

ナノマテリアルの健康影響に関する文献調査について<sup>1</sup>

## 1. 文献調査の方法

- ・ 文献は、商用データベース JDream II の JSTPlus および JMEDPlus、商用データベース STN の TOXCENTER および MedLine を用いて検索を行った。

JSTPlus : JST (独) 科学技術振興機構) が作成しているデータベース JDream II の中の科学技術 (医学を含む) 全分野に関する文献情報ファイル。世界 50 数カ国の情報を含む。

JMEDPlus : JST (独) 科学技術振興機構) が作成しているデータベース JDream II の中の日本国内発行の資料から医学、薬学、歯科学、看護学、生物科学、獣医学等に関する文献情報を収録しているファイル。

TOXCENTER : 医薬品や、その他の化学物質の薬理的、生医学的、生理学的、毒物学的な影響に関する文献の書誌情報データベース。

MEDLINE : 医学分野で世界最大の文献データベース。NLM (米国国立医学図書館) によって作成され、70 ヶ国で出版された 3,800 誌を越える最新の生物医学系ジャーナルからの引用文や要約が収められている。

- ・ 検索範囲は、他省庁などで実施している文献レビューとの重複を少なくするため、2004 年 1 月～2007 年 11 月までとした。
- ・ 検索式は、表 1 に示すように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。
- ・ 表 1 の 1～18 からなる L1 (11～18 についてはナノマテリアル関係の文献が検索されるよう絞り込みを実施)、19～44 の L2、45～70 の L3 (DDS (drug delivery system) を除く) で構成し、その集合「(L1 and L2) or (L1 and L3)」の抄録を入手した。
- ・ 検索された文献より、レビュー、会議録、討論、DDS など医薬品開発、大気汚染物質に関する文献、ミジンコや魚類など生態影響試験に関するものを除外した。
- ・ その結果、検索された 103 件の文献について概要一覧を作成した。

<sup>1</sup> …平成 19 年度厚生労働省「ナノマテリアル安全対策調査業務」(株東レリサーチセンター)における調査結果より作成。

表 1 検索データベース別キーワード概念

	データベース名 キーワード概念	JDream II のキーワード	Medline のキーワード	TOXCENTER の キーワード
1	nanomaterial# ナノマテリアル	ナノマテリアル ナノ粒子 ナノ材料	nanomaterial	nanomaterial
2	Nanoparticle# 超微粒子	超微粒子	【nanostructures 下位】	【nanostructures 下位】
3	nanocomposit ナノ複合材料	ナノ複合材料	【nanostructures 下位】	Nanocomposites
4	nanostructures ナノ構造	ナノ構造	nanostructures	Nanostructures
5	quantum dot 量子ドット	量子ドット	【nanostructures 下位】	quantum dot
6	Fullerene Fullerenes (C60)	フラーレン	Fullerenes	Fullerenes
7	Nanotube SWCNTs MWCNTs	ナノチューブ	【nanostructures 下位】 Carbon(1w)tube	nanotubes 【nanostructures 下位】 Carbon(1w)tube
8	carbon black	カーボンブラック	carbon black	carbon black
9	Dendrimer dendrimers	デンドリマ	dendrimer	dendrimer
10	nanoclay nanoclays	ナノクレイ	nanoclay	nanoclay
11	Silver nanoparticles	銀 シルバー	Silver OR 7440-22-4 OR Ag	Silver OR 7440-22-4/RN OR Ag
12	iron nanoparticles	鉄	iron OR Fe OR 7439-89-6	iron OR Fe OR 7439-89-6/RN
13	titanium dioxide	酸化チタン 二酸化チタン 2 酸化チタン	titanium dioxide OR TiO <sub>2</sub> OR 13463-67-7 OR 7440-32-6	titanium dioxide OR TiO <sub>2</sub> OR 13463-67-7/RN OR 7440-32-6/RN
14	aluminium oxide	酸化アルミニウム	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> OR aluminium oxide OR 11092-32-3 OR 1344-28-1	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> OR aluminium oxide OR 11092-32-3/RN OR 1344-28-1/RN
15	cerium oxide	酸化セリウム	Ce <sub>2</sub> O <sub>3</sub> OR CeO <sub>2</sub> OR cerium oxide OR 1306-38-3	Ce <sub>2</sub> O <sub>3</sub> OR CeO <sub>2</sub> OR cerium oxide OR 1306-38-3/RN
16	zinc oxide	酸化亜鉛	ZnO OR zinc oxide OR 1314-13-2	ZnO OR zinc oxide OR 1314-13-2/RN
17	silicon dioxide	二酸化けい素	SiO <sub>2</sub> OR silicon dioxide OR 7631-86-9	silicon dioxide OR 7631-86-9/RN
18	Polystyrene	ポリスチレン	polystyrene	polystyrene
19	毒性試験		Toxicity Tests	
20	toxicological(毒性評価)	毒性評価	Toxicology	Toxicology
21	toxicity(毒性)	毒性	toxicity	toxicity 【Toxicology の下位】
22	Toxic		toxic	toxic
23	Adverse		adverse effect OR adverse event	adverse event OR adverse(1w)effect
24	risk(リスク)	リスク	Risk(下位に Risk ssessment)	risk
25	assessment(安全性評価)	安全評価	assessment	assessment
26	健康被害	健康被害		
27	hazard(ハザード)(有害性)	ハザード 【有害性は毒性の下位】	Hazard	Hazard

	データベース名 キーワード概念	JDream II のキーワード	Medline のキーワード	TOXCENTER の キーワード
28	安全性	安全性	Safety	safety
29	carcinogen##### 発ガン性	発癌物質 【発癌性は「毒性」の下位】	carcinogen#####	carcinogenicity 【Toxicology の下位】
30	mutagen 変異原性	変異誘発 変異誘発物質	Mutagens	mutagenicity 【Toxicology の下位】
31	genotoxicity 遺伝毒性	【「毒性」の下位】	DNA Damage	genotoxicity 【Toxicology の下位】
32	cytotoxicity 細胞毒性	【「毒性」の下位】	cytotoxicity	cytotoxicity 【Toxicology の下位】
33	No Observed Adverse Effect Level 最大無作用量 最大無影響量	最大無作用量	【Toxicity Tests の下位】	
34	最小影響量	最小影響量		
35	ROS Reactive oxigene	活性酸素	Reactive Oxygen Species	Reactive Oxygen Species
36	oxidative stress 酸化ストレス	酸化ストレス	oxidative stress	
37	異物反応	異物反応		
38	異物肉芽	異物肉芽		
39	macrophage# マクロファージ	マクロファージ	Macrophages	Macrophage
40	inflammat##### 炎症	炎症 【下位は疾患名】	inflammation	inflammation
41	granul##### 顆粒細胞		granulocyte	granulocyte OR Polymorphonuclear leukocyte
42	Body Burden 体内負荷量	体内負荷量	Body Burden	Body Burden
43	bioaccumulate#### 生体内蓄積性	生体内蓄積	bioaccumulat###	bioaccumulat###
44	accumulate#### 残留蓄積性 蓄積性	残留性	accumulat###	accumulat###
45	ADME	ADME	pharmacokinetics	ADME OR pharmacokinetics
46	吸収(absorption)			
47	分布(distribution)	生体内分布		
48	代謝(metabolism)	代謝		
49	排泄(excretion)	排泄		
50		投与経路	Drug Administration Routes	
51	inhalat###(吸入)	吸入【投与経路の下位】	Inhalation Exposure 【Inhalation Administration は Drug Administration Routes の 下位】	Inhalation
52	intratracheal(気管内の) (気管)	気管	intratracheal	intratracheal
53	aspiration(吸引)(吸入)	吸入 【投与経路の下位】	aspiration	aspiration
54	oral(経口)	経口投与 【投与経路の下位】	oral	oral

	データベース名 キーワード概念	JDream II のキーワード	Medline のキーワード	TOXCENTER の キーワード
55	gavage(経管栄養)		gavage 【Nutritional Support の下位】	drug delivery system (L) intra gastric (キーワードではないが、 網羅性を高めるため、 gavage も用いて検索した。)
56	dermal(経皮)	経皮投与 【投与経路の下位】	Cutaneous Administration/MeHS 【Drug Administration Routes の下位】	Dermal
57	subcutaneous(皮下の)	皮下投与 【投与経路の下位】	【Drug Administration Routes の下位】	Subcutaneous
58	cutaneous(皮膚の)		【Drug Administration Routes の下位】	Cutaneous
59	skin(皮膚)	皮膚	skin	Skin
60	intravenous(静脈内の)		【Drug Administration Routes の下位】	
61	intraperitoneal (腹腔内の)		【Drug Administration Routes の下位】	
62	cardiovascular(心臓)	心臓	cardiovascular	cardiovascular
63	nervous(血管)	血管	nervous	nervous
64	neurological(神経系)	神経系	neurological	neurological
65	lung pulmonary(肺)	肺	lung pulmonary	lung OR pulmonary
66	reproductive(生殖)	生殖【毒性の下位に「生殖毒性」】	reproductive	reproductive
67	deposition(沈着)	沈着【下位に色素沈着】	deposition	
68	permeation(透過)		permeation	
69	bioaccumulate### (生体内蓄積性)	生体内蓄積	bioaccumulat###	bioaccumulat###
70	accumulate### 残留蓄積性 (蓄積性)	残留性	accumulat###	accumulat###

- ・ 下位：データベース内の辞書での用語の階層における上位概念で検索すると下位もヒットする。そのため検索時には直接入力はしていない。
- ・ /RN：CAS 登録番号を検索する。
- ・ 「#」：任意の1文字が入った単語も検索でヒットする。
- ・ (1w)：()の前後の検索語の間に1個以下の単語があってもよい。
- ・ L：抄録中に「drug delivery system」および「intra gastric」が存在するものをヒットさせる。

## 2. 文献書誌事項一覧（表2）

以下の表の文献 No. は「3. 文献概要」に記載の文献 No とリンクしている。

No.	タイトル	著者	書誌事項
1	Cellular interaction of different forms of aluminum nanoparticles in rat alveolar macrophages.	Wagner Andrew J; Bleckmann Charles A; Murdock Richard C; Schrand Amanda M; Schlager John J; Hussain Saber M	The journal of physical chemistry. B, (2007 Jun 28) Vol. 111, No. 25, pp. 7353-9
2	Exposure of engineered nanoparticles to human lung epithelial cells: influence of chemical composition and catalytic activity on oxidative stress.	Limbach Ludwig K; Wick Peter; Manser Pius; Grass Robert N; Bruinink Arie; Stark Wendelin J	Environmental science & technology, (2007 Jun 1) Vol. 41, No. 11, pp. 4158-4163
3	The effect of nano- and micron-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts in vitro.	Papageorgiou I; Brown C; Schins R; Singh S; Newson R; Davis S; Fisher J; Ingham E; Case C P	Biomaterials, (2007 Jul) Vol. 28, No. 19, pp. 2946-2958
4	Single-walled carbon nanotubes induces oxidative stress in rat lung epithelial cells.	Sharma Chidananda S; Sarkar Shubhashish; Periyakaruppan Adaikkappan; Barr Johnny; Wise Kimberly; Thomas Renard; Wilson Bobby L; Ramesh Govindarajan T	Journal of nanoscience and nanotechnology, (2007 Jul) Vol. 7, No. 7, pp 2466-2472
5	Comparative pulmonary toxicity assessments of C <sub>60</sub> water suspensions in rats: few differences in fullerene toxicity in vivo in contrast to in vitro profiles.	Sayes Christie M; Marchione Alexander A; Reed Kenneth L; Warheit David B	Nano letters, (2007 Aug) Vol. 7, No. 8, pp. 2399-2406
6	Long-term exposure to CdTe quantum dots causes functional impairments in live cells.	Cho Sung Ju; Maysinger Dusica; Jain Manasi; Roder Beate; Hackbarth Steffen; Winnik Françoise M	Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids, (2007 Feb 13) Vol. 23, No. 4, pp. 1974-1980
7	Effect of ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles (Ferumoxtran-10) on human monocyte-macrophages in vitro.	Muller Karin; Skepper Jeremy N; Posfai Mihaly; Trivedi Rikin; Howarth Simon; Corot Claire; Lancelot Eric; Thompson Paul W; Brown Andrew P; Gillard Jonathan H	Biomaterials, (2007 Mar) Vol. 28, No. 9, pp. 1629-1642
8	Enhanced peripheral thrombogenicity after lung inflammation is mediated by platelet-leukocyte activation: role of P-selectin.	Nemmar A; Hoet P H M; Vandervoort P; Dinsdale D; Nemery B; Hoylaerts M F	Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, (2007 Jun) Vol. 5, No. 6, pp. 1217-1226
9	Nano-sized carbon black exposure exacerbates atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice.	Niwa Yasuharu; Hiura Yumiko; Murayama Toshinori; Yokode Masayuki; Iwai Naoharu	Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society, (2007 Jul) Vol. 71, No. 7, pp. 1157-1161

No.	タイトル	著者	書誌事項
10	Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats.	Ji Jun Ho; Jung Jae Hee; Kim Sang Soo; Yoon Jin-Uk; Park Jung Duck; Choi Byung Sun; Chung Yong Hyun; Kwon Il Hoon; Jeong Jayoung; Han Beom Seok; Shin Jae Hyeg; Sung Jae Hyuck; Song Kyung Seuk; Yu Il Je	Inhalation toxicology, (2007 Aug) Vol. 19, No. 10, pp. 857-871
11	Proinflammogenic effects of low-toxicity and metal nanoparticles in vivo and in vitro: highlighting the role of particle surface area and surface reactivity.	Duffin Rodger; Tran Lang; Brown David; Stone Vicki; Donaldson Ken	Inhalation toxicology, (2007 Aug) Vol. 19, No. 10, pp. 849-856
12	Synthesis of beta-alanine C <sub>60</sub> derivative and its protective effect on hydrogen peroxide-induced apoptosis in rat pheochromocytoma cells.	Hu Zhen; Guan Wenchao; Wang Wei; Huang Lizhen; Xing Haiping; Zhu Zhou	Cell biology international, (2007 Aug) Vol. 31, No. 8, pp. 798-804
13	Analysis of stress responsive genes induced by single-walled carbon nanotubes in BJ Foreskin cells.	Sarkar Shubhashish; Sharma Chidananda; Yog Rajeshwari; Periakaruppan Adaikkappan; Jejelowo Olufisayo; Thomas Renard; Barrera Enrique V; Rice-Ficht Allison C; Wilson Bobby L; Ramesh Govindarajan T	Journal of nanoscience and nanotechnology, (2007 Feb) Vol. 7, No. 2, pp. 584-592
14	In vitro and in vivo toxicity of CdTe nanoparticles.	Zhang Yongbin; Chen Wei; Zhang Jun; Liu Jing; Chen Guangping; Pope Carey	Journal of nanoscience and nanotechnology, (2007 Feb) Vol. 7, No. 2, pp. 497-503
15	Carbon black particles increase reactive oxygen species formation in rat alveolar macrophages in vitro.	Aam Berit Bjugan; Fonnum F	Archives of toxicology, (2007 Jun) Vol. 81, No. 6, pp. 441-446
16	In vitro toxicity evaluation of single walled carbon nanotubes on human A549 lung cells.	Davoren Maria; Herzog Eva; Casey Alan; Cottineau Benjamin; Chambers Gordon; Byrne Hugh J; Lyng Fiona M	Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA, (2007 Apr) Vol. 21, No. 3, pp. 438-448
17	Nanomaterials induce oxidized low-density lipoprotein cellular uptake in macrophages and platelet aggregation.	Niwa Yasuharu; Iwai Naoharu	Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society, (2007 Mar) Vol. 71, No. 3, pp. 437-444
18	Comparative study of pathological lesions induced by multiwalled carbon nanotubes in lungs of mice by intratracheal instillation and inhalation.	Li Jun-Gang; Li Wen-Xin; Xu Jing-Ying; Cai Xiao-Qing; Liu Rui-Li; Li Yong-Jun; Zhao Qun-Fen; Li Qing-Nuan	Environmental toxicology, (2007 Aug) Vol. 22, No. 4, pp. 415-421
19	Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: effect of particle composition.	Gojova Andrea; Guo Bing; Kota Rama S; Rutledge John C; Kennedy Ian M; Barakat Abdul I	Environmental health perspectives, (2007 Mar) Vol. 115, No. 3, pp. 403-409

No.	タイトル	著者	書誌事項
20	A murine scavenger receptor MARCO recognizes polystyrene nanoparticles.	Kanno Sanae; Furuyama Akiko; Hirano Seishiro	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2007 Jun) Vol. 97, No. 2, pp. 398-406
21	Inhalation exposure study of titanium dioxide nanoparticles with a primary particle size of 2 to 5 nm.	Grassian Vicki H; O'shaughnessy Patrick T; Adamcakova-Dodd Andrea; Pettibone John M; Thome Peter S	Environmental health perspectives, (2007 Mar) Vol. 115, No. 3, pp. 397-402
22	Cardiovascular effects of pulmonary exposure to single-wall carbon nanotubes.	Li Zheng; Hulderman Tracy; Salmen Rebecca; Chapman Rebecca; Leonard Stephen S; Young Shih-Houng; Shvedova Anna; Luster Michael I; Simeonova Petia P	Environmental health perspectives, (2007 Mar) Vol. 115, No. 3, pp. 377-382
23	Nanoparticulate vanadium oxide potentiated vanadium toxicity in human lung cells.	Worle-Knirsch Jorg M; Kern Katrin; Schleh Carsten; Adelhelm Christel; Feldmann Claus; Krug Harald F	Environmental science & technology, (2007 Jan 1) Vol. 41, No. 1, pp. 331-336
24	Pulmonary bioassay studies with nanoscale and fine-quartz particles in rats: toxicity is not dependent upon particle size but on surface characteristics.	Warheit David B; Webb Thomas R; Colvin Vicki L; Reed Kenneth L; Sayes Christie M	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2007 Jan) Vol. 95, No. 1, pp. 270-280
25	Migration of intradermally injected quantum dots to sentinel organs in mice.	Gopee Neera V; Roberts Dean W; Webb Peggy; Cozart Christy R; Siitonen Paul H; Warbritton Alan R; Yu William W; Colvin Vicki L; Walker Nigel J; Howard Paul C	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2007 Jul) Vol. 98, No. 1, pp. 249-257
26	Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration.	Wang Jiangxue; Zhou Guoqiang; Chen Chunying; Yu Hongwei; Wang Tiancheng; Ma Yongmei; Jia Guang; Gao Yuxi; Li Bai; Sun Jin; Li Yufeng; Jiao Fang; Zhao Yuliang; Chai Zhifang	Toxicology letters, (2007 Jan 30) Vol. 168, No. 2, pp. 176-185
27	Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing in vitro measurements to in vivo pulmonary toxicity profiles.	Sayas Christie M; Reed Kenneth L; Warheit David B	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2007 May) Vol. 97, No. 1, pp. 163-180
28	Endocytosis, oxidative stress and IL-8 expression in human lung epithelial cells upon treatment with fine and ultrafine TiO <sub>2</sub> : role of the specific surface area and of surface methylation of the particles.	Singh Seema; Shi Tingming; Duffin Rodger; Albrecht Catrin; van Berlo Damien; Hohr Doris; Fubini Bice; Martra Gianmario; Fenoglio Ivana; Borm Paul J A; Schins Roel P F	Toxicology and applied pharmacology, (2007 Jul 15) Vol. 222, No. 2, pp. 141-151
29	Cyto- and genotoxicity of ultrafine TiO <sub>2</sub> particles in cultured human lymphoblastoid cells.	Wang Jing J; Sanderson Barbara J S; Wang He	Mutation research, (2007 Apr 2) Vol. 628, No. 2, pp. 99-106
30	Development of a base set of toxicity tests using ultrafine TiO <sub>2</sub> particles as a component of nanoparticle risk management.	Warheit David B; Hoke Robert A; Finlay Carol; Donner E Maria; Reed Kenneth L; Sayes Christie M	Toxicology letters, (2007 Jul 10) Vol. 171, No. 3, pp. 99-110

No.	タイトル	著者	書誌事項
31	Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO <sub>2</sub> particles: differential responses related to surface properties.	Warheit David B; Webb Thomas R; Reed Kenneth L; Frerichs Scott; Sayes Christie M	Toxicology, (2007 Jan 25) Vol. 230, No. 1, pp. 90-104
32	Proteomic identification of macrophage migration-inhibitory factor upon exposure to TiO <sub>2</sub> particles.	Cha Myung-Hwa; Rhim Tai Youn; Kim Kyung Hun; Jang An-Soo; Paik Young-Ki; Park Choon-Sik	Molecular & cellular proteomics : MCP, (2007 Jan) Vol. 6, No. 1, pp. 56-63
33	Interactions between U-937 human macrophages and poly(propyleneimine) dendrimers.	Kuo Jung-hua Steven; Jan Ming-shiou; Lin Yi-lin	Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society, (2007 Jul 16) Vol. 120, No. 1-2, pp. 51-59
34	A new approach to the toxicity testing of carbon-based nanomaterials- the clonogenic assay.	Herzog Eva; Casey Alan; Lyng Fiona M; Chambers Gordon; Byrne Hugh J; Davoren Maria	Toxicology letters, (2007 Nov 1) Vol. 174, No. 1-3, pp. 49-60
35	Impact of fullerene (C <sub>60</sub> ) on a soil microbial community.	Tong Zhonghua; Bischoff Marianne; Nies Loring; Applegate Bruce; Turco Ronald F	Environmental science & technology, (2007 Apr 15) Vol. 41, No. 8, pp. 2985-2991
36	Nanosize titanium dioxide stimulates reactive oxygen species in brain microglia and damages neurons in vitro.	Long Thomas C; Tajuba Julianne; Sama Preethi; Saleh Navid; Swartz Carol; Parker Joel; Hester Susan; Lowry Gregory V; Veronesi Bellina	Environmental health perspectives, (2007 Nov) Vol. 115, No. 11, pp. 1631-1637
37	Elucidating the mechanism of cellular uptake and removal of protein-coated gold nanoparticles of different sizes and shapes.	Chithrani B Devika; Chan Warren C W	Nano letters, (2007 Jun) Vol. 7, No. 6, pp. 1542-1550
38	Time-dependent changes in opsonin amount associated on nanoparticles alter their hepatic uptake characteristics.	Nagayama Susumu; Ogawara Ken-ichi; Fukuoka Yoshiko; Higaki Kazutaka; Kimura Toshikiro	International journal of pharmaceutics, (2007 Sep 5) Vol. 342, No. 1-2, pp. 215-221
39	Gene expression in nanotoxicology research: analysis by differential display in BALB3T3 fibroblasts exposed to cobalt particles and ions.	Papis Elena; Gomati Rosalba; Prati Mariangela; Ponti Jessica; Sabbioni Enrico; Bernardini Giovanni	Toxicology letters, (2007 May 15) Vol. 170, No. 3, pp. 185-192
40	Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: in-vitro assessment of a novel micronized zinc oxide formulation.	Cross Sheree E; Innes Brian; Roberts Michael S; Tsuzuki Takuya; Robertson Terry A; McCormick Paul	Skin pharmacology and physiology, (2007) Vol. 20, No. 3, pp. 148-154
41	The degree and kind of agglomeration affect carbon nanotube cytotoxicity.	Wick Peter; Manser Pius; Limbach Ludwig K; Dettlaff-Weglikowska Ursula; Krumeich Frank; Roth Siegmur; Stark Wendelin J; Bruinink Arie	Toxicology letters, (2007 Jan 30) Vol. 168, No. 2, pp. 121-131
42	Impact of carbon nanotube exposure, dosage and aggregation on smooth muscle cells.	Raja Pavan M V; Connolley Jennifer; Ganesan Gopal P; Ci Lijie; Ajayan Pulickel M; Nalamasu Omkaram; Thompson Deanna M	Toxicology letters, (2007 Feb 28) Vol. 169, No. 1, pp. 51-63



No.	タイトル	著者	書誌事項
43	Translocation of particles and inflammatory responses after exposure to fine particles and nanoparticles in an epithelial airway model.	Rothen-Rutishauser Barbara; Muhlfeld Christian; Blank Fabian; Musso Claudia; Gehr Peter	Particle and fibre toxicology, (2007) Vol. 4, pp. 9-17
44	Single-walled carbon nanotube (SWCNT)-induced interstitial fibrosis in the lungs of rats is associated with increased levels of PDGF mRNA and the formation of unique intercellular carbon structures that bridge alveolar macrophages in situ.	Mangum James B; Turpin Elizabeth A; Antao-Menezes Aurita; Cesta Mark F; Bermudez Edilberto; Bonner James C	Particle and fibre toxicology, (2006) Vol. 3, pp. 15-27
45	Testing nanomaterials of unknown toxicity: an example based on platinum nanoparticles of different shapes	Elder, Alison; Yang, Hong; Gwiazda, Roberto; Teng, Xiaowei; Thurston, Sally; He, Hua; Oberdorster, Gunter	Advanced Materials (Weinheim, Germany), (2007) Vol. 19, No. 20, pp. 3124-3129
46	Comparative study on the acute pulmonary toxicity induced by 3 and 20 nm TiO <sub>2</sub> primary particles in mice	Li, Jungang; Li, Qingnuan; Xu, Jingying; Li, Jing; Cai, Xiaoqing; Liu, Ruili; Li, Yongjun; Ma, Jifei; Li, Wenxin	Environmental Toxicology and Pharmacology, (2007) Vol. 24, No. 3, pp. 239-244
47	Stable colloidal dispersions of C <sub>60</sub> fullerenes in water: evidence for genotoxicity.	Dhawan Alok; Taurozzi Julian S; Pandey Alok K; Shan Wenqian; Miller Sarah M; Hashsham Syed A; Tarabara Volodymyr V	Environmental science & technology, (2006 Dec 1) Vol. 40, No. 23, pp. 7394-7401
48	Cytotoxicity of CeO <sub>2</sub> nanoparticles for Escherichia coli. Physico-chemical insight of the cytotoxicity mechanism.	Thill Antoine; Zeyons Ophelie; Spalla Olivier; Chauvat Franck; Rose Jerome; Auffan Melanie; Flank Anne Marie	Environmental science & technology, (2006 Oct 1) Vol. 40, No. 19, pp. 6151-6156
49	In vitro cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility.	Brunner Tobias J; Wick Peter; Manser Pius; Spohn Philipp; Grass Robert N; Limbach Ludwig K; Bruinink Arie; Stark Wendelin J	Environmental science & technology, (2006 Jul 15) Vol. 40, No. 14, pp. 4374-81
50	In vitro interactions between DMSA-coated maghemite nanoparticles and human fibroblasts: A physicochemical and cyto-genotoxic study.	Auffan Melanie; Decome Laetitia; Rose Jerome; Orsiere Thierry; De Meo Michel; Briosis Valerie; Chaneac Corinne; Olivi Luca; Berge-Lefranc Jean-Louis; Botta Alain; Wiesner Mark R; Bottero Jean-Yves	Environmental science & technology, (2006 Jul 15) Vol. 40, No. 14, pp. 4367-4373
51	Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2): implications for nanoparticle neurotoxicity.	Long Thomas C; Saleh Navid; Tilton Robert D; Lowry Gregory V; Veronesi Bellina	Environmental science & technology, (2006 Jul 15) Vol. 40, No. 14, pp. 4346-4352
52	Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice.	Chen Huei-Wen; Su Sheng-Fang; Chien Chiang-Ting; Lin Wei-Hsiang; Yu Sung-Liang; Chou Cheng-Chung; Chen Jeremy J W; Yang Pan-Chyr	The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, (2006 Nov) Vol. 20, No. 13, pp. 2393-2395

No.	タイトル	著者	書誌事項
53	Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm.	Xia Tian; Kovoichich Michael; Brant Jonathan; Hotze Matt; Sempf Joan; Oberley Terry; Sioutas Constantinos; Yeh Joanne I; Wiesner Mark R; Nel Andre E	Nano letters, (2006 Aug) Vol. 6, No. 8, pp. 1794-807
54	Biocompatibility and toxicological studies of carbon nanotubes doped with nitrogen.	Carrero-Sanchez J C; Elias A L; Mancilla R; Arrellin G; Terrones H; Laclette J P; Terrones M	Nano letters, (2006 Aug) Vol. 6, No. 8, pp. 1609-1916
55	Cytotoxicity of water-soluble fullerene in vascular endothelial cells.	Yamawaki Hideyuki; Iwai Naoharu	American journal of physiology. Cell physiology, (2006 Jun) Vol. 290, No. 6, pp. C1495-1502
56	Ultrafine but not fine particulate matter causes airway inflammation and allergic airway sensitization to co-administered antigen in mice.	de Haar C; Hassing I; Bol M; Bleumink R; Pieters R	Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, (2006 Nov) Vol. 36, No. 11, pp. 1469-1479
57	Effects of airway exposure to nanoparticles on lung inflammation induced by bacterial endotoxin in mice.	Inoue Ken-Ichiro; Takano Hirohisa; Yanagisawa Rie; Hirano Seishiro; Sakurai Miho; Shimada Akinori; Yoshikawa Toshikazu	Environmental health perspectives, (2006 Sep) Vol. 114, No. 9, pp. 1325-1330
58	Oops they did it again! Carbon nanotubes hoax scientists in viability assays.	Worle-Knirsch J M; Pulskamp K; Krug H F	Nano letters, (2006 Jun) Vol. 6, No. 6, pp. 1261-1268
59	Cytotoxicity of single-wall carbon nanotubes on human fibroblasts.	Tian Furong; Cui Daxiang; Schwarz Heinz; Estrada Giovanni Gomez; Kobayashi Hisatashi	Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA, (2006 Oct) Vol. 20, No. 7, pp. 1202-1212
60	Cellular toxicity of carbon-based nanomaterials.	Magrez Arnaud; Kasas Sandor; Salicio Valerie; Pasquier Nathalie; Seo Jin Won; Celio Marco; Catsicas Stefan; Schwaller Beat; Forro Laszlo	Nano letters, (2006 Jun) Vol. 6, No. 6, pp. 1121-1125
61	Biological tolerance of different materials in bulk and nanoparticulate form in a rat model: sarcoma development by nanoparticles.	Hansen Torsten; Clermont Gaele; Alves Antonio; Eloy Rosy; Brochhausen Christoph; Boutrand Jean Pierre; Gatti Antonietta M; Kirkpatrick C James	Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society, (2006 Dec 22) Vol. 3, No. 11, pp. 767-775
62	When nanoparticles get in the way: impact of projected area on in vivo and in vitro macrophage function.	Moss O R; Wong V A	Inhalation toxicology, (2006 Sep) Vol. 18, No. 10, pp. 711-716
63	The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion.	Hussain Saber M; Javorina Amanda K; Schrand Amanda M; Duhart Helen M; Ali Syed F; Schlager John J	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2006 Aug) Vol. 92, No. 2, pp. 456-463

No.	タイトル	著者	書誌事項
64	Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice.	Kim Jun Sung; Yoon Tae-Jong; Yu Kyeong Nam; Kim Byung Gul; Park Sung Jin; Kim Hyun Woo; Lee Kee Ho; Park Seung Bum; Lee Jin-Kyu; Cho Myung Haing	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2006 Jan) Vol. 89, No. 1, pp. 338-347
65	Effect of ultrafine carbon black particles on lipoteichoic acid-induced early pulmonary inflammation in BALB/c mice.	Yamamoto Shoji; Tin-Tin-Win-Shwe; Ahmed Soheli; Kobayashi Takahiro; Fujimaki Hidekazu	Toxicology and applied pharmacology, (2006 Jun 15) Vol. 213, No. 3, pp. 256-266
66	In vitro toxicity of silica nanoparticles in human lung cancer cells.	Lin Weisheng; Huang Yue-Wen; Zhou Xiao-Dong; Ma Yinfa	Toxicology and applied pharmacology, (2006 Dec 15) Vol. 217, No. 3, pp. 252-259
67	Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO <sub>2</sub> rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area.	Warheit David B; Webb Thomas R; Sayes Christie M; Colvin Vicki L; Reed Kenneth L	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2006 May) Vol. 91, No. 1, pp. 227-236
68	Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells.	Sayes Christie M; Wahi Rajeev; Kurian Preetha A; Liu Yunping; West Jennifer L; Ausman Kevin D; Warheit David B; Colvin Vicki L	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2006 Jul) Vol. 92, No. 1, pp. 174-185
69	Distinct cytotoxic mechanisms of pristine versus hydroxylated fullerene.	Isakovic Aleksandra; Markovic Zoran; Todorovic-Markovic Biljana; Nikolic Nadezda; Vranjes-Djuric Sanja; Mirkovic Marija; Dramicanin Miroslav; Harhaji Ljubica; Raicevic Nevena; Nikolic Zoran; Trajkovic Vladimir	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2006 May) Vol. 91, No. 1, pp. 173-183
70	Brain cytokine and chemokine mRNA expression in mice induced by intranasal instillation with ultrafine carbon black.	Tin-Tin-Win-Shwe; Yamamoto Shoji; Ahmed Soheli; Kakeyama Masaki; Kobayashi Takahiro; Fujimaki Hidekazu	Toxicology letters, (2006 May 25) Vol. 163, No. 2, pp. 153-160
71	Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity in vitro.	Sayes Christie M; Liang Feng; Hudson Jared L; Mendez Joe; Guo Wenhua; Beach Jonathan M; Moore Valerie C; Doyle Condell D; West Jennifer L; Billups W Edward; Ausman Kevin D; Colvin Vicki L	Toxicology letters, (2006 Feb 20) Vol. 161, No. 2, pp. 135-142
72	Multi-walled carbon nanotubes induce T lymphocyte apoptosis.	Bottini Massimo; Bruckner Shane; Nika Konstantina; Bottini Nunzio; Bellucci Stefano; Magrini Andrea; Bergamaschi Antonio; Mustelin Tomas	Toxicology letters, (2006 Jan 5) Vol. 160, No. 2, pp. 121-126

No.	タイトル	著者	書誌事項
73	Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo.	Chen Zhen; Meng Huan; Xing Gengmei; Chen Chunying; Zhao Yuliang; Jia Guang; Wang Tiancheng; Yuan Hui; Ye Chang; Zhao Feng; Chai Zhifang; Zhu Chuanfeng; Fang Xiaohong; Ma Baocheng; Wan Lijun	Toxicology letters, (2006 May 25) Vol. 163, No. 2, pp. 109-120
74	Molecular characterization of the cytotoxic mechanism of multiwall carbon nanotubes and nano-onions on human skin fibroblast.	Ding Lianghao; Stilwell Jackie; Zhang Tingting; Elboudwarej Omeed; Jiang Huijian; Selegue John P; Cooke Patrick A; Gray Joe W; Chen Fanqing Frank	Nano letters, (2005 Dec) Vol. 5, No. 12, pp. 2448-2464
75	Antibacterial activity of fullerene water suspensions: effects of preparation method and particle size.	Lyon Delina Y; Adams Laura K; Falkner Joshua C; Alvarez Pedro J J	Environmental science & technology, (2006 Jul 15) Vol. 40, No. 14, pp. 4360-4366
76	Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system.	Elder Alison; Gelein Robert; Silva Vanessa; Feikert Tessa; Opanashuk Lisa; Carter Janet; Potter Russell; Maynard Andrew; Ito Yasuo; Finkelstein Jacob; Oberdorster Gunter	Environmental health perspectives, (2006 Aug) Vol. 114, No. 8, pp. 1172-1178
77	Cytotoxicity of nanosize V(2)O(5) particles to selected fibroblast and tumor cells.	Ivankovic Sinisa; Music Svetozar; Gotic Marijan; Ljubescic Nikola	Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA, (2006 Apr) Vol. 20, No. 3, pp. 286-294
78	C <sub>60</sub> in water: nanocrystal formation and microbial response.	Fortner J D; Lyon D Y; Sayes C M; Boyd A M; Falkner J C; Hotze E M; Alemany L B; Tao Y J; Guo W; Ausman K D; Colvin V L; Hughes J B	Environmental science & technology, (2005 Jun 1) Vol. 39, No. 11, pp. 4307-4316
79	Single-walled carbon nanotube induces oxidative stress and activates nuclear transcription factor-kappaB in human keratinocytes.	Manna Sunil K; Sarkar Shubhashish; Barr Johnny; Wise Kimberly; Barrera Enrique V; Jejelowo Olufisayo; Rice-Ficht Allison C; Ramesh Govindarajan T	Nano letters, (2005 Sep) Vol. 5, No. 9, pp. 1676-1684
80	Cytotoxicity of carbon nanomaterials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene.	Jia Guang; Wang Haifang; Yan Lei; Wang Xiang; Pei Rongjuan; Yan Tao; Zhao Yuliang; Guo Xinbiao	Environmental science & technology, (2005 Mar 1) Vol. 39, No. 5, pp. 1378-1383
81	In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells.	Hussain S M; Hess K L; Gearhart J M; Geiss K T; Schlager J J	Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA, (2005 Oct) Vol. 19, No. 7, pp. 975-983

No.	タイトル	著者	書誌事項
82	Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice.	Shvedova Anna A; Kisin Elena R; Mercer Robert; Murray Ashley R; Johnson Victor J; Potapovich Alla I; Tyurina Yulia Y; Gorelik Olga; Arepalli Sevaram; Schwegler-Berry Diane; Hubbs Ann F; Antonini James; Evans Douglas E; Ku Bon-Ki; Ramsey Dawn; Maynard Andrew; Kagan Valerian E; Castranova Vincent; Baron Paul	American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology, (2005 Nov) Vol. 289, No. 5, pp. L698-708
83	The induction of vascular endothelial growth factor by ultrafine carbon black contributes to the increase of alveolar-capillary permeability.	Chang Chih-Ching; Chiu Hui-Fen; Wu Yih-Shyuan; Li Yi-Chih; Tsai Mei-Ling; Shen Chen-Kuo; Yang Chun-Yuh	Environmental health perspectives, (2005 Apr) Vol. 113, No. 4, pp. 454-60
84	In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells.	Braydich-Stolle Laura; Hussain Saber; Schlager John J; Hofmann Marie-Claude	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2005 Dec) Vol. 88, No. 2, pp. 412-419
85	Serum exposed to nanoparticle carbon black displays increased potential to induce macrophage migration.	Barlow P G; Donaldson K; MacCallum J; Clouter A; Stone V	Toxicology letters, (2005 Mar 15) Vol. 155, No. 3, pp. 397-401
86	Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes.	Muller Julie; Huaux Francois; Moreau Nicolas; Misson Pierre; Heilier Jean-Francois; Delos Monique; Arras Mohammed; Fonseca Antonio; Nagy Janos B; Lison Dominique	Toxicology and applied pharmacology, (2005 Sep 15) Vol. 207, No. 3, pp. 221-231
87	Influence of length on cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes against human acute monocytic leukemia cell line THP-1 in vitro and subcutaneous tissue of rats in vivo.	Sato Yoshinori; Yokoyama Atsuro; Shibata Ken-ichiro; Akimoto Yuki; Ogino Shin-ichi; Nodasaka Yoshinobu; Kohgo Takao; Tamura Kazuchika; Akasaka Tsukasa; Uo Motohiro; Motomiya Kenichi; Jeyadevan Balachandran; Ishiguro Mikio; Hatakeyama Rikizo; Watari Fumio; Tohji Kazuyuki	Molecular bioSystems, (2005 Jul) Vol. 1, No. 2, pp. 176-182
88	Biological behavior of hat-stacked carbon nanofibers in the subcutaneous tissue in rats.	Yokoyama Atsuro; Sato Yoshinori; Nodasaka Yoshinobu; Yamamoto Satoru; Kawasaki Takao; Shindoh Masanobu; Kohgo Takao; Akasaka Tsukasa; Uo Motohiro; Watari Fumio; Tohji Kazuyuki	Nano letters, (2005 Jan) Vol. 5, No. 1, pp. 157-161
89	Semiconductor quantum dots and free radical induced DNA nicking.	Green Mark; Howman Emily	Chemical communications (Cambridge, England), (2005 Jan 7) No. 1, pp. 121-123

No.	タイトル	著者	書誌事項
90	Effects of nano particles on antigen-related airway inflammation in mice.	Inoue Ken-ichiro; Takano Hirohisa; Yanagisawa Rie; Sakurai Miho; Ichinose Takamichi; Sadakane Kaori; Yoshikawa Toshikazu	Respiratory research, (2005) Vol. 6, pp. 106-117
91	Cytotoxicity assessment of some carbon nanotubes and related carbon nanoparticle aggregates and the implications for anthropogenic carbon nanotube aggregates in the environment.	Murr L E; Garza K M; Soto K F; Carrasco A; Powell T G; Ramirez D A; Guerrero P A; Lopez D A; Venzor J 3rd	International journal of environmental research and public health, (2005 Apr) Vol. 2, No. 1, pp. 31-42
92	Carbon black nanoparticles induce type II epithelial cells to release chemotaxins for alveolar macrophages.	Barlow Peter G; Clouter-Baker Anna; Donaldson Ken; Maccallum Janis; Stone Vicki	Particle and fibre toxicology, (2005) Vol. 2, pp. 11-24
93	Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes.	Monteiro-Riviere Nancy A; Nemanich Robert J; Inman Alfred O; Wang Yunyu Y; Riviere Jim E	Toxicology letters, (2005 Mar 15) Vol. 155, No. 3, pp. 377-84
94	Differences in subcellular distribution and toxicity of green and red emitting CdTe quantum dots.	Lovric Jasmina; Bazzi Hassan S; Cuie Yan; Fortin Genevieve R A; Winnik Françoise M; Maysinger Dusica	Journal of molecular medicine (Berlin, Germany), (2005 May) Vol. 83, No. 5, pp. 377-385
95	Development of mammalian embryos exposed to mixed-size nanoparticles.	Bosman S J; Nieto S P; Patton W C; Jacobson J D; Corselli J U; Chan P J	Clinical and experimental obstetrics & gynecology, (2005) Vol. 32, No. 4, pp. 222-224
96	Oxide Nanoparticle Uptake in Human Lung Fibroblasts: Effects of Particle Size, Agglomeration, and Diffusion at Low Concentrations	Limbach, Ludwig K.; Li, Yuchun; Grass, Robert N.; Brunner, Tobias J.; Hintermann, Marcel A.; Muller, Martin; Gunther, Detlef; Stark, Wendelin J.	Environmental Science & Technology, (2005) Vol. 39, No. 23, pp. 9370-9376
97	Ultrafine particles exert prothrombotic but not inflammatory effects on the hepatic microcirculation in healthy mice in vivo.	Khandoga Andrej; Stampfl Andreas; Takenaka Shinji; Schulz Holger; Radykewicz Roman; Kreyling Wolfgang; Krombach Fritz	Circulation, (2004 Mar 16) Vol. 109, No. 10, pp. 1320-1315
98	Innate defence functions of macrophages can be biased by nano-sized ceramic and metallic particles.	Lucarelli Marilena; Gatti Antonietta M; Savarino Graziana; Quattroni Paola; Martinelli Lucia; Monari Emanuela; Boraschi Diana	European cytokine network, (2004 Oct-Dec) Vol. 15, No. 4, pp. 339-346
99	Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation.	Lam Chiu-Wing; James John T; McCluskey Richard; Hunter Robert L	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2004 Jan) Vol. 77, No. 1, pp. 126-134
100	Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats.	Warheit D B; Laurence B R; Reed K L; Roach D H; Reynolds G A M; Webb T R	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2004 Jan) Vol. 77, No. 1, pp. 117-125

No.	タイトル	著者	書誌事項
101	Pulmonary and systemic effects of short-term inhalation exposure to ultrafine carbon black particles.	Gilmour Peter S; Ziesenis Axel; Morrison E Rona; Vickers Mark A; Drost Ellen M; Ford Isobel; Karg Erwin; Mossa Claudia; Schroepel Andreas; Ferron George A; Heyder Joachim; Greaves Michael; MacNee William; Donaldson Kenneth	Toxicology and applied pharmacology, (2004 Feb 15) Vol. 195, No. 1, pp. 35-44
102	Comparing study of the effect of nanosized silicon dioxide and microsized silicon dioxide on fibrogenesis in rats.	Chen Ying; Chen Jie; Dong Jing; Jin Yihe	Toxicology and industrial health, (2004 Jun) Vol. 20, No. 1-5, pp. 21-27
103	3H Dendrimer Nanoparticle Organ/Tumor Distribution	Nigavekar, Shraddha S.; Sung, Lok Yun; Llanes, Mikel; El-Jawahri, Areej; Lawrence, Theodore S.; Becker, Christopher W.; Balogh, Lajos; Khan, Mohamed K.	Pharmaceutical Research, (2004) Vol. 21, No. 3, pp. 476-483

### 3. 文献概要 (表3)

下記の表の「曝露前試料観察方法」における略語は以下の通りである。

AFM	Atomic Force Microscopy	原子間力顕微鏡
BET	Brunauer-Emmett-Teller(人名)	BET 法 (比表面積測定法)
cryo-TEM	cryo-Transmission Electron Microscopy	低温透過型電子顕微鏡
DLS	Dynamic Light Scattering	動的光散乱測定
EDS	Energy Dispersive X-ray Spectrometer	エネルギー分散型 X 線分析装置
EDX	Energy Dispersive X-ray analysis	エネルギー分散型 X 線分析
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy	フーリエ変換赤外分光法
HR-SEM	High Resolution Scanning Electron Microscopy	高分解能走査型電子顕微鏡
HR-TEM	High Resolution Transmission Electron Microscopy	高分解能透過型電子顕微鏡
ICP-AES	Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy	誘導結合プラズマ原子発光分光法
ICP-MS	ICP - Mass Spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
LC-MS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ質量分析法
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁気共鳴法
SAXS	Small Angle X-ray Scattering	X 線小角散乱測定
SEM	Scanning Electron Microscopy	走査型電子顕微鏡
SMPS	Scanning Mobility Particle Sizer	走査型移動度粒径測定器
TEM	Transmission Electron Microscopy	透過型電子顕微鏡
TGA	Thermogravimetric Analysis	熱重量測定法
XDC	X-ray Disc Centrifugation	ディスク高速遠心沈降法(X 線透過型)
XPS	X-ray Photoelectron Spectroscopy	X 線光電子分光法
XRD	X-Ray Diffractometry	X 線回折法



## (1) カーボンブラック・カーボンファイバー

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
9	カーボンブラック	カーボンブラック (The Association of Powder Process Industry 社)平均サイズ 120.7nm	ドライパウダー	動的光散乱法/レーザードップラ一法(日機装 UPA -EX150)	—		LDL レセプター欠損マウス (LDLR/KO、雄、6 週齢、1 群 5 匹、4 群)	気管	1 匹あたりカーボンブラック 1mg/週、週に 1 度、10 週間気管内投与。餌は、0%、0.51%コレステロール食投与	高コレステロール食でカーボンブラック曝露マウス(LDL レセプター欠損マウス)は、アテローム性動脈硬化症を起こした。	—
57	カーボンブラック	カーボンブラック (14 nm, PrinteX 90, 56 nm, PrinteX 25; Degussa 社)	PBS(0.05% tween80)	メーカ開示データ使用	—		マウス(ICR、雄、6 週齢、29~33g)	気管	エンドトキシン (lipopolysaccharide (LPS))とナノ粒子を単回気管内投与。BAL 検査	微粒子単独では肺炎・肺水腫の程度はわずかである。14nm の粒子と LPS の場合肺炎・肺水腫が増悪した。	—
65	カーボンブラック	カーボンブラック 14nm、95nm(Printex 90、Flammruss 101 respectively、Degussa 社)	0.05% Tween 80 添加生理食塩水	記述無し	—		マウス (BALB/c、雄、7 週齢、23g)	気管	1 回気管内投与、(1) vehicle (0.05% Tween 80 添加生理食塩水)、(2) 14 nm CB (125 μg)、(3) 95 nm CB (125 μg)、(4) LTA (lipoteichoic acid) (10 μg と 50 μg)、(5) 14 nm CB + LTA、(6) 95 nm CB + LTA /100 μL。投与 4、24 時間後に BAL 検査実施	PMN、IL6 のレベルは 14nm+LTA の方が 95nm+LTA より高い。粒子の大きさが炎症反応に影響する。	—
83	カーボンブラック	カーボンブラック	PBS、20 分超音波処理	記述無し	ヒト単核球細胞(THP-1)、ヒト肺ガン細胞 (A549)	マクロファージ/肺	マウス(ICR、雄、5 週齢、25~30g)	気管	麻酔下で気管内滴下投与。投与後 4、16、21、42 時間後解剖。BAL 検査。in vitro(100 μg/mL、4 時間)で VEGF 生産量検査	曝露後 21 時間で BAL の蛋白量が最高になった。腫瘍壊死因子 TNF-α 発現誘導は僅か 4 時間後から認められた。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
99	SWCNT, カーボンブラック, 石英	未精製・精製 CNT(Rice 大学)、カーボンブラック(Printex90、Degussa 社)、石英(Mil-U-Sil-5)	剪断 2 分、超音波処理 0.5 分。熱処理したマウス血清に懸濁	金属不純物定量	—		マウス (B6C3F1、雄、2 ヶ月齢)	気管	2mg/mL(0.1mg)、10mg/mL(0.5mg)気管内へカテーテル挿入により注入、曝露後 7 日、90 日に解剖	肺に用量依存性の間質性肉芽腫が認められた。CNT が肺に到達した場合カーボンブラックより有害性が強い。	—
11	カーボンブラック, TiO <sub>2</sub> , ポリスチレン, Co, Ni	カーボンブラック(注入表面積 317.4、9.9cm <sup>2</sup> 、Degussa 社)、TiO <sub>2</sub> (注入表面積 62.3、8.3cm <sup>2</sup> 、Degussa 社)。ポリスチレン (Polyscien64、202、535。注入表面積 13.4~893cm <sup>2</sup> 、Polysciences)、Co および Ni(注入表面積 Co45.3、Ni46.1cm <sup>2</sup> 、Dr. Zhang, Fukui Medical School)、石英 (DQ-12pathogenic mode、注入表面積 12.7~25.3cm <sup>2</sup> )	細胞培養用は無血清培地、10 分超音波処理。	SEM	ヒトタイプ II 肺胞上皮細胞 (A549)	肺・気管	ラット (Wistar、雄、4 ヶ月齢)	肺	粒子 1 回肺へ注入曝露し曝露 18~24 時間後に解剖し好中球を観察。細胞培養ではカーボンブラックおよび TiO <sub>2</sub> を曝露 4 時間培養し MTT アッセイ、LDH アッセイ、IL8 生成を観察	in vivo では難水溶性の低毒性ダストは曝露された粒子表面積と反応に用量依存性が認められたが、高毒性の石英では曝露された粒子表面積と毒性の用量依存性は低毒性ダスト以上に強かった。in vitro による IL-8 生成量も同様の結果であった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
56	TiO <sub>2</sub> , カーボンブラック	TiO <sub>2</sub> (29nm、250nm)、カーボンブラック(14.3nm、260.2nm)	PBS、超音波処理	論文データ引用	—		マウス (BALB/cANN Crl、雌、6~8週齢)	鼻腔	鼻腔に0日目、1日目、2日目の3回、総投与量ナノ粒子200μgおよびオボアルブミン30μgを投与(オボアルブミン、オボアルブミン+ナノ粒子)。8日目に解剖し気管支の炎症を観察した。曝露21日、28日後の血清中の抗オボアルブミンを測定。最後の鼻腔投与後24時間後にBALを実施	小さくて、表面積の大きい粒子は、アジュバンド効果を示した。	—
70	カーボンブラック	カーボンブラック14nm(Printex 90)、95 nm (Flammruss 101) (Degussa 社)	0.01% tween80 添加生理食塩水、5分超音波処理	記述無し	—		マウス (BALB/c、雄、8週齢)	鼻腔	総量125μgを1週間に1回ずつ(62.5μgずつ)鼻孔注入	脳の嗅球中の炎症促進とサイトカイン、モノカインのmRNA発現量増加に粒子の大きさが影響した。カーボンブラックの鼻腔注入結果から脳の免疫機能に粒子の大きさが関与すると思われる。	—
101	カーボンブラック	Ultrafine カーボンブラック(14nm、Printex 90, Degussa 社)、Fine カーボンブラック(260nm、Huber 990 H. Haeffner and Co 社)	ノズルから吐出流量27lpm、圧力20kPaで噴霧したエアロゾル	SMPS	—		ラット (Wistar rats Crl:(WI) BR、雄、12週齢)	全身	1日に1mg/m <sup>3</sup> 、7時間チャンバーで全身曝露、総量1.66 mg/m <sup>3</sup> (ultrafine CB)、1.40 mg/m <sup>3</sup> (fine CB)	ultrafine カーボンブラック (ufCB)のみで、気管支肺胞洗浄検査で白血球数が増加した。曝露16時間後では、好中球がufCB、CB両方ともに増加していた。	—
88	カーボンナノファイバー	カーボンナノファイバー(30~100nm×100nm)	ドライパウダー	TEM、SEM、EDXS	—		ラット (Wistar、雄、6週齢)	その他	皮下組織埋め込み後1、4週間で解剖。皮下組織を観察	注入1週間後、炎症による肉芽組織が認められた。	—
90	カーボンブラック	カーボンブラック(14 nm: PrinteX 90、56 nm: PrinteX 25, Degussa 社)	0.05% Tee m80 添加PBS、3分超音波処理	TEM	—		ラット(ICR、雄、7週齢、29~33g)	その他	オボアルブミンとナノ粒子を週1回6週間気管内投与。最後の曝露後24時間後にBAL	ナノ粒子は抗原依存的気道炎症を悪化させる。14nm長径のナノ粒子はIgEと抗原特異性IgGに対してアジュバンド活性を示した。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
97	カーボンブラック	カーボンブラック (Printex 90; 直径 14 nm; 表面積 300 m <sup>2</sup> /g)	0.15%ヒト血清アルブミン添加 Krebs-Henseleit バッファ。15 分超音波処理	TEM	—		マウス (C57Bl/6、雌、5~7 週齢)	その他	微粒子 1 × 10 <sup>7</sup> 、5 × 10 <sup>7</sup> /200 μL (バッファ) 動脈注射。注射 2 時間後、血管内皮細胞の白血球と血小板の相互作用を検査	肝臓微小血管の内皮表面に血栓を付随した血小板の蓄積を誘発した。肝臓への微粒子の蓄積は、強い凝固促進作用を引き起こしたが炎症のトリガーではなく、微小血管、肝細胞組織障害は認められない。	—
34	SWCNT, カーボンブラック	HiPco® (Carbon Nanotechnologies 社、0.8~1.2nm × 800nm、10Wt%鉄触媒残存)、SWCNT(アーク放電法、Sigma 社、SWCNT は 50~70%、触媒 1wt%以下、アモルファスカーボン、乱層グラファイトを含む)、カーボンブラック (Degussa 社、平均粒径 14nm)	総時間 30 秒超音波処理	TEM		ヒト肺胞ガン細胞(A549)、ヒト気管支上皮細胞 (BEAS-2)、ヒトケラチノサイト(HaCaT)	—		0~400 μg/ml 投与、10 日培養	SWCNT は製造方法に関わらず、いずれもカーボンブラックより強い細胞毒性があった。3 種のナノ粒子はいずれも全部の細胞に対して増殖抑制があり、HaCaT、BEAS-2B に対しては細胞生存率も減少していた。	—
60	MWCNT, カーボンナノファイバー, カーボンブラック	MWCNT(20nm, アスペクト比 80~90)、カーボンナノファイバー (150nm, アスペクト比 30~40)、カーボンブラック(アスペクト比 1)	希ゼラチン溶液	SEM		ヒト肺類表皮がん細胞 (Calu-1)、ヒト肺小細胞がん細胞 (NCI H446)、ヒト肺腺扁平上皮がん細胞(NCI H596)	—		0.002~0.2 μg/mL、4 日間培養	カーボンブラック > CNFs > MWCNT の順(アスペクト比に依存)で細胞(増殖率の抑制・細胞死亡率)に影響があった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
92	TiO <sub>2</sub> , カーボンブラック	fine カーボンブラック (260.2nm, H. Haeffner & Co 社)、fine TiO <sub>2</sub> (250nm, Tioxide Ltd.)、nanoparticle カーボンブラック (14.3nm, Degussa 社)、TiO <sub>2</sub> (29nm, Degussa 社)	無血清培地、5分超音波処理	論文データ引用	ラットII型肺胞上皮細胞 (L-2)、マウスマクロファージ細胞 (J774.2)	肺・気管/マクロファージ	—		微粒子 31.25~2000 μg/mL、24時間曝露培養。LDH アッセイ、走化性細胞遊走アッセイなど実施	ナノ粒子カーボンブラックは、fine カーボンブラック、マイクロ TiO <sub>2</sub> 粒子、fine TiO <sub>2</sub> ナノ粒子と比較して炎症促進メディエーターとしての作用が強かった。	—
15	カーボンブラック	カーボンブラック (Regal 250R、Cabot 寄贈、表面積 60m <sup>2</sup> /g)	HBSS・20mMHEPES・5mM グルコース液、5~10秒超音波処理	論文データ引用	ラット肺胞マクロファージ (雄、体重 200~250g から採取)	マクロファージ	—		カーボンブラック 0.63~20 μg/mL、2時間後の ROS 測定	肺胞マクロファージの ROS はカーボンブラック投与量に比例し増加した。ウエスタンブロット解析ではカーボンブラック曝露による pERK1/2, pp38、pJNK の増加は見られなかった。	—
17	カーボンブラック, C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub>	カーボンブラック (Association of Powder Process Industry and Engineering 社)、C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub> (6 μm, Tokyo Progress System 社)	超音波処理	記述無し	マウスマクロファージ (RAW264.7)	マクロファージ	—		CB、C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub> を 0~100 μg/mL で、24時間、13日、50日間培養し LDH 活性測定、ウエスタンブロット実施	CB 単独は細胞増殖に影響が無かったが C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub> 単独、酸化 LDL 添加の CB、C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub> は細胞障害性の形態変化があった。ナノマテリアル曝露によりマクロファージ、血小板の影響が立証され、アテローム血栓症の原因の可能性はある。	—
53	TiO <sub>2</sub> , カーボンブラック, 水酸化フラーレン, ポリスチレン	TiO <sub>2</sub> (P25, Degussa 社)、カーボンブラック (Printex 90, Degussa 社)、水酸化フラーレン (MER 社)、Polystyrene (Bangs Laboratory)	培養液	TEM	マウスマクロファージ (RAW 264.7)	マクロファージ	—		水(細胞無添加)に 50pM/mL のナノ粒子を溶かし、H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> の発生を観察した。ナノ粒子 10 μg/mL で、4時間、16時間細胞培養をし、細胞内取り込みを観察、ROS の発生量、そのほか酵素活性などを観察した	水に分散させた TiO <sub>2</sub> 、水酸化フラーレンは約 2 週間、水酸化フラーレンは約 1 週間 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> が発生した。カチオン性ポリスチレンは細胞内での ROS 発生、グルタチオン減少、Ca <sup>2+</sup> の取込み量の増加とオルガネラの構造的な損傷によるミトコンドリア傷害が見られた。TiO <sub>2</sub> および水酸化フラーレンは細胞内では ROS の毒性は見られなかった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
85	カーボンブラック	ファインカーボンブラック(260 nm、7.9m <sup>2</sup> /g、H. Haefner and Co Ltd., Chepstow)、ナノカーボンブラック(14 nm、254m <sup>2</sup> /g、Degussa 社)	FBS	論文データ引用	肺胞マクロファージ (J774.2)	マクロファージ	—		カーボンブラック 5、10mg/mL を FBS に曝露し、抗酸化作用のある Trolox 添加、Nacystelin 添加、および抗酸化剤無添加、37°C 2 時間培養	10mg/mL 曝露は、マクロファージ活性の増加が見られた。抗酸化剤を添加することによりマクロファージ活性が抑制されたため、ROS の生成により走化性因子産生されたとと思われる。	—
91	MWCNT, SWCNT, カーボンブラック	SWCNT(Carbon Nanotechnologies 社)、MWCNT(MWCNT-R(Rosseter Holdings 社)、MWCNT-N(Nanolab 社)、chrysotile asbestos (Mg <sub>3</sub> Si <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (OH) <sub>4</sub> mineral)、カーボンブラック(Vulcan XC-72、Cabot 社)	DMSO	TEM	マウス肺胞マクロファージ (RAW 267.9)	マクロファージ	—		ナノ粒子 10 μg/mL、48 時間培養、MTT アッセイ	MWCNT および SWCNT は強い用量相関反応性を示し、石綿、カーボンブラック同様の毒性を示した。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
59	SWCNT, MWCNT, カーボンブラック, 活性炭, Carbon Graphite	SWCNT(Carbon Nanotechnologies 社)、活性炭(Silcarbon Aktivkohle 社)、カーボンブラック (CarboTech Aktivkohle 社)、MWCNT (IJIN Diamond 社)、カーボングラファイト (Kern group, the Max Planck Institute for Solid State Research)	水、10分超音波処理	HR-TEM、XPS	繊維芽細胞	皮膚	—		25 $\mu$ g/mLの1~5日間細胞生存率、細胞形態、免疫的試験	SWCNTは強いアポトーシス/ネクローシスを誘発し、これらのカーボンナノ粒子の毒性予測には表面積が指標になる。未精製SWCNTより精製SWCNTの方が強いアポトーシス/ネクローシスを誘発する。	—

## (2) フラーレン

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
5	フラーレン (C <sub>60</sub> , C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub> )	C <sub>60</sub> (160±50nm)、C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub>	純水	TEM	—		ラット (CD(SD)IGS BR)	肺	0.2、0.4、1.5、3.0mg/kg、1回肺に滴下注入により投与。1日、1週間、1ヶ月、3ヶ月肺組織観察およびBAL試験	どちらのフラーレンも曝露後1日で一過性の炎症と、細胞傷害を示したが、そのほかについては水を滴下したものと差は無かった。nano-C <sub>60</sub> を1.5、3mg/kg曝露したラットのBALの過酸化脂質がコントロール群に比較して曝露1日、3ヶ月で増加していた。ナノ粒子の機構によって毒性に影響する。	—
17	カーボンブラック, C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub>	カーボンブラック (Association of Powder Process Industry and Engineering 社)、C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub> (6μm、Tokyo Progress Sysytem 社)	超音波処理	記述無し	マウスマクロファージ (RAW264.7)	マクロファージ	—		CB、C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub> を0~100μg/mLで、24時間、13日、50日間培養しLDH活性測定、ウエスタンブロット実施	CB単独は細胞増殖に影響が無かったがC <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub> 単独、酸化LDL添加のCB、C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub> は細胞障害性の形態変化があった。ナノマテリアル曝露によりマクロファージ、血小板の影響が立証され、アテローム血栓症の原因の可能性はある。	—
47	C <sub>60</sub> フラーレン(水分散, エタノール分散)	C <sub>60</sub> フラーレン(2週間水分散直径 178.6±1.2nm、2週間エタノール分散直径 121.8±0.8、Materials Research Electronics 社)	水およびアルコール、フラーレン濃度により混合方法微調整	DLS、TEM	ヒトリンパ球	リンパ球	—		フラーレン0.4~25.6mg/Lで、3時間、6時間曝露でDNAダメージ測定	フラーレン濃度が水分散で2.2μg/L、アルコール分散で4.2μg/Lの低濃度でも強い遺伝毒性を示した。	—



文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
53	TiO <sub>2</sub> , カーボンブラック, 水酸化フラーレン, ポリスチレン	TiO <sub>2</sub> (P25, Degussa 社)、カーボンブラック (Printex 90, Degussa 社)、水酸化フラーレン (MER 社)、Polystyrene (Bangs Laboratory)	培養液	TEM	マウスマクロファージ (RAW 264.7)	マクロファージ	—		水(細胞無添加)に 50pM/mL のナノ粒子を溶かし、H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> の発生を観察した。ナノ粒子 10 μg/mL で、4 時間、16 時間細胞培養をし、細胞内取り込みを観察、ROS の発生量、そのほか酵素活性などを観察した	水に分散させた TiO <sub>2</sub> 、水酸化フラーレンは約 2 週間、水酸化フラーレンは約 1 週間 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> が発生した。カチオン性ポリスチレンは細胞内での ROS 発生、グルタチオン減少、Ca <sup>2+</sup> の取込み量の増加とオルガネラの構造的な損傷によるミトコンドリア傷害が見られた。TiO <sub>2</sub> および水酸化フラーレンは細胞内では ROS の毒性は見られなかった。	—
12	フラーレン (βアラニン-フラーレン)	C <sub>60</sub> (Wuhan university)からβアラニン C <sub>60</sub> 誘導体を調製	水	FT-IR、NMR、LC-MS	PC12(ラット褐色細胞腫)	その他細胞	—		β-alanine C <sub>60</sub> 誘導体を添加し 1 時間培養後、過酸化水素を添加し 24 時間培養。MTT アッセイ。細胞外の ROS 貪食能を調査した	βアラニンフラーレン誘導体は明確な細胞毒性を示さず、活性酸素による細胞死を阻止する可能性がある。	—
55	フラーレン	C <sub>60</sub> (OH) <sub>24</sub> (Tokyo Progress System 社、7.1±2.4nm)	培養液、超音波処理およびボルテックス	動的光散乱法/レーザードップラー法(日機装 UPA-EX150)	ヒト臍帯静脈内皮細胞	その他細胞	—		フラーレンを 1~100 μg/mL 曝露、24 時間培養。低曝露長期毒性試験として 1~10 μg/mL、10 日間培養を行った。LDH などで検査	用量-反応で形態変化が見られ、最高用量のみ細胞毒性、細胞死、増殖抑制が見られた。	—
69	フラーレン (C <sub>60</sub> , C <sub>60</sub> (OH) <sub>n</sub> )	フラーレン(C <sub>60</sub> 、THF 分散液、平均粒径 96 nm)、フラーレン (C <sub>60</sub> (OH) <sub>n</sub> 、凝集無し)	水	DLS	マウス繊維肉腫細胞 (L929)、ラット神経膠腫細胞(C6)、ヒト神経膠腫細胞 (U251)	その他細胞	—		C <sub>60</sub> および C <sub>60</sub> (OH) <sub>n</sub> を 0、0.01~1 μg/mL で 24 時間培養し細胞生存率、ROS 生成などを測定	C <sub>60</sub> (OH) <sub>n</sub> は ROS 非依存性アポトーシス促進活性を示し、C <sub>60</sub> は ROS 依存性ネクロトーシス誘発と酸化ストレス誘導の相乗効果作用を示す。	—
35	フラーレン	フラーレン土壌混合 C <sub>60</sub> 、フラーレン水懸濁液(nC <sub>60</sub> )、	tetrahydrofuran (THF) 溶液	記述無し	土壌酵素活性	細菌	—		土壌に C <sub>60</sub> を 1000 μg/g、1 μg/g を混合し嫌気性培養、好気性培養を行い、30 日間観察	土壌細菌叢の構成や機能に影響があった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
75	フラーレン	フラーレン懸濁液 (水、Tetrahydrofuran、toluene)	試料溶媒に分散させ 0.22 $\mu$ m メンブラン濾過	DLS、TEM	B. subtilis (CB310)	細菌	—		B. subtilis への抗細菌活性を調べた	小さい凝集体を含む試料の抗細菌活性が一番強かったが、抗細菌活性の増加量は表面積の増加量に比べて大きい。	—
78	フラーレン C <sub>60</sub> , C <sub>60</sub> (OH) <sub>22-24</sub> 4	C <sub>60</sub> (純度 99.9%、Materials Electronics Research 社)、 C <sub>60</sub> (OH) <sub>22-24</sub> (Materials Electronics Research 社)	培地	DLS、TEM	E. coli (DH5 $\alpha$ ), B.subtilis (CB315)	細菌	—		C <sub>60</sub> を 0.04mg/L~5mg/L の量で 60 時間曝露培養	C <sub>60</sub> は低濃度(0.4ppm)でも微生物の増殖抑制が見られるが、C <sub>60</sub> (OH) は 5mg/L でも増殖抑制は見られなかった。	—

## (3) MWCNT

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
87	MWCNT	MWCNT(20~40nm×220、825nm)	20mgMWCNTを400mLエタノールで1時間超音波処理	SEM、TEM、ICP-OES、FT-IR、UV-VIS	ヒト急性単球性白血病(THP-1)	マクロファージ	ラット(Wistar、雄、6週齢)	その他	in vivo 0.1mg/匹、4週間皮下埋め込み。in vitro 5ng/mL、50ng/mL、500ng/mL 16時間培養	THP-1の細胞毒性に対してCNTの長さの影響は認められなかった。ラット皮下組織では、長さ220nmの方が炎症反応が弱かった。	—
8	MWCNT	MWCNT(15層、平均内径5.1±2.1nm、5.2±1.5nm、平均外径11.3±3.9nm、9.7±2.1nm)	15分超音波処理、1分以下のポルテックス	記述無し	—		スイスマウス(雄、雌、40~45g)	気管	200~400μgをシリンジで気管内注入後、空気を50μL注入。曝露24時間後解剖、BAL試験	CNTによって引き起こされる肺の炎症は、弱く一過性だが、速やかなP-セレクチン依存的な全身性炎症が認められた。白血球の活性化により凝血原活性化を誘発し、血栓形成を促進すると考えられた。	—
54	MWCNT, N-dopedMWCNT	MWCNT(長径50nm以下)、N-dopedMWCNT(30~50nm×100~300μm)	PBS	SEM	—		マウス(CD1系(C.129S2-Cd1tm1Gru)、雄、4週齢)	気管	単回、1、2.5、5mg/kg、鼻腔、経口、気管、腹腔投与。投与後24、48、72時間、7日後に解剖	N-dopedMWCNTよりMWCNTの方が毒性が高かった。	—
86	MWCNT	MWCNT(精製品、粉碎物)	Tween80を1%添加0.9%生理食塩水、超音波処理	TEM	—		ラット(SD、雌、200~250g)	気管	MWCNTを0.5、2.5mg、1回気管内注入投与。曝露後1時間後、28日、60日に検査をした。3日、15日目には炎症反応を測定した	MWCNTの毒性は濃度依存性を示し、炎症反応と肉芽腫形成を示した。60日後にも肺に残存し、2ヶ月後肺にコラーゲンリッチな肉芽腫腫瘍発生。	60日後にも肺に残存した

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
18	MWCNT	MWCNT(Shenzhen Nanotech Port 社、平均 50nm × 10 μm、95%純度、表面積 280m <sup>2</sup> /g)	生理食塩水 (Tween80 1%添加)、超音波処理	実験前には測定せず	—		マウス (kunming マウス、雌、30g、10 週齢)	肺	肺に滴下注入 (Tween-80+生理食塩水、0.05mgMWCNT)し、8、16、24 日後病理検査実施。MWCNT エアロゾルを吸入チャンバーで 90 分噴霧し、そこに 6 時間/日(80~13mg/m <sup>3</sup> )、5 日間(8 日目に解剖)、10 日間(16 日目に解剖)、15 日間(24 日目に解剖)曝露し病理検査実施	MWCNT の肺胞における凝集は気管支より少ない。注入 16 日後までは肺胞壁に MWCNT 沈着があるが炎症はない。24 日目には炎症が引き起こされていた。	—
60	MWCNT, カーボンナノファイバー, カーボンブラック	MWCNT(20nm, アスペクト比 80~90)、カーボンナノファイバー (150nm, アスペクト比 30~40)、カーボンブラック(アスペクト比 1)	希ゼラチン溶液	SEM	ヒト肺類表皮がん細胞 (Calu-1)、ヒト肺小細胞がん細胞 (NCI H446)、ヒト肺腺扁平上皮がん細胞(NCI H596)	肺・気管	—		0.002~0.2 μg/mL、4 日間培養	カーボンブラック>CNFs> MWCNT の順(アスペクト比に依存)で細胞(増殖率の抑制・細胞死亡率)に影響があった。	—
72	MWCNT	Carbon black (Solution Dispersion 社)、MWCNT(20~40 nm × 1~5 μm、Nano Lab 社)	水	SEM	ヒト T 細胞	マクロファージ	—		CNT、カーボンブラックを 1、10ng/cell で 0、24、48、72、96、120 時間培養	400 μg/ml でプログラム細胞死による細胞生存率の減少が引き起こされる。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
91	MWCNT, SWCNT, カーボンブラック	SWCNT(Carbon Nanotechnologies 社)、MWCNT(MWCNT-R(Rosseter Holdings 社)、MWCNT-N(Nanolab 社。)、chrysotile asbestos (Mg <sub>3</sub> Si <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (OH) <sub>4</sub> mineral)、カーボンブラック(Vulcan XC-72、Cabot 社)	DMSO	TEM	マウス肺胞マクロファージ (RAW 267.9)	マクロファージ	—		ナノ粒子 10 μg/mL、48 時間培養、MTT アッセイ	MWCNT および SWCNT は強い用量相関反応性を示し、石綿、カーボンブラック同様の毒性を示した。	—
74	MWCNT	MWCNT(CVD 法)、multiwall carbon nano-onions (MWCNOs)	細胞培養液 (α-MEM+FBS)	SEM、HR-TEM	正常皮膚胚細胞(HSF42)	皮膚	—		0.6、6 μg/mL (MWCNO)、0.06、0.6 μg/mL(MWCNT)で 48 時間培養、遺伝子発現プロファイルにより毒性出現の仕方を調査	MWCNT、MWCNO は炎症反応、細胞死(アポトーシス)に関連した遺伝子の発現数を増加させる。MWCNT は皮膚胚細胞に強い免疫および炎症反応を引き起こす。	—
93	MWCNT	MWCNT	KGM-2 培地、5 分超音波処理	TEM、HR-TEM、SEM	ヒト表皮角化細胞(HEK、BioWhittaker, Inc., Walkersville MD)	皮膚	—		MWCNT 0.1、0.2、0.4mg/mL、1~48 時間培養	MWCNT は曝露時間、濃度に比例して、炎症促進性のサイトカイン IL8 を誘導した。	—

## (4) SWCNT

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
99	SWCNT, カーボンブラック, 石英	未精製・精製 CNT(Rice 大学)、カーボンブラック(Printex90、Degussa 社)、石英(Mil-U-Sil-5)	剪断 2 分、超音波処理 0.5 分。熱処理したマウス血清に懸濁	金属不純物定量	—		マウス (B6C3F1、雄、2 ヶ月齢)	気管	2mg/mL(0.1mg)、10mg/mL(0.5mg)気管内へカテーテル挿入により注入、曝露後 7 日、90 日に解剖	肺に用量依存性の間質性肉芽腫が認められた。CNT が肺に到達した場合カーボンブラックより有害性が強い。	—
82	SWCNT	SWCNT(HiPco、CNI、長径 1~4nm、表面積 1040m <sup>2</sup> /g)、カーボンブラック(長径 14.3nm、表面積 254m <sup>2</sup> /g)、SiO <sub>2</sub> (Min-U-Sil-5、直径 2.14 μm、4.95m <sup>2</sup> /g)	PBS、カーボンブラックと SiO <sub>2</sub> は 2~3 分超音波処理	ICP-AES、TEM	マウスマクロファージ (RAW264.7)	マクロファージ	マウス (C27BL/6、雌、7~8 週齢)	肺	SWCNT を 0~40 μg/匹、カーボンブラック、SiO <sub>2</sub> を 40 μg/mL マウス咽頭経由で肺に曝露。SWCNT は 5mg/m <sup>3</sup> 、8 時間/日、曝露後 1、3、7、28、60 日目に解剖。ラットマクロファージに SWCNT 0.1mg/mL 添加 6 時間培養	BAL の炎症細胞、炎症サイトカイン、蛋白質の迅速な増加により、SWCNT が急性炎症反応を起こす事を示した。SWCNT のマクロファージとの反応性の低さから、炎症は一過性と考えられる。	—
100	SWCNT	石英(Min-U-Sil5、Pittsburgh Glass and Sand 社、1~3 μm)、Carbonyl iron particles(GAF Corp. 0.8 μm to 3.0 μm)、SWCNT(GAM Reynolds and DH Roach of DuPont 社、1.4nm × 1 μm)	PBS	記述無し	—		ラット (Crit:CD(SD)I GS BR、雄、8 週齢、240~255g)	肺	0、1、5mg/kg、24 時間、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月肺に滴下注入曝露。BAL 検査	5mg/kg 曝露群は 24 時間以内の死亡率は~15%であった。SWCNT によって引き起こされた多発性肉芽腫にはいくつかの矛盾がある。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
44	SWCNT	SWCNT(Helix Material Solutions, Richardson, 2nm × 0.5~40 μm)、カーボンブラック (Raven 5000 Ultra II, Columbian Chemicals 社、8nm、表面積 350-583 m <sup>2</sup> /g)、V <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (Sigma-Aldrich 社、<8 μメッシュ)	生体適合性非イオン性界面活性剤 (Pluronic F-68 (BASF Corp)と PBS 件濁。ウェットミル5分	TEM、SEM、TGA	—		ラット(CDF (F344)/CrIBR、雌、6週齢)	咽頭	2mg/kg を 口咽頭に吸入	曝露後 1 日、21 日後は BAL では明確な炎症反応はみられなかったが、21 日後の肺に局所的な小さな間質性繊維性病変があった。	—
22	SWCNT	SWCNT (CNI 社)	PBS、3 分超音波処理	記述無し	—		マウス (C57Bl/6、雄、2、3ヶ月齢)	咽頭	10~40 μg/匹、咽頭に滴下単回曝露。曝露後 1、7、28、56 日に DNA ダメージ検査	大動脈ミトコンドリアグルタチオン量、蛋白カルボニル化活性の変化に伴う mtDNA ダメージ有り。ApoE <sup>-/-</sup> トランスジェニックマウスで、アテローム性動脈硬化症の進行を増強する。しかしマウスの脂質組成は変化しなかった。	—
16	SWCNT	HiPco(Carbon Nanotechnology 社)	培養液(血清、無血清)、超音波	TEM	A549(ヒト肺細胞)	肺・気管	—		24 時間曝露、1.56~800 μg/mL	EC50 744 ± 91 μg/mL (AB アッセイ)、細胞内局在性なく、肺胞表面物質数の用量(重量)依存的な増加があった。	—
41	SWCNT	CNT(SCNT(Yangtze Nanotechnology, Shanghai, China.)、ペレット型、SWCNT を 10~20 ヶバンディングしたもの)	Tween80 添加水、15 分 × 2 回超音波処理、室温 1 版放置	SEM	中皮腫細胞 (MSTO-211H)	肺・気管	—		7.5、15、30 μg/mL、3 日間曝露	凝集体より長径 20nm のバンドルタイプの方が細胞毒性が低かった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
34	SWCNT, カーボンブラック	HiPco® (Carbon Nanotechnologies 社、0.8~1.2nm×800nm、10Wt%鉄触媒残存)、SWCNT(アーク放電法、Sigma 社、SWCNT は50~70%、触媒1wt%以下、アモルファスカーボン、乱層グラファイトを含む)、カーボンブラック(Degussa 社、平均粒径14nm)	総時間30秒超音波処理	TEM	ヒト肺胞ガン細胞(A549)、ヒト気管支上皮細胞(BEAS-2)、ヒトケラチノサイト(HaCaT)	肺・気管	—		0~400 μg/ml 投与、10日培養	SWCNT は製造方法に関わらず、いずれもカーボンブラックより強い細胞毒性があった。3種のナノ粒子はいずれも全部の細胞に対して増殖抑制があり、HaCaT、BEAS-2Bに対しては細胞生存率も減少していた。	—
58	SWCNT	SWCNT(触媒残存8wt%、2.5%)	培養液、30秒×6回超音波処理	TEM	ヒト肺上皮細胞(A549)、ヒト血管内皮細胞(ECV304)、ラット肺胞マクロファージ(NR8383)	肺・気管	—		SWCNT50 μg/mL、24、48、72、96時間培養。MTT、WST、LDH アッセイ	12時間以上の曝露によってA549細胞内にSWCNTが検出される。	12時間以上にわたって曝露後A549細胞内にSWCNTを検出
80	SWCNT, MWCNT, quartz(5 μm), フラーレンC <sub>60</sub>	SWCNT(1.4nm×1 μm), MWCNT(10~20nm×0.5~40 μm), quartz(5 μm), フラーレンC <sub>60</sub>	培養液(RPMI)、ホモジナイザー、超音波処理20分(2分毎に氷上に置くため休止)	TEM、BET、XPS、XRF	肺胞マクロファージ(モルモット250~300gから採取)	マクロファージ	—		6時間in vitroでナノ粒子を曝露。SWCNT、C <sub>60</sub> は0, 1.41, 2.82, 5.65, 11.30, 28.20, 56.50, 113.00, 226.00 μg/cm <sup>2</sup> 、MWCNTは0, 1.41, 2.82, 5.65, 11.30, 22.60 μg/cm <sup>2</sup> 投与。MTT アッセイ	SWCNT 11.30 μg/cm <sup>2</sup> で細胞毒性増加。C <sub>60</sub> 226.00 μg/cm <sup>2</sup> でも細胞毒性みられない。細胞毒性の強さはSWCNT > MWCNT > quartz > C <sub>60</sub> であった。	—



文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
91	MWCNT, SWCNT, カーボンブラック	SWCNT(Carbon Nanotechnologies 社)、MWCNT(MWCNT-R(Rosseter Holdings 社)、MWCNT-N(Nanolab 社。)、chrysotile asbestos (Mg <sub>3</sub> Si <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (OH) <sub>4</sub> mineral)、カーボンブラック(Vulcan XC-72、Cabot 社)	DMSO	TEM	マウス肺マクロファージ (RAW 267.9)	マクロファージ	—		ナノ粒子 10 μg/mL、48 時間培養、MTT アッセイ	MWCNT および SWCNT は強い用量相関反応性を示し、石綿、カーボンブラック同様の毒性を示した。	—
42	SWCNT	SWCNT(凝集体、10~15nm)	水および培養液、手で振盪	SEM	ラット大動脈平滑筋細胞 (SMC)	皮膚	—		SWCNT 0~0.1mg/ml、1、2.5、3.5 日間培養	CNT の凝集体の大きさと細胞成長阻害は反比例する事が示唆された。	—
59	SWCNT, MWCNT, カーボンブラック, 活性炭, Carbon Graphite	SWCNT(Carbon Nanotechnologies 社)、活性炭 (Silcarbon Aktivkohle 社)、カーボンブラック (CarboTech Aktivkohle 社)、MWCNT (IJIN Diamond 社)、カーボングラファイト (Kern group at the Max Planck Institute for Solid State Research)	水、10 分超音波処理	HR-TEM、XPS	繊維芽細胞	皮膚	—		25 μg/mL の 1~5 日間細胞生存率、細胞形態、免疫的試験	SWCNT は強いアポトーシス/ネクローシスを誘発し、これらのカーボンナノ粒子の毒性予測には表面積が指標になる。未精製 SWCNT より精製 SWCNT の方が強いアポトーシス/ネクローシスを誘発する。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
71	SWCNT	水和 SWCNT(SWNT-phenyl-SO <sub>3</sub> H、SWNT-phenyl-SO <sub>3</sub> Na、SWNT-phenyl-(COOH) <sub>2</sub> )	記述無し	TGA、XPS、cryo-TEM	ヒト皮膚線維芽細胞	皮膚	—		SWCNT 0~2000 $\mu$ g/mL で 48 時間曝露培養し、MTT アッセイを実施	官能基をつけた SWCNT 曝露による細胞死亡率は 50% を超えなかった。	—
79	SWCNT	SWCNT(Dr. Enrique Barrera, Department of Mechanical Engineering and Materials Science, Rice University)	dimethylformamide(DMF)	記述無し	ヒトケラチノサイト細胞 (HaCaT)、上皮細胞 (HeLa)、ヒト肺ガン細胞 (A549)、ヒト肺ガン細胞 (H1299)	皮膚	—		SWCNT を 0~10 $\mu$ g/mL 添加し 24、48、72 時間培養し細胞生存率測定。曝露培養 24 時間後、さらに 12 時間培養を行い NF- $\kappa$ B 活性測定	ヒトケラチノサイトで、酸化ストレス、細胞増殖能阻害の増加を示した。ヒトケラチノサイト細胞の NF- $\kappa$ B 活性は SWCNT の細胞内への取り込み量に依存する。	—
13	SWCNT	SWCNT(catalog No. 652512-G、Sigma 社)	Dimethylformamide	記述無し	ヒト包皮線維芽細胞 (CRL-2522)	その他細胞	—		SWCNT 6 $\mu$ g/mL、2、4、8、12、24 時間曝露培養しストレス遺伝子スクリーニングを行った。SWCNT 6、8、10 $\mu$ g/mL、3 時間曝露培養を行い ROS 生成を調べた	SWCNT 6 $\mu$ g/mL 曝露の時、曝露後 1 時間から直線的に ROS 産生量が増加した。酸化ストレス、アポトーシス、DNA 修復などに関連する遺伝子発現の増加がみられた。	—

(5) TiO<sub>2</sub>

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
30	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> (uf-A アルミナ表面コーティング、DuPont 社、表面積 18.2m <sup>2</sup> /g、粒径中央値 136nm)、TiO <sub>2</sub> (uf-B シリカ・アルミナコーティング、DuPont 社、表面積 35.75m <sup>2</sup> /g、粒径中央値 149.4 nm)、TiO <sub>2</sub> (uf-C、rutile79% ; anatase21%、DuPont 社、表面積 38.5m <sup>2</sup> /g)、結晶性シリカ (Min-U-Sil-quartz particles、US Silica 社)	PBS、15分超音波処理	HR-SEM、XRD	エイムス試験	細菌	ラット(肺毒性)、ウサギ(皮膚刺激性)、ミジンコ(Daphnia magna)	気管	ラットにTiO <sub>2</sub> を1、5mg/kgを1回気管内に注入し、注入後24時間、1週間、1ヶ月、3ヶ月にBAL検査および病理組織検査を実施。OECDテストガイドライン404、429、425、471、405、203、202、201、473	急性毒性(肺・経口)低い、皮膚刺激性少ない、眼刺激性：発赤、エイムス試験：陰性、水生生物影響：低い(ニジマス、ミジンコ)程度(緑藻類 green algae)	—
32	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> (平均粒径0.29 μm)、BSAコートTiO <sub>2</sub>	論文データ引用	記述無し	ヒト気管支上皮細胞 (BEAS-2B)	肺・気管	ラット(SD、雄、7週齢)	気管	ラットに4mgのTiO <sub>2</sub> を気管内注入曝露し肺組織解析。細胞にTiO <sub>2</sub> を20 μg/mL、カーボンブラック、ディーゼル微粒子を8、48時間曝露し培養し、2次元電気泳動およびwestern Blotで蛋白質解析	TiO <sub>2</sub> 曝露群は、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)に関連するmRNAを増加させた。MIFはTiO <sub>2</sub> 曝露後48時間で気管支上皮細胞に発現し、肺全体で発現増加した。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
31	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> (F-1 アルミナコーティング、utile 型、DuPont 社、表面積 5.3m <sup>2</sup> /g)、TiO <sub>2</sub> (uf-1 アルミナコーティング、utile 型、DuPont 社、表面積 18.2m <sup>2</sup> /g、粒径中央値 136nm)、TiO <sub>2</sub> (uf-2 シリカ・アルミナコーティング、rutile 型、DuPont 社、表面積 35.75m <sup>2</sup> /g、粒径中央値 149.4 nm)、TiO <sub>2</sub> (uf-3、rutile 20% ; anatase 80%、DuPont 社、表面積 53.0m <sup>2</sup> /g)、結晶性シリカ (Min-U- Sil- quartz particles、US Silica 社)	PBS、15 分超音波処理	HR-SEM	—		ラット (CD(SD) IGS BR、雄、実験開始時 8 週齢、210~280g)	気管	ラットに TiO <sub>2</sub> を 1、5mg/kg を 1 回気管内に注入し、注入後 24 時間、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月に BAL 検査および病理組織検査を実施	肺の炎症、細胞毒性、細胞増殖への影響、病理組織への影響の強さは quartz > uf-3 > F-1 = uf-1 = uf-2 の順であった。anatase/rutile 型 TiO <sub>2</sub> は肺毒性が高く、rutile 型の方が低かった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
67	石英, TiO <sub>2</sub>	石英(1~3 $\mu$ m、Min-U-Sil 5、Pittsburgh Glass and Sand 社)、ルチル型 TiO <sub>2</sub> (~300nm、R-100 DuPont 社)、TiO <sub>2</sub> アナターゼロッド(92~233nm)、TiO <sub>2</sub> アナターゼドット(5.78~6.1nm)(DuPont 社)	PBS	TEM、BET	—		ラット (Cri:CD(SD)I GS BR、雄、8 週齢、240~255 g)	気管	1、5mg/kg 気管内注入。24 時間、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月後 BAL 検査	5mg/kg 曝露ではナノとミクロン粒子による BAL のタンパク量、好中球の割合に差は無かった。石英粒子曝露によりラット肺に炎症が認められた。	—
52	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> (Degussa 社、Rutile crystal phase、19~21nm、表面積 50 $\pm$ 15m <sup>2</sup> /g)	生理食塩水、培養液、超音波処理	記述無し	THP-1(ヒト単核球細胞)、ヒト肺ガン細胞(A549)	肺・気管	マウス(ICR、雄、2 ヶ月齢、30g)	気管	0.1、0.5mg/匹。単回、マウス気管内投与、曝露後 3 日、1 週間、2 週間の肺検査。細胞培養は 0~0.5 $\mu$ g/mL、24 時間培養。	肺気腫、マクロファージ浸潤、肺胞隔壁破壊、タイプ II 肺胞細胞の肥厚化、上皮細胞アポトーシスなどが 0.1mg 曝露で見られた。100 以上の遺伝子発現に変化があった。THP-1 細胞では PIGF、CXCL1、CXCL5、CCL3 の発現上昇が見られた。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
11	カーボンブラック, TiO <sub>2</sub> , 石英, ポリスチレン, Co, Ni	カーボンブラック (注入表面積317.4、9.9cm <sup>2</sup> 、Degussa社)、TiO <sub>2</sub> (注入表面積 62.3、8.3cm <sup>2</sup> 、Degussa社). ポリスチレン (Polyscien64、202、535。注入表面積 13.4~893cm <sup>2</sup> 、Polysciences)、Co および Ni(注入表面積 Co 45.3、Ni 46.1cm <sup>2</sup> 、Dr. Zhang, Fukui Medical School)、石英(DQ- 12 pathogenic mode、注入表面積 12.7~25.3cm <sup>2</sup> )	細胞培養用は無血清培地、10分超音波処理。	SEM	ヒトタイプII 肺胞上皮細胞 (A549)	肺・気管	ラット (Wistar、雄、4ヶ月齢)	肺	粒子1回肺へ注入曝露し曝露18~24時間後に解剖し好中球を観察。細胞培養ではカーボンブラックおよびTiO <sub>2</sub> を曝露4時間培養しMTTアッセイ、LDHアッセイ、IL8生成を観察	in vivo では難水溶性の低毒性ダストは曝露された粒子表面積と反応に用量依存性が認められたが、高毒性の石英では曝露表面積と毒性の用量依存性は低毒性ダスト以上に強かった。in vitro によるIL-8生成量も同様の結果であった。	—
46	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> (3nm、20nm、Shanghai Huijing Sub-Nanoscale New Material社.)	水、15分超音波処理	XRD、AFM、SEM	—		マウス (Kunming マウス、雄、7週齢)	肺	ナノ粒子0.4、4、40mg/kg、肺に注入曝露、曝露後3日目にBAL試験	急性毒性は3nmのTiO <sub>2</sub> では0.4mg/kgの曝露では現れず、4mg/kgでわずかに毒性が表れ、40mg/kgで肺に負荷がかかった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
56	TiO <sub>2</sub> , カーボンブラック	TiO <sub>2</sub> (29nm、250nm)、カーボンブラック(14.3nm、260.2nm)	PBS、超音波処理	論文データ引用	—		マウス (BALB/cANN Crl、雌、6~8週齢)	鼻腔	鼻腔に0日目、1日目、2日目の3回、総投与量ナノ粒子200μgおよびオボアルブミン30μgを投与(オボアルブミン、オボアルブミン+ナノ粒子)。8日目に解剖し気管支の炎症を観察した。曝露21日、28日後の血清中の抗オボアルブミンを測定。最後の鼻腔投与後24時間後にBALを実施	小さくて、表面積の大きい粒子は、アジュバンド効果を示した。	—
21	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> (Los Alamos社) 粒子サイズ5nm、表面積210±10m <sup>2</sup> /g	噴霧チャンバー使用	TEM、XRD	—		マウス (C57Bl/6、雄、6週齢、22~25g)	全身	急性毒性4時間/1回、亜急性毒性4時間/日を10日チャンバーで全身曝露(2.5mg/Lを25L/min曝露)。LDH、BAL検査	8.88 mg/m <sup>3</sup> 曝露後1~2週間でBALの肺泡マクロファージ数増加。曝露後3週間で回復。そのほかの毒性指標に影響は認められなかった。	—
26	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> (Hangzhou Dayang Nanotechnology社、80、25nm)	HPMC溶液、15~20分超音波処理	TEM	—		マウス(CD-1、雌雄40匹ずつ、19±2g)	その他	TiO <sub>2</sub> を5g/kg体重、1回口から経管投与。2週間観察。対象に155nmTiO <sub>2</sub> を投与	BUN(腎臓影響有り)、血清LDH、αHBDH(心筋障害)。肝臓の病理学(中心性静脈部の肝細胞ネクロシス)。心臓、肺、睾丸(卵巣)、および脾臓組織には病理学的異常なし。	肝臓に一番蓄積。脾臓、腎臓、肺組織に蓄積

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
61	TiO <sub>2</sub> , SiO <sub>2</sub> , Ni, Co, polyvinyl chloride (PVC)	TiO <sub>2</sub> (TAL Materials, Inc.,4~40nm 平均 14nm)、SiO <sub>2</sub> (TAL Materials, Inc.,20~160nm 平均 70nm)、Co (Sigma Chemicals、50~200nm 平均 120nm) Ni(University of Bologna, 平均 50nm)、PVC (European Vinyl Corporation International 社,60~170nm 平均 130nm).	記述無し	記述無し	—		ラット(SD、雄)	その他	医療用バイオマテリアル。バルクとナノ粒子の比較を行った。6、8、12ヶ月脊椎横の筋肉内に移植し病理組織解析実施。	Ni/Co と TiO <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub> /PVC では表面積による違いはなかった。物理的形状による違いは発ガン性の誘発に関係していない。	—



文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
43	ポリスチレン, Au, TiO <sub>2</sub>	ポリスチレン(1 μm、黄緑蛍光、Polysciences, Chemie Brunswig 社)、ポリスチレン(0.078 μm、黄緑蛍光、KiskerGbR, Chemie Brunswig 社)、金(0.025 μm、(Aurion, Anawa Trading 社)、TiO <sub>2</sub> (99.9% anatase、0.02~0.03 μm、Alfa Aesar, Johnson Matthey 社)	培養液、2分超音波処理	記述無し	A549	肺・気管	—		細胞にナノ粒子を曝露し24時間培養。細胞内への取り込み観察。TNF-αなど測定	細胞内局在はナノ粒子の種類によって違う。TiO <sub>2</sub> は膜結合性の凝集体として膜外に検出され、金は単独の粒子として細胞内で検出された。	細胞内への取り込みは粒子の種類に依存していた
2	TiO <sub>2</sub> , Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Co <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	TiO <sub>2</sub> 、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、Co <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20~75nm)	純水、10分超音波処理	TEm、XDC	肺上皮細胞(A549)	肺・気管	—		30ppm 4時間曝露、ROS生成確認	Ti、Mn、Fe、Coなど遷移金属は微量(0.5, 1.6 wt%, 150, 480 ng/mL、0.15, 0.48ppm)で粒子に関係無く非常に強い細胞毒性を示す。ナノ粒子は4時間曝露により強いROSの発生を示す。	—
28	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> fine (40-300 nm)、ultrafine (20-80 nm)およびそれぞれのメチル化TiO <sub>2</sub>	HBSS、5分超音波処理	記述無し	ヒト肺上皮細胞(A549)	肺・気管	—		TiO <sub>2</sub> 16、80 μg/cm <sup>2</sup> 、4時間培地で曝露後、培養後、エンドサイトーシスをTEM、EDX観察した。400 μg/cm <sup>2</sup> 、2時間、4時間曝露後ROSの発生を観察した。3、16、80、400 μg/cm <sup>2</sup> 、4時間曝露後IL-8の発現を調べた	TiO <sub>2</sub> は、速やかに細胞に取り込まれる。ultrafine TiO <sub>2</sub> とメチル化fine TiO <sub>2</sub> の細胞内沈着の大きさは非メチル化fine TiO <sub>2</sub> と比較すると小さい。ultrafine TiO <sub>2</sub> はfine TiO <sub>2</sub> と比較して有意にROSを誘発した。TiO <sub>2</sub> の凝集状態やメチル化とかわりなくIL-8を放出していた。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
45	Pt, Cu, Al, TiO <sub>2</sub> , Ag	Pt 粉体(~35nm)、Pt 球体(~22nm, ~11nm)、多角形(~20nm)、Cu(粒径40nm, 60nm, 80nm)、Al(粒径の違うもの2種)、TiO <sub>2</sub> (3種)、Ag(大きさの違うもの3種)	PBS、生理食塩水	TEM	ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)、ヒト肺胞内皮細胞(A549)	肺・気管	—		in vivo は Pt を生理食塩水注入し 24 時間後に BAL 検査、in vitro は TiO <sub>2</sub> 、Cu、Al、Ag を 24 時間曝露	同じ種類のナノ粒子の間では表面積の大きさと ROS 生成は比例していた。in vivo の急性毒性試験結果より Pt は肺組織や貪食細胞に保持され、穏やかな炎症を起こす。	—
68	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> (anatase60%/rutile 40% mixture、)、TiO <sub>2</sub> (rutile)、TiO <sub>2</sub> (anatase)、(Degussa 社 TiO <sub>2</sub> ) から調製	純水中に 30mg/mL で超音波処理後、培養液に添加	TEM、XRD	ヒト皮膚線維芽細胞(HDF)、ヒト肺上皮細胞(A549)	肺・気管	—		TiO <sub>2</sub> を 0、3 μg/mL、30 μg/mL、300 μg/mL、3mg/mL、30mg/mL 曝露し 48 時間培養。培養後、生存率、LDH、MTT アッセイ、IL-8 生成量などを測定	100 μg/mL の高濃度曝露群のみ細胞破壊、炎症が引き起こされた。表面積依存的な用量反応関係は見られず、アナターゼはルチルより 100 倍強い毒性を示した。	—
92	TiO <sub>2</sub> 、カーボンブラック	fine カーボンブラック (260.2nm、H. Haefner & Co 社)、fine TiO <sub>2</sub> (250nm、Tioxide Ltd.)、nanoparticle カーボンブラック (14.3nm、Degussa 社)、TiO <sub>2</sub> (29nm、Degussa 社)	無血清培地、5 分超音波処理	論文データ引用	ラット II 型肺胞上皮細胞(L-2)、マウスマクロファージ細胞(J774.2)	肺・気管/マクロファージ	—		微粒子 31.25~2000 μg/mL、24 時間曝露培養。LDH アッセイ、走化性細胞遊走アッセイなど実施	ナノ粒子カーボンブラックは、fine カーボンブラック、マイクロ TiO <sub>2</sub> 粒子、fine TiO <sub>2</sub> ナノ粒子と比較して炎症促進メディエーターとしての作用が強かった。	—
29	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> (99%純度、Sigma-Aldrich 社)	培養液、超音波処理	記述無し	ヒトリンパ芽球様細胞(WIL2-NS、CRL8155)	リンパ球	—		0、26、65、130 μg/mL、6、24、48 時間培養。MTT アッセイ、フローサイトメトリー、CBMN などで検査。	用量-反応関係が見られた。130 μg/mL の高用量曝露の系のみ曝露時間依存性の反応も見られた。TiO <sub>2</sub> は遺伝子毒性、細胞毒性が認められる	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
53	TiO <sub>2</sub> , カーボンブラック, 水酸化フラーレン, ポリスチレン	TiO <sub>2</sub> (P25, Degussa 社)、カーボンブラック (Printex 90, Degussa 社)、水酸化フラーレン (MER 社)、Polystyrene (Bangs Laboratory)	培養液	TEM	マウスマクロファージ (RAW 264.7)	マクロファージ	—		水(細胞無添加)に 50pM/mL のナノ粒子を溶かし、H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> の発生を観察した。ナノ粒子 10 μg/mL で、4 時間、16 時間細胞培養をし、細胞内取り込みを観察、ROS の発生量、そのほか酵素活性などを観察した	水に分散させた TiO <sub>2</sub> 、水酸化フラーレンは約 2 週間、水酸化フラーレンは約 1 週間 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> が発生した。カチオン性ポリスチレンは細胞内での ROS 発生、グルタチオン減少、Ca <sup>2+</sup> の取込み量の増加とオルガネラの構造的な損傷によるミトコンドリア傷害が見られた。TiO <sub>2</sub> および水酸化フラーレンは細胞内では ROS の毒性は見られなかった。	—
98	TiO <sub>2</sub> , SiO <sub>2</sub> , ZrO <sub>2</sub> , Co	TiO <sub>2</sub> (平均 70nm、20~160nm), SiO <sub>2</sub> (平均 15nm、4~40nm), ZrO <sub>2</sub> (5~30nm)(TAL Materials 社)、Co(50、200nm、(Cobalt 100 g - FLUKA cod. 60784)	PBS、振盪 30 秒	顕微鏡	ヒトマクロファージ (U-937)	マクロファージ	—		0~400 μg/10 <sup>6</sup> cell で 24 時間培養し細胞生存率を測定。RT-PCR で m-RNA 測定	Co 以外はナノ粒子投与量に伴う増殖率の抑制・細胞死亡率に(大きさの違いによる)影響を示さなかった。炎症性と防御反応に関するレセプターやサイトカインの遺伝子発現の種類はナノ粒子によって違いがある。	—
36	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> (anatase (70%)/rutile (30%)、Degussa 社 P25)	保存液および HBSS 培地、超音波処理 1 分 × 10 回	記述無し	マウスミクログリア(BV2)、ラットドーパミン作動性神経細胞(N27)、ラット(SD)胚プライマリー培養細胞	その他細胞	—		P25(TiO <sub>2</sub> )を 20ppm で 120 時間曝露培養し ROS 生成観察。P25(20ppm)3 時間培養し遺伝子の発現やサイトカインなどを観察。P25(5ppm)6~48 時間曝露培養し組織観察	ミクログリア(BV2)へ曝露した結果、即時性で且つ長期の ROS 産生を示し、炎症性、アポトーシス、細胞周期の発現が増加し、エネルギー代謝の減少を示していた。神経細胞(N27)は 72 時間培養後も細胞傷害は見られなかった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
49	SiO <sub>2</sub> , Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , ZnO, CeO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> , ZrO <sub>2</sub>	SiO <sub>2</sub> , Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , ZnO, CeO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> , ZrO <sub>2</sub> , 直径 10~50nm	純水で超音波処理し、粒子 1mg/mL になるように培養液に調製	XRD, TEM, XDC	中皮腫細胞 (MSTO-211H)、スイスアルビノマウス繊維芽細胞 (3T3)	その他細胞	—		ナノ粒子を 0, 3.75, 7.5, 15ppm で 6 日間および 0, 7.5, 15, 30ppm で 3 日間曝露し、MTT アッセイ、蛍光染色 DNA 定量を行った	水溶性の金属酸化物(Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , ZnO)と非水溶性金属酸化物(SiO <sub>2</sub> , CeO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> , ZrO <sub>2</sub> )の試験結果より溶解度が細胞毒性に強く影響することが認められた。ZrO <sub>2</sub> , CeO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> では曝露後一度低下した細胞生存率が回復するケースもあった。	—
51	TiO <sub>2</sub>	TiO <sub>2</sub> (P25, Degussa Aeroxide、表面積 52.7±3.6m <sup>2</sup> /g、anatase70%/rutile 30%)	培養液、1 分超音波処理	DLS	脳ミクログリア(BV2)	その他細胞	—		ナノ粒子を 5~12ppm、6、18 時間曝露し TEM、ROS 測定	2.5~100ppm 曝露した結果、ミクログリアの反応は迅速で曝露後 3~5 分後に ROS が検出され 120 分持続した。2.5ppm を曝露後 6 時間、18 時間で、ミクログリアがナノ粒子とミクロン粒子凝集体を取り込み、細胞質内に凝集体として隔離することを示した。	—
81	Ag, MoO <sub>3</sub> , Al, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , MnO <sub>2</sub> , タングステン, CdO, TiO <sub>2</sub>	銀(15, 100nm)、MoO <sub>3</sub> (30, 150 nm)、アルミニウム(30, 103nm)、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (30, 47nm)、MnO <sub>2</sub> (1~2 μm)、タングステン(27 μm)(以上 Air Force Research Laboratory, USA より)、CdO(~1000 nm)、TiO <sub>2</sub> (~40 nm) (以上 Fluka Chemicals, Altair, Nanomaterials 社)	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , TiO <sub>2</sub> , CdO は PBS で超音波処理、銀は脱イオン水超音波処理	記述無し	BRL3A(ラット肝臓由来細胞)	その他細胞	—		銀ナノ粒子は 10~50 μg/ml、CdO は 0~25 μg/mL、他の粒子は 100~250 μg/mL を添加し 24 時間培養。細胞形態変化、ROS の生成などを観察した。細胞生存率から EC50 を測定	ミトコンドリア機能低下は銀ナノは 5~50 μg/mL で現れたが、他の粒子は低濃度では現れず、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , Al, MoO <sub>3</sub> , TiO <sub>2</sub> は 100~250 μg/mL で現れた。銀ナノ粒子はミトコンドリア膜電位と GSH 欠乏、ROS 生成量の増加を示した。	—

(6) SiO<sub>2</sub>

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
24	シリカ	Min-U-Sil a-quartz particles (crystalline silica, Min-U-Sil 5、300 nm~2 μm)、Nanoscale quartz particles I (50 nm)、nanoscale quartz particles II (12 nm)、fine quartz (300 nm)	PBS	TEM、DLS、BET、XRD、DTA 他	—		ラット (Cri:CD(SD)I GS BR、雄、8 週齢、240 ~310g)	気管	5mg/kg、1mg/kg 気管内に滴下曝露、24 時間、1 週、1 ヶ月、3 ヶ月の BAL 検査	α-シリカの肺毒性は、粒子大きさや表面積よりも界面活性が影響している。	—
27	カルボニル鉄、結晶シリカ、非結晶シリカ、酸化亜鉛	カルボニル鉄(800 ~3000nm)、結晶シリカ(1600nm) (Min-U-Sil 5,a-quartz)、非結晶シリカ(1000~3000nm)、酸化亜鉛(50~70nm)、酸化亜鉛(<1000nm)	PBS、培養液、30 分超音波処理	BET、XRD、DLS	ラット肺上皮細胞(L2)、BAL 肺胞マクロファージ	肺・気管/マクロファージ	ラット (Cri:CD (SD)IGS BR、雄、8 週齢、240~255g)	気管	1、5mg/kg(PBS 懸濁液)を気管内点滴。曝露後 24 時間、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月に BAL 検査。細胞培養は 0.005~520mg/cm <sup>2</sup> 曝露、1、4、24、48 時間後に MTT アッセイ、LDH	L2 細胞培養では MIP-2 は生成されなかったが、肺胞マクロファージのシリカ曝露でわずかに走化性因子が産生された。TNF-α はほとんど活性していないが、IL-6 はシリカ、ZnO(ナノ)で産生した。in vivo と in vitro の結果は関連しなかった。	—
67	石英、TiO <sub>2</sub>	石英(1~3 μm、Min-U-Sil 5、Pittsburgh Glass and Sand 社)、ルチル型 TiO <sub>2</sub> (~300nm、R-100 DuPont 社)、TiO <sub>2</sub> アナターゼロッド(92~233nm)、TiO <sub>2</sub> アナターゼドット(5.78~6.1nm)(DuPont 社)	PBS	TEM、BET	—		ラット (Cri:CD(SD)I GS BR、雄、8 週齢、240 ~255 g)	気管	1、5mg/kg 気管内注入。24 時間、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月後 BAL 検査	5mg/kg 曝露ではナノとミクロン粒子による BAL のタンパク量、好中球の割合に差は無かった。石英粒子曝露によりラット肺に炎症が認められた。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
102	SiO <sub>2</sub>	ナノ SiO <sub>2</sub> (Zhoushan Mingri Nanomaterial 社 (China).10±5 nm、表面積 640±50 m <sup>2</sup> /g)、マイクロ SiO <sub>2</sub> (Center of Occupational Health and Poisoning Control, National Center for Disease Control and Prevention (China)、0.5~10 μm)	生理食塩水、ポルテックス混合	記述無し	—		ラット (Wistar、雌、7週齢、180~200g)	気管	40mg/mL(SiO <sub>2</sub> 総量 20mg)気管内滴下。曝露後1ヶ月、2ヶ月で解剖	曝露1ヶ月後ナノ SiO <sub>2</sub> は細胞小結節 Stage I、マイクロ群は Stage II、II+、2ヶ月後ナノ SiO <sub>2</sub> は Stage I のまま、マイクロ SiO <sub>2</sub> 群は Stage II+、IIIを示した。IL-4、TGF-β1の発現はナノ SiO <sub>2</sub> の方が低い。繊維形成はナノ SiO <sub>2</sub> の方が軽度であった。	—
99	SWCNT, カーボンブラック, 石英	未精製・精製 CNT(Rice 大学)、カーボンブラック(Printex90、Degussa 社)、石英(Mil-U-Sil-5)	剪断2分、超音波処理0.5分。熱処理したマウス血清に懸濁	金属不純物定量	—		マウス (B6C3F1、雄、2ヶ月齢)	気管	2mg/mL(0.1mg)、10mg/mL(0.5mg)気管内へカテーテル挿入により注入、曝露後7日、90日に解剖	肺に用量依存性の間質性肉芽腫が認められた。CNTが肺に到達した場合カーボンブラックより有害性が強い。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
11	カーボンブラック, 石英, TiO <sub>2</sub> , ポリスチレン, Co, Ni	カーボンブラック (注入表面積 317.4、9.9cm <sup>2</sup> 、Degussa 社)、TiO <sub>2</sub> (注入表面積 62.3、8.3cm <sup>2</sup> 、Degussa 社). ポリスチレン (Polyscien64、202、535。注入表面積 13.4~893cm <sup>2</sup> 、Polysciences)、Co および Ni(注入表面積 Co45.3、Ni 46.1cm <sup>2</sup> 、Dr. Zhang, Fukui Medical School)、石英(DQ -12 pathogenic mode、注入表面積 12.7~25.3cm <sup>2</sup> )	細胞培養用は無血清培地、10分超音波処理。	SEM	ヒトタイプII 肺胞上皮細胞 (A549)	肺・気管	ラット (Wistar、雄、4ヶ月齢)	肺	粒子1回肺へ注入曝露し曝露18~24時間後に解剖し好中球を観察。細胞培養ではカーボンブラックおよびTiO <sub>2</sub> を曝露4時間培養し MTT アッセイ、LDH アッセイ、IL8 生成を観察	in vivo では難水溶性の低毒性ダストは曝露された粒子表面積と反応に用量依存性が認められたが、高毒性の石英では曝露表面積と毒性の用量依存性は低毒性ダスト以上に強かった。in vitro による IL-8 生成量も同様の結果であった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
61	TiO <sub>2</sub> , SiO <sub>2</sub> , Ni, Co, polyvinyl chloride (PVC)	TiO <sub>2</sub> (TAL Materials, Inc.,4~40nm 平均 14nm)、SiO <sub>2</sub> (TAL Materials, Inc.,20~160nm 平均 70nm)、Co (Sigma Chemicals、50~200nm 平均 120nm) Ni(University of Bologna, 平均 50nm)、PVC (European Vinyl Corporation International 社,60~170nm 平均 130nm).	記述無し	記述無し	—		ラット(SD、雄)	その他	医療用バイオマテリアル。バルクとナノ粒子の比較を行った。6、8、12ヶ月脊椎横の筋肉内に移植し病理組織解析実施。	Ni/Co と TiO <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub> /PVC では表面積による違いはなかった。物理的形状による違いは発ガン性の誘発に関係していない。	—
64	磁気ナノ粒子	磁気ナノ粒子(ローダミンB イソチオシアン酸含有 SiO <sub>2</sub> コート SiO <sub>2</sub> 、MNPs@SiO <sub>2</sub> (RITC)、50nm)	記述無し	TEM	チャイニーズハムスター線維芽細胞 (CHL)	皮膚	マウス(ICR、雌雄、6週齢)	その他	in vivo、4週間、100、50、25mg/kg を腹腔内投与。10mg/kg 投与のもので、血管脳関門の試験を実施。in vitro、0.25、0.5、1.0mg/mL 曝露6時間培養し染色体異常試験	50nm のマテリアルは血液脳関門を通った。各種臓器では毒性はなかったが粒子が見いだされた。	脳血管関門、腎臓、肝臓、精巣、尿管、子宮、肺、心臓、脾臓への分布を検査
66	SiO <sub>2</sub>	SiO <sub>2</sub> (15 nm±5, 46 nm±12、Degussa 社)、Crystalline silica (629±272nm、Min-U-Sil 5、Berkeley Springs 社)	培養液、超音波処理	TEM、BET、XRD	ヒト気管支肺胞腫瘍由来細胞(A549)	肺・気管	—		10~100 µg/mL、24、48、72 時間曝露培養。48 時間培養後、培地中の LDH 測定。48 時間培養後 ROS の生成を測定	SiO <sub>2</sub> ナノの曝露により ROS 産生が増加し、還元型グルタチオンが減少した。細胞の脂質酸化を示すマロンジアルデヒド、乳酸デヒドロゲナーゼ の生成が増加した。	—



文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
98	TiO <sub>2</sub> , SiO <sub>2</sub> , ZrO <sub>2</sub> , Co	TiO <sub>2</sub> (平均 70nm、20~160nm), SiO <sub>2</sub> (平均 15nm、4~40nm), ZrO <sub>2</sub> (5~30nm)(TAL Materials 社)、Co(50、200nm、(Cobalt 100 g - FLUKA cod. 60784)	PBS、振盪 30 秒	顕微鏡	ヒトマクロファージ (U-937)	マクロファージ	—		0~400 μg/10 <sup>6</sup> cell で 24 時間培養し細胞生存率を測定。RT-PCR で m-RNA 測定	Co 以外はナノ粒子投与量に伴う増殖率の抑制・細胞死亡率に（大きさの違いによる）影響を示さなかった。炎症性と防御反応に関するレセプターやサイトカインの遺伝子発現の種類はナノ粒子によって違いがある。	—
49	SiO <sub>2</sub> , Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , ZnO, CeO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> , ZrO <sub>2</sub>	SiO <sub>2</sub> 、Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> 、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、ZnO、CeO <sub>2</sub> 、TiO <sub>2</sub> 、ZrO <sub>2</sub> 、直径 10~50nm	純水で超音波処理し、粒子 1mg/mL になるように培養液に調製	XRD、TEM、XDC	中皮腫細胞 (MSTO-211H)、スイスアルビノマウス繊維芽細胞 (3T3)	その他細胞	—		ナノ粒子を 0、3.75、7.5、15ppm で 6 日間および 0、7.5、15、30ppm で 3 日間曝露し、MTT アッセイ、蛍光染色 DNA 定量を行った	水溶性の金属酸化物(Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> 、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、ZnO)と非水溶性金属酸化物(SiO <sub>2</sub> 、CeO <sub>2</sub> 、TiO <sub>2</sub> 、ZrO <sub>2</sub> )の試験結果より溶解度が細胞毒性に強く影響することが認められた。ZrO <sub>2</sub> 、CeO <sub>2</sub> 、TiO <sub>2</sub> では曝露後一度低下した細胞生存率が回復するケースもあった。	—

(7) 金属酸化物

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
Al 系											
1	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 酸化膜被膜 Al	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (30, 40nm, NovaCentrix 社)、2~3 nm oxide コート Al (Al-NP、50, 80, 120nm, NovaCentrix 社)	脱イオン水、超音波処理 20 秒	TEM	ラット肺泡マクロファージ (NR8383)	肺・気管	—	—	25 μg/mL (Al 80 nm、Al 120 nm)、50 μg/mL (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 30 nm、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 40 nm) で 24 時間連続曝露培養後、MTT アッセイ、形態観察	Al-NP(Al 金属酸化膜コート)は 100~250 μg/mL で生存率低下。細胞貪食活性は、Al-NP(50、80、120nm)25 μg/mL、24 時間曝露で阻害された。しかし、同じ濃度で生存率には影響しなかった。Al 金属酸化膜コート粒子は、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 粒子と比べて毒性が高い。	—
Fe 系											
2	TiO <sub>2</sub> , Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Co <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	TiO <sub>2</sub> 、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、Co <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20~75nm)	純水、10 分超音波処理	TEm、XDC	肺上皮細胞 (A549)	肺・気管	—	—	30ppm 4 時間曝露、ROS 生成確認	Ti、Mn、Fe、Co など遷移金属は微量(0.5, 1.6 wt %, 150, 480 ng/mL、0.15, 0.48ppm) で粒子に関係無く非常に強い細胞毒性を示す。ナノ粒子は 4 時間曝露により強い ROS の発生を示す。	—
7	酸化鉄	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (Ferumoxtran-10、Guerbet 社または Advance Magnetics 社、5nm)	生理食塩水	記述無し	ヒト単球マクロファージ	マクロファージ	—	—	0~10mg/mL Ferumoxtran-10 曝露、24、48、72 時間培養し、MTT アッセイ、サイトカインアッセイ、NBT アッセイ実施	72 時間、1mg/mL 曝露では細胞生存率に影響は認められなかった。一方、10mg/mL でわずかに毒性が認められた	—
50	nano-γ Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (マグヘナイト), DMSA(C <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>6</sub> )被覆マグヘナイト	nano-γ Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (マグヘナイト、表面積 172m <sup>2</sup> /g)、NmDMSA(DMSA(C <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> H <sub>6</sub> )被覆マグヘナイト)	培養液、0.2 μm メンブラン濾過	SEM	ヒト線維芽細胞	皮膚	—	—	ナノ粒子 0~0.1g/L を 2 時間および 24 時間曝露し、WST-1 アッセイ、コメットアッセイを実施。	NmDMSA は 10 <sup>-3</sup> ~10 <sup>-1</sup> g/L 曝露で細胞生存率が低下し弱い細胞毒性が認められたが、遺伝子毒性は認められなかった。DMSA 被覆によりナノ酸化物と線維芽細胞が直接接触するのを防いだためと考えられる。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
19	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , ZnO	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (45nm, 5nm)、Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (20~60nm)、ZnO(100~200nm × 20~70nm)	保存液、超音波処理5分	TEM、XRD、BET	ヒト大動脈内皮細胞 (HAEC)	その他細胞	—		1~8 時間、0.001~50 μg/mL 曝露で細胞培養。細胞接着分子、IL-8、単球走化性タンパク質 1 と mRNA を測定	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ナノ粒子では影響は認められなかったが、Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> や ZnO ナノ粒子の場合には明白な炎症反応を発現した。特に高濃度の ZnO における細胞毒性の強さが明らかになった。	—
49	SiO <sub>2</sub> , Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , ZnO, CeO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> , ZrO <sub>2</sub>	SiO <sub>2</sub> 、Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> 、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、ZnO、CeO <sub>2</sub> 、TiO <sub>2</sub> 、ZrO <sub>2</sub> 、直径 10~50nm	純水で超音波処理し、粒子 1mg/mL になるように培養液に調製	XRD、TEM、XDC	中皮腫細胞 (MSTO-211H)、スイスアルビノマウス繊維芽細胞 (3T3)	その他細胞	—		ナノ粒子を 0、3.75、7.5、15ppm で 6 日間および 0、7.5、15、30ppm で 3 日間曝露し、MTT アッセイ、蛍光染色 DNA 定量を行った	水溶性の金属酸化物(Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> 、Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、ZnO)と非水溶性金属酸化物(SiO <sub>2</sub> 、CeO <sub>2</sub> 、TiO <sub>2</sub> 、ZrO <sub>2</sub> )の試験結果より溶解度が細胞毒性に強く影響することが認められた。ZrO <sub>2</sub> 、CeO <sub>2</sub> 、TiO <sub>2</sub> では曝露後一度低下した細胞生存率が回復するケースもあった。	—
81	銀, MoO <sub>3</sub> , Al, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , MnO <sub>2</sub> , タングステン, CdO, TiO <sub>2</sub>	銀(15、100nm)、MoO <sub>3</sub> (30、150 nm)、アルミニウム(30、103nm)、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (30、47nm)、MnO <sub>2</sub> (1~2 μm)、タングステン(27 μm)(以上 Air Force Research Laboratory, USA より)、CdO(~1000 nm)、TiO <sub>2</sub> (~40 nm) (以上 Fluka Chemicals, Altair, Nanomaterials 社)	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、TiO <sub>2</sub> 、CdO は PBS で超音波処理、銀は脱イオン水超音波処理	記述無し	BRL3A(ラット肝臓由来細胞)	その他細胞	—		銀ナノ粒子は 10~50 μg/ml、CdO は 0~25 μg/mL、他の粒子は 100~250 μg/mL を添加し 24 時間培養。細胞形態変化、ROS の生成などを観察した。細胞生存率から EC50 を測定	ミトコンドリア機能低下は銀ナノは 5~50 μg/mL で現れたが、他の粒子は低濃度では現れず、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、Al、MoO <sub>3</sub> 、TiO <sub>2</sub> は 100~250 μg/mL で現れた。銀ナノ粒子はミトコンドリア膜電位と GSH 欠乏、ROS 生成量の増加を示した。	—
Ce 系											
96	CeO <sub>2</sub>	CeO <sub>2</sub> (25nm, 100nm 320nm)	水、超音波処理	XDC	ヒト線維芽細胞(MRC-9)	皮膚	—		CeO <sub>2</sub> を 0.01~100 μg/mL で 250min 培養	線維芽細胞への取り込み量は 20~50nm の小さな粒子の拡散が影響する。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
49	SiO <sub>2</sub> , Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , ZnO, CeO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> , ZrO <sub>2</sub>	SiO <sub>2</sub> , Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , ZnO, CeO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> , ZrO <sub>2</sub> , 直径 10~50nm	純水で超音波処理し、粒子 1mg/mL になるように培養液に調製	XRD, TEM, XDC	中皮腫細胞 (MSTO-211H)、スイスアルビノマウス繊維芽細胞 (3T3)	その他細胞	—		ナノ粒子を 0, 3.75, 7.5, 15ppm で 6 日間および 0, 7.5, 15, 30ppm で 3 日間曝露し、MTT アッセイ、蛍光染色 DNA 定量を行った	水溶性の金属酸化物(Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , ZnO)と非水溶性金属酸化物(SiO <sub>2</sub> , CeO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> , ZrO <sub>2</sub> )の試験結果より溶解度が細胞毒性に強く影響することが認められた。ZrO <sub>2</sub> , CeO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> では曝露後一度低下した細胞生存率が回復するケースもあった。	—
48	CeO <sub>2</sub>	CeO <sub>2</sub> (7nm, 表面積 400m <sup>2</sup> /g, Rhodia 社)	水	SAXS	E. coli(RR1)	細菌	—		CeO <sub>2</sub> 濃度 0.46~500mg/L(2.7×10 <sup>-3</sup> ~2.9mM/L)で、E.Coli を 3 時間 37°C 培養し、生存率と、TEM で E. coli へのナノ粒子の凝集を観察	ナノ粒子は中性の pH で正に帯電し、細菌の外膜へ強い静電気で誘引された。CeO <sub>2</sub> 濃度 1.2~37mg/L、1 時間曝露で菌の凝集、沈降が認められた。E.coli への CeO <sub>2</sub> 接触は生存率の低下を示した。	—
Zn 系											
27	カルボニル鉄, 結晶シリカ, 非結晶シリカ, 酸化亜鉛	カルボニル鉄(800~3000nm)、結晶シリカ(1600nm) (Min-U-Sil 5,a-quartz)、非結晶シリカ(1000~3000nm)、酸化亜鉛(50~70nm)、酸化亜鉛(<1000nm)	PBS、培養液、30 分超音波処理	BET, XRD, DLS	ラット肺上皮細胞(L2)、BAL 肺胞マクロファージ	肺・気管	ラット (Cri:CD (SD)IGS BR、雄、8 週齢、240~255g)	気管	1、5mg/kg(PBS 懸濁液)を気管内点滴。曝露後 24 時間、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月に BAL 検査。細胞培養は 0.005~520mg/cm <sup>2</sup> 曝露、1、4、24、48 時間後に MTT アッセイ、LDH	L2 細胞培養では MIP-2 は生成されなかったが、肺胞マクロファージのシリカ曝露でわずかに走化性因子が産生された。TNF-α はほとんど活性していないが、IL-6 はシリカ、ZnO(ナノ)で産生した。in vivo と in vitro の結果は相関しなかった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
40	ZnO	ZnO(Advanced Nanotechnology 社、15~40nm)、(i) ZnO (カプリル酸カプリル酸 トリグリセリド中にシリコン酸コート ZnO (ZinClear-S_60CCT)), (ii) sunscreen 混合 20wt%ZnO (ZinClear_40CCT) (iii) o/w emulsion sunscreen(ZnO なし)	ドライパウターを各試験液に調製	TEM、BET、XRD、PCS	ヒト(女)上皮膜	皮膚	—		水平型フランツセルで 24 時間曝露	角質層、表皮の下にはナノ粒子は検出されなかった。	—
その他											
76	MnO	MnO、Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、Mn <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、MnO <sub>2</sub> 混合物(30nm, ~500 μg/m <sup>3</sup> )	生理食塩水超音波処理	SEM、TEM	—		ラット (Fischer344、雄、200-250 g、3ヶ月齢)	鼻腔	鼻腔に 5-7 μg を 6 時間/日、5 日/週で 12 日目まで曝露し 12 日目に全身組織中の Mn 測定、11 日目にジーンおよびブロテインアッセイを実施	曝露 12 日後、嗅球の Mn 量が増加していた。肺の Mn 量も倍増していた。線条体、前頭皮質、小脳でも Mn が増加していた。11 日目の BAL では肺の炎症はみられなかったが、TNF α-mRNA と蛋白が検出された。	—
23	V <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (30nm, バルク), V <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (バルク)	V <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (30nm, バルク), V <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (バルク)	培養液、1 秒 10 回超音波処理	SEM、TEM	内皮細胞 (ECV304)、肺上皮細胞 (A549)、マウス肺胞マクロファージ (RAW264.7)	肺・気管/マクロファージ	—		粒子量 10、25、50、75、100 μg/mL、48 時間培養、MTT アッセイ	ナノ粒子はバルクより細胞生存率が低く 10 μg/mL の曝露から生存率が低下した	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
77	V <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	V <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (製造方法が違う2種、サンプルV1は100nm、サンプルV2は20nm)	純水、10分超音波処理	TEM、XRD	線維芽細胞(V79 and L929)、腫瘍細胞(SCCVII, B16F10 and FsaR)	皮膚	—		24時間曝露、細胞培養(100μM、20μM)	FsaR細胞に対して高い細胞毒性有り。20μMで形態変化がみられた。	—
63	MnO, Ag	Manganese oxide (Mn-40nm) および silver (Ag-15nm) (Dr Gunter Oberdoerster、University of Rochester School of Medicine and Dentistry)、Manganese acetate、および silver nitrate (AgNO <sub>3</sub> )(Sigma)	培養液(tween20は細胞毒があるため不使用)	TEM	ラットクロム親和性細胞腫由来細胞(PC-12)	その他細胞	—		ナノ粒子1~100μg/mL、24時間曝露。細胞へのナノ粒子取り込み観察、MTTアッセイ実施、ROS測定	Mn <sup>2+</sup> とナノ粒子MnO曝露による大きな細胞形態の変化はなかった。ナノ粒子MnO曝露はROS産生増加を示した。ナノ粒子MnOは用量依存でドーパミン、ジヒドロキシフェニル酢酸、ホモバニリン酸欠乏を引き起こしている。	—
81	Ag, MoO <sub>3</sub> , Al, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , MnO <sub>2</sub> , タングステン, CdO, TiO <sub>2</sub>	銀(15、100nm)、MoO <sub>3</sub> (30、150nm)、アルミニウム(30、103nm)、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (30、47nm)、MnO <sub>2</sub> (1~2μm)、タングステン(27μm)(以上 Air Force Research Laboratory, USAより)、CdO(~1000nm)、TiO <sub>2</sub> (~40nm)(以上 Fluka Chemicals, Altair, Nanomaterials社)	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、TiO <sub>2</sub> 、CdOはPBSで超音波処理、銀は脱イオン水超音波処理	記述無し	BRL3A(ラット肝臓由来細胞)	その他細胞	—		銀ナノ粒子は10~50μg/ml、CdOは0~25μg/mL、他の粒子は100~250μg/mLを添加し24時間培養。細胞形態変化、ROSの生成などを観察した。細胞生存率からEC50を測定	ミトコンドリア機能低下は銀ナノは5~50μg/mLで現れたが、他の粒子は低濃度では現れず、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、Al、MoO <sub>3</sub> 、TiO <sub>2</sub> は100~250μg/mLで現れた。銀ナノ粒子はミトコンドリア膜電位とGSH欠乏、ROS生成量の増加を示した。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製 方法	曝露前試料 観察方法	in vitro	細胞 種	in vivo	投与 経路	実験方法	結果	ADME
84	Ag, MoO <sub>3</sub> , Al	Ag(15nm)、 MoO <sub>3</sub> (30nm)、 Al(30nm) (Air Force Research Laboratory,USA)	PBS	記述無し	マウス精原幹 細胞(C18-4)	その 他細 胞	—		5、10、25、50 μg/mL、 48 時間培養	銀ナノは10 μg/mL でアポトーシ スを引き起こす。Al 粒子は10 μ g/mL 以下の濃度では、細胞収縮、 壊死、アポトーシスを誘発しなか った。MoO <sub>3</sub> ナノ粒子は毒性がAg とAl に比べて低かった。	—

## (8) 金属

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
銀											
10	ナノ銀	Ag(平均長径低曝露量群 11.93±0.22、中曝露量群 12.4±0.15、高曝露量群 14.77±0.11)	ドライパウダー	TEM、EDX	—		ラット(SD、8週齢、雄 283g、雌 192g)	全身	28日間(4週間)、6時間/日で5日/週曝露。曝露量 1.73×10 <sup>4</sup> 個/cm <sup>3</sup> 、1.27×10 <sup>5</sup> 個/cm <sup>3</sup> 、1.32×10 <sup>6</sup> 個/cm <sup>3</sup> (61μg/m <sup>3</sup> )を噴霧チャンバーで曝露	28日曝露後、肺組織中の銀の量は、曝露量に比例していた。体重、血液生化学指標に有意差は認められなかった。	—
45	Pt, Cu, Al, TiO <sub>2</sub> , Ag	Pt 粉体(~35nm)、Pt 球体(~22nm、~11nm)、多角形(~20nm)、Cu(粒径 40nm, 60nm, 80nm)、Al(粒径の違うもの2種)、TiO <sub>2</sub> (3種)、Ag(大きさの違うもの3種)	PBS、生理食塩水	TEM	ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)、ヒト肺胞内皮細胞(A549)	肺・気管	—		in vivo は Pt を生理食塩水注入し 24 時間後に BAL 検査、in vitro は TiO <sub>2</sub> 、Cu、Al、Ag を 24 時間曝露	同じ種類のナノ粒子の間では表面積の大きさと ROS 生成は比例していた。in vivo の急性毒性試験結果より Pt は肺組織や貪食細胞に保持され、穏やかな炎症を起こす。	—
81	Ag, MoO <sub>3</sub> , Al, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , MnO <sub>2</sub> , タングステン, CdO, TiO <sub>2</sub>	銀(15、100nm)、MoO <sub>3</sub> (30、150nm)、アルミニウム(30、103nm)、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (30、47nm)、MnO <sub>2</sub> (1~2μm)、タングステン(27μm)(以上 Air Force Research Laboratory, USA より)、CdO(~1000nm)、TiO <sub>2</sub> (~40nm)(以上 Fluka Chemicals, Altair, Nanomaterials 社)	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、TiO <sub>2</sub> 、CdO は PBS で超音波処理、銀は脱イオン水超音波処理	記述無し	BRL3A(ラット肝臓由来細胞)	その他細胞	—		銀ナノ粒子は 10~50μg/ml、CdO は 0~25μg/ml、他の粒子は 100~250μg/ml を添加し 24 時間培養。細胞形態変化、ROS の生成などを観察した。細胞生存率から EC50 を測定	ミトコンドリア機能低下は銀ナノは 5~50μg/ml で現れたが、他の粒子は低濃度では現れず、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、Al、MoO <sub>3</sub> 、TiO <sub>2</sub> は 100~250μg/ml で現れた。銀ナノ粒子はミトコンドリア膜電位と GSH 欠乏、ROS 生成量の増加を示した。	—



文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
84	Ag, MoO <sub>3</sub> , Al	Ag(15nm)、MoO <sub>3</sub> (30nm)、Al(30nm) (Air Force Research Laboratory, USA)	PBS	記述無し	マウス精原幹細胞(C18-4)	その他細胞	—		5、10、25、50 μg/mL、48 時間培養	銀ナノは10 μg/mL でアポトーシスを引き起こす。Al 粒子は10 μg/mL 以下の濃度では、細胞収縮、壊死、アポトーシスを誘発しなかった。MoO <sub>3</sub> ナノ粒子は毒性が Ag と Al に比べて低かった。	—
Al											
45	Pt, Cu, Al, TiO <sub>2</sub> , Ag	Pt 粉体(~35nm)、Pt 球体(~22nm, ~11nm)、多角形(~20nm)、Cu(粒径40nm, 60nm, 80nm)、Al(粒径の違うもの2種)、TiO <sub>2</sub> (3種)、Ag(大きさの違うもの3種)	PBS、生理食塩水	TEM	ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)、ヒト肺胞内皮細胞(A549)	肺・気管	—		in vivo は Pt を生理食塩水注入し 24 時間後に BAL 検査、in vitro は TiO <sub>2</sub> 、Cu、Al、Ag を 24 時間曝露	同じ種類のナノ粒子の間では表面積の大きさと ROS 生成は比例していた。in vivo の急性毒性試験結果より Pt は肺組織や貪食細胞に保持され、穏やかな炎症を起こす。	—
81	Ag, MoO <sub>3</sub> , Al, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , MnO <sub>2</sub> , タングステン, CdO, TiO <sub>2</sub>	銀(15、100nm)、MoO <sub>3</sub> (30、150 nm)、アルミニウム(30、103nm)、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (30、47nm)、MnO <sub>2</sub> (1~2 μm)、タングステン(27 μm)(以上 Air Force Research Laboratory, USA より)、CdO(~1000 nm)、TiO <sub>2</sub> (~40 nm) (以上 Fluka Chemicals, Altair, Nanomaterials 社)	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、TiO <sub>2</sub> 、CdO は PBS で超音波処理、銀は脱イオン水超音波処理	記述無し	BRL3A(ラット肝臓由来細胞)	その他細胞	—		銀ナノ粒子は10~50 μg/mL、CdO は0~25 μg/mL、他の粒子は100~250 μg/mL を添加し 24 時間培養。細胞形態変化、ROS の生成などを観察した。細胞生存率から EC50 を測定	ミトコンドリア機能低下は銀ナノは5~50 μg/mL で現れたが、他の粒子は低濃度では現れず、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、Al、MoO <sub>3</sub> 、TiO <sub>2</sub> は100~250 μg/mL で現れた。銀ナノ粒子はミトコンドリア膜電位と GSH 欠乏、ROS 生成量の増加を示した。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
84	Ag, MoO <sub>3</sub> , Al	Ag(15nm)、MoO <sub>3</sub> (30nm)、Al(30nm) (Air Force Research Laboratory, USA)	PBS	記述無し	マウス精原幹細胞(C18-4)	その他細胞	—		5、10、25、50 μg/mL、48 時間培養	銀ナノは10 μg/mL でアポトーシスを引き起こす。Al 粒子は10 μg/mL 以下の濃度では、細胞収縮、壊死、アポトーシスを誘発しなかった。MoO <sub>3</sub> ナノ粒子は毒性が Ag と Al に比べて低かった。	—
その他											
11	カーボンブラック, 石英, TiO <sub>2</sub> , ポリスチレン, Co, Ni	カーボンブラック (注入表面積317.4、9.9cm <sup>2</sup> 、Degussa 社)、TiO <sub>2</sub> (注入表面積 62.3、8.3cm <sup>2</sup> 、Degussa 社)、ポリスチレン (Polyscien64、202、535。注入表面積 13.4~893cm <sup>2</sup> 、Polysciences)、Co および Ni(注入表面積 Co 45.3、Ni 46.1cm <sup>2</sup> 、Dr. Zhang, Fukui Medical School)、石英(DQ-12pathogenic mode、注入表面積 12.7~25.3cm <sup>2</sup> )	細胞培養用は無血清培地、10 分超音波処理。	SEM	ヒトタイプII 肺胞上皮細胞 (A549)	肺・気管	ラット (Wistar、雄、4 ヶ月齢)	肺	粒子 1 回肺へ注入曝露し曝露 18~24 時間後に解剖し好中球を観察。細胞培養ではカーボンブラックおよびTiO <sub>2</sub> を曝露4 時間培養し MTT アッセイ、LDH アッセイ、IL8 生成を観察	in vivo では難水溶性の低毒性ダストは曝露された粒子表面積と反応に用量依存性が認められたが、高毒性の石英では曝露表面積と毒性の用量依存性は低毒性ダスト以上に強かった。in vitro による IL-8 生成量も同様の結果であった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
73	銅(ナノ)	Cu(25nm タイプ、Shenzhen Junye Nano Material 社、平均粒径 23.5nm)、ミクロン銅(17 $\mu$ m)、イオン(0.072nm)	1%w/v HPMC 溶液、10 分超音波処理、2 分ボルテックス	TEM、AFM	—		マウス(ICR、雌雄、8 週齢、20~22g、5 匹ずつ)	その他	OECD テストガイドライン 425。ナノ(108~1080mg/kg 投与)、ミクロン(500~5000mg/kg 投与)、イオン(24~237mg/kg)	経口投与による LD50 は ナノ銅 : 413mg/kg、銅イオン : 110mg/kg、ミクロン銅 : 5000mg/kg 以上。ナノ、ミクロンともに腎臓形態学的変化を示した、脾臓はナノで強い形態学的変化を示した。血清 BUN、Cr、TBR、ALP は高用量(736mg/kg)ナノ銅群で影響が認められた	—
43	ポリスチレン、Au、TiO <sub>2</sub>	ポリスチレン(1 $\mu$ m、黄緑蛍光、Polysciences, Chemie Brunswig 社)、ポリスチレン(0.078 $\mu$ m、黄緑蛍光、KiskerGbR, Chemie Brunswig 社)、金(0.025 $\mu$ m、(Aurion, Anawa Trading 社)、TiO <sub>2</sub> (99.9% anatase、0.02~0.03 $\mu$ m、Alfa Aesar, Johnson Matthey 社)	培養液、2 分超音波処理	記述無し	A549	肺・気管	—		細胞にナノ粒子を曝露し 24 時間培養。細胞内への取り込み観察。TNF- $\alpha$ など測定	細胞内局在はナノ粒子の種類によって違う。TiO <sub>2</sub> は膜結合性の凝集体として膜外に検出され、金は単独の粒子として細胞内で検出された。	細胞内への取り込みは粒子の種類に依存していた

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
45	Pt, Cu, Al, TiO <sub>2</sub> , Ag	Pt 粉体(~35nm)、Pt 球体(~22nm, ~11nm)、多角形(~20nm)、Cu(粒径40nm, 60nm, 80nm)、Al(粒径の違うもの2種)、TiO <sub>2</sub> (3種)、Ag(大きさの違うもの3種)	PBS、生理食塩水	TEM	ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)、ヒト肺胞内皮細胞(A549)	肺・気管	—		in vivo は Pt を生理食塩水注入し 24 時間後に BAL 検査、in vitro は TiO <sub>2</sub> 、Cu、Al、Ag を 24 時間曝露	同じ種類のナノ粒子の間では表面積の大きさと ROS 生成は比例していた。in vivo の急性毒性試験結果より Pt は肺組織や貪食細胞に保持され、穏やかな炎症を起こす。	—
39	Co	Cobalt chloride (CoCl <sub>2</sub> , [7791-13-1]) (Alfa Aesar, Germany)、ナノ粒子 Co(Laboratory of Biomaterials, University of Modena & Reggio Emilia, Modena)、マイクロ粒子 Co(Co- $\mu$ <2 $\mu$ m, [7440-48-4], Sigma-Aldrich 社)	純水、15 分超音波処理	SEM、DLS、ICP-MS	Balb/3T3 繊維芽細胞 (A31-1-1)	皮膚	—		1~100 $\mu$ M、72 時間培養	コントロール群と比較してナノ粒子は多くのシーケンスが発現したが、CoCl <sub>2</sub> はコントロール群との差はわずかであった。コントロール群と比較してナノ Co 粒子は多くの遺伝子発現量増変化が認められたが、CoCl <sub>2</sub> はコントロール群との差はわずかであった。	—
3	Co-Cr 合金	Co-Cr 合金(29.5 $\pm$ 6.3nm, 2.904 $\pm$ 1.064 $\mu$ m, Osprey metal 社)、ラテックス(0.058 $\mu$ m, 3 $\pm$ 0.19 $\mu$ m, Sigma 社)	培養液、30 秒超音波処理	SEM	ヒト皮膚繊維芽細胞	皮膚	—		CoCr 粒子を 3.85 $\times$ 10 <sup>6</sup> mg/mL~77.0mg/mL(0.0005~5000 $\mu$ m <sup>3</sup> /cell)で 24 時間~5 日間培養。細胞生存率、DNA ダメージ、サイトカインなどを調べた	24 時間曝露、5000 $\mu$ m <sup>3</sup> /cell の投与で、DNA ダメージはナノ粒子の方が、マイクロ粒子よりも大きかった。ナノ粒子は曝露後 1 日で MTT の減少が用量相関で見られ 5 日後まで維持したが、マイクロ粒子は曝露後 4 日目まで影響が出なかった。	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
37	金ナノ(トランスフェリンコーティング)	Au NP(トランスフェリンコート Au、10、50、20×30、14×50、7×42nm)	記述無し	論文データ引用	線維芽細胞(STO)、卵巣がん細胞(HeLa)、脳腫瘍細胞(SNB19)	その他細胞	—		トランスフェリンコート Au を0.02nM 添加し6時間培養。細胞取り込みを観察	細胞への取り込みはクラスリン媒介エンドサイトーシスを介していた。細胞外のエキソサイトーシスは曝露粒子が小さい方が早かった。エキソサイトーシスは曝露量よりも粒子の大きさが影響している。	細胞取り込みは、heLa への 50nm サイズ粒子曝露が一番多かった
81	Ag, MoO <sub>3</sub> , Al, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , MnO <sub>2</sub> , タングステン, CdO, TiO <sub>2</sub>	銀(15、100nm)、MoO <sub>3</sub> (30、150 nm)、アルミニウム(30、103nm)、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (30、47nm)、MnO <sub>2</sub> (1~2μm)、タングステン(27 μm)(以上 Air Force Research Laboratory, USA より)、CdO(~1000 nm)、TiO <sub>2</sub> (~40 nm) (以上 Fluka Chemicals, Altair, Nanomaterials 社)	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、TiO <sub>2</sub> 、CdO は PBS で超音波処理、銀は脱イオン水超音波処理	記述無し	BRL3A(ラット肝臓由来細胞)	その他細胞	—		銀ナノ粒子は 10~50 μg/ml、CdO は 0~25 μg/mL、他の粒子は 100~250 μg/mL を添加し 24 時間培養。細胞形態変化、ROS の生成などを観察した。細胞生存率から EC50 を測定	ミトコンドリア機能低下は銀ナノは 5~50 μg/mL で現れたが、他の粒子は低濃度では現れず、Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 、Al、MoO <sub>3</sub> 、TiO <sub>2</sub> は 100~250 μg/mL で現れた。銀ナノ粒子はミトコンドリア膜電位と GSH 欠乏、ROS 生成量の増加を示した。	—
84	Ag, MoO <sub>3</sub> , Al	Ag(15nm)、MoO <sub>3</sub> (30nm)、Al(30nm) (Air Force Research Laboratory, USA)	PBS	記述無し	マウス精原幹細胞(C18-4)	その他細胞	—		5、10、25、50 μg/mL、48 時間培養	銀ナノは 10 μg/mL でアポトーシスを引き起こす。Al 粒子は 10 μg/mL 以下の濃度では、細胞収縮、壊死、アポトーシスを誘発しなかった。MoO <sub>3</sub> ナノ粒子は毒性が Ag と Al に比べて低かった。	—

## (9) 量子ドット

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
14	CdTe	CdTe	PBS、脱イオン水、超音波処理	EDS	ヒト肝細胞腫細胞(HepG2)	肺・気管	ラット(SD、雄、1ヶ月齢)	その他	CdTe0~100 $\mu$ M、48時間細胞培養でMTTアッセイを実施。 CdTe2mM、1mL/kgを静脈注射し曝露後0、0.5、1、2、4時間後測定、24時間後解剖	細胞培養ではフリーのカドミウムイオンによる毒性が認められる。ラットへ投与後2時間で自発運動が一過性に低下し、24時間後には増加したが、その他の毒性指標に影響は見られない。	—
25	CdSe	水溶性量子ドット(コアCdSe、キャッピングCdS、poly[ethylene glycol]被覆の量子ドット、37nm)	0.2 $\mu$ mフィルター濾過	TEM	—	—	ヘアレスマウス(Crl: SKH-1(hr/hr)、雌、9週齢)	その他	皮内投与4、8、12、24時間後解剖し各臓器のCd、Se分析	皮膚注射により皮膚沈着。量子ドット(QD)は流入領域リンパ節や肝臓、その他の臓器に分布した。	—
6	CdTe	CdTe	脱イオン水	記述無し	ヒト肺ガン細胞(MFC-7)	肺・気管	—	—	QD10 $\mu$ g/mL、24時間曝露培養しMTTアッセイおよび細胞内への取り込みを観察	Cd <sup>2+</sup> とリソソーム拡張に関連したROS産生の両方が関与してCdTeは細胞死を引き起こした。	—
89	CdSe/ZnS	水溶性CdSe/ZnS	記述無し	記述無し	プラスミドDNA	その他細胞	—	—	0、60、15分インキュベーション後、プラスミドニックグアッセイでDNAダメージを検査した	暗室・QDのみで29%、UV+QDで56%のDNAダメージが認められた。フリーラジカルの発生によりDNAダメージが生ずる事が示唆された。	—
94	CdTe	anionic QDs、cationic QDs、QD-BSA conjugates	アニオンQDは水溶解。カチオンQDはシステアミン塩酸塩に分散し、超音波処理2時間。アニオンQDはPBSに溶解しBSA結合	蛍光スペクトル	ラット褐色細胞腫(PC12)、マウスマイクログリア細胞(N9)	その他細胞	—	—	CdTeおよびBSA結合体を0.01~100 $\mu$ g/mL、24時間培養	CdTeは10 $\mu$ g/mL、24時間曝露で著しい細胞毒性を示す。長径5.2 $\pm$ 0.1nmより小さな長径2.2 $\pm$ 0.1nmの方がより細胞死を強く誘発した	—

## (10) その他

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
11	カーボンブラック, 石英, TiO <sub>2</sub> , ポリスチレン, Co, Ni	カーボンブラック (注入表面積317.4、9.9cm <sup>2</sup> 、Degussa社)、TiO <sub>2</sub> (注入表面積 62.3、8.3cm <sup>2</sup> 、Degussa社). ポリスチレン (Polyscien64、202、535。注入表面積 13.4~893cm <sup>2</sup> 、Polyscienes)、Co および Ni(注入表面積 Co 45.3、Ni 46.1cm <sup>2</sup> 、Dr. Zhang, Fukui Medical School)、石英(DQ -12pathogenic mode、注入表面積 12.7~25.3cm <sup>2</sup> )	細胞培養用は無血清培地、10分超音波処理。	SEM	ヒトタイプII 肺胞上皮細胞 (A549)	肺・気管	ラット (Wistar、雄、4ヶ月齢)	肺	粒子1回肺へ注入曝露し曝露18~24時間後に解剖し好中球を観察。細胞培養ではカーボンブラックおよびTiO <sub>2</sub> を曝露4時間培養し MTT アッセイ、LDH アッセイ、IL8 生成を観察	in vivo では難水溶性の低毒性ダストは曝露された粒子表面積と反応に用量依存性が認められたが、高毒性の石英では曝露表面積と毒性の用量依存性は低毒性ダスト以上に強かった。in vitro による IL-8 生成も同様の結果であった。	—
38	ポリスチレン	卵黄レクチンコートポリスチレン (77.4±32.8、90.3±35.9nm)	ラット血清添加 KRB バッファ	DLS	ラット血清	その他細胞	ラット (Wistar、雄、220~240g)	その他	ラット血清添加培地で電気泳動(SDS-PAGE)により蛋白質分析、ウエスタンブロット実施。LBS-50を50μg/mLで13mL/minで50分間肝臓還流を実施	クッパー細胞によってオプソニン作用により、培養時間に依存してLNS-50の肝臓取り込みが増加すると思われる。	—
62	ポリスチレン	ポリスチレン (Duke Scientific社、緑蛍光ラテックス 26nm)	記述無し	記述無し	BALによる肺胞細胞。2×10 <sup>7</sup> 個/細胞	肺・気管	ラット(Fisher 344、雌、8~10週齢)		BAL(12週齢、体重230g)。共焦点顕微鏡観察	ナノ粒子の化学活性/物理活性のインパクトと細胞への用量-反応性には、関連が認められなかった	—

文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製方法	曝露前試料観察方法	in vitro	細胞種	in vivo	投与経路	実験方法	結果	ADME
43	ポリスチレン, Au, TiO <sub>2</sub>	ポリスチレン(1 μm, 黄緑蛍光, Polysciences, Chemie Brunswig 社)、ポリスチレン(0.078 μm, 黄緑蛍光, KiskerGbR, Chemie Brunswig 社)、金(0.025 μm, (Aurion, Anawa Trading 社)、TiO <sub>2</sub> (99.9% anatase, 0.02~0.03 μm, Alfa Aesar, Johnson Matthey 社)	培養液、2分超音波処理	記述無し	A549	肺・気管	—		細胞にナノ粒子を曝露し24時間培養。細胞内への取り込み観察。TNF-αなど測定	細胞内局在はナノ粒子の種類によって違う。TiO <sub>2</sub> は膜結合性の凝集体として膜外に検出され、金は単独の粒子として細胞内で検出された。	細胞内への取り込みは粒子の種類に依存していた
20	ポリスチレン	ポリスチレン(20 nm, 200 nm, 1 μm)	培養液、30秒超音波処理	記述無し	COS-7(CRL-1651,サル腎臓由来)、J774.1(RCB0434,マウスマクロファージ)	マクロファージ	—		形質移入5時間後に、18時間培養し細胞生存率測定。2時間以内の培養でAFM観察。0~5時間培養後フローサイトメトリで定量測定を実施	Macrophage receptor with a collagenous structure(MARCO)を形質移入した細胞はどのサイズのナノ粒子曝露群でも時間依存的な反応を示した。emptyベクター移入群では曝露5時間後まで無影響だった。	—
53	TiO <sub>2</sub> , カーボンブラック, 水酸化フラーレン, ポリスチレン	TiO <sub>2</sub> (P25, Degussa 社)、カーボンブラック (Printex 90, Degussa 社)、水酸化フラーレン (MER 社)、Polystyrene (Bangs Laboratory)	培養液	TEM	マウスマクロファージ (RAW 264.7)	マクロファージ	—		水(細胞無添加)に50pM/mLのナノ粒子を溶かし、H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> の発生を観察した。ナノ粒子10 μg/mLで、4時間、16時間細胞培養をし、細胞内取り込みを観察、ROSの発生量、そのほか酵素活性などを観察した	水に分散させたTiO <sub>2</sub> 、水酸化フラーレンは約2週間、水酸化フラーレンは約1週間H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> が発生した。カチオン性ポリスチレンは細胞内でのROS発生、グルタチオン減少、Ca <sup>2+</sup> の取込み量の増加とオルガネラの構造的な損傷によるミトコンドリア傷害が見られた。TiO <sub>2</sub> および水酸化フラーレンは細胞内ではROSの毒性は見られなかった。	—



文献 No.	試験物質	試料詳細	試料調製 方法	曝露前試料 観察方法	in vitro	細胞 種	in vivo	投与 経路	実験方法	結果	ADME
95	ポリスチレン	ポリスチレン(40~ 120nm)	培養液	記述無し	マウス細胞 胚、胞胚期細胞	その他細胞	—		マウス胚にナノ粒子 $11 \times 10^6/\text{mL}$ を曝露4日間培養、胞胚期細胞にナノ粒子 $11 \times 10^6/\text{mL}$ を曝露48時間培養	発生段階の違う胚にナノ粒子を曝露してもいずれにも細胞分裂、増殖、着床に対して影響を与えなかった。	—