい製品や技術による有害影響が十分に解明されていない場合に、対症療法ではなく、予防的にヒトの健康保護と環境保全を先取りする理念で、漫然と座視するのではなく、「予防的行動」を取るという積極的な選択基準
- ・代替原則：より安全な代替物質や代替方法を用いる
- ・情報公開：決定の過程や化学物質のデータを一般に公開する

REACHでは、製造業者と物質の輸入業者に対し、自身の化学物質の特性および安全な取り扱い方法に関する情報を収集すること、ならびに、欧州化学物質庁(ECHA、フィンランド ヘルシンキ)への情報の登録を義務付けている。REACHは全ての化学物質に適用されている。“No data, no market”の確固たる理念を堅持しているが、規制発動対象の化学物質の閾値数量が年間1トンであるため、殆どのナノマテリアル取引は、この制限を大きく下回っている。

<sup>10</sup> <http://www.cdc.gov/niosh/updates/upd-03-31-09.htm>

<sup>11</sup> <http://edocket.access.gpo.gov/2009/pdf/E9-7941.pdf>

## 1) 欧州委員会

2008年6月発表の「欧州共同体委員会におけるナノマテリアルの規制状況についての報告書」では、「ヒト健康、労働安全及び環境に及ぼす影響に関する法律は、化学物質、労働者保護、製品及び環境保護に分類される。全体として、ナノ物質に関する大部分のリスクは現行の化学物質規則 REACH によりカバーでき、現行制度により対応可能であると結論付けることができる。しかし、法律で定められている閾値を修正するなど、新たに収集される情報に基づき法律を修正する必要があるかもしれない」としている。

2009年10月に、欧州委員会（EC）が、ナノ材料に関連するEHS政策や規制の見直しを検討していることが明らかにされた<sup>12</sup>。これは今年4月28日に欧州議会から出されたナノ材料の管理の強化を求める要請に応えるものである。ECは、今後2年以内にナノテクノロジー製品へのナノ材料の応用の安全性を確保するために関連の全ての法律の見直しを行うとしている。しかし欧州連合（EU）内部においてもナノテクノロジーの管理のあり方について意見の相違は著しく、正式な決定となるには時間を要すると予想される。

## 2) 欧州議会

2009年2月に欧州議会に設置されている「新興および新たに特定された健康リスクに関する科学委員会（SCENIHR）」は、ナノ材料のリスク評価に関する新たな意見書Risk Assessment of Products of Nanotechnologies を発表した<sup>13</sup>。SCENIHRは、現在行われているリスク評価は不備が多く、さらなる取り組みが必須であると指摘したうえで、当面は材料ごとにリスク評価すべきであるとの従来の見解を改めて強調した。

3月には欧州委員会が作成した提言をもとに、ナノテクノロジーとナノ材料の応用が活発な食品分野に対する管理の強化を検討していたが、3月24日の会合で、新たな規制を承認した<sup>14</sup>。これによってナノテクノロジー食品はリスク評価とラベル表示が求められるようになる。また欧州議会は化粧品に対する新たな規制を含む修正案も承認している<sup>15</sup>。それによれば、ナノ材料が含まれるすべての商品は、安全性評価を行わなければならない。併せて化粧品の包装に成分リストを表示するよう働きかけている。なお欧州委員会では、2006年時点でナノ粒子が含まれた化粧品はおよそ5%を占めると推定している。

---

<sup>12</sup> <http://www.euractiv.com/en/science/eu-review-nanomaterials-policies/article-186285>

<sup>13</sup> [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihhr/docs/scenihhr\\_o\\_023.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_023.pdf)

[http://www.europarl.europa.eu/news/expert/infopress\\_page/067-52498-082-03-13-911-2009-0324IPR52497-23-03-2009-2009-false/default\\_en.htm](http://www.europarl.europa.eu/news/expert/infopress_page/067-52498-082-03-13-911-2009-0324IPR52497-23-03-2009-2009-false/default_en.htm)

[http://www.europarl.europa.eu/news/expert/infopress\\_page/066-52333-082-03-13-911-2009-0323IPR52331-23-03-2009-2009-true/default\\_en.htm](http://www.europarl.europa.eu/news/expert/infopress_page/066-52333-082-03-13-911-2009-0323IPR52331-23-03-2009-2009-true/default_en.htm)

ナノマテリアル規制強化の動きとして、2009年4月に欧州議会は、欧州委員会のナノ材料への対応に変更を迫る報告を支持すると表明した<sup>16</sup>。欧州議会は、すべてのナノ材料は新規化学物質とみなされるべきで、既存の登録制度はナノテクノロジーのリスクに十分に対応しているとはいえないと指摘している。5月には、欧州における化学物質の登録・評価・認可及び制限に関する規則であるREACHの実施のための共同プロジェクトREACH-EN-FORCE-1が始まった。同プロジェクトはREACHの核となる原則の「no data, no market」の遵守を進めるため、加盟各国の監督者が予備登録や登録を確認し、適切な安全性データシートを作成しているかも調査する。年末までに調査を終え、2010年の初め頃に分析結果を報告書として公表する予定である。欧州化学物質庁(ECHA)と欧州委員会は、5月末に本プロジェクトの開始に合わせてフィンランドのヘルシンキで会議を開催した。この会議においてECHAの担当官がナノ材料のREACHへの登録方法の再検討が必要であると発言した。

欧州議会は、11月20日にEU域内で販売される化粧品に含まれるナノ粒子の表示の義務化を含む法案を承認した<sup>17</sup>。今回承認された化粧品指令は、化粧品の流通と安全を図るために既存の55の指令の一つにまとめたもので、主要な内容の一つに100ナノメートルより小さな成分が含まれるときには「nano」と表記することが企業に求められるという条項がある。しかしドイツは、法案の承認に対しては同意するものの、そのような表記が消費者に警告のように受け取られる可能性があるとの見解を示した<sup>18</sup>。ドイツは、化粧品の場合、既にEUによって厳しい安全性テストが求められており、また消費者にとって重要なナノスケール材料の情報は、粒子のサイズではなく、粒子のサイズによって起こる物性の変化であるとの立場をとっている。新しい規制はEUに加盟する27ヶ国に適用される。

また食品関連の規制としては、欧州食品安全機関(EFSA)が、食品の関連製品中に用いられる可能性のある高機能材料に関する新しいガイドランを公表した<sup>19</sup>。本ガイドラインの対象である食品と接触する高機能材料とは、包装済み食品の品質保持のために用いられる「アクティブな」材料と、包装された食品の保存状態のモニターに用いられる「インテリジェントな」材料がある。EFSAの科学委員会が2009年2月に公表したナノサイズの材料を食品と接触する製品中で用いることに関する見解も反映されている。本ガイドラインによると、ナノ粒子状の物質は、一定の条件の下で自動的に安全性評価の対象からは

---

<sup>16</sup> [http://echa.europa.eu/doc/press/pr\\_09\\_05\\_enforcement\\_project\\_forum%2020090430.pdf](http://echa.europa.eu/doc/press/pr_09_05_enforcement_project_forum%2020090430.pdf)

<sup>17</sup> <http://register.consilium.europa.eu/pdf/en/09/st03/st03623.en09.pdf>

<http://www.euractiv.com/en/enterprise-jobs/germany-opposed-nano-label-cosmetics/article-187583>

[http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Guidance\\_of\\_Panel/cef\\_ej1208\\_efsa\\_guidelines\\_active\\_intelligent\\_packaging\\_en.0.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Guidance_of_Panel/cef_ej1208_efsa_guidelines_active_intelligent_packaging_en.0.pdf?ssbinary=true)

ずされる物質には含まれず、基本的にケースバイケースで判断されることになる。また、ナノ粒子が含まれる場合の安全性評価のためのデータの提出は、上記の科学委員会の見解に記載されている方法に従うこととなる。

### 3.1.3 カナダ

国民の健康と環境を守るという点で、世界で最も積極的な施策を打ち出している。2009年2月、カナダ政府は、1kg以上のナノマテリアルを製造もしくは輸入した企業と機関に対し、関係政府機関（保健省および環境省）に、関連する全ての化学/物理データ（毒性学データを含む）の提出を義務付ける、という世界初の強制的な安全報告制度を導入した。カナダは現在、ナノマテリアルの特異性(specificity)と注意事項についての報告を義務付けている唯一の国である<sup>20</sup>。

エンバイロンメンタル・カナダ（カナダ環境省）の報道担当官によれば、“これは一回限りの要求であり、規制の枠組みの開発に向けて利用される情報を収集するものである。2008年中にあるナノ物質を1kg以上、製造又は輸入した会社と研究所が対象となる。今回の要求は、継続的に情報を提出することを求めるという規制又は規則ではない”と述べている。

### 3.1.4 オーストラリア

2006年2月16日、国家工業化学物質届出評価機構(NICNAS)はナノ物質に関する情報要求(CALL FOR INFORMATION: NANOMATERIALS)を発表した。同情報要求によれば、これは自主的な情報収集システムであり、その目的は“どのようなナノ物質が市場で入手可能であるかを理解するのを助け、ナノ物質を評価するための規制の仕組みの適切性を確保するための取り組みに注力することを助けることである”としている。

2009年11月にパブリックコメント用に発表されたナノ物質の規制改革のための公開討議資料によれば、この自主的な要求は限定された情報しか引き出すことが出来なかったとされている。

そしてこの規制改革提案では短・中期間用としてふたつの選択肢、すなわち自主的な届出（一回限り）と義務的な届出（一回限り）及び義務的届出と評価プログラムの実行可能性の検証を提示してコメントを求めている。

2009年11月、オーストラリアの国家工業化学物質届出評価機構(NICNAS)は、ナノ物質の規制に対する新たなアプローチを導入するために、既存の化学物質の枠組みを見直した改革案を提示し、2009年11月から2010年2月までの3ヶ月間、パブリックコメントにかけた。NICNASによれば、この提案は、見直しのポイントとして討議資料に添付された報告書(モナシュレポート)が指摘する6つの特定された領域に目を向けていると解説している。

- ・ “新規”または“既存”:

ナノ形状の化学物質は、“新規化学物質”(したがって通常の形状の化学物質とは異なる)とみ

---

<sup>20</sup> <http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>

なされるのか、または”既存化学物質”(したがって通常の形状の化学物質と同じ)とみなされるのか？

・重量または容量：

重量または容量の閾値がナノ物質にとって適切か？

・ナノ物質の知識の存在または影響の存在：

ナノ物質の存在やナノ物質によって引き起こされるリスクを知っていることがトリガーとなる規制は、ヒト健康と環境に及ぼすナノ物質の影響が不確実なので、効果的ではないかもしれない。

・リスク評価手順または従来への依存：

ナノ物質は独自の物理的及び科学的特性を持ち得るので、従来化学物質のために設計されたリスク評価手順や分析技術はナノ物質の正確なリスク評価のためには適切ではないかもしれない。

・研究開発における免除：

研究開発段階における従来化学物質の評価が重量閾値に基づき免除されているものがあるが、ナノ物質におけるこれらの閾値を見直す必要があるのではないか？

・国際的な文書への依存：

国際的文書に依存する場合、それがナノ物質によって引き起こされる健康と環境に対応していないなら、潜在的なギャップとなり得る。

オーストラリア労働組合協議会(ACTU)は、ナノ粒子による健康への影響に懸念する概要報告書を公表した<sup>21</sup>。ACTU は、ナノ粒子の吸入あるいは、皮膚を通じた吸収の可能性など、健康への影響を示唆する研究結果が出ていると指摘した。そのため、ナノスケールの化学物質は新規化学物質として分類され、取り扱いに関する新たな基準を開発しなければならないと主張している。

これには下記内容の勧告が含まれている。

- ・政府機関はナノテクノロジーの取り扱いのための新たな基準を開発すべきである。
- ・ナノ物質を含む製品を製造、輸入、供給する全ての会社と組織の連邦登録が確立されるべきこと。
- ・ナノ物質のためのハザード特定、評価、管理メカニズムの開発と改善。
- ・ナノ物質を含む全ての製品は表示されるべきとする義務的要求。
- ・この規制の枠組みの実施を監視するために第三者機関が設立されるべきこと。

---

21

[http://www.actu.asn.au/Images/Dynamic/attachments/6494/actu\\_factsheet\\_ohs\\_nanotech\\_090409.pdf](http://www.actu.asn.au/Images/Dynamic/attachments/6494/actu_factsheet_ohs_nanotech_090409.pdf)

### 3.1.5 英国

英国学士院 (RS) および環境・食品・地域省 (DEFRA) の指揮下で、英国環境庁 (EA) と英国労働医学研究所 (IOM) が担当している<sup>22</sup>。英国王立協会(Royal Society)や科学アカデミーなどの研究諮問機関は、科学的に信頼できる規制を行うための、より積極的な環境衛生・安全 (EHS) の研究努力を推奨しており<sup>23</sup>、また王立協会のレポートは産業に対するより厳しい管理または規制を提言する方向に向かっている。両組織は、ナノマテリアル研究開発の監視機構として機能している。

英国政府は、王立環境汚染委員会 (RCEP) が 2008 年 11 月 12 日に発表した「Novel Materials in the Environment: The Case of Nanotechnology」<sup>24</sup>に対する回答を発表した<sup>25</sup>。RCEP は上記報告書で、ナノテクノロジーの不確かさに取り組むための提言を行っている。今回、英国政府はこれに答えて、環境や健康への影響を抑えてナノテクノロジーの研究開発を進めることを第一に考えて行動すること、これまでの取り組みにおいて培ってきた多様な利害関係者間の協力関係をより強固なものとする、適切な科学的事実に基づいて研究開発に関する決定を行うこと、国際連携やパブリックエンゲージメントの促進などを約束した。英国政府は、この方針に沿ったナノテクノロジー戦略を策定するために、利害関係者からの情報収集を計画している

2009 年 1 月に、英国環境・食糧・農村省 (Defra) の有害物質に関する諮問委員会は、銀ナノ粒子の環境・健康影響やリスク低減策の必要性に関して検討した結果をまとめ公表した<sup>26</sup>。銀ナノ粒子の有害性や曝露の関連情報は着実に増加しているが、環境影響については研究の困難さから十分なデータがあるとはいえないと結論している。銀ナノ粒子を含有している製品についての実態を把握するため情報の収集を実施するなど、早急に銀ナノ粒子の環境影響に関する情報の不足を埋めるための研究を進めるよう勧告した。

2009 年 2 月に、英国上院科学技術委員会はナノテクノロジーと食品に関する小委員会を発足し、ナノテクノロジーを用いた食品の開発と安全な使用に関する調査を開始した<sup>27</sup>。同調査は、食品、添加剤、サプリメント、包装容器、食品製造工程、飼料、殺虫剤、肥料などに重点をおく予定であり、これらに関する情報の提供を 3 月 13 日まで受け付ける。

---

<sup>22</sup> <http://www.rsc.org/chemistryworld/News/2009/February/25020901.asp>

<sup>23</sup> [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=11752](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11752)

<sup>24</sup> <http://www.rcep.org.uk/reports/27-novel%20materials/27-novelmaterials.htm>

<sup>25</sup> <http://www.official-documents.gov.uk/document/cm76/7620/7620.asp>

<sup>26</sup>

<http://www.defra.gov.uk/environment/quality/chemicals/achs/documents/achs-report-nanosilver.pdf>

<sup>27</sup> [http://www.parliament.uk/parliamentary\\_committees/lords\\_s\\_t\\_select/nanotechfood.cfm](http://www.parliament.uk/parliamentary_committees/lords_s_t_select/nanotechfood.cfm)



2009年4月、英国王立協会は、下院科学技術特別委員会からのナノテクノロジーや食品に関する現状報告の要請に応じて説明資料を提出した<sup>28</sup>。王立協会は、食品分野におけるナノテクノロジーやナノ材料の使用に対する調査を求める科学技術特別委員会の見解に同意を示した。

2009年5月には英国議会上院で食品とナノテクノロジーに関する特別委員会による公聴会が開催された。公聴会では、食品中のナノ粒子の健康影響を中心に最新の研究動向について専門家の報告と、同年4月にSafeNanoプロジェクトが発表した報告書で明らかにされたナノ材料の経口摂取による影響の研究不足などの問題や、研究資金の効率的な利用の推進などについて議論が行われた。

### 3.1.6 その他の国

#### 1) フランス

2009年1月にフランス政府は、ナノサイズの粒子状の物質に関する特別規定を含む環境法の改定の概要を明らかにした<sup>29</sup>。新法案はナノサイズの粒子状物質の曝露による健康・環境リスクの予防に焦点を当てている。さらに製造・輸入業者に種類・量・使用方法に関する情報を関係当局に定期報告し、市民にも公開するよう要求している。

ナノ粒子状物質への暴露から健康と環境へのリスクを守ることを目的とする新たな提案は、ナノ粒子物質を製造、輸入、又は市場に出そうとするものは定期的に、これらの物質の名称(identity)、量及び用途を当局に報告すべきことを提案している。さらに、物質の名称と用途に関する情報は、国家防衛を潜在的に損なわない限り、公開で入手可能とすべきであると言明している。

提案された法案はまた、ナノ粒子物質を製造、輸入、又は市場に出そうとするものは当局の要求によりこれら物質の危険性、及びそれらの危険性を及ぼす可能性のある潜在的な曝露に関する入手可能な全ての情報を提供すべきことを求めている。

2009年3月には、フランス政府が他のEU加盟国に先立って、ナノテクノロジーの規制の準備を進めていることが明らかとなった<sup>30</sup>。同案が採択されれば、フランスはEU諸国のなかで初めてナノ粒子物質の製造・輸入・流通に対し規制を定める国となる。法案は2007年に発足した大規模環境プロジェクトである環境懇談会(Le Grenelle Environment)から出され、グルネル1とグルネル2からなっている<sup>31</sup>。グルネル1は基本的合意事項に関するもので、グルネル2は、詳細に関するものとなっている。現在、議会で審議中のグルネル1の37項は、政府に、法案採択後2年以内には、ナノ粒子物質、あるいはナノ粒子の含まれた有機体やナノテクノロジー製品の製造・輸入・流通について、

<sup>28</sup> <http://royalsociety.org/displaypagedoc.asp?id=33415>

<sup>29</sup> <http://www.safenano.org/SingleNews.aspx?NewsId=590>

<sup>30</sup> <http://www.safenano.org/SingleNews.aspx?NewsID=640>

<sup>31</sup> <http://www.legrenelle-environnement.fr/>

市民や消費者に情報を提供するとともに、行政当局への量・用途などの報告を義務付けるように規定している。

## 2) オランダ

2009年4月にオランダ経済省は、ナノテクノロジーに関する社会との対話のための国家委員会が公式に発足したと発表した<sup>32</sup>。同委員会は9人で構成され、2010年12月末まで、適切な利害関係者との議論を通じて国民が関心を寄せる事項を検討し、これに則って、ナノテクノロジーの研究開発と応用の倫理、社会的影響についての議論を促進していくとしている。

また、2009年8月には、オランダの社会、環境、経済の各担当大臣は2009年3月の社会経済評議会(SER)の勧告を受け、その対応についてオランダ議会に議案を提出した<sup>33</sup>。オランダ議会は検討を行った結果、企業による消費者への告知の義務付け、作業現場での暴露許容量の判断のためのナノ基準値の設定、リスク研究推進の3提案を採択した。

## 3) ニュージーランド

2009年7月に、ニュージーランド研究・科学技術省(MoRST)が公表した報告書「Nanotechnology – Here and Now」に、ナノテクノロジーの抱える数々の課題に対処するために政府が取るべき対応がまとめられた<sup>34</sup>。製品表示の導入や製品インベントリの整備などが主要な対応策として挙げられている。報告書は、昨年ウェリントンで開催されたワークショップで参加者から出された意見を基に作成されたものである。報告書を取りまとめたカンタベリー大学のSimon Brown氏によれば、多くの参加者がニュージーランド政府はナノテクノロジーが提起する課題にきちんと対処していないと考えていた。

## 4) ノルウェー

2009年7月に、ノルウェー技術委員会は、ノルウェー市場ではナノ物質の監視が欠如しているとして、ノルウェー汚染管理局(SFT)がノルウェーの事業者に化学製品中のナノ物質の使用を報告するよう求める制度を設立したと発表した<sup>35</sup>。

この制度では、化学製品中のナノ物質についての情報は、ノルウェー汚染管理局(SFT)によって管理されるノルウェー製品登録への申告に別項目として統合されることになり、REACHを補足するものに

<sup>32</sup>

<http://www.nanoforum.org/nf06~modul~showmore~folder~99999~scc~news~scid~3857~.html?action=longview&>

<sup>33</sup>

<http://www.nanoforum.org/nf06~modul~showmore~folder~99999~scc~news~scid~3968~.html?action=longview&>

<sup>34</sup> <http://www.morst.govt.nz/upload/Nanotechnology%20here%20and%20now.pdf>

<sup>35</sup> [http://www.sft.no/seksjonsartikkel\\_41814.aspx](http://www.sft.no/seksjonsartikkel_41814.aspx)

なるとしている。

しかしこの制度は、完全には義務的なものでなく、製品に重大なリスクが特定された場合にのみ申告する法的な責任が生じるとしている。

同委員会は実現可能な限り早く義務的な制度にすることを主張しており、産業が"この取り組みを早急に取り入れるよう強く促している。

## 5) 台湾

台湾經濟部工業局は「ナノ製品認証システム(nanoMark)」の促進をはじめた<sup>36</sup>。認証製品は、台湾政府が認証した研究施設で安全性と品質の選定テストに合格しなければならない。これに加えて、全ての要素がバリュー・チェーンに沿ってトレースできるものであることが義務付けられている。2009年1月時点で、nanoMarkの認証を受けるため、19の企業が14区分、233製品を申請した。この認証システムは、工業技術研究院(ITRI、台湾 新竹)が監督している。

## 6) カリフォルニア州 (米国)

2009年1月に、米国カリフォルニア州有害物質管理部(DTSC)が、州内のカーボンナノチューブ(CNT)の製造者・輸入者の一部に対して、CNTの分析手法、環境中運命や挙動、その他の環境健康安全(EHS)に関する情報を要求したことが明らかとなった<sup>37</sup>。DTSCは、カリフォルニア州健康安全行動規範699の57018-57020項に従って通知したと説明した。今回要求されている情報には、CNT製品使用量、使用方法、主要な顧客といった販売ルートに関するものや、環境や作業現場でのモニタリングのための試料抽出方法、検知、測定手法、QA/QCプロトコルの提供などが含まれている。

またDTSCは、今年1月のカーボンナノチューブの登録義務化に続いて、新たにナノサイズの銀、ゼロ価鉄、セリウムの3物質の情報を要求することを検討しており<sup>38</sup>、これらの3物質が化学物質登録プログラム(Chemical Information Call-in)の対象ナノ材料一覧に追加された。

---

<sup>36</sup> <http://proj3.moeaidb.gov.tw/nanomark/Eng/>

<sup>37</sup>

<http://www.nanolawreport.com/2009/01/articles/california-formally-requests-carbon-nanotube-information-from-manufacturers/>

<sup>38</sup> <http://www.dtsc.ca.gov/TechnologyDevelopment/Nanotechnology/index.cfm>

#### 7) ウィスコンシン州 (米国)

2009年12月に米ウィスコンシン州議会議員3名が、同州内でのナノ物質の製造、使用、廃棄を監視するためにナノ物質の登録と管理のための立法の可能性を検討するよう州議会に求める覚書を提出した。

#### 8) ニューサウスウェールズ州 (オーストラリア)

オーストラリアのニューサウスウェールズ(NSW)州政府は、オーストラリア連邦政府がナノ物質を使用し、製造し、輸送し、または処分する会社のための義務的報告制度を開発する場合には、連邦機関と協力するが、連邦政府がそのような制度を作らない場合、NSWは州独自の暫定的報告制度の開発の調査に着手することを州議会に提案した。

## 3.2 主要国におけるナノマテリアルの安全性等に関する試験・研究戦略

### 3.2.1 米国

#### 1) EPA

EPAは、STAR プログラムの一環として、英国の環境ナノサイエンスイニシアチブ (UK ENI) と共同で、工業ナノ材料の環境挙動・生物学的利用・環境影響に関する研究プログラムを開始した<sup>39</sup>。

また、2009年5月に公表した2010年度予算計画では、ナノ材料の管理に関連して、目標3：Land Preservation and Restoration で、ナノ材料の環境中での挙動に関する研究の実施、目標4：Healthy Communities and Ecosystems で、有害化学物質管理法 (TSCA) の新規物質としてナノ材料を扱うこと、ナノ材料の環境・健康・安全影響に関するデータ収集の継続・強化、ナノ材料の調査研究に1780万ドルを要求することなどが言及されている。

9月にはナノ材料の健康や環境への潜在的な有害性についての理解を深めるための新しい研究戦略を公表した<sup>40</sup>。EPAは、今後数年間にわたってナノ材料とナノ材料を用いた製品を安全に使用するために有用な情報をもたらす研究を支援するという。また、ナノ材料を用いて環境中の有害物質を浄化するための研究も合わせて支援する。研究の対象とされるのはカーボンナノチューブ、二酸化チタンなどの広く利用されているナノ材料である。EPAは他省庁や国際連携を取りつつ研究を進める。有害物質規制法 (TSCA) の見直しというオバマ政権の目標を具体化するための核となる原則として以下の事項をあげている。

- i) 化学物質は健全な科学と健康・環境の保護に基づいたリスクベースの安全性基準によって評価されるべきである。
- ii) 製造者は、EPAに新規・既存の化学物質が安全で、健康・環境への危険性はないと判断するために必要な情報を提出すべきである。
- iii) EPAは、化学物質が安全性基準を満たさないときに、敏感な亜集団、コスト、社会的便益、公正、その他の関連事項を考慮したリスク管理を実施するための権限を持つべきである。
- iv) 製造者とEPAは、既存・新規の化学物質に優先順位をつけて、時期を逃さずに評価や措置を取るべきである。
- v) 環境に優しい化学を推奨すべきであり、情報の透明性とアクセス手段の確保する

---

39

<http://yosemite.epa.gov/opa/admpress.nsf/d0cf6618525a9efb85257359003fb69d/50698106f016dcd852575af0055f1a2!OpenDocument>

40

<http://yosemite.epa.gov/opa/admpress.nsf/48f0fa7dd51f9e9885257359003f5342/3058183a44280171852576400076bc35!OpenDocument>

ための条項は強化されるべきである。

vi) EPA は実行のための持続的な資金を供給されるべきである。

## 2) FDA

米国食品医薬局（FDA）は安全かつ効果的な医薬品の開発を促進するため、ナノヘルス連盟（ANH）とそのメンバーである 8 研究機関と協力することが明らかになった<sup>41</sup>。FDA と ANH は、ナノ粒子の生体影響の調査や、試験方法等の開発などで協力する。またこの研究から得られる成果は広く公開される。参加機関はBaylor College of Medicine; the University of Texas' M.D. Anderson Cancer Center; Rice University; the University of Houston; the University of Texas Health Science Center at Houston; Texas A & M Health Science Center; the University of Texas Medical Branch at Galveston; the Methodist Hospital Research Institute である。

## 3) NIEHS

米国の環境保健研究所（NIEHS）は、日用品への応用が進むナノ材料の健康・安全・環境影響の研究のために 2 年間で 1300 万ドルの予算を配分し、NIEHS のナノ材料分野の研究強化を図ると発表した<sup>42</sup>。新しい研究助成プログラムEngineered Nanomaterials: Linking Physical and Chemical Properties to Biology の募集は 11 月 4 日に始められている。NIEHS は、アメリカ復興・再投資法を活用してすでに 13 件の研究助成を実施しており、ナノ材料の暴露評価や健康影響評価のための適切な手法の開発を進めている。

## 4) NLM

ナノマテリアルのリスク評価の新たな動きとして、米国国立医学図書館（NLM）が維持管理している、5000 点を超える化学物質に関する毒性情報をデータベース化した有害物質データバンク（HSDB）に新たに 7 種のナノ材料が加えられた<sup>43</sup>。10 月にHSDB に追加されたナノ材料は、カーボンナノチューブ、フラーレン、銀ナノ粒子、鉄ナノ粒子、二酸化チタンナノ粒子、酸化亜鉛ナノ粒子、酸化セリウムナノ粒子である。HSDB は潜在的に有害な化学物質に関する毒性データを集めており、米国国立医学毒性データネットワーク（TOXNET）を通じ、無料でデータが入手できる。HSDB のデータには健康、環境、曝露、労働曝露基準、化学・物理的的属性、製造・使用に関する情報などが含まれている。

---

<sup>41</sup> <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2009/NEW01971.html>

<sup>42</sup> <http://www.niehs.nih.gov/news/releases/2009/nanotech.cfm>

<sup>43</sup> <http://www.internano.org/content/view/full/308/251/>

## 5) その他の機関・組織

2009年8月に、翌月開催される国標準化委員会（ANSI）ナノテクノロジー標準化パネル（NSP）の議題に、ナノ医薬品の標準化が取り上げられていることが明らかにされた。ANSI-NSPの議長である Clayton Teague氏は、ANSI-NSPの会合は、将来性の高いナノ医薬品分野の標準化で、米国が先陣を切る貴重な機会となると述べている。ANSI-NSPでは、ナノ医薬品標準化の優先課題、国際標準機構との連携、既存の標準のナノ医薬品への適合の可能性などを話し合うとしている。

### 3.2.2 欧州連合（EU）

2009年5月より、欧州のフレームワーク7の新規プロジェクトである「工業ナノ粒子のリスク評価（ENPRA）」が開始された<sup>44</sup>。ENPRAは英国産業医学研究所（IOM）の主導で工業ナノ粒子のリスク評価に対する新規の総合的なアプローチの開発や実行を目的とする。そのため、従来の曝露－用量－反応のリスク評価パラダイムを発展させることで、ナノテクノロジーの長期的な成長と持続可能性を支援し、工業ナノ粒子への曝露から生じるリスクの評価・管理のための効果的なアプローチの開発を狙っている。3年半で370万ユーロが投じられ、EUや米国環境保護庁、米国労働安全衛生研究所などがパートナーとして参加する<sup>45</sup>。

さらに、第7次研究枠組み計画（FP7）で、金属と金属酸化物のナノ粒子の健康影響を明らかにするプロジェクトHealth Impact of Engineered Metal and Metal Oxide Nanoparticles（HINAMOX）が10月に開始された<sup>46</sup>。3年間の実施期間中に、ナノサイズの酸化亜鉛、酸化セリウム、酸化チタン、酸化鉄の健康影響を評価する。プロジェクトは、スペインの研究機関CIC biomaGUNEを中心とし、メキシコや中国も参加する国際的な連携の下で運営される。

これらの成果を反映させるべく、EUは、2012年までにナノ粒子の健康・環境影響に関するデータベースを整備するためのプロジェクト（NHECD）に145万ユーロの支援を行うと発表した<sup>47</sup>。最新の科学的データを収蔵するデータベースの構築によって、ナノ粒子の環境・健康影響に関する文献の包括的な解析が可能になる予定である。データベースは、多様な関係者が自由に利用できるオープンアクセス型のシステムとなる。

---

<sup>44</sup> <http://www.iom-world.org/news/enpra.php>

<sup>45</sup> <http://www.safenano.org/SingleNews.aspx?NewsId=704>

<sup>46</sup> <http://www.nanowerk.com/news/newsid=12904.php>

<sup>47</sup> <http://www.nhecd-fp7.eu/index.php?id=515>

### 3.2.3 英国

#### 1) BIS0907

2009年7月に、英国のビジネス・イノベーション・技能省（BIS）は、新たなナノテクノロジー戦略の立案のためにウェブサイトを立ち上げた<sup>48</sup>。BISは、市民、企業、消費者団体、研究者等の多様な利害関係者からの意見を取り入れ、英国の競争力の維持強化、社会的ベネフィットの最大化、適切なリスク管理といった目標を実現できる戦略を2010年2月までに策定するとしている。

#### 2) TSB

2009年10月に、英国の新たなナノスケール技術戦略に関する報告書が技術戦略委員会（TSB）により作成された<sup>49</sup>。本戦略の主な目標として、産学間の知識の移転の連携の強化、研究評議会との協力促進、ナノテクノロジーの責任ある商用化の促進、英国の利益になるような欧州との連携のための適切なアプローチの実現、ナノテクノロジーに関する政府戦略の策定などを挙げている。TSBは、本戦略の目標実現に向けて、産業界と優先分野について検討するための会合を持つとしている。

### 3.2.4 ドイツ

ドイツ連邦教育研究省（BMBF）は、新たにカーボンナノチューブ（CNT）の開発事業連合体Inno.CNTの設立を発表した<sup>50</sup>。BMBFは今後の4年間で、製造から応用さらにはリスク研究までも含む包括的な連携研究プロジェクト計18件に対し、4000万ユーロを投じる予定。

ドイツ連邦材料研究試験研究所（BAM）は、各国の商業的に利用可能なナノ材料の標準物質のリストをウェブサイトで公表した<sup>51</sup>。リストには、各国の標準機関の提供する高品質の認証標準物質（CRMs）、品質管理物質（QCM）、標準物質（RM）の3種の標準物質が、約65物質が掲載されている。材料のデータには、詳細データの他に製造事業者や販売業者のサイトへのリンクも含まれている。

---

<sup>48</sup> <http://interactive.bis.gov.uk/nano/>

<sup>49</sup> <http://www.safenano.org/SingleNews.aspx?NewsId=868>

<sup>50</sup> <http://www.inno-cnt.de/de/>

<sup>51</sup> <http://www.nano-refmat.bam.de/en/>



### 3.2.5 その他の国

#### 1) フランス

2009年5月に、フランス高等教育・研究省は、ナノテクノロジーでフランス産業界のイノベーションを計るため新たなナノテクノロジープロジェクトNano-INNOVを開始することを発表した<sup>52</sup>。計画は、グルノーブル、サクレ、ツールーズの各地へ研究の中核となる施設の設置を予定している。2009年度の予算は7千万ユーロで、これによってサクレに計画の中心となる研究センターを建設する予定。

#### 2) 韓国

2009年2月に、韓国政府はナノ基盤コンバージングテクノロジーの産業化を促進するため、「ナノ融合産業技術センター（仮称）」を10月に設立する予定である<sup>53</sup>。韓国知識経済部によると、同センターはオープンラボの形で運営され、関連市場の拡大につなげることを狙っている。一方、同省傘下の技術標準院によると、2007年にISO/TC229に提案した、吸入毒性試験のためのナノ粒子の発生(Generation of nanoparticle for inhalation toxicity testing)や、吸入毒性試験のための曝露装置中のナノ粒子の計測(Monitoring of nanoparticle in exposure chambers for inhalation toxicity testing)の2種の規格が2010年に国際標準として公表される見通し。

2009年11月には、韓国知識経済部（MKE、経済産業省に相当）は、ナノテク製品の安全性確保のための技術開発に、今後5年間で約100億ウォンの予算を投じると明らかにした<sup>54</sup>。ナノ融合産業の持続可能な発展と、ナノテク製品の社会受容に向けてナノ材料の安全性、認証、性能向上のための技術を確保し、国家的支援体制の構築のために、「ナノテク製品の安全性確保のためのプラットフォーム技術開発」事業を今月から本格的に推進する。同事業は韓国安全性評価研究所（KIT）が総括し、生活環境試験研究院（KEMTI）、科学技術研究院（KIST）、機械研究院（KIMM）など9か所の国の研究機関や大学から約90人の研究員が参加する。

具体的には、第1段階として、今年から2011年までの3年間に、銀ナノ、多層カーボンナノチューブ、二酸化チタンなどの材料と関連製品に関する「有害性管理プラットフォーム技術」と「性能向上プラットフォーム技術」の開発が行われる。第2段階（2013年）として、関連企業15社を対象にプロジェクト事業を実施する。第3段階（2014年）では、確立された評価技術を本格的に普及していく。

---

<sup>52</sup> <http://crds.jst.go.jp/watcher/>

<sup>53</sup> <http://www.etnews.co.kr/news/detail.html?id=200902230230>

<sup>54</sup>

<http://www.mke.go.kr/news/bodo/bodoView.jsp?seq=56305&pageNo=1&srchType=1&srchWord=&pCtx=1>（韓国語）

### 3) ロシア

2009年2月に、ロシアのナノテクノロジー企業団体RUSNANO と、ロシア政府はナノテクノロジーの健康・環境影響に関して協力することで合意した<sup>55</sup>。両者は、ナノテクノロジー製品の安全性の確保と安全な製造のための管理策の策定に連携して取り組むとしている。

### 4) チェコ

2009年12月に、チェコ共和国はEUの研究資金を受けて、毒性、機械工学、ナノサイエンス、獣医薬など4つの研究プロジェクトに取り組む<sup>56</sup>。約7700万ユーロ規模の同プロジェクトには、チェコ共和国がEUの支援を受けて実施しているイノベーションのための研究開発プログラムを通じて資金が投入される。同プログラムの運営は教育・青年・スポーツ省が行っており、マサリック大学が実施する環境モニタリング、環境中の人工・天然の有害物質の健康影響評価、有害物質の挙動のモデル化のための新しい化学、毒性学ツールの開発プロジェクト、リベレツ工科大学の先端ナノ材料の開発プロジェクトなど4プロジェクトが始動している。

### 5) その他の機関・組織

2009年6月に、米国ライス大学を拠点とし、ナノテクノロジーの環境・健康影響に関する国際協力を進めるICONが、ナノ材料の安全な取り扱いのための情報共有オンラインコミュニティ「GoodNanoGuide」を正式に公開した<sup>57</sup>。GoodNanoGuideは、ICONの主導で2年余りの開発期間を経て完成されたもので、職場でのナノテクノロジーの安全な取り扱いのための情報共有や提供を目的とするコミュニティ志向のウィキペディアの形式で運用される<sup>58</sup>。

2009年9月に発表されたロンドン・スクール・オブ・エコノミクス(LSE)、環境法研究所(ELI・米国)、チャタム・ハウス(王立国際問題研究所)、及びウッドロー・ウィルソン国際学術センター／新興ナノテクノロジーに関するプロジェクト(WWICS / PEN・米国)による報告書「ナノテクノロジーの約束を確実にすること：大西洋をまたがる規制

---

<sup>55</sup> [http://www.smalltimes.com/articles/article\\_display.cfm?ARTICLE\\_ID=354271&p=109](http://www.smalltimes.com/articles/article_display.cfm?ARTICLE_ID=354271&p=109)

<sup>56</sup>

[http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=EN\\_NEWS&ACTION=D&SESSION=&RCN=31544](http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=EN_NEWS&ACTION=D&SESSION=&RCN=31544)

<sup>57</sup>

[http://cohesion.rice.edu/centersandinst/icon/emplibary/2009-06-01\\_GNG%20press%20release.pdf](http://cohesion.rice.edu/centersandinst/icon/emplibary/2009-06-01_GNG%20press%20release.pdf)

<sup>58</sup>

[http://cohesion.rice.edu/centersandinst/icon/emplibary/2009-06-01\\_GNG%20press%20release.pdf](http://cohesion.rice.edu/centersandinst/icon/emplibary/2009-06-01_GNG%20press%20release.pdf)

の共同作業に向けて」では、ナノ物質の環境・健康・安全リスクの監視に対する米国と EU のアプローチの体系的な比較を行った。同報告書は米国及び EU 政府への要求のひとつとして、"規制当局がナノ物質の商業的利用についての包括的な情報を得るため新たな義務的な報告要求システムを構築すること"を求めている。

2009 年 8 月に、英国アルスター大学で、EU から 35 万ポンドの資金を受け、日焼け止めと脳疾患との関連性を明らかにする研究に着手した<sup>59</sup>。今後 3 年間をかけて、日焼け止めに使われる工業ナノ粒子がアルツハイマー型認知症やパーキンソン病のような脳疾患を引き起こす可能性について研究を進める。病理学と毒性学の専門家とアルツハイマー型認知症の専門家が、コルレインのバイオメディカルサイエンス研究所に拠点を置き、日焼け止めやディーゼル添加剤に含まれる二酸化チタンと酸化セリウムに注目し、ナノ粒子とアルツハイマー型認知症やパーキンソン病との関連性を研究する。同研究は国際的なプロジェクトである NeuroNano の一環として行われる。NeuroNano プロジェクトには、アルスター大学以外にも英国のダブリン大学、ヨーク大学、エディンバラ大学、ドイツのミュンヘン大学、米国のカリフォルニア大学、ロチェスター大学、ライス大学、日本の物質・材料研究機構（NIMS）が参加している<sup>60</sup>。

2009 年 9 月には、英国スウォンジー大学は、今後 4 年間をかけて生体細胞を使ったナノ粒子の有害性評価研究を行うと発表した<sup>61</sup>。工学・物理科学研究会議（EPSRC）から 100 万ポンドの資金提供を受けて、リーズ大学との連携プログラムとして実施される。研究は、量子ドットを用い、ナノ粒子が細胞の生成に与える影響を明らかにすることを目標としているが、研究代表者によれば、将来、健康分野へナノ材料を応用する際の安全性試験に用いることも期待できるとしている。

2009 年 11 月、エジンバラ・ネピア大学に英国で初めてとなるナノ毒性学の総合研究センター「Center for Nano Safety」が開設された<sup>62</sup>。ヒト、環境、生殖、微生物の 4 分野の毒性研究を単独のセンター内で行うことができる。本センターの開設によって、政策決定やナノ材料の安全な製造と開発に対してまとまった情報の提供が可能となる。

---

<sup>59</sup> <http://news.ulster.ac.uk/releases/2009/4573.html>

<sup>60</sup> [http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk\\_news/northern\\_ireland/foyle\\_and\\_west/8218124.stm](http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/northern_ireland/foyle_and_west/8218124.stm)

<sup>61</sup> [http://www.swan.ac.uk/news\\_centre/LatestResearch/Headline,39981,en.php](http://www.swan.ac.uk/news_centre/LatestResearch/Headline,39981,en.php)

<sup>62</sup>

<http://www.nanoforum.org/nf06~modul~showmore~folder~99999~scc~news~scid~4033~.html?action=longview&>

### 3.3 国際機関におけるナノマテリアルの安全対策等に関する動向

#### 3.3.1 経済協力開発機構（OECD）

OECD 内にある化学品委員会の下部組織として、「工業ナノマテリアルに関する作業部会（Working Party on Manufactured Nanomaterials : WPMN）が 2006 年に設置されており、現在はこの WPMN が OECD としてのナノマテリアル・リスクに関する取り組みの中心的組織となっている。

WPMN の中にはさらに 8 つの SG（ステアリング・グループ）が作られており、その一覧は次ページに示すとおりである。この中で注目されるのは SG3 であり、生産量の多さなどから OECD が抽出した代表的ナノマテリアル 14 種類に関して、合意された安全性項目に関する情報収集を実施するためのスポンサーシッププログラムを 2007 年 11 月から実施している。スポンサーシッププログラムでは、2011 年中にリスク評価のための安全性情報文書が公開の予定である。

第6回WPMN（2009.10.28～10.30）でのトピックスは以下の通りである。議事資料が非公開のため概要を記す。

- ・ 第5回WPMNで決定した、SG1とSG2の合体後の活動計画案が報告された。
- ・ 第5回WPMNで設立が決定した、「環境的利益、持続性およびライフサイクル問題」に対応するための新しいSGの活動計画の報告。新SGの進捗は第7回WPMNで報告される。
- ・ SG1/SG2：データベースの予備評価のアウトラインに関する報告。
- ・ SG3：工業ナノ材料の安全性試験に関する報告
- ・ SG3：スポンサーシッププログラムによる試験実施状況について、担当各国/各機関から報告。
- ・ SG4：工業ナノ材料と試験ガイドラインの経過報告
- ・ SG5：自主的計画と規定プログラムにおける協力体制に関する経過報告
- ・ SG5：工業ナノ材料規制の枠組みに関するアンケート結果の報告
- ・ SG6：リスクアセスメントにおける協力についての経過報告
- ・ SG7：ナノ毒性学に関する代替試験法について報告。
- ・ SG8：曝露測定と曝露緩和における協力に関する議論の経過報告

第5回WPMN以降の議論の成果として、2009年3月から2010年2月の間に、ナノマテリアルに関する10文書が公開されている。（本編：第4章および附属書参照）

表3.3 スポンサーシッププログラムへの各国対応状況（2010.02.15現在）

| 工業<br>ナノ材料       | Lead sponsor(s) | Co-sponsor(s)  | Contributors                      |
|------------------|-----------------|--|-----------------------------------|
| フラーレン<br>(C60)   | 日本、米国           |  | デンマーク、中国                          |
| 単層カーボン<br>ナノチューブ | 日本、米国           |  | カナダ、フランス、<br>ドイツ、EC、中国、<br>BIAC   |
| 多層カーボン<br>ナノチューブ | 日本、米国           | 韓国、BIAC  | カナダ、フランス、<br>ドイツ、EC、中国、<br>BIAC   |
| 銀ナノ粒子            | 韓国、米国           | オーストラリア、<br>カナダ、ドイツ、<br>Nordic Council of<br>Ministers | フランス、EC、中国、<br>オランダ               |
| 鉄ナノ粒子            | BIAC、中国         |  | 米国、Nordic Council of<br>Ministers |
| カーボンブラ<br>ック     |                 |  | デンマーク、ドイツ、<br>米国                  |
| 酸化チタン            | フランス、ドイツ        | オーストリア、<br>カナダ、韓国、スペ<br>イン、米国、EC、<br>BIAC              | 中国、デンマーク、<br>日本、英国                |
| 酸化アルミニ<br>ウム     |                 |  | ドイツ、米国、日本                         |
| 酸化セリウム           | 米国、英国/BIAC      | オーストラリア、<br>オランダ、スペイン                                  | デンマーク、ドイツ、<br>スイス、EC、日本、<br>オランダ  |
| 酸化亜鉛             | 米国、英国/BIAC      | オーストラリア、<br>スペイン、米国、<br>BIAC                           | カナダ、デンマーク、<br>日本、ドイツ、<br>オランダ     |
| 二酸化ケイ素           | フランス、EC         | ベルギー、韓国、<br>BIAC                                       | デンマーク、日本                          |
| ポリスチレン           |                 |  | オーストリア、韓国                         |
| デンドリマー           |                 | スペイン、米国  |                                   |
| ナノクレイ            |                 |  | デンマーク、米国、EC                       |

### 3.3.2 国際標準化機構 (ISO)

2005年に発足したISO/TC229：ナノテクノロジー標準化に関する技術委員会には、現在4つのワーキンググループが組織されており、うちWG1およびWG2は第4回総会以後、IEC/TC113（国際電気標準会議ナノテクノロジー部会）と合同作業部会となり、それぞれJWG1およびJWG2と称している。

以下に第9回テルアビブ総会（2009年10月18日～22日）における討議の結果を含めて各作業グループ（WG）の活動状況を記す。

#### 1. Joint Working Group1：用語・命名法（Convener：カナダ）

- ・2008年8月、ISO/TS 27687（ナノ物体の用語及び定義—ナノ粒子、ナノファイバ及びナノプレート）を発行。
- ・その他「カーボンナノ物体」（日本提案）、「ナノ構造化材料」、「ナノスケール計測器」、「医療・健康・個人管理」等の用語に関する10件のTS・TRを検討中。

PG5（中核用語に関する技術仕様書：TS）では、nanotechnology、nanoscience、nanomaterial、nanoscale、nano-object、nanostructured materialなどの12語の定義について合意が得られた。特に最重要視されていたnanomaterialの定義は以下のとおり。

|   |
|---|
| <b>&lt; nanomaterial &gt;</b>   |
| material having geometric or structural features in the nanoscale<br>Note1：Generic term covering both nanoobject and nanostructured material<br>(Note2 以下は省略) |

また、nanostructured materialの定義に関する再議論の結果、日本から解決案を提示して以下のように合意された。

|  |
|--|
| <b>&lt; nanostructured material &gt;</b>   |
| material having internal or surface structure in the nanoscale<br>Note：If external dimension (s) are in the nano scale, the term nano-object is recommended. |

#### 2. Joint Working Group2：軽量・計測（Convener：日本）

- ・「カーボンナノチューブ（CNTs）の特性測定方法」のTS作成が先行しており、9件のプロジェクトが進行中（うち、5件は日本提案）。
- ・その他「エアロゾル・ナノ粒子の測定」、「CNTs中の金属不純物の測定」等に関する3件のTS・ISを検討中。

### 3. Working Group3 : 健康・安全・環境 (Convener : 米国)

- ・2008年9月、ISO/TR 12885 (ナノテクノロジー関連労働環境における健康・安全対策) を発行。
- ・その他「ナノ材料のエンドトキシン試験」(日本提案)、「金属ナノ粒子の吸入毒性試験」、「ナノ材料の安全な取扱・処理方法ガイド」等9件のIS・TS・TRを検討中。

### 4. Working Group4 : 材料規格 (Convener : 中国)、2008年5月設置

- ・「ナノ炭酸カルシウム・ナノ酸化チタンの特性及び測定方法(2件)」のTS作成(中国提案)が進行中。これらナノ材料の「特定用途の仕様」に関するTS作成については他のISO/TCとの調整が必要となり、作業中断。
- ・その他「ナノ材料の明細書ガイド」(英国提案)のTSを検討中。

WG4の戦略(2006 ISO/TC229 Member Country Survey)では、議論すべき(規格を制定すべき)ナノマテリアルとして、金属ナノ粒子(銀、アルミニウム、金、コバルト、銅、ニッケル、パラジウム、白金、ルテニウム、亜鉛および形状記憶、磁気歪物質(発信機やセンサー))、金属酸化物(アンチモンズ酸化物:ATO、酸化アルミニウム、酸化セリウム、酸化銅、酸化鉄、インジウムスズ酸化物:ITO、酸化ニッケル、二酸化ケイ素、酸化チタン、酸化タングステン、酸化亜鉛)の優先順位が高く、Convenerである中国が作成したWG4ロードマップでは、2009年に酸化亜鉛と酸化ニッケル、2010年に銀と二酸化ケイ素、2011年に酸化アルミニウムとカーボンナノチューブの規格制定を上げている。

今後、ニッケル金属粒子、酸化亜鉛、酸化ケイ素、硫化カドミウム、量子ドット、カーボンナノチューブおよびカーボンブラックが提案される。(いずれの国からかは未定)

#### 3.3.3 国際連合 (UN)

2009年5月に、国際連合(国連)の危険物輸送と物質分類・表示の国際調和システムに関する専門家委員会(TDG/GHS)は、スイス・ジュネーブで開催される第17回会議で、フランスから提出された報告書「ナノ材料の安全性に関する活動」について議論を行った<sup>63</sup>。同報告書では、ナノ材料を既存化学物質と同様の扱いをしてもいいのか、新たなエンドポイントを定めるべきか、ナノ材料に関する情報の提供範囲、内容などについて検討を求めている。

### 3.3.4 世界保健機構（WHO）

2009年6月に、世界保健機構（WHO）の「子供の環境と健康に関する国際会議（CEH2009）」が韓国釜山で開催された<sup>64</sup>。テーマ別セッションとして「ナノ粒子と子供の健康」<sup>65</sup>が新たに設けられ、活動支援とともに予防的な政策の必要性が提案された。

---

<sup>64</sup> <http://www.keh2009.org/>

<sup>65</sup> [http://www.keh2009.org/300/THEMATIC\\_PAPER\\_NANOANDCHILDHEALTH.pdf](http://www.keh2009.org/300/THEMATIC_PAPER_NANOANDCHILDHEALTH.pdf)



### 3.4 主要な学会やシンポジウムにおける議論

本年度業務では、主要な学会やシンポジウムに参加・出席し、ナノマテリアルの安全性および試験法などに関する情報収集を行なった。参加した学会は、2009年9月に開催された「nano2009」と同年10月に開催された「ナノマテリアルのリスク評価中間報告」である。以下に講演内容の概要を報告する。

#### 3.4.1 International Conference on the Environmental Effects of Nanoparticles and Nanomaterials (nano2009)

開催日：2009.09.08 ～ 09.10

開催場所：ウィーン大学環境地球科学部（ウィーン、オーストリア）

主催：Waterchemical Society in the German Chemical Society, Institute of Technology Assessment & Austrian Academy of Sciences, Faculty of Geosciences, Geography and Astronomy at the University of Vienna, Federal Ministry of Agriculture, Forestry, Environment and Water Management, The Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation

URL：<http://nano2009.univie.ac.at/index.php?id=sitemap40088>

ナノ粒子とナノマテリアルの環境影響に関する国際会議である。発表の大半は院生の学位論文やポストクの研究成果であり、最新データを基にした活発な議論が行なわれた。いずれの発表内容も学術誌への投稿中もしくは審査中である旨が明示されていた。さらにすべての発表（研究）が何がしかの企業・公的機関・国プロなどの研究助成を受けている点も当該研究分野の特徴と思われた。開催地の関係から日本を含めたアジア諸国からの参加は少なく、北欧・東欧諸国を含めた欧州各国とアメリカからの参加が多数を占めていた。

#### 発表内容の概要

以下の5つのセッションを1会場で集中討議する形態で行なわれた。

Session A：Environmental Behavior, Fate, Interaction and Biogeochemistry.

Session B：Toxicological, Ecotoxicological and Biological Effects.

Session C：Detection, Characterization, Measurement, Monitoring and Bioassays.

Session D：Chemical and Physical Properties of Manufactured or Natural Nanoparticles.

Session E：Environmental and Industrial Applications of Nanotechnologies.

1) Session A: Environmental Behavior, Fate, Interaction and Biogeochemistry.

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OA01   |
| 演題   | PREDICTION OF ENVIRONMENTAL CONCENTRATIONS OF ENGINEERED NANOMATERIALS (TiO <sub>2</sub> , ZnO, Ag, CNT, fullerenes) FOR DIFFERENT REGIONS   |
| 著者   | F. Gottschalkab, T. Sonderera, R. W. Scholzb, B. Nowacka   |
| 所属   | Empa – Swiss Federal Laboratories for Materials Testing and Research, Technology and Society Laboratory, Switzerland; ETH Zurich, Institute for Environmental Decisions, Natural and Social Science Interface, Switzerland |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化チタン、酸化亜鉛、銀、カーボンナノチューブ、フラーレン  |
|      | ナノマテリアルを含む製品のライフサイクルの観点から、Probabilistic material flow analysis に基づく予測環境濃度の算出し、汚水処理後の流出物による水生生物への影響を見積もった。  |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OA02  |
| 演題   | AGING OF COMMERCIAL NANOMATERIALS: A NEW ENVIRONMENTAL CHALLENGE?   |
| 著者   | A. Masion, C. Botta, J. Rose, J. Labille, M. Auffan, P. Chaurand, J. Garric, J.-Y. Bottero  |
| 所属   | CEREGE, Aix-Marseille University-CNRS-CdF-IRD, France; Duke University, Civil and Environmental Engineering Department, USA; CEMAGREF, Ecotoxicology laboratory, France |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化チタン   |
|      | 日焼け止め剤に含まれるナノマテリアルに絞って、廃棄後の水中における経年変化を観察した。コーティング剤の主成分であるケイ素とアルミニウムの溶出が確認された。   |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OA03  |
| 演題   | MODELLING ENVIRONMENTAL FATE OF TiO <sub>2</sub> NANOPARTICLES IN WATER – IMPLICATIONS FOR EMPIRICAL VALIDATION STUDIES   |
| 著者   | R. Arvidsson, S. Molander, B. Sandén, M. Hassellöv  |
| 所属   | Chalmers University of Technology, Division of Environmental Systems Analysis,; Department of Energy and Environment, Sweden; University of Göteborg, Department of Chemistry, Sweden |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化チタン   |
|      | 水中における酸化チタンの環境運命をモデル化した。凝集形態、pH および等電点が重要なパラメータであることが示唆された。   |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OA04  |
| 演題   | IMPORTANCE OF ADSORPTION, COMPLEXATION AND AGGREGATION PROCESSES IN THE ENVIRONMENTAL BEHAVIOUR OF NANOPARTICLES  |
| 著者   | M. Seijo, S. Ulrich, J. Buffle, S. Stoll  |
| 所属   | Analytical and Biophysical Environmental Chemistry (CABE), University of Geneva, Switzerland; Institute F.A. Forel, Environmental Physical Chemistry, University of Geneva, Switzerland |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化チタン、酸化亜鉛、<br>環境中に放出されたナノ粒子の、吸着、錯体形成、凝集および沈堆をコンピュータモデル化するためのパラメータ決定手法の提案。  |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OA05  |
| 演題   | TRANSFORMATION OF C60 IN THE AQUEOUS PHASE AND IMPACT ON MICROBIAL TOXICITY   |
| 著者   | J.-H. Kim, M. Cho, J. Lee, J. D. Fortner, W. Song, J. B. Hughes, P. J. Alvarez, W. J. Cooper & S.-S. Jang   |
| 所属   | School of Civil and Environmental Engineering, Georgia Institute of Technology, USA.; Civil and Environmental Engineering, Rice University, USA.; Department of Chemistry, Rice University, USA.; Department of Civil and Environmental Engineering, University of California, Irvine, USA.; School of Materials Science and Engineering, Georgia Institute of Technology, USA. |
| 概要   | ナノマテリアル：フラーレン<br>水中で紫外線照射されたフラーレンの化学的、光化学的变化による微生物毒性に関する、反応速度論的解析。  |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OA06  |
| 演題   | FATE OF ENGINEERED OXIDE NANOPARTICLES IN WASTEWATER.   |
| 著者   | H. P. Jarvie, S. M. King, M.J. Lawrence, H. Al-Obaidi, M.J. Bowes, M. A. Green, A.F. Drake, P.J. Dobson   |
| 所属   | NERC Centre for Ecology and Hydrology, UK; STFC ISIS Facility, Rutherford Appleton Laboratory, UK; School of Biomedical and Health Sciences, King's College London, UK; Department of Physics, King's College London, UK; Department of Engineering Science, University of Oxford, UK |
| 概要   | ナノマテリアル：二酸化ケイ素、酸化チタン、酸化セリウム、銀<br>排出された金属酸化物ナノ粒子の排水（汚水）処理中の環境運命をシミュレートし、排水処理システムにおける「堆積ナノマテリアル」除去手法のモデル化を行なった。   |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OA07  |
| 演題   | FUNCTIONALIZED QUANTUM DOTS BIOAVAILABILITY TO UNICELLULAR MICROORGANISMS   |
| 著者   | V. I. Slaveykova, I. Worms, G. Suarez & M. Garcia   |
| 所属   | Environmental Biophysical Chemistry, Switzerland.; School of Life Sciences, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Switzerland. |
| 概要   | ナノマテリアル：量子ドット   |
|      | 官能基を有する量子ドットの各種単細胞微生物に対する生物学的影響を、細胞壁の機能性に着目して解析した。  |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OA08   |
| 演題   | EFFECT OF NATURAL COLLOIDS ON THE UPTAKE AND TOXICITY OF TiO <sub>2</sub> , CeO <sub>2</sub> AND Ag NANOPARTICLES IN FISH  |
| 著者   | B. D. Johnston, P. Cole, R. Goodhead, T.M. Scown, O. Osborne, M. Baalousha, J.R. Lead, & C.R. Tyler  |
| 所属   | Ecotoxicology and Aquatic Biology Research Group, The Hatherly Laboratories, University of Exeter, U.K.; GEES Research: Environmental Health Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, U.K. |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化チタン、酸化セリウム、銀   |
|      | 環境中に放出されたナノマテリアルの毒性を、ゼブラフィッシュ胎児、ニジマス、単離肝細胞を用いて生化学的数値変化と形態学的観察により比較検討した。  |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OA18   |
| 演題   | ASSOCIATION OF NANO-C60 WITH CLAY MINERALS   |
| 著者   | M. Plötzea, A.M. Puzrina, J.B. Hughes & J. Fortner   |
| 所属   | ETH Zurich, Switzerland; Georgia Institute of Technology, USA; Rice University, Department of Chemistry, USA         |
| 概要   | ナノマテリアル：フラーレン、ナノクレイ  |
|      | 水中におけるフラーレン/粘土鉱物（クレイ）間の特異的相互作用を電子顕微鏡観察、X線回折およびUV/VIS分光器によって分析した。ナノマテリアルの物質輸送をモデル化することにより、廃棄物処理施設のメンテナンスシステム構築に寄与できる。 |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OA19   |
| 演題   | APPLYING FFF AND TEM TO RESOLVE TRACE METAL NANOPARTICLE RELATIONSHIPS IN CONTAMINATED SEDIMENT  |
| 著者   | K.L. Plathe, F. von der Kammer, M. Hassellöv, J.N. Moore, T. Hofmann & M.F.Hochella, Jr.   |
| 所属   | Virginia Tech, Department of Geosciences, USA; University of Vienna, Department for Environmental Geosciences, Austria; University of Gothenburg, Department of Chemistry, Sweden; University of Montana, Department of Geology, USA |
| 概要   | ナノマテリアル：ナノサイズ化した有毒金属類（鉛、亜鉛、銅、スズ）<br>Field Flow Fractionation 法による分別と TEM による形態観察により、沈殿物中の微量金属とナノ粒子（自然界に存在するナノサイズ酸化鉱物）との相互作用を解析した。沈殿物再配置プロジェクトに寄与する結果が得られた。   |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OA20   |
| 演題   | BIOFILMS: A SORPTIVE SPONGE FOR NANOPARTICLE ACCUMULATION UNDER NATURAL CONDITIONS?                        |
| 著者   | A.W. Decho, B.A. Nevius, & Y.-P. Chen  |
| 所属   | Dept. Environmental Health Sciences, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, USA     |
| 概要   | ナノマテリアル：ポリスチレン微粒子<br>表面電荷の異なる蛍光ポリスチレンナノ粒子と海洋性生物の細胞膜との相互作用を解析した。負電荷を有するナノ粒子は海水中で容易に細胞膜に取り込まれ蓄積することが明らかとなった。 |

2) Session B : Toxicological, Ecotoxicological and Biological Effects.

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OB09   |
| 演題   | METHODS FOR ADDRESSING BIOAVAILABILITY OF METALLONANOPARTICLES IN AQUATIC ENVIRONMENTS   |
| 著者   | M.-N. Croteau, S. N. Luoma, A. Dybowska, S. Misra, T. Guo, P. S. Rainbow, E. Valsami-Jones   |
| 所属   | U. S. Geological Survey, USA; John Muir Inst. of the Environment and Dept.Chemistry, University of California, Davis, USA; Depts. Zoology and Mineralogy, The Natural History Museum, UK |
| 概要   | ナノマテリアル：銀ナノ粒子、酸化亜鉛、ニッケルナノ粒子、酸化アルミニウム粒子<br>水環境に放出された金属ナノ粒子がもたらす生態系への影響を、カタツムリによる粒子取込み量を定量化することにより見積もった。   |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OB10   |
| 演題   | TRANSPORT BEHAVIOR AND EFFECTS OF NANO-TiO <sub>2</sub> ON AQUATIC MICROBIAL COMMUNITIES UNDER ENVIRONMENTAL CONDITIONS  |
| 著者   | S. Ottofuelling, T. J. Battin, F. v.d. Kammer, A. Weilhartner, T. Hofmann  |
| 所属   | Department of Environmental Geosciences, University of Vienna, Austria; Department of Freshwater Ecology, University of Vienna, Austria; WasserCluster Lunz, Austria |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化チタン<br>水環境におけるナノ粒子の挙動と生態系への影響を、微生物の細胞膜障害による細胞内活性酸素種（ROS）産生量として定量化した。   |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OB11   |
| 演題   | TOXICITY EFFECTS OF SILVER NANOPARTICLES TO DENITRIFYING SOIL BACTERIA   |
| 著者   | E.J. Jøner, C. Coutris & L.R. Bakken   |
| 所属   | Bioforsk Soil and Environment, Norway; Department of Plant and Environmental Sciences, Norwegian University of Life Sciences, Norway |
| 概要   | ナノマテリアル：銀<br>銀ナノ粒子の環境毒性を、バクテリア（脱窒菌）の脱窒素作用による NO、NO <sub>2</sub> および N <sub>2</sub> ガス発生として定量化した。環境毒性を評価するための簡便な手法として期待できる。           |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OB12  |
| 演題   | ZnO NANOPARTICLES: SYNTHESIS; CHARACTERIZATION AND ECOTOXIC STUDIES   |
| 著者   | R. Braynera, S. A. Dahoumanea, C. Yéprémianb, C. Djediatb, A. Coutéb, F. Fiéveta  |
| 所属   | Université Paris Diderot (Paris 7), CNRS, Interfaces, Traitements, Organisation et Dynamique des Systèmes (ITODYS), France; Muséum National d'Histoire Naturelle, Département RDDM, France. |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化亜鉛<br>酸化亜鉛ナノ粒子の環境毒性を、シアノバクテリアとミドリムシの光合成障害および細胞指数により定量化した。TEM 観察により、シアノバクテリアでは細胞膜外多糖類によりナノ粒子の取込みが阻害されていること、ミドリムシにはナノ粒子の細胞内取込みが明らかとなった。   |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OB13   |
| 演題   | EFFECTS OF FULLERENE NANOPARTICLES ON THE SOIL EARTHWORM <i>Lumbricus rubellus</i> |
| 著者   | M. van der Ploeg, N. van den Brink, I. Rietjens                                    |
| 所属   | Wageningen University, Department of Toxicology, The Netherlands                   |
| 概要   | ナノマテリアル：フラーレン  |
|      | フラーレンの環境毒性を、ミミズの <i>coelomocyte</i> の食作用活性により評価した。生体の免疫システムへの影響が示唆された。             |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OB14   |
| 演題   | DOES THE BODY DISTRIBUTION AND ACCUMULATION OF METALS IN A MODEL TERRESTRIAL INVERTEBRATE DIFFER WHEN INGESTED AS METAL-PARTICLES OR METAL SALT? |
| 著者   | A. Jemec, D. Drobne, S. Novak  |
| 所属   | National Institute of Chemistry, Slovenia; University of Ljubljana, Biotechnical Faculty, Department of Biology, Slovenia                        |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化亜鉛、酸化銅   |
|      | ナノ粒子の生体内蓄積（濃縮）と体内分布についてワラジムシを用いて検討した。ナノ粒子を構成する金属種により蓄積量が異なることが示唆された。飲食により摂取した金属ナノ粒子のバイオアベイラビリティの解明に寄与できると考えられた。                                  |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OB15   |
| 演題   | THE TOXICITY OF SELECTED ENGINEERED METAL NANOPARTICLES IN THE AQUATIC ENVIRONMENT: A MULTISPECIES APPROACH  |
| 著者   | G. Juhela, FNAM Van Pelta, J. O'Hallorana & MAK. Jansena   |
| 所属   | Environmental Research Institute, University College Cork, Ireland; Department of Zoology, Ecology and Plant Sciences, University College Cork, Ireland; Department of Pharmacology and Therapeutics, University College Cork, Ireland |
| 概要   | ナノマテリアル：銀ナノ粒子、酸化チタン、酸化亜鉛   |
|      | 水環境における金属ナノ粒子の毒性を、OECD ガイドラインに則り、海洋細菌 ( <i>Vibrio fischerii</i> )、ウキクサおよびオオミジンコを用いて検討した。銀ナノ粒子と酸化亜鉛に強い毒性が認められ、粒径と表面電荷が毒性発現指標となることが示唆された。  |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OB16  |
| 演題   | THE INFLUENCE OF NATURAL ORGANIC MATTER ON THE BEHAVIOR AND TOXICITY OF CARBON                                      |
| 著者   | A.J. Edgington, A.P. Roberts, L.M. Taylor, M. Alloy, A. Rao, J. Reppert, S.J. Klaine                                |
| 所属   | Clemson University, USA ; University of North Texas, USA  |
| 概要   | ナノマテリアル：フラーレン、多層カーボンナノチューブ<br>水溶性を付与したナノ炭素材料の環境毒性（急性および慢性）を、オオミジンコを用いて検討した。急性毒性はフラーレンよりも MWCNT に認められ、慢性毒性は双方で認められた。 |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OB17  |
| 演題   | TARGET ORGAN PATHOLOGIES FROM NANOMATERIALS: A HISTOLOGICAL REVIEW OF DIETARY AND AQUEOUS EXPOSURES IN RAINBOW TROUT  |
| 著者   | R. D. Handy, T. J. Smith, C. S. Ramsden, B. J. Shaw, S. Voskou & T. B. Henry  |
| 所属   | Ecotoxicology and Stress Biology Research Group, School of Biological Sciences, University of Plymouth, UK.; Department of Forestry, Wildlife and Fisheries and Centre for Environmental Biotechnology, The University of Tennessee, USA. |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化チタン、単層カーボンナノチューブ、フラーレン<br>ニジマスを用いて食餌暴露と水中曝露の組織病理学的検討を行なった。肝臓、脾臓および脳組織に病変が観察された。   |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OB37  |
| 演題   | EFFECTS OF NANOSILVER IN A SHORT TERM WATERBOURNE EXPOSURE OF SALMON ( <i>Salmo salar</i> )   |
| 著者   | Finne EF, Mikkelsen HN Heier LS, Tollefsen KE and Oughton DH  |
| 所属   | Department of Plant and Environmental Sciences, Norwegian University of Life Sciences, Norway; Norwegian Institute for Water Research, Norway |
| 概要   | ナノマテリアル：銀ナノ粒子<br>サケ幼魚への短期水性曝露によりナノ銀の生物学的影響評価を行なった。エラへの蓄積が確認された他、血漿血糖値などの血液生化学項目への影響には用量依存性が強く示唆された。   |



|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OB38  |
| 演題   | INTERACTION OF SILVER AND GOLD NANOPARTICLES WITH RAINBOW TROUT (ONCORHYNCHUS MYKISS) CELLS   |
| 著者   | J. Farkas, P. Christian, J. Urrea, M. Hassellöv, N. Roos, K-E. Tollefsen & K.V. Thomas  |
| 所属   | Norwegian Institute for Water Research, Norway; Department of Biology, University of Oslo, Norway; School of Chemistry, The University of Manchester, UK; Institut för Kemi, Göteborgs Universitet, Sweden; Department of Molecular Biosciences, University of Oslo, Norway |
| 概要   | ナノマテリアル：銀ナノ粒子、金ナノ粒子<br>ニジマスの肝細胞とエラ細胞を用いて、ナノ粒子と細胞との相互作用を検討した。銀ナノ粒子は肝細胞に対して明確な細胞毒性を示したが、金ナノ粒子では取り込みは観察されるものの毒性を惹起しなかった。いずれの粒子もエラ細胞の取り込み及び蓄積が確認された。  |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OB39  |
| 演題   | THE INFLUENCE OF A HUMIC ACID ON THE EFFECTS OF DIFFERENT FORMS OF TIO <sub>2</sub> PARTICLES ACROSS TEST SPECIES                     |
| 著者   | J. Mullinger, J. Roberts, H. David, S. Marshall, V. Stone and T. F. Fernandes   |
| 所属   | School of Life Sciences, Edinburgh Napier University, U.K.; Safety and Environmental Assurance Centre, Unilever, U.K.                 |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化チタン<br>緑藻、オオミジンコおよびゴカイを用いて、淡水系における酸化チタンの環境影響をモデル化し検討した。自然に存在する界面活性剤である腐植成分 (humic substances) が、生体へのナノ粒子取込みに影響していることが示唆された。 |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OB40  |
| 演題   | REDUCTION OF SWCNT CYTOTOXICITY FOLLOWING AQUEOUS EXPOSURE TO BUFFERED SALINE AND NOM   |
| 著者   | B.Panessa-Warren, J.Warren, K.Crosson, F.Santiago-Schwarz   |
| 所属   | Brookhaven National Laboratory, Dept. Of Energy Sciences & Technology, USA.; University of Dayton, Dept. Of Civil & Environmental Engineering & Engineering Mechanics, USA; Farmingdale State University, Dept. Of Biology, USA |
| 概要   | ナノマテリアル：単層カーボンナノチューブ<br>SWCNT がもたらすヒト由来細胞に対する細胞壊死と細胞膜障害を、SWCNT を PBS または天然水により処理（酸化処理）することで、コントロールレベルまで減ずることが明らかとなった。   |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OB41  |
| 演題   | CARDIOVASCULAR AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM EFFECTS OF INHALED NICKEL NANOPARTICLES               |
| 著者   | L. Chen, G. Kang, P. Gillespie  |
| 所属   | Department of Environmental Medicine, New York University School of Medicine, USA               |
| 概要   | ナノマテリアル：ニッケルナノ粒子  |
|      | 吸入による長期曝露がもたらす心臓および中枢神経への影響を、マウスを用いて検討した。大動脈への取込み、プラーク形成が観察され、生化学項目測定値の変動は中枢神経系への影響を示唆するものであった。 |

### 3) Session C : Detection, Characterization, Measurement, Monitoring and Bioassays.

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OC21  |
| 演題   | CHARACTERIZATION OF NANOPARTICLES: SIZE, SHAPE, MORPHOLOGY, OXIDATION STATE AND CRYSTALLINITY |
| 著者   | M. Baalousha, Y. Ju-Nam, P. Cole and J.R. Lead  |
| 所属   | School of Geography, Earth and Environmental Sciences, University of Birmingham, UK.          |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化セリウム  |
|      | ナノ粒子の各種特性評価方法（サイズ、形状、形態、結晶度、構造欠陥等）を整理し、それらを組み合わせることによって得られるナノ粒子を特徴付ける情報について考察した。              |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OC22   |
| 演題   | DETECTION, ANALYSIS AND CHARACTERIZATION OF ENGINEERED NANOPARTICLES IN WASTE WATER OUTFLOW        |
| 著者   | J. Tuoriniemi & M. Hassellöv   |
| 所属   | Department of Chemistry, University of Gothenburg, SWEDEN  |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化チタン  |
|      | Field Flow Fractionation による廃水中ナノ粒子の検出、分析および特性評価方法について検討した。少サンプル、低検出限界、高選択性を有する検出システムのプロトタイプを構築した。 |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OC23  |
| 演題   | X-RAY MICROSCOPY AND SPECTROSCOPY – TOOLS TO EXPLORE THE COLLOIDAL REGIME |
| 著者   | J. Sedlmair, S.C. Gleber, J. Thieme                                       |
| 所属   | Institute for X-Ray Physics, University of Goettingen, Germany            |
| 概要   | ナノマテリアル：多層カーボンナノチューブ  |
|      | X線顕微鏡および分光計を用いて、カーボンナノチューブの水生環境における化学状態の観察方法について検討した。                     |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OC24  |
| 演題   | INTERACTIONS OF NANOPARTICLES WITH BOVINE SERUM ALBUMIN   |
| 著者   | L. Treuel, M. Malissek and R. Zellner   |
| 所属   | Universität Duisburg-Essen, Institut für Physikalische Chemie, Germany  |
| 概要   | ナノマテリアル：金ナノ粒子、銀ナノ粒子<br>レーザー照射型暗視野顕微鏡を用いて、ウシ血清アルブミンと金および銀ナノ粒子との相互作用について検討した。ナノ粒子の表面積とサンプル中の粒子数（濃度）が相互作用の過程を決定することが示唆された。 |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OC25   |
| 演題   | SYNTHESIS OF ISOTOPICALLY MODIFIED ZnO NANOPARTICLES TO AID EXPOSURE MONITORING IN ECOTOXICITY STUDIES |
| 著者   | A. Dybowska, S. Misra, D. Berhanu, M-N. Croteau, S. N. Luoma & E. Valsami-Jones                        |
| 所属   | Natural History Museum, Depts of Mineralogy & Zoology, UK; USGS, US                                    |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化亜鉛<br>カタツムリの食餌によるナノ酸化亜鉛の毒性評価を、亜鉛同位体による同位元素追跡手法により検討した。データ処理方法の検証および生体内への動的取込み過程の仮説が提案された。    |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OC26  |
| 演題   | UPTAKE AND DISTRIBUTION OF CARBON DOTS IN DAPHNIA AGNA  |
| 著者   | B.C. Seda, A.S. Mount, & S.J. Klaine  |
| 所属   | Clemson University, Institute of Environmental Toxicology, U.S.A.;<br>Clemson University, Department of Biological Sciences, U.S.A. |
| 概要   | ナノマテリアル：カーボンドット<br>オオミジンコを用いてナノ粒子の生体内濃縮過程と生体内運命について、蛍光レーザー走査型顕微鏡観察で検討した。表面荷電状態により、取り込み過程が異なる可能性が示唆された。                              |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OC27   |
| 演題   | A METHOD FOR DETERMINING THE PARTITIONING OF METAL AND METAL OXIDE NANOPARTICLES IN TERRESTRIAL ENVIRONMENTS                           |
| 著者   | G. Cornelisa, J.K. Kirbyb, D.G. Beakb, D.J. Chittleborougha & M.J. McLaughlina,b   |
| 所属   | Soils and Land Systems, School of Earth and Environmental Sciences, University of Adelaide, Australia.; CSIRO Land & Water, Australia. |
| 概要   | ナノマテリアル：銀ナノ粒子、酸化セリウム   |
|      | 土壌中ナノ粒子のリスクアセスメント支援の方法として、陸生環境における partitioning (Kd 値) の検討を行なった。精密ろ過、超ろ過および ICP-MS 分析により、ナノ粒子を構成する金属の溶出が Kd 値決定に影響することが明らかとなった。        |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OC28  |
| 演題   | A MINIATURISED SYSTEM FOR TESTING EFFECTS OF NANOPARTICLES ON SOIL ANIMALS  |
| 著者   | J. Filser & S. Wiegmann   |
| 所属   | University of Bremen, UFT, Department of Ecology, Germany   |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化チタン   |
|      | 従来法では多量の検査試料を必要とした土壌動物に対する生殖・発生毒性試験を、トビムシの成虫および卵を用いることによって小型化・簡便化することを検討した。動物（卵）数と土質との組合せによってスクリーニングシステムとして有用であることが示唆された。 |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OC29  |
| 演題   | HIGH-THROUGHPUT AND HIGH-CONTENTS SCREENING OF NANOPARTICLE CYTOTOXICITIES BY USING CELLS-ON-CHIP MICROFLUIDIC DEVICES.                   |
| 著者   | T. H. Yoon, K. H. Lim, M. J. Kim, H. Yoo, J. Park H. Shin, S. K. Mahto and S. W. Rhee   |
| 所属   | Department of Chemistry, Hanyang University, Korea; Department of Chemistry, Kongju National Univ. Kongju, Korea                          |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化チタン、銀ナノ粒子   |
|      | マイクロチップ上で培養した Chang Liver 細胞にナノ材料を接触させることによる、新規細胞毒性分析手法について検討した。High-throughput screening および High-contents screening をもたらす手法であることが示唆された。 |

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OC30   |
| 演題   | THE USE OF NEUTRON ACTIVATION AS A METHOD OF TRACING NANOPARTICLES IN ENVIRONMENTAL STUDIES  |
| 著者   | Deborah Oughton, Claire Coutris, Erik Joner  |
| 所属   | Norwegian University of Life Sciences, Department of Plant and Environmental Sciences, Norway; Bioforsk Soil and Environment, Norway |
| 概要   | ナノマテリアル：銀ナノ粒子、コバルト粒子、酸化鉄、酸化セリウム<br>ナノ粒子の環境運命について、中性子放射化分析によって解析した。放射性ラベルしたナノ粒子を魚類およびミミズに供し、新陳代謝を追跡することによって、生体との相互作用を見積もることが可能となった。   |

4) Session D : Chemical and Physical Properties of Manufactured or Natural Nanoparticles.

|      |  |
|------|--|
| 講演番号 | OD31   |
| 演題   | THE RELATION BETWEEN SITE DENSITY, MASS DENSITY, MOLECULAR WEIGHT OF OXIDE NANO PARTICLES                          |
| 著者   | T. Hiemstra & W.H. van Riemsdijk   |
| 所属   | Wageningen University, Department of Soil Quality, Netherlands   |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化鉄<br>ナノ粒子の物理的特性（反応部位密度、質量密度および分子量）とそれらのコロイド安定性・移動性から、環境中でのナノ粒子と腐植成分との相互作用をモデル化して検討した。表面構造との強い相関が明らかとなった。 |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OD32  |
| 演題   | FORMATION OF IRON-RICH NATURAL NANOPARTICLES BY THE WEATHERING OF ROCK MATERIAL   |
| 著者   | H. Zänker & S. Weiß   |
| 所属   | Forschungszentrum Dresden-Rossendorf, Institute of Radiochemistry, Germany  |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化鉄（マンガン、アルミナケイ素含有）<br>自然環境下でのナノ粒子（自然）形成過程を、フェライトを用いてシミュレートした。得られた結果を基にウランの風化実験を検証し、発生したコロイドの90%にウランが含まれることを見出した。 |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OD33  |
| 演題   | SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF MANUFACTURED NANOPARTICLES – Case study for silica, silver and copper oxide nanoparticles   |
| 著者   | S. K. Misra, A. Dybowska, D. Berhanu, A. R. Boccaccini, J. Plant, S. N. Luoma & E. Valsami Jones  |
| 所属   | Dept of Mineralogy, Natural History Museum, UK; Imperial College London, Materials, UK; Imperial College, Earth Sciences and Engineering, UK; Dept of Zoology, Natural History Museum, UK |
| 概要   | ナノマテリアル：シリカ、銀ナノ粒子、酸化銅<br>環境毒性試験に供するナノ粒子試料に対する、適正な物理化学的特性評価手法とデータを有用な情報とするための組合せシミュレーションを検討した。整合性があり再現性の良い試験のための、組合せ例を得ることができた。  |

5) Session E : Environmental and Industrial Applications of Nanotechnologies.

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OE34  |
| 演題   | INJECTION OF NANO-SCALE IRON FOR THE IN-SITU REMEDIATION OF CONTAMINATED GROUNDWATER            |
| 著者   | C.V. de Boer, J. Braun, N. Klaas  |
| 所属   | VEGAS, Universitaet Stuttgart, Germany  |
| 概要   | ナノマテリアル：鉄<br>鉄ナノ粒子注入による地下水の汚染物質除去についてシミュレートし、鉄ナノ粒子の移動挙動を解析した。フィールド調査の結果と対比することによってモデルの最適化を行なった。 |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OE35  |
| 演題   | REMOVAL OF METALS AND ARSENIC BY COMMERCIAL METAL OXIDE NANOPARTICLES IN BATCH AND COLUMN EXPERIMENTS                         |
| 著者   | H. J. Shipley, K. E. Engates, A. Guettner, C. Contreras, & K. Paredes   |
| 所属   | University of Texas-San Antonio, Department of Civil and Environmental Engineering, USA                                       |
| 概要   | ナノマテリアル：酸化鉄、酸化チタン、酸化アルミニウム<br>金属酸化物ナノ粒子による環境浄化について、水中からの重金属またはヒ素除去をモデルとし、バッチ方式とカラム方式の比較を行なった。酸化鉄ナノ粒子によってヒ素など 10 種の汚染物質が除去できた。 |

|      |   |
|------|---|
| 講演番号 | OE36  |
| 演題   | EXTREMELY ACTIVE PD/MAGNETITE NANO-CATALYSTS FOR SELECTIVE WASTEWATER TREATMENT   |
| 著者   | H. Hildebrand, K. Mackenzie, K. Schirmer and F.-D. Kopinke  |
| 所属   | Helmholtz-Centre for Environmental Research-UFZ, Department of Environmental Engineering, Germany; Eawag Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, Switzerland |
| 概要   | ナノマテリアル：パラジウム/鉄   |
|      | 排水中のハロゲン化有機化合物分解能を明らかにした。また、ヒト皮膚細胞 (HaCaT)、ニジマスエラ (RTgill-W1) および結腸細胞 (CaCo-2) を用いて細胞毒性を確認したところ、重篤な毒性は示さなかった。   |

### 3.4.2 ナノマテリアルのリスク評価 中間報告

開催日：2009.10.16

開催場所：産業技術総合研究所、つくば西 厚生別館 多目的室

主催：産業技術総合研究所・安全科学研究部門

URL：[http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/nano\\_rad.html](http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/nano_rad.html)

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)委託のプロジェクト「ナノ粒子特性評価手法の研究開発（2006.6～2011.2）」の中間報告が、実施者である産業技術総合研究所・安全科学研究部門の主催で開催された。

当該プロジェクトでは、平成 22 年度末までにわが国では最もポピュラーな二酸化チタン、フラーレン、CNT のリスク評価書の作成を目指している。世界に先駆けてのナノマテリアルに関するリスク評価書の公表であり、実験結果と併せてこれまでに得られた国内外の知見を統合したリスク評価方法が国際的にも注目されている。最終版のリスク評価書(平成 22 年度末)は、OECD 工業ナノ材料作業部会が取り組んでいるスポンサーシッププログラム(3.3.1 項参照)にて、日本がリードスポンサーとなっているフラーレン、単層/多層カーボンナノチューブに関するリスク評価のための安全性情報文書に反映されることになっている。

中西準子プロジェクトリーダーの記した「ナノ材料リスク評価書策定に際しての考え方」によれば、対象とするリスクとはヒト健康リスクであり、下記事項を主眼としている。

- i) ナノ材料のリスク評価を実施し、考え方をケーススタディーとして提示する。
- ii) 事業者の曝露管理のための、作業環境における許容曝露濃度の目安値を提案する。

粒子が「小さいこと」に起因する事象の可能性と、粒子が「繊維状であること」に起因する可能性の両面から捉えるべく、NEDOプロジェクトでは有害性試験選択について、二軸アプローチ的方法を採用している。横軸にラットを用いたin vivo試験(経皮、気管内注入、吸入試験)を行い、ラットについての吸入曝露の無毒性量を算出する。縦軸はラットの気管内投与試験として、限られた時間・限られたデータの制約下で設定した定量式をもとに全地平を探ろうとしている。最終的にはヒトへの無毒性量を推定し、作業環境における許容曝露濃度の目安を求めようとしている。

今回の中間報告では、作業環境における許容曝露濃度の目安を求める手順が示された。吸入試験結果が少ない状況下で、目安値を算定するための方法論が提案された。二酸化チタンについては暫定値との注意書き付きながら、作業環境における許容曝露濃度の目安値が示された。フラーレンについては気管内注入試験と肺沈着量との比較から、許容曝露濃度の参考値が示された。講演時には「最終版までには気管内投与試験の結果を定量的に併用し、より確からしい許容曝露濃度を提案する」ことも公表された。

今回公表された中間報告は、産業技術総合研究所の上記web上で、日本語版/英語版ともにダウンロード可能である。



以下に示した数値は、中間報告版（2009.10.16）としての暫定値であるが、当座の暴露管理対策検討のための目安として使用できるとの判断で公表されている。

表3.4 作業環境での許容暴露濃度の目安値

| 材料                      | 作業環境における<br>許容暴露濃度の目安値 |
|-------------------------|------------------------|
| 二酸化チタン：TiO <sub>2</sub> | 1.2 mg/m <sup>3</sup>  |
| フラーレン：C60               | 0.8 mg/m <sup>3</sup>  |
| 多層カーボンナノチューブ：<br>MWCNT  | 0.21 mg/m <sup>3</sup> |
| 単層カーボンナノチューブ：<br>SWCNT  | [作業中]                  |

### 3.5 第3章まとめ

2009年のナノマテリアルの安全性対策におけるトピックスは、米国、カナダおよび米国カリフォルニア州でナノマテリアルの製造/輸入に際しての種々の情報について事前報告が強化されたことである。

米国（EPA）が有害物質規制法（TSCA）第5条(a)(2)の下に、多層カーボンナノチューブの管理取り組み強化に乗り出し、各国に先駆けてナノマテリアルを有害物質として先鞭を付けたことは注目される。また、TSCAの省庁間試験委員会が、フラーレン以下10種類を超えるナノマテリアルへの関心を示していることから、規制対象物質の展開を含めた今後の動向を注視する必要がある。

カナダでは、重量についての制限付きながら、ナノマテリアルを製造もしくは輸入した企業と機関に対し、毒性学データを含む関連する全ての化学/物理データの提出を義務付ける、という世界初の強制的な安全報告制度を導入した。

米国カリフォルニア州では、カーボンナノチューブの登録義務化に続いてナノサイズの銀、ゼロ価鉄およびセリウムについても情報要求を検討している。

EUにおいても、欧州委員会が今後2年以内にナノテクノロジー製品へのナノ材料の応用の安全性を確保するために関連の全ての法律の見直しを行うことを表明しており、先に承認された「ナノマテリアルを含む製品（食品および化粧品）」に対する規制に続き、今後個別のナノマテリアルを規制する方向へ向かうと予想される。

オーストラリア、フランスでは化学物質管理や環境に関する法律の改正準備が進められ、ノルウェー、台湾ではナノマテリアルを含む製品の認証・報告制度が導入された。

今後、米国およびEUを中心にナノマテリアルに対する規制が進むことは確実であるが、各国の対応の背景には遺伝子組み換え作物での過剰な反応やアスベストにみられる遅効性の健康影響などを意識した姿勢がうかがえる。

規制の科学的根拠を提供する試験・研究戦略では、米国EPAやEUを中心に工業ナノ材料の環境・健康・安全影響に関するデータ収集を明確に意図した研究計画が開始された。

ナノテクノロジー新興国であるロシアやチェコでも、先行諸国の動向に鑑み健康・環境影響を中心とした安全性の確保と安全な製造のための施策を、当初からナノテクノロジー研究戦略に盛り込んでいることが特徴的である。

また、国際機関のナノマテリアルに特化した組織（OECD・工業ナノ材料作業部会、ISO/TC229）により、ナノマテリアルの安全性に関する各種試験方法のガイドラインが順次示されている。試験・研究結果の共有性の向上や解釈の統一が図られ、ナノマテリアルの環境・健康・安全に関する情報の充実が期待される。

## 第4章 海外行政機関・国際機関のナノマテリアルの安全対策等に関する報告書の概要

本章では、2009年2月から2010年1月末日までに海外で発行された主要な報告書の概要を国別・機関別にまとめ、調査時に所在が確認できた URL を附して掲載した。また、本資料を元に全文訳出の対象となる報告書を抽出した。

### 4.1 米国

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | USA01  |
| 報告書名          | Interim Guidance for Medical Screening and Hazard Surveillance for Workers Potentially Exposed to Engineered Nanoparticles   |
| 公表機関/<br>組織名称 | NIOSH  |
| 公表日           | 2009.02  |
| 概要            | 暫定的なスクリーニングと有害性調査のための指針。本指針はナノ材料を扱う労働者のための新たなガイドラインであり、企業や政府が、工業ナノ材料への曝露の可能性のある労働者の健康と安全を確保するための方策を検討する基準となる。企業には、作業現場でのナノ材料への曝露を管理するため慎重に対策をたてること、有害性調査を実施すること、有効性が確認されている既存の医学調査を継続することなどが勧められている。本指針は、ナノ材料に特化したスクリーニングの必要性についても検討し、科学的データが十分収集されるまでは、既存の化学物質に用いられているスクリーニングの援用を勧めている。 |
| URL           | <a href="http://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-116/">http://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-116/</a>  |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | USA02   |
| 報告書名          | Nanomaterial Case Studies: Nanoscale Titanium Dioxide in Water Treatment and Topical Sunscreen  |
| 公表機関/<br>組織名称 | EPA   |
| 公表日           | 2009.07   |
| 概要            | ナノサイズの二酸化チタンについての報告書報告書の内容に対するパブリックコメントを募集した（※切：9/14）。報告書は、飲料水中のヒ素を除去する材料とする場合と日焼け止めの原料として利用する場合の 2 事例を取り上げて、製品ライフサイクルとリスク評価の枠組みを組み合わせた包括的なナノサイズの二酸化チタンの環境影響評価の結果をまとめた。EPA は、本研究の目的は、2 事例のリスクを判断することではなく、ナノサイズの二酸化チタンの包括的な環境影響評価を実施するために必要な事項を明らかにすることであるとしている。 |
| URL           | <a href="http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=210206">http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=210206</a>   |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | USA03   |
| 報告書名          | Sixty-Fourth Report of the TSCA Interagency Testing Committee to the Administrator of the Environmental Protection Agency; Receipt of Report and Request for Comments   |
| 公表機関/<br>組織名称 | EPA   |
| 公表日           | 2009.08   |
| 概要            | 自主的報告プログラム中間報告書の検討状況を含む委員会報告であり、有害物質規制法（TSCA）の改訂を検討する省庁間試験委員会（ITC）による 64 番目の報告書。本報告書で、EPA が実施しているナノ材料の自主的報告プログラム Nanoscale Materials Stewardship Program の中間報告書の検討内容が明らかにされた。ITC によれば、EPA は TSCA8 条 (a) に基づく既存のナノ材料の製造・使用・曝露に関する情報の提供の義務化の対象に、ITC が関心をもっているナノ材料を盛り込むか、あるいはそれらの物質を製造前届出の対象物質とすることを検討している。ITC が関心を持つナノ材料は、フラーレン、二酸化チタンナノ粒子、ナノワイヤー、ナノ銀など多数にわたる。なお、本報告書は直接には TSCA4 条 (e) に定める ITC による優先的にテストが必要な化学物質/化学品群のリストの定期的な見直しの求めに応じたものであり、ITC は優先テストリストの改訂は行わないとした。 |
| URL           | <a href="http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-TOX/2009/August/Day-04/t18469.pdf">http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-TOX/2009/August/Day-04/t18469.pdf</a>   |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | USA04   |
| 報告書名          | Progress Toward Safe Nanotechnology in the Workplace<br>A Report from the NIOSH Nanotechnology Research Center  |
| 公表機関/<br>組織名称 | NIOSH   |
| 公表日           | 2009.11   |
| 概要            | <p>米国 NIOSH の NTRC (Nanotechnology Research Center) による 2007～2008 の成果報告書。43 プロジェクトと一つの包括的な外部プログラムの成果が報告されている。以下にあげる 4 つの戦略目標の下、ハザード特定からリスク評価までの 10 の重要研究分野を設定している。</p> <p>戦略目標：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ナノ粒子及びナノ材料が労働関連の傷害と病気のリスクを及ぼすかどうか調査すること</li> <li>2. ナノテクノロジー製品を適用することによって労働関連の傷害と病気を防止するための研究を実施すること</li> <li>3. 介入、勧告、能力構築を通じて健康な労働現場を推進すること</li> <li>4. ナノテクノロジー研究とガイダンスに関する国内及び国際的連携を通じて世界の職場の安全と健康を向上させること</li> </ol> <p>重要研究分野：</p> <p>毒性と内部暴露用量、測定手法、暴露評価、疫学と調査、リスク評価、工学的管理と個人防護装置、火災と爆発に関する安全性、勧告とガイダンス、コミュニケーションと情報、応用</p> <p>これら 10 の重要領域における作業により NIOSH は、労働者を保護し、ナノテクノロジーの遠大な便益が達成されるよう責任をもってナノテクノロジーを推進するために、包括的に情報と知識のギャップに対応している。</p> |
| URL           | <a href="http://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-104/">http://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-104/</a>   |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | USA05  |
| 報告書名          | Nanomaterial Research Strategy   |
| 公表機関/<br>組織名称 | EPA  |
| 公表日           | 2009.09  |
| 概要            | EPA は、今後数年間にわたってナノ材料とナノ材料を用いた製品を安全に使用するために有用な情報をもたらす研究を支援することを明らかにした。また、ナノ材料を用いて環境中の有害物質を浄化するための研究も合わせて支援する。研究の対象とされるのはカーボンナノチューブ、二酸化チタンなどの広く利用されているナノ材料であり、他省庁や国際連携を取りつつ研究を進める。 |
| URL           | <a href="http://www.epa.gov/nanoscience/files/nanotech_research_strategy_final.pdf">http://www.epa.gov/nanoscience/files/nanotech_research_strategy_final.pdf</a>                |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | USA06  |
| 報告書名          | NIOSH におけるナノテクノロジー研究戦略計画   |
| 公表機関/<br>組織名称 | NIOSH  |
| 公表日           | 2009.11  |
| 概要            | 2007 年発行の「Progress Toward Safe Nanotechnology in the Workplace: A Report from the NIOSH Nanotechnology Research Center」に記載されている実施中の研究による知見に基づいて 2005 年 9 月の戦略的計画を更新したもの。ナノマテリアル労働者に対する潜在的な健康リスクを理解し、予測し、管理するための知識ギャップを埋め、労働災害・職業性疾病の予防について国内及び国際的なリーダーシップを発揮するために NIOSH が実施を計画している研究を説明している。 |
| URL           | <a href="http://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-105/pdfs/2010-105.pdf">http://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-105/pdfs/2010-105.pdf</a>  |

#### 4.2 欧州連合 (EU)

|             |   |
|-------------|---|
| 整理番号        | EU01  |
| 報告書名        | Risk Assessment of Products of Nanotechnologies   |
| 公表機関 / 組織名称 | SCENIHR   |
| 公表日         | 2009.02   |
| 概要          | ナノ材料のリスク評価に関する新たな意見。SCENIHR は、現在行われているリスク評価は不備が多く、さらなる取り組みが必須であると指摘したうえで、当面は材料ごとにリスク評価すべきであるとの従来の見解を改めて強調した。  |
| URL         | <a href="http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_023.pdf">http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_023.pdf</a> |

|             |   |
|-------------|---|
| 整理番号        | EU02  |
| 報告書名        | Expert forecast on emerging chemical risks related to occupational safety and health  |
| 公表機関 / 組織名称 | 労働安全衛生機構 (OSHA)   |
| 公表日         | 2009.03   |
| 概要          | 新興化学リスクに関する専門家予測プロジェクトの一環として、作業現場で扱う広範囲の化学物質や有害物質に対し欧州 21 カ国からの専門家らにより検討を進めた成果を報告書にまとめた。同報告書によると、ナノ粒子は労働者にとって最も予防が必要な物質と位置づけられた。その上で、既存のデータを利用して労働者のナノ粒子へのばく露を抑える暫定的な労働慣行を定めることは可能であるとしている。 |
| URL         | <a href="http://osha.europa.eu/en/publications/reports/TE3008390ENC_chemical_risks">http://osha.europa.eu/en/publications/reports/TE3008390ENC_chemical_risks</a>                           |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | EU03  |
| 報告書名          | observatoryNANO, Annual Report  |
| 公表機関/<br>組織名称 | observatoryNANO   |
| 公表日           | 2009.05   |
| 概要            | EU の研究戦略策定への情報提供を行うためのプロジェクト observatoryNANO が、これまでに収集、分析した研究開発の動向と関連の情報をまとめた年次報告書。公表されたのは、運輸、農産品、化学・材料、建設、エネルギー、環境、健康・医薬・ナノバイオ、情報技術、安全保障、建設資材の 10 分野についての研究開発動向、経済的な影響の分析と市場動向、ナノテクノロジーの管理策等である。 |
| URL           | <a href="http://www.observatory-nano.eu/project/">http://www.observatory-nano.eu/project/</a>   |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | EU04  |
| 報告書名          | Workplace exposure to nanoparticles   |
| 公表機関/<br>組織名称 | 欧州労働安全衛生機構 (EU-OSHA)  |
| 公表日           | 2009.06   |
| 概要            | 職場でのナノ粒子への暴露による健康への影響に関する文献を精査した報告書。調査は 2008 年 11 月までに発表された文献を対象として行われた。同報告書は、i) ナノ材料の同定と暴露の詳細、ii) ナノ材料への暴露と保護具の性能の測定、iii) 現行法制度に従ったナノ材料のリスク評価、iv) ナノ材料の健康への影響評価に関する <i>in vivo</i> 研究、v) 健康への影響評価のための <i>in vitro</i> 試験や物理化学的方法の妥当性、vi) 職場でナノ材料を取り扱う労働者の教育、実際的な取り扱い指針の策定などを今後優先的に取り組むべき課題と指摘した。 |
| URL           | <a href="http://osha.europa.eu/en/publications/literature_reviews/workplace_exposure_to_nanoparticles">http://osha.europa.eu/en/publications/literature_reviews/workplace_exposure_to_nanoparticles</a>   |



|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | EU05   |
| 報告書名          | A Critical review of governance issues in Europe and Elsewhere   |
| 公表機関/<br>組織名称 | 欧州環境事務局 (EEB)  |
| 公表日           | 2009.08  |
| 概要            | <p>欧州環境事務局 (EEB) は、欧州最大の環境保護団体。欧州におけるナノテクノロジーの安全で責任のある開発と応用のために必要な事項 (ナノ材料の管理策、特別な立法措置等) を指摘した。</p> <p>i) ナノ材料の上市前の登録・許可制度、ii) ナノテクノロジー・材料による技術的革新の内容についての説明、iii) ナノ材料の本格的な流通が始まる前に必要な条件の法制化を進めるなど、ナノテクノロジーに特化した規制策が必要であると指摘された。</p> |
| URL           | <a href="http://www.eeb.org/publication/2009/2009-NanoBrochureNo3-WEB.pdf">http://www.eeb.org/publication/2009/2009-NanoBrochureNo3-WEB.pdf</a>  |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | EU06(EC)  |
| 報告書名          | Position Paper on Future RTD Activities of NMP for the Period 2010 – 2015   |
| 公表機関/<br>組織名称 | EC の EAG/NMP  |
| 公表日           | 2009.11   |
| 概要            | <p>欧州委員会 (EC) のナノテクノロジー専門家グループ (EAG/NMP) が公表した 2010–2015 年の研究と技術開発プログラムのあり方に関する方針。基本的な方針は、適切な研究開発支援プログラムの設計によって、欧州企業の資源消費型から知識集約型への転換を支援し、欧州市場の競争力を維持することとしている。</p>   |
| URL           | <a href="http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/nmp-expert-advisory-group-report_en.pdf">http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/nmp-expert-advisory-group-report_en.pdf</a> |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | EU07(EC)   |
| 報告書名          | Engineered Nanoparticles: Review of Health and Environmental safety (ENRHES)   |
| 公表機関/<br>組織名称 | SafeNano Project (UK)  |
| 公表日           | 2010.01  |
| 概要            | EC 7th フレームワーク・プログラムの元、エジンバラ・ネピア大学、IOM、デンマーク工科大学、EC 合同研究センター・健康消費者保護研究所およびナノテクノロジー研究所の協働による工業ナノ粒子の健康および環境安全に関する各国・各機関の研究・政策に関するレビュー。1. 製造と製品化、2. キャラクターゼーション、4. 曝露、5. 環境運命と挙動、6. ヒト毒性、7. 疫学のおよびヒト曝露研究、8. 生体毒性、9. リスクアセスメントに章立てし、各分野での研究成果や進捗を俯瞰している。ナノマテリアルとして、フラーレン、カーボンナノチューブおよび金属酸化物（酸化亜鉛、酸化チタンを含む）に焦点を当てている。 |
| URL           | <a href="http://www.safenano.org/SingleNews.aspx?NewsID=955">http://www.safenano.org/SingleNews.aspx?NewsID=955</a>  |

#### 4.3 オーストラリア

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | AUS01   |
| 報告書名          | Nanotechnology and social inclusion   |
| 公表機関/<br>組織名称 | イノベーション・産業・科学・研究省   |
| 公表日           | 2009.02   |
| 概要            | 2008 年 12 月に開催された社会とナノテクノロジーの関係について考えるための同名のワークショップで行われた議論を基に作成された。今後のナノテクノロジーの研究開発の方向性が適切であればオーストラリアの将来に大きく貢献すると考えられ、そのためには利害関係者間の議論を深めることが急務であると指摘している。   |
| URL           | <a href="http://www.innovation.gov.au/Section/Innovation/Documents/SocialInclusionandEngagementWorkshopFinalReport.pdf">http://www.innovation.gov.au/Section/Innovation/Documents/SocialInclusionandEngagementWorkshopFinalReport.pdf</a> |

#### 4.4 英国

|             |   |
|-------------|---|
| 整理番号        | UK01  |
| 報告書名        | An outline scoping study to determine whether high aspect ratio nanoparticles (HARN) should raise the same concerns as do asbestos fibres |
| 公表機関 / 組織名称 | 産業医学研究所 (IOM)   |
| 公表日         | 2009.01   |
| 概要          | 高アスペクト比ナノ粒子(HARN)の健康への影響に関する報告書。同報告書は、HARN がアスベストのような影響を与えるかについて、各国の研究者の研究結果を検討しまとめた。   |
| URL         | <a href="http://www.safenano.org/Uploads/HARN.pdf">http://www.safenano.org/Uploads/HARN.pdf</a>   |

|             |   |
|-------------|---|
| 整理番号        | UK02  |
| 報告書名        | CELL PEN: A study to identify the physico-chemical factors controlling the capacity of nanoparticles to penetrate cells   |
| 公表機関 / 組織名称 | 産業医学研究所 (IOM)、Cell Pen プロジェクト   |
| 公表日         | 2009.01   |
| 概要          | 英国環境・食糧・農村地域省(DEFRA)の委託を受けて IOM が中心となって実施した Cell Pen プロジェクトが発表した、ナノ粒子の細胞への浸透や転移のメカニズムについての調査研究報告書。Cell Pen プロジェクトは、学際的な専門家を集め、気道上皮でのナノ粒子の転移メカニズムや、肺内外での毒性を解明するために必要な研究を明らかにするために行われた。転移と透過の研究には、分野横断的な取り組みと対象を両分野に絞った研究が必要であると結論している。 |
| URL         | <a href="http://www.safenano.org/Uploads/CELLPEN.pdf">http://www.safenano.org/Uploads/CELLPEN.pdf</a>   |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | UK03  |
| 報告書名          | Risk management of carbon nanotubes   |
| 公表機関/<br>組織名称 | 安全衛生庁 (HSE)   |
| 公表日           | 2009.03   |
| 概要            | カーボンナノチューブ (CNT) のリスク管理のための情報を掲載した報告書。英国での将来的な規制を視野に入れ、CNT の毒性に関する情報の増加に対応し、CNT の安全な製造・使用・取扱いの方法を紹介している。また、報告書で HSE は CNT を吸入による影響が「強く懸念される物質」とみなすと述べている。 |
| URL           | <a href="http://www.hse.gov.uk/pubns/web38.pdf">http://www.hse.gov.uk/pubns/web38.pdf</a>   |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | UK04   |
| 報告書名          | EMERGNANO  |
| 公表機関/<br>組織名称 | 英国環境・食料・農村地域省 (Defra)  |
| 公表日           | 2009.04  |
| 概要            | SAFENANO に委託していた、有害性、暴露、リスク評価・規制などナノテクノロジーの安全性に関する研究動向の分析結果をまとめた報告書。SAFENANO は最終的に英国内外の 260 の関連プロジェクトを対象として、“計測・キャラクタリゼーション・標準化・標準物質”、“暴露・汚染源・経路・技術”、“健康有害性・リスク評価”、“環境、有害性・リスク評価”の 4 つに分けて評価した。今後の課題として、目標を明確にした戦略的な研究投資の実施をあげている。また、本調査の対象のプロジェクトの多くが国による財政支援を受けているが、公的に利用できるデータは少なく、これが調査を困難にしたことを明らかにし、こうした点も改善がはかられるべきであると述べている。 |
| URL           | <a href="http://www.safenano.org/Uploads/EMERGNANO_CB0409_Full.pdf">http://www.safenano.org/Uploads/EMERGNANO_CB0409_Full.pdf</a>  |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | UK05   |
| 報告書名          | Reconfiguring Responsibility: Deepening Debate on Nanotechnology   |
| 公表機関/<br>組織名称 | DEEPEN   |
| 公表日           | 2009.09  |
| 概要            | 欧州委員会（EC）の支援を受け、ナノテクノロジーの倫理的課題に取り組んだプロジェクト「DEEPEN」の最終報告書。ナノテクノロジー政策の決定においてはもっと市民の意見を反映することができるような民主的な方法を選ぶだと勧告した。「責任の再構築」と題された報告書は、遺伝子組み換え作物の失敗を繰り返さないように、市民が政策の決定プロセスに参加するための道筋をきちんとつけるべきであると強く主張している。その中で著者は、責任ある開発という考え方はそのための第一歩であるが、まだ十分に政策決定のプロセスに生かされているとはいえないと述べている。 |
| URL           | <a href="http://www.geography.dur.ac.uk/Projects/Default.aspx?alias=www.geography.dur.ac.uk/projects/deepen">http://www.geography.dur.ac.uk/Projects/Default.aspx?alias=www.geography.dur.ac.uk/projects/deepen</a>  |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | UK06  |
| 報告書名          | Nanoscale Technologies Strategy 2009-2012   |
| 公表機関/<br>組織名称 | 英国技術戦略委員会（TSB）  |
| 公表日           | 2009.11   |
| 概要            | 英国技術戦略委員会による、ナノテクノロジー分野において英国産業を支援するための投資計画の策定のための戦略案。本戦略の主な目標として、産学間の知識の移転の連携の強化、研究評議会との協力促進、ナノテクノロジーの責任ある商用化の促進、英国の利益になるような欧州との連携のための適切なアプローチの実現、ナノテクノロジーに関する政府戦略の策定などを挙げている。TSBは、本戦略の目標実現に向けて、産業界と優先分野について検討するための会合を持つとしている。 |
| URL           | <a href="http://www.innovateuk.org/assets/pdf/Corporate-Publications/NanoscaleTechnologiesStrategy.pdf">http://www.innovateuk.org/assets/pdf/Corporate-Publications/NanoscaleTechnologiesStrategy.pdf</a>                       |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | UK07  |
| 報告書名          | 1st Report of Session 2009–10; Nanotechnologies and Food  |
| 公表機関/<br>組織名称 | 英国上院科学技術委員会   |
| 公表日           | 2010.01   |
| 概要            | 英国上院科学技術委員会が公表した「ナノテクノロジーと食品」に関する報告書。食品業界に対しナノテクノロジーとナノ材料を用いた研究の詳細が明確でないと批判し、透明性と誠実さは食品安全と科学的な発展で市民の信頼を得るための重要な要因と指摘した。また同委員会は政府と英国研究協議会に対し、食品分野でのナノ材料の利用による潜在的な健康・安全リスクに関する研究のために投資をするよう促した。また英国食品基準庁(FSA)に対し、ナノ材料を用いる食品と食品包装材の登録を管理することで、食品でのナノ材料の利用に対する消費者の信頼の向上に貢献すべきであると勧告した。また、食品に使われたすべてのナノ材料が適切なリスク評価過程を経たと保証することを、食品法に明確に規定するよう要求した。同委員会は、EU 域内では食品での利用の承認されていないナノ材料を用いた製品が、違法に輸入されることにも懸念を表明している。 |
| URL           | <a href="http://www.parliament.uk/parliamentary_committees/lords_press_notices/pn080110st.cfm">http://www.parliament.uk/parliamentary_committees/lords_press_notices/pn080110st.cfm</a>   |

#### 4.5 ドイツ

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | DEU01   |
| 報告書名          | Public Perceptions about Nanotechnology   |
| 公表機関/<br>組織名称 | ドイツ連邦リスク評価研究所(BfR)  |
| 公表日           | 2009.03   |
| 概要            | ナノテクノロジーに対する市民の認識を定量的手法で分析した報告書。市民との円滑なリスク・コミュニケーションのために、市民のナノテクノロジーに対する認識の形成や世論に影響を与える要素を検討するための調査の結果をまとめた。  |
| URL           | <a href="http://www.bfr.bund.de/cm/290/public_perceptions_about_nanotechnology.pdf">http://www.bfr.bund.de/cm/290/public_perceptions_about_nanotechnology.pdf</a> |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | DEU02   |
| 報告書名          | NANOTECHNIK FÜR MENSCH UND UMWELT CHANCEN FÜR DERN UND RISIKEN MINDERN [ドイツ語]   |
| 公表機関/<br>組織名称 | ドイツ環境庁 (UBA)  |
| 公表日           | 2009.03   |
| 概要            | ナノテクノロジーを活用した環境改善技術や、環境・健康へのリスクに対してとるべき対応策などを盛り込んだ報告書。本書は、2006年にUBAが公表したナノテクノロジー研究開発の現状に関する報告書をアップデートしたもの。UBAは、ナノ材料の安全な取り扱いのために、製品登録制度のような材料情報の報告制度が必要だと勧告している。   |
| URL           | <a href="http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien/mysql_medien.php?anfrage=Kennnummer&amp;Suchwort=3765">http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien/mysql_medien.php?anfrage=Kennnummer&amp;Suchwort=3765</a> |

#### 4.6 その他の国

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | CHE01   |
| 報告書名          | Nanotechnology in the food sector   |
| 公表機関/<br>組織名称 | 技術評価センターTA-SWISS  |
| 公表日           | 2009.01   |
| 概要            | スイスの技術評価センターTA-SWISS が発表した、ナノ食品に関する報告書。スイスでは二酸化ケイ素、カロチノイド、ミセルなどの限られた数のナノスケールの食品添加物が用いられているだけである。しかし欧州以外では金属を含むナノスケールの食品添加物も出回っており、人体と環境に無害なナノ材料の応用が求められると指摘した。従って予防原則を取り込んだ規制の検討が必要と勧告している。 |
| URL           | <a href="http://www.ta-swiss.ch/a/nano_nafo/KF_Nano_im_Lebensmittelbereic_h.pdf">http://www.ta-swiss.ch/a/nano_nafo/KF_Nano_im_Lebensmittelbereic_h.pdf</a>                                 |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | CHE02   |
| 報告書名          | Appropriate risk governance strategies for nanotechnology applications in food and cosmetics                          |
| 公表機関/<br>組織名称 | IRGC  |
| 公表日           | 2009.06   |
| 概要            | 食品や化粧品でのナノテクノロジーの応用における適切なリスク管理戦略に関する政策提案をまとめた報告書。国際的なリスク管理の専門家グループである IRGC は、2008 年に行ったワークショップや各国動向調査などをまとめた報告書。     |
| URL           | <a href="http://www.irgc.org/IMG/pdf/IRGC_PBnanofood_WEB.pdf">http://www.irgc.org/IMG/pdf/IRGC_PBnanofood_WEB.pdf</a> |



|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | NLD01   |
| 報告書名          | Safe working with nanoparticles   |
| 公表機関/<br>組織名称 | オランダ勤労状況社会経済委員会   |
| 公表日           | 2009.04   |
| 概要            | <p>作業現場環境でのナノテクノロジー、特に人工ナノ粒子の不確実なリスクに対し、どのように対応するかについての勧告書</p> <p>2008年9月にオランダ厚生労働省の依頼を受けて作成された、作業現場環境でのナノテクノロジー、特に人工ナノ粒子の不確実なリスクに対しどのように対応するかについてまとめた。同委員会は、適切な予防原則の活用や作業現場での安全なナノ粒子の使用のために、予防原則を就業環境規定に従って実施すべきであり、リスク評価・審査（RI&amp;Es）や会社の関連する方針の一部とすべきとの見解を示した。委員会は、さらに企業経営者や政府に対して、グッドプラクティックスへの理解を深めること、ナノ粒子の情報の提供、REACH にナノ粒子のリスク評価を組み込むこと、作業現場の適切なモニタリングの実現、有害性情報や必要な管理対策とともにMSDSの作成を義務づけることなどを勧告している。</p> |
|               | <a href="http://www.ser.nl/en/Publications/Publications/2009/2009_01.aspx">http://www.ser.nl/en/Publications/Publications/2009/2009_01.aspx</a>   |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | NLD02   |
| 報告書名          | Exposure to nanomaterials in consumer products  |
| 公表機関/<br>組織名称 | オランダ国立公衆衛生環境保護研究所（RIVM）   |
| 公表日           | 2009.09   |
| 概要            | <p>製品中のナノ材料への消費者曝露に関する報告書。同報告書は市場動向を分析し、日焼け止め、家庭用塗装剤と接着剤、パーソナルケア製品、洗剤が、消費者曝露に関して優先的に取り上げるべき製品カテゴリであるとした。同報告書は、ナノ材料を含んだ製品の健康リスクを明らかにし、リスク評価を行うためには、外部曝露のみならず、内部曝露、動態や毒性の評価も必要であると提言している。</p> |
| URL           | <a href="http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/340370001.pdf">http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/340370001.pdf</a>   |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | NLD03  |
| 報告書名          | Nanomaterials under REACH: Nanosilver as a case study  |
| 公表機関/<br>組織名称 | RIVM   |
| 公表日           | 2009.11  |
| 概要            | <p>現行 REACH の下全てのナノマテリアルに適用可能な最小限の情報に関する、リスクアセスメントを含めた提案。仮定の対象物質をナノ銀とし、登録によって現行の REACH がナノマテリアルの安全私用を評価するのに適当であるか否かを調査した。その結果、以下の事項・情報の欠落が指摘された。有害性および暴露を明確にする測定が不足している。物質に対する標準的な要求事項は、リスクと暴露評価には不十分である。ナノマテリアルのキャラクタリゼーションについても不足があるため、同材質物質のナノ/非ナノとの関連が不明瞭である。非ナノマテリアルに対して設定された、現在のリスクアセスメントにおけるリスク軽減手法と推定方法が、ナノマテリアルに対して有効であるか否かが不明確である。</p> |
| URL           | <a href="http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601780003.pdf">http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601780003.pdf</a>  |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | FRA01  |
| 報告書名          | Ongoing work on the safety of nanomaterials  |
| 公表機関/<br>組織名称 | フランス（国連フランス代表）   |
| 公表日           | 2009.04  |
| 概要            | <p>「ナノマテリアルの安全性に関する現状の作業」と題して開催される国連専門家委員会（危険物輸送及び GHS）のためにフランス代表が作成した資料。ナノマテリアルに関する下記事項に対して検討を求めたもの。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・同一の化学物質（同一の CAS 及び純度）について、新たな特性を持ったナノマテリアルは通常のものと同じハザードを持つとみなせるか。</li> <li>・同一化学物質について、その異なるナノ形状の特性を区別できるか。</li> <li>・どうすれば区別できるか？ 新たなエンドポイントを決定すべきか。</li> <li>・ナノマテリアルについての情報はどの程度提供されるべきか。</li> <li>・どのような種類の情報が必要か。</li> <li>・この目的達成のためには、どの様な情報伝達ツールが必要か。</li> <li>・ナノマテリアルのハザード分類の明瞭化及びナノマテリアルの健康安全及び環境的課題に寄与するにはどのような連携が示唆されるか。</li> </ul> |
| URL           | <a href="http://www.unece.org/trans/doc/2009/ac10c4/ST-SG-AC10-C4-2009-03e.pdf">http://www.unece.org/trans/doc/2009/ac10c4/ST-SG-AC10-C4-2009-03e.pdf</a>  |

#### 4.7 経済協力開発機構（OECD）

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | OECD01  |
| 報告書名          | Responsible development of nanotechnology: Turning vision into reality  |
| 公表機関/<br>組織名称 | BIAC  |
| 公表日           | 2009.03   |
| 概要            | <p>OECD の民間の経済団体で構成される諮問委員会である BIAC がまとめた、ナノテクノロジービジネスの未来像を示す報告書。報告書は、ナノテクノロジーを利用することで期待される多様な経済分野にまたがるベネフィットを紹介し、国際的な政策作成のための指針としても機能するものとされている。</p> <p>BIAC によれば、ナノテクノロジーは、エネルギー供給、食糧供給、水の浄化や管理、健康の増進、汚染物質の除去などに重要な役割を果たすと期待される。報告書で、BIAC はナノテクノロジーの発展に伴って直面する、環境、健康、安全、人材、知財などの潜在的な課題への取り組みの方向性についても示している。</p> |
| URL           | <a href="http://www.biac.org/statements/nanotech/FIN09-01_Nanotechnology_Vision_Paper.pdf">http://www.biac.org/statements/nanotech/FIN09-01_Nanotechnology_Vision_Paper.pdf</a>   |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | OECD02   |
| 報告書名          | Preliminary Analysis of Exposure Measurement and Exposure Mitigation in Occupational Settings: Manufactured Nanomaterials  |
| 公表機関/<br>組織名称 | WPMN   |
| 公表日           | 2009.04  |
| 概要            | <p>健康環境安全に関連した活動の進捗状況に関する報告書。OECD の工業ナノ材料安全作業部会（WPMN）が発行した、健康環境安全に関連した活動の進捗状況に関する一連の報告書 Safety of Manufactured Nanomaterials の続編。本報告書には、作業現場での曝露の評価手法と予防に関する予備的な分析の結果などの最新の情報が掲載されている。</p> |
| URL           | <a href="http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT000029E6/\$FILE/JT03263204.PDF">http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT000029E6/\$FILE/JT03263204.PDF</a>          |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | OECD03  |
| 報告書名          | Report of an OECD workshop on exposure assessment and exposure mitigation: Manufactured nanomaterials             |
| 公表機関/<br>組織名称 | 化学委員会と化学品・農薬・バイオテクノロジー作業部会の合同会議   |
| 公表日           | 2009.07   |
| 概要            | 工業ナノ材料の曝露評価と対策に関する報告書。工業ナノ材料の環境健康安全（EHS）への影響に関する 13 番目の報告書であり、2008 年 10 月に開催された、曝露評価と曝露低減対策に関するワークショップの内容をまとめたもの。 |
| URL           | <a href="https://www.oecd.org/dataoecd/15/25/43290538.pdf">https://www.oecd.org/dataoecd/15/25/43290538.pdf</a>   |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | OECD04   |
| 報告書名          | Nanotechnology: An overview based on indicators and statistics   |
| 公表機関/<br>組織名称 | 科学・工学・産業部会 (Directorate for Science, Technology and Industry)  |
| 公表日           | 2009.07  |
| 概要            | 指標と統計に基づきナノテクノロジーを俯瞰した報告書。米国、カナダ、ドイツ、フィンランド、オーストラリアにおけるナノテクノロジー企業の事業戦略、研究開発動向と併記して、各国・各企業の環境健康安全問題対策に言及している。 |
| URL           | <a href="http://www.oecd.org/dataoecd/59/9/43179651.pdf">http://www.oecd.org/dataoecd/59/9/43179651.pdf</a>  |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | OECD05  |
| 報告書名          | Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD's Sponsorship Programme   |
| 公表機関/<br>組織名称 | WPMN  |
| 公表日           | 2009.08   |
| 概要            | OECD の工業ナノ材料安全部会（WPMN）が発行している「ナノ材料の安全性に関する報告書」シリーズの 14 番目の報告書。WPMN が実施している、工業ナノ材料のリスク評価のためのスポンサーシッププログラムの参加国や協力機関のための、試験計画書作成支援マニュアル。                                   |
| URL           | <a href="http://www.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT0000498A/\$FILE/JT03267857.PDF">http://www.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT0000498A/\$FILE/JT03267857.PDF</a> |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | OECD06  |
| 報告書名          | Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials  |
| 公表機関/<br>組織名称 | 化学委員会と化学品・農薬・バイオテクノロジー作業部会の合同会議   |
| 公表日           | 2009.08   |
| 概要            | OECD の工業ナノ材料安全部会 (WPMN) が発行している「ナノ材料の安全性に関する報告書」シリーズの 15 番目の報告書。物理化学的特性評価、生態系への影響、分解と蓄積、健康影響、に関する既存の OECD テストガイドラインの、工業ナノ材料への適用についての評価結果をまとめた。                                    |
| URL           | <a href="http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT000049AE/\$FILE/JT03267900.PDF">http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT000049AE/\$FILE/JT03267900.PDF</a> |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | OECD07  |
| 報告書名          | Manufactured Nanomaterials: Roadmap for Activities during 2009 and 2010   |
| 公表機関/<br>組織名称 | 化学委員会と化学品・農薬・バイオテクノロジー作業部会の合同会議   |
| 公表日           | 2009.09   |
| 概要            | 工業ナノ材料に関する 2009-2010 期の活動のロードマップ。環境・健康・安全に特化したプログラムの採用が明記され、工業ナノ材料に関して WPMN と OECD が行なう活動の詳細が説明されている。   |
| URL           | <a href="http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT00004E1A/\$FILE/JT03269258.PDF">http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT00004E1A/\$FILE/JT03269258.PDF</a> |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | OECD08  |
| 報告書名          | ANALYSIS OF INFORMATION GATHERING INITIATIVES ON MANUFACTURED NANOMATERIALS   |
| 公表機関/<br>組織名称 | WPMN  |
| 公表日           | 2009.11   |
| 概要            | WPMN が実施しているナノマテリアルに関する情報収集構想の分析と具体的な情報収集計画 (手法) についてまとめたもの。  |
| URL           | <a href="http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT00006F1E/\$FILE/JT03274953.PDF">http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT00006F1E/\$FILE/JT03274953.PDF</a> |

|             |   |
|-------------|---|
| 整理番号        | OECD09  |
| 報告書名        | CURRENT DEVELOPMENTS IN DELEGATIONS AND OTHER INTERNATIONAL ORGANISATIONS ON THE SAFETY OF MANUFACTURED NANOMATERIALS- TOUR DE TABLE  |
| 公表機関 / 組織名称 | WPMN  |
| 公表日         | 2009.12   |
| 概要          | OECD 加盟国やその他の機関におけるナノマテリアルの安全性確保に関する活動をまとめたもの。WPMN からのアンケートに対する 17 カ国、2 機関と環境 NGO の回答を掲載している。ISO/TC229 の活動報告、WPMN の今後の活動予定および外部組織との協同計画がまとめられている。                                     |
| URL         | <a href="http://www.oilis.oecd.org/oilis/2009doc.nsf/LinkTo/NT000049A2/\$FILE/JT03267889.PDF">http://www.oilis.oecd.org/oilis/2009doc.nsf/LinkTo/NT000049A2/\$FILE/JT03267889.PDF</a> |

#### 4.8 その他の国際機関

|             |   |
|-------------|---|
| 整理番号        | FAO/WHO01   |
| 報告書名        | Meeting Report of "FAO/WHO Expert meeting on the Application of Nanotechnologies in the Food and Agriculture Sectors: Potential Food Safety Implications                          |
| 公表機関 / 組織名称 | FAO/WHO   |
| 公表日         | 2009.12   |
| 概要          | FAO と WHO の協同で開催された「食品と農業分野におけるナノテクノロジーの応用に関する専門家会議」(ローマ) の最終報告書<br>当該分野における現在までの、背景、ナノテクノロジーの利用・適用状況、ヒト健康に関するリスクアセスメントおよび利害関係者とのやり取りについてまとめられている。                                |
| URL         | <a href="http://www.fao.org/ag/agn/agns/files/FAO_WHO_Nano_Expert_Meeting_Report_Final.pdf">http://www.fao.org/ag/agn/agns/files/FAO_WHO_Nano_Expert_Meeting_Report_Final.pdf</a> |

#### 4.9 その他の機関

|             |  |
|-------------|--|
| 整理番号        | Others01   |
| 報告書名        | A hard pill to swallow: Barriers to effective FDA regulation of nanotechnology-based dietary supplements   |
| 公表機関 / 組織名称 | PEN  |
| 公表日         | 2009.01  |
| 概要          | Project on Emerging Nanotechnologies(PEN)が発行した、ナノテクノロジーを用いたサプリメントに対する米国食品医薬品局(FDA)の規制の問題点と改善のための勧告をまとめた報告書。PEN は同報告書で、ナノ粒子がサプリメントに使われていることが知られていない状況のなか、規制のための情報、資金・人材、権限が足りていないと指摘した。 |
| URL         | <a href="http://www.nanotechproject.org/process/assets/files/7056/pen17_final.pdf">http://www.nanotechproject.org/process/assets/files/7056/pen17_final.pdf</a>                        |

|             |   |
|-------------|---|
| 整理番号        | Others02  |
| 報告書名        | The nanotechnology: The social and ethical issues   |
| 公表機関 / 組織名称 | PEN   |
| 公表日         | 2009.01   |
| 概要          | 同報告書では、連邦ナノテクノロジー研究プログラムの再承認は、社会的、倫理的問題に取り組む機会を与えたと評価し、これはナノテクノロジーのリスクに取り組み、健康や環境への貢献を実現するために必ず取り組まねばならない課題であると指摘した。報告書は、社会的、倫理的課題は、研究資金配分、規制、パブリックエンゲージメントなどへの各省庁の取り組みに影響するものであるとしている。 |
| URL         | <a href="http://www.nanotechproject.org/news/archive/ethical_evaluations_nanotechnology/">http://www.nanotechproject.org/news/archive/ethical_evaluations_nanotechnology/</a>           |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | Others03  |
| 報告書名          | Best practices guide to synthetic nanoparticle risk management  |
| 公表機関/<br>組織名称 | ロベール・ソウベ労働衛生研究所 (IRSST)   |
| 公表日           | 2009.02   |
| 概要            | 工業ナノ粒子のリスクを管理するための指針として、工業ナノ粒子を取り扱う企業や研究機関が従業員の健康と安全を確保するための実際的な手法を提案している。  |
| URL           | <a href="http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/R-599.pdf">http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/R-599.pdf</a> |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | Others04  |
| 報告書名          | Oversight of Next Generation Nanotechnology   |
| 公表機関/<br>組織名称 | PEN   |
| 公表日           | 2009.04   |
| 概要            | ウッドローウィルソン国際学術センターのナノテクノロジープロジェクト (PEN) が発表した、環境と消費者保護のための監督機関の設置を提案する報告書。著者は、米国環境保護庁 (EPA) に替わる新たな監督機関が環境と消費者の保護のために必要であると述べた。                       |
| URL           | <a href="http://www.nanotechproject.org/process/assets/files/7316/pen-18.pdf">http://www.nanotechproject.org/process/assets/files/7316/pen-18.pdf</a> |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | Others05  |
| 報告書名          | Nanotechnology – why unions are concerned   |
| 公表機関/<br>組織名称 | オーストラリア労働組合評議会  |
| 公表日           | 2009.04   |
| 概要            | ナノ粒子による健康への影響に懸念する報告書。ACTU は、ナノ粒子の吸入あるいは、皮膚を通じた吸収の可能性など、健康への影響を示唆する研究結果が出ていると指摘した。そのため、ナノスケールの化学物質は新規化学物質として分類され、取り扱いに関する新たな基準を開発しなければならないと主張した。  |
| URL           | <a href="http://www.actu.asn.au/Images/Dynamic/attachments/6494/actu_factsheet_ohs_nanotech_090409.pdf">http://www.actu.asn.au/Images/Dynamic/attachments/6494/actu_factsheet_ohs_nanotech_090409.pdf</a> |



|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | Others06   |
| 報告書名          | International approaches to the regulatory governance of nanotechnology  |
| 公表機関/<br>組織名称 | Carleton 大学 規制管理イニシアチブ (RGI、カナダ)   |
| 公表日           | 2009.05  |
| 概要            | カナダ Carleton 大学の規制管理イニシアティブ (RGI) が発行した、主要国におけるナノテクノロジー管理のための取り組みをまとめた報告書。同報告書は、カナダをはじめとする各国政府が最近の市場でのナノテクノロジー製品の増加にどう対処しているかという問題認識から、米国・英国・EU・オーストラリア・カナダに焦点を当てて調査を行った。各国における主な動きや取り組みを取りまとめ、各管理策の違いや優れた部分が記されている。 |
| URL           | <a href="http://www.carleton.ca/regulation/publications/Nanotechnology_Regulation_Paper_April2009.pdf">http://www.carleton.ca/regulation/publications/Nanotechnology_Regulation_Paper_April2009.pdf</a>              |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | Others07   |
| 報告書名          | Nano & Biocidal silver: extreme germ killer presents a growing threat to public health   |
| 公表機関/<br>組織名称 | Friends of the Earth (NGO)   |
| 公表日           | 2009.06  |
| 概要            | 環境 NGO の Friends of the Earth のオーストラリア支部と米国支部は共同で、銀ナノ材料の環境への影響に関してまとめた報告書を発行した。報告書は、銀ナノ材料は現在、玩具、哺乳ビン、化粧品、繊維、洗剤などで幅広く使われ、健康・環境への影響も益々高まっていると指摘し、市場から製品の引き上げも含めた対策を強く要求するものとなっている。 |
| URL           | <a href="http://nano.foe.org.au/node/340">http://nano.foe.org.au/node/340</a>  |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | Others08   |
| 報告書名          | Advancing the Eco-Responsible Design and Disposal of Engineered Nanomaterials  |
| 公表機関/<br>組織名称 | ライス大学 ICON   |
| 公表日           | 2009.08  |
| 概要            | ライス大学の ICON は、2009 年 3 月に開催したワークショップ Advancing the Eco-Responsible Design and Disposal of Engineered Nanomaterials の報告書を論文にまとめ公表した。ワークショップでは、構造と廃棄が環境に無害な環境に配慮したナノ材料の実現にとって障害となる知識ギャップが明らかにされたが、これらのギャップ、たとえばナノ材料と環境との相互作用についての理解不足を埋めるような研究に高い優先順位を与え、着実に必要なデータを蓄える粘り強い研究が重要であると結論している。 |
| URL           | <a href="http://cohesion.rice.edu/centersandinst/icon/events.cfm?doc_id=12964">http://cohesion.rice.edu/centersandinst/icon/events.cfm?doc_id=12964</a>  |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | Others09   |
| 報告書名          | Manufactured Nanomaterials and Sunscreens:<br>Top Reasons for Precaution   |
| 公表機関/<br>組織名称 | Friends of the Earth   |
| 公表日           | 2009.08  |
| 概要            | 国際的な環境 NGO である Friends of the Earth(FoE)は、報告書「工業ナノ材料と日焼け止め」を発行し、ナノ材料が含まれている日焼け止めに対して予防的な措置を取るべき重要な理由を紹介した。同報告書では、日焼け止めのように工業ナノ材料が含まれた製品を懸念する理由として、△ナノ材料は既存の配合成分と異なる、i) ナノ材料は生体内の脆弱な器官・組織に到達しやすい、ii) 一部のナノ材料が皮膚を透過する可能性に関する証拠の増加、iii) 製品化する前に、ナノ材料の上市前安全性テストの義務付けを求める科学者らの要求、iv) 次世代に与えるナノ材料の潜在的な有害性、v) 労働安全と環境影響、vi) 日焼け止めや化粧品に含まれるナノ材料は理論的に皮膚損傷を起こす可能性があること、vii) 消費者は、ナノスケールの化学成分無しの商品でも効果的に皮膚保護ができることが挙げられている。 |
| URL           | <a href="http://www.foe.org/sites/default/files/SunscreensReport.pdf">http://www.foe.org/sites/default/files/SunscreensReport.pdf</a>  |

|               |  |
|---------------|--|
| 整理番号          | Others10   |
| 報告書名          | Securing the Promise of Nanotechnologies; Towards Transatlantic Regulatory Cooperation   |
| 公表機関/<br>組織名称 | Chatham House (the Royal Institute of International Affairs)   |
| 公表日           | 2009.09  |
| 概要            | <p>ロンドン・スクール・オブ・エコノミクス (LSE)、環境法研究所 (ELI・米国)、チャタム・ハウス (王立国際問題研究所)、及びウッドロー・ウィルソン国際学術センター／新興ナノテクノロジーに関するプロジェクト (WWICS/PEN・米国) による報告書。ナノ物質の環境・健康・安全リスクの監視に対する米国と EU のアプローチの体系的な比較を初めて行った。米国政府および EU 政府に対して以下の要求を行なった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ナノテクノロジーの潜在的なリスク評価のための科学的基礎を構築するための国際的な取り組みを強化すること</li> <li>・環境・健康・安全リスクの調査への資金を格段に増やすこと及び研究戦略の国際的な協力を推進すること</li> <li>・規制当局がナノ物質の商業的利用についての包括的な情報を得るため新たな義務的な報告要求システムを構築すること</li> </ul> |
| URL           | <a href="http://www.chathamhouse.org.uk/files/14692_r0909_nanotechnologies.pdf">http://www.chathamhouse.org.uk/files/14692_r0909_nanotechnologies.pdf</a>  |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | Others11  |
| 報告書名          | Engineered Nanomaterials: Evidence on the effectiveness of workplace controls to prevent exposure   |
| 公表機関/<br>組織名称 | オーストラリア労働安全委員会  |
| 公表日           | 2009.11   |
| 概要            | <p>オーストラリア労働安全委員会が発表した、工業ナノ材料に関する研究報告書。調査時点で利用可能な健康影響のデータを用いて工業ナノ材料の曝露防止のための作業環境管理の有効性を分析した報告書。</p> <p>リスクマネジメントの取り組み、方法論、作業現場における管理手法および工業ナノ材料暴露からの作業員保護についてまとめられている。</p>  |
| URL           | <a href="http://www.safeworkaustralia.gov.au/swa/AboutUs/Publications/EngineeredNanomaterials-EvidenceontheEffectivenessofWorkplaceControls toPreventExposure.htm">http://www.safeworkaustralia.gov.au/swa/AboutUs/Publications/EngineeredNanomaterials-EvidenceontheEffectivenessofWorkplaceControls toPreventExposure.htm</a> |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | Others12  |
| 報告書名          | Engineered nanomaterials: A review of the toxicology and health hazards   |
| 公表機関/<br>組織名称 | オーストラリア労働安全委員会  |
| 公表日           | 2009.11   |
| 概要            | オーストラリア労働安全委員会が発表した、工業ナノ材料に関する研究報告書。ナノ材料の毒性と健康への有害性、作業環境での健康影響について検討した。具体的な工業ナノ材料として、単層カーボンナノチューブ、多層カーボンナノチューブ、フラーレン、酸化チタンおよび量子ドットを取り上げ、in vitro、in vivo の各種健康影響データや予想される hazard について詳述している。  |
| URL           | <a href="http://www.safeworkaustralia.gov.au/swa/AboutUs/Publications/Engineerednanomaterials-Areviewofthetoxicologyandhealthhazards.htm">http://www.safeworkaustralia.gov.au/swa/AboutUs/Publications/Engineerednanomaterials-Areviewofthetoxicologyandhealthhazards.htm</a> |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | Others13  |
| 報告書名          | What you should know about nano   |
| 公表機関/<br>組織名称 | Australia Institute   |
| 公表日           | 2009.11   |
| 概要            | オーストラリアのシンクタンク Australia Institute が発表した、ナノテクノロジーのリスクとベネフィットについて、消費者、研究者、政策立案者などの関係者の間でもっと積極的に情報を共有すべきだとして、そのための具体的な提言を盛り込んだ報告書。ナノテクノロジーの管理策についての国際比較調査によってオーストラリアは省庁連携、情報収集、適切なリスク評価方法といった分野が弱いことが明らかになっている。本提言はこれを受けてまとめられたものである。ナノ材料を含む製品の登録の義務化、政策決定への市民参加の促進、曝露の可能性の高いケースについて健康・環境モニタリングの実施、非常に高い不確実性や社会的ベネフィットが低いことが指摘される場合には予防的に取り組むこと、研究開発の透明性を高めるため公聴会を開催などが提言されている。 |
| URL           | <a href="https://www.tai.org.au/file.php?file=/media_releases/PB8%20Nanotechnology%20final.pdf">https://www.tai.org.au/file.php?file=/media_releases/PB8%20Nanotechnology%20final.pdf</a>   |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | Others14  |
| 報告書名          | Briefing paper on nanoparticles in cosmetics  |
| 公表機関/<br>組織名称 | Friends of the Earth  |
| 公表日           | 2009.11   |
| 概要            | 環境団体 Friends of the Earth(FoE)オーストラリアは、多くの有名化粧品メーカーがナノ材料を使っているものの、表記していないと指摘した。FoE によると、世界的に有名な化粧品メーカー10 社のファンデーションやコンシーラーを調べたところ、ナノ粒子が検出されたが、10 社のうち1 社しかラベルに成分を明記していなかった。オーストラリアでは、化粧品と日焼け止めのナノ粒子の表示について議論されているが、まだ義務化はされていない。  |
| URL           | <a href="http://www.foe.org.au/nano-tech/publications/Background%20briefing%20nanoparticles%20in%20cosmetics%20November%20%20%20%20%20%202009.pdf">http://www.foe.org.au/nano-tech/publications/Background%20briefing%20nanoparticles%20in%20cosmetics%20November%20%20%20%20%20%202009.pdf</a> |

|               |   |
|---------------|---|
| 整理番号          | Others15  |
| 報告書名          | EPA Has Safely Regulated Nanosilver for Decades   |
| 公表機関/<br>組織名称 | 米国の銀ナノワーキンググループ(SNWG) The Silver Nanotechnology Working Group (SNWG),   |
| 公表日           | 2009.12   |
| 概要            | 米国の銀ナノワーキンググループ(SNWG)は、EPA の科学諮問委員会 (SAP) の会合で、「銀ナノと他の金属ナノ酸化殺虫剤製品に関する有害性と曝露の評価」について議論を行い、その内容を公開した。SNWG によれば、銀ナノは新規材料ではなく、100 年以上前から製造・使用されてきた材料で呼び方が変わっただけである。また、SNWG は、EPA が過去 50 年以上に亘って銀ナノ製品を安全かつ問題なく管理してきたと評価した。 |
| URL           | <a href="http://www.silverinstitute.org/images/stories/silver/PDF/snwgpr09.pdf">http://www.silverinstitute.org/images/stories/silver/PDF/snwgpr09.pdf</a>   |

#### 4.10 第4章まとめ

今回の調査で収集された、ナノマテリアルの安全対策等に関する海外の主要な報告書群の特徴は、従来と同様の各国の試験・研究戦略に関する報告書やスクリーニング・有害性評価のためのガイダンス類に加え、以下に示す内容を含む報告書が公表され始めたことにある。

- ・ 特定のナノマテリアルの環境・健康・安全（EHS）問題に関する報告。
- ・ EHS 研究を主眼とした試験・研究戦略。
- ・ これまでに得られた情報を集積し、ナノマテリアルのリスク評価・リスク管理のための意見書。

2000年頃から報告例が増え始めたナノマテリアルの物理化学的特性評価結果や、それらを基にした生体毒性試験および環境毒性試験の結果が有機的に結びついて、未知の領域であったナノマテリアルの総括的な挙動が徐々に明らかになり、各国のナノマテリアルの安全性確保のための施策・方向性が定まってきたと考えられる。OECD や ISO を中心とした継続的な努力により、各種試験方法が標準化の方向へ進み、得られたデータの解釈について各国・各研究者間で一定のコンセンサスを得るに至ったことも手伝って、EHS 問題への対応を含めたナノマテリアルの安全性確保は、ここ数年で新たな段階を迎えるものと予想される。

## 第5章 全体総括

ナノマテリアルは革新的な材料として大きな可能性を持っていることは疑いの無いところであるが、一方で、ナノスケールと言う未知の大きさがもたらすヒトへの健康、環境および安全面での影響については未だ限定的な情報しか得られていない。

ナノマテリアルの物性測定や暴露、生体および環境毒性などの有害性に関する情報を世界で共有するためには、それぞれの評価技術の開発・確立が必要であり、国際標準化はその目的達成のための重要なファクターである。また、標準化の推進は、新たな材料が社会受容を得るための科学的根拠を提供するものであり、その観点からも国際協力への積極的な関与が重要である。暴露量と有害性との積で評価されるナノマテリアルのリスクに加え、ナノマテリアル製造者、ナノマテリアルユーザーおよび一般消費者との間のリスクコミュニケーションを進めることで、総括的なナノマテリアル・リスクコミュニケーションが可能となる。

今回の調査は、経済開発協力機構（OECD）工業ナノ材料部会に対するわが国の貢献を促進するとともに、消費者向け製品への利用が拡大されつつあるナノマテリアルの安全対策を検討する上で必要となる基礎資料を作成することを目的とした。

ナノマテリアルを製造または使用する各企業へのヒアリング調査を中心に、文献およびインターネット検索による結果を参考として、国内におけるナノマテリアルの使用実態調査を実施し、結果をナノマテリアル物質別および使用用途別にまとめた。

製造量の上位を占めるのは、カーボンブラック、二酸化ケイ素（シリカ）、ニッケルナノ粒子、酸化チタン（ルチル型/アナターズ型の合計）であった。

製造量上位のナノマテリアルを中心に製造量の減産が確認され、2008年10月の米国における株価暴落や年末にかけての急激な円高による工業生産の停滞が、先端技術分野にも影響していることが明らかとなった。

製品へのナノマテリアルの実装化については、品質向上や技術革新を通して従来品との置換えを中心に着実に進行していると考えられた。今回の調査期間中、国家プロジェクトの成果を背景にした量子ドットレーザー発生装置が上市されるなど、医薬・医療分野、IT・エレクトロニクス分野を中心に新規なナノマテリアル（ナノテクノロジー）製品の開発が活発であった。

ナノマテリアルの安全性等に関する文献調査で今回解析の対象となった論文は77報である。全体の傾向としては、前々年度（平成19年度）調査では調査範囲4年間で103報、前年度（平成20年度）調査では約1年間で53報が対象であったことから、ナノマテリアルの安全性に関する論文は年を追うごとに増加していることがわかる。

試験方法に関して今回の調査では、in vitro : 41報、in vivo : 41報（重複10、複数物質含む）であった。さらに、毒性（生体影響）の報告に加え、in vitro では種々の形態観察結果、in vivo でのADME等の情報を提示する論文が増加していることが、今回の調査

結果の特徴であり、今後この傾向は続くと考えられる。

OECD-WPMN のスポンサーシッププログラムの対象物質のうち、プログラム開始時からスポンサーのついたナノマテリアル（例えば、単層/多層カーボンナノチューブや酸化チタンなど）では、これまでの *in vitro* 主体の研究から *in vivo* による評価報告例が増加していた。各国・各国際機関のナノマテリアルの安全性確保に関する活動方針が、ナノマテリアルの物性評価や試験方法の開発から、環境・衛生・安全（EHS）の研究推進にシフトしていることから、ナノマテリアルの安全性に関する研究が新たな段階に至っていると考えられた。

ナノマテリアルの環境安全衛生（EHS）問題を中心に、各国・各国際機関の規制・対応状況を調査した。

2009年のナノマテリアルの安全性対策におけるトピックスは、米国、カナダおよび米国カリフォルニア州でナノマテリアルの製造/輸入に際しての種々の情報について事前報告が強化されたことである。今後、米国およびEUを中心にナノマテリアルに対する規制が進むことは確実であるが、各国の対応の背景には遺伝子組み換え作物での過剰な反応やアスベストにみられる遅効性の健康影響などを意識した姿勢がうかがえる。

規制の科学的根拠を提供する試験・研究戦略では、米国EPAやEUを中心に工業ナノ材料の環境・健康・安全影響に関するデータ収集を明確に意図した研究計画が開始された。

ナノテクノロジー新興国であるロシアやチェコでも、先行諸国の動向に鑑み健康・環境影響を中心とした安全性の確保と安全な製造のための施策を、当初からナノテクノロジー研究戦略に盛り込んでいることが特徴的である。

また、国際機関のナノマテリアルに特化した組織（OECD：工業ナノ材料作業部会、ISO/TC229）により、ナノマテリアルの安全性に関する各種試験方法のガイドラインが順次示されている。試験・研究結果の共有性の向上や解釈の統一が図られ、ナノマテリアルの環境・健康・安全に関する情報の充実が期待される。

今回の調査で収集された、ナノマテリアルの安全対策等に関する海外の主要な報告書群の特徴は、従来と同様の各国の試験・研究戦略に関する報告書やスクリーニング・有害性評価のためのガイダンス類に加え、特定のナノマテリアルの環境・健康・安全（EHS）問題に関する報告やこれまでに得られた情報を集積し、ナノマテリアルのリスク評価・リスク管理のための意見書などが公表され始めたことである。

2000年頃から報告例が増え始めたナノマテリアルの物理化学的特性評価結果や、それらを基にした生体毒性試験および環境毒性試験の結果が有機的に結びついて、未知の領域であったナノマテリアルの総括的な挙動が徐々に明らかになり、各国のナノマテリアルの安全性確保のための施策・方向性が定まってきていると考えられる。OECD や ISO を中心とした継続的な努力により、各種試験方法が標準化の方向へ進み、得られたデータの解釈について各国・各研究者間で一定のコンセンサスを得るに至ったことも手伝って、EHS問題への対応を含めたナノマテリアルの安全性確保は、今後数年で新たな段階を迎えるものと予想される。