

ナノ材料の有害性情報  
(げっ歯類、in vivo試験)

平成20年度 ナノ材料環境影響基礎調査検討会  
第2回 (2008. 8. 6)

(厚生労働省「第3回ヒトに対する有害性が明らかでない化学物質に対する労働者ばく露の予防的対策に関する検討会、第3回ナノマテリアルの安全対策に関する検討会(第3回合同会合)」資料4から引用。また、独自調査結果を末尾に追加)

著者	Sayes Christie M; Marchione Alexander A; Reed Kenneth L; Warheit David B	Nemmar A; Hoet P H M; Vandervoort P; Dinsdale D; Nemery B; Hoylaerts M F	Li Jun-Gang; Li Wen-Xin; Xu Jing-Ying; Cai Xiao-Qing; Liu Rui-Li; Li Yong-Jun; Zhao Qun-Fen; Li Qing-Nuan
タイトル	Comparative pulmonary toxicity assessments of C60 water suspensions in rats: few differences in fullerene toxicity in vivo in contrast to in vitro profiles.	Enhanced peripheral thrombogenicity after lung inflammation is mediated by platelet-leukocyte activation: role of P-selectin.	Comparative study of pathological lesions induced by multiwalled carbon nanotubes in lungs of mice by intratracheal instillation and inhalation.
書誌情報	Nano letters, (2007 Aug) Vol. 7, No. 8, pp. 2399-2406	Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, (2007 Jun) Vol. 5, No. 6, pp. 1217-1226	Environmental toxicology, (2007 Aug) Vol. 22, No. 4, pp. 415-421
対象物質	フラーレン (C60, C60 (OH) 24)	MWCNT	MWCNT
試薬詳細	C60 (160±50nm)、C60 (OH) 24	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)	MWCNT (Shenzhen Nanotech Port社、平均50nm×10μm、95%純度、表面積280m <sup>2</sup> /g)
試料調整方法	純水	15分超音波処理、1分以下のボルトックス	生理食塩水(Tween801%添加)、超音波処理
ばく露前試料観察方法	TEM	記述なし	実験前には測定せず
試験生物 (in vivo)	ラット (GD (SD) IGSBR)	スイスマウス (雄、雌、40~45g)	マウス (kunming マウス、雌、30g、10週齢)
投与経路	肺	気管	肺
実験方法	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	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	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
結果	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-C60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。	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。	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。
ADME			

著者	Muller Julie; Huaux Francois; Moreau Nicolas; Misson Pierre; Heilier Jean-Francois; Delos Monique; Arras Mohammed; Fonseca Antonio; Nagy Janos B; Lison Dominique	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; Tabii Kazuyuki	Carrero-Sanchez J C; Elias A L; Mancilla R; Arrellin G; Terrones H; Laclette J P; Terrones M
タイトル	Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes.	Influence of length on cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes against human acute monocytic leukemia cell line THP-1 in vitro and subcutaneous issue of rats in vivo.	Biocompatibility and toxicological studies of carbon nanotubes doped with nitrogen.
書誌情報	Toxicology and applied pharmacology, (2005 Sep 15) Vol. 207, No. 3, pp. 221-231	Molecular bioSystems, (2005 Jul) Vol. 1, No. 2, pp. 176-182	Nano letters, (2006 Aug) Vol. 6, No. 8, pp. 1609-1916
対象物質	MWCNT	MWCNT	MWCNT, N-dopedMWCNT
試薬詳細	MWCNT (精製品、粉砕物)	MWCNT (20~40nm x 220, 825nm)	MWCNT (長径50nm 以下)、N-dopedMWCNT (30~50nm x 100~300 μm)
試料調整方法	Tween80を1%添加0.9%生理食塩水、超音波処理	20mgMWCNT を400mL エタノールで1時間超音波処理	PBS
ばく露前試料観察方法	TEM	SEM, TEM, ICOP-OES, FT-IR, UV-VIS	SEM
試験生物 (in vivo)	ラット (SD、雌、200~250g)	ラット (Wistar、雄、6 週齢)	マウス (CD1系 (C. 129S2-Cd1tm1Gru)、雄、4 週齢)
投与経路	気管	その他	気管
実験方法	MWCNTを0.5、2、5 mg、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	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	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
結果	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様腫瘍発生。	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。	N-dopedMWCNTよりMWCNTの方が毒性が高かった。
ADME	60日後にも肺に残存した		

著者	Li Zheng; Hulderman Tracy; Salmen Rebecca; Chapman Rebecca; Leonard Stephen S; Young Shih-Houng; Shvedova Anna; Luster Michael I; Simeonova Petia P	Mangum James B; Turpin Elizabeth A; Antao-Menezes Aurita; Cesta Mark F; Bermudez Edilberto; Bonner James C	Shvedova Anna A; Kisin Elena R; Mercer Robert; Murray Ashley R; Johnson Victor J; Potapovich Alla I; Tyurina Yulia Y; Gorelik Olga; Arepalli Sevaram; chwegler-Berry Diane; Hubbs Ann F; Antonini James; Evans Douglas E; Ku Bon-Ki; Ramsey Dawn; Maynard Andrew; Kagan Valerian E; Castranova Vincent; Baron Paul
タイトル	Cardiovascular effects of pulmonary exposure to single-wall carbon nanotubes.	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.	Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice.
書誌情報	Environmental health perspectives, (2007 Mar) Vol. 115, No. 3, pp. 377-382	Particle and fibre toxicology, (2006) Vol. 3, pp. 15-27	American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology, (2005 Nov) Vol. 289, No. 5, pp. L698-708
対象物質	SWCNT	SWCNT	SWCNT
試薬詳細	SWCNT (CNI 社)	SWCNT (HelixMaterial Solutions, Richardson, 2nm×0.5~40μm)	SWCNT (HiPco, CNI、長径1~4nm、表面積1040m <sup>2</sup> /g)
試料調整方法	PBS、3分超音波処理	生体適合性非イオン性界面活性剤 (PluronicF-68 (BASF Corp) と PBS 件濁。ウェットミル5分	PBS、2~3分超音波処理
ばく露前試料観察方法	記述なし	TEM, SEM, TGA	ICP-AES, TEM
試験生物 (in vivo)	マウス (C57Bl/6、雄、2、3ヶ月齢)	ラット (CDF (F344)/CrIBR、雌、6週齢)	マウス (C27BL/6、雌、7~8週齢)
投与経路	咽頭	咽頭	肺
実験方法	10~40μg/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	2mg/kg を口咽頭に吸入	SWCNT を0~40μg/匹、カーボンブラック、SiO <sub>2</sub> を40μg/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
結果	大動脈ミトコンドリアグルタテオン量、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。	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。	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た。
ADME			

著者	Lam Chiu-Wing; James John T; McCluskey Richard; Hunter Robert L	Warheit D B; Laurence B R; Reed K L; Roach D H; Reynolds G A M; Webb T R	Duffin Rodger; Tran Lang; Brown David; Stone Vicki; Donaldson Ken
タイトル	Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation.	Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats.	Proinflammogenic effects of low-toxicity and metal nanoparticles in vivo and in vitro: highlighting the role of particle surface area and surface reactivity.
書誌情報	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2004 Jan) Vol. 77, No. 1, pp. 126-134	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2004 Jan) Vol. 77, No. 1, pp. 117-125	Inhalation toxicology, (2007 Aug) Vol. 19, No. 10, pp. 849-856
対象物質	SWCNT	SWCNT	TiO <sub>2</sub> , ポリスチレン, Co, Ni
試薬詳細	未精製・精製CNT (Rice 大学)	SWCNT (GAMReynolds and DHRoach of DuPont社, 1.4nm×1μm)	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-12pathogenicmode, 注入表面積12.7~25.3cm <sup>2</sup> )
試料調整方法	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	PBS	細胞培養用は無血清培地、10分超音波処理。
ばく露前試料観察方法	金属不純物定量	記述なし	
試験生物 (in vivo)	マウス (B6C3F1、雄、2ヶ月齢)	ラット (CrI:CD (SD) IGS BR、雄、8週齢、240~255g)	ラット (Wistar、雄、4ヶ月齢)
投与経路	気管	肺	肺
実験方法	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	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	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。
結果	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。	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	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。
ADME			

著者	Hansen Torsten; Clermont Gaelle; Alves Antonio; Eloy Rosy; Brochhausen Christoph; Boutrand Jean Pierre; Gatti Antonietta M; Kirkpatrick C James	Grassian Vicki H; O' shaughnessy Patrick T; Adamcakova-Dodd Andrea; Pettibone John M; Thorne Peter S	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
タイトル	Biological tolerance of different materials in bulk and nanoparticulate form in a rat model: sarcoma development by nanoparticles.	Inhalation exposure study of titanium dioxide nanoparticles with a primary particle size of 2 to 5 nm.	Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration.
書誌情報	Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society, (2006 Dec 22) Vol. 3, No. 11, pp. 767-775	Environmental health perspectives, (2007 Mar) Vol. 115, No. 3, pp.397-402	Toxicology letters, (2007 Jan 30) Vol. 168, No. 2, pp. 176-185
対象物質	TiO2, SiO2, Ni, Co, polyvinylchloride (PVC)	TiO2	TiO2
試薬詳細	TiO2 (TALMaterials, Inc., 4~40nm 平均14nm)、SiO2 (TALMaterials, Inc., 20~160nm 平均70nm)、Co (SigmaChemicals, 50~200nm 平均120nm) Ni (University ofBologna, 平均50nm)、PVC (European VinylCorporationInternational社, 60~170nm平均130nm)。	TiO2 (Los Alamos社) 粒子サイズ 5nm、表面積210± 10 m <sup>2</sup> /g	TiO2 (HangzhouDayangNanotechnology社, 80、25 nm)
試料調整方法	記述なし	噴霧チャンパー使用	HPMC 溶液、15~20分超音波処理
ばく露前試料観察方法	記述なし	TEM, XRD	TEM
試験生物 (in vivo)	ラット (SD、雄)	マウス (C57Bl/6、雄、6 週齢、22~25g)	マウス (CD-1、雌雄40 匹ずつ、19± 2g)
投与経路	その他	全身	その他
実験方法	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。	急性毒性4 時間/1 回、亜急性毒性4 時間/日を10日チャンパーで全身曝露 (2.5mg/Lを25L/min曝露)。LDH、BAL 検査	TiO2を5g/kg 体重、1 回口から経管投与。2 週間観察。対象に155nmTiO2を投与
結果	Ni/Co とTiO2/SiO2/PVC では表面積による違いはなかった。物理的形による違いは発ガン性の誘発に関係していない。	8.88 mg/m <sup>3</sup> 曝露後1~2 週間でBALの肺胞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。	BUN (腎臓影響有り)、血清LDH、α HBDH (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。
ADME			肝臓に一番蓄積。脾臓、腎臓、肺組織に蓄積

著者	Warheit David B; Hoke Robert A; Finlay Carol; Donner E Maria; Reed Kenneth L; Sayes Christie M	Cha Myung-Hwa; Rhim Tai Youn; Kim Kyung Hun; Jang An-Soo; Paik Young-Ki; Park Choon-Sik	Li, Jungang; Li, Qingnuan; Xu, Jingying; Li, Jing; Cai, Xiaoqing; Liu, Ruili; Li, Yongjun; Ma, Jifei; Li, Wenxin
タイトル	Development of a base set of toxicity tests using ultrafine TiO2 particles as a component of nanoparticle risk management.	Proteomic identification of macrophage migration-inhibitory factor upon exposure to TiO2 particles.	Comparative study on the acute pulmonary toxicity induced by 3 and 20 nm TiO2 primary particles in mice
書誌情報	Toxicology letters, (2007 Jul 10) Vol. 171, No. 3, pp. 99-110	Molecular & cellular proteomics : MCP, (2007 Jan) Vol. 6, No. 1, pp. 56-63	Environmental Toxicology and Pharmacology, (2007) Vol. 24, No. 3, pp. 239-244
対象物質	TiO2	TiO2	TiO2
試薬詳細	TiO2 (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)、TiO2 (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149.4nm)、TiO2 (uf-C、rutile79% :anatase21%、DuPont 社、表面積38.5m <sup>2</sup> /g)、結晶性シリカ (Min-U-Sil-quartzparticles、US Silica社)	TiO2 (平均粒径0.29μm)、BSA コートTiO2	TiO2 (3nm、20nm、Shanghai HuijingSub-NanoscaleNew Material 社.)
試料調整方法	PBS、15 分超音波処理	論文データ引用	水、15 分超音波処理
ばく露前試料観察方法	HR-SEM, XRD	記述なし	XRD, AFM, SEM
試験生物 (in vivo)	ラット (肺毒性)、ウサギ (皮膚刺激性)、ミジンコ (Daphniamagna)	ラット (SD、雄、7 週齢)	マウス (Kunming マウス、雄、7 週齢)
投与経路	気管	気管	肺
実験方法	ラットにTiO2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	ラットに4mg のTiO2を気管内注入曝露し肺組織解析。細胞にTiO2を20μg/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	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
結果	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)	TiO2 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TiO2曝露後48時間で気管上皮細胞に発現し、肺全体で発現増加した。	急性毒性は3nmのTiO2 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。
ADME			

著者	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	de Haar C; Hassing I; Bol M; Bleumink R; Pieters R	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 Hye; Sung Jae Hyuck; Song Kyung Seuk; Yu Il Je
タイトル	Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice.	Ultrafine but not fine particulate matter causes airway inflammation and allergic airway sensitization to co-administered antigen in mice.	Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats.
書誌情報	The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, (2006 Nov) Vol. 20, No. 13, pp. 2393-2395	Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, (2006 Nov) Vol. 36, No. 11, pp. 1469-1479	Inhalation toxicology, (2007 Aug) Vol. 19, No. 10, pp. 857-871
対象物質	TiO2	TiO2	ナノ銀
試薬詳細	TiO2 (Degussa 社、Rutile crystalphase、19~21nm、表面積 50±15m <sup>2</sup> /g)	TiO2 (29nm、250nm)	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)
試料調整方法	生理食塩水、培養液、超音波処理	PBS、超音波処理	ドライパウダー
ばく露前試料観察方法	記述なし	論文データ引用	TEM, EDX
試験生物 (in vivo)	マウス (ICR、雄、2ヶ月齢、30g)	マウス (BALB/cANNCr1、雌、6~8週齢)	ラット (SD、8週齢、雄283g、雌192g)
投与経路	気管	鼻腔	全身
実験方法	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0~0.5μg/mL、24時間培養。	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	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
結果	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。	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	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。
ADME			

著者	Sayes Christie M; Reed Kenneth L; Warheit David B	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	Elder Alison; Gelein Robert; Silva Vanessa; Feikert Tessa; Opanashuk Lisa; Carter Janet; Potter Russell; Maynard Andrew; Ito Yasuo; Finkelstein Jacob; Oberdorster Gunter
タイトル	Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing in vitro measurements to in vivo pulmonary toxicity profiles.	Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo.	Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system.
書誌情報	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology. (2007 May) Vol. 97, No. 1, pp. 163-180	Toxicology letters. (2006 May 25) Vol. 163, No. 2, pp. 109-120	Environmental health perspectives. (2006 Aug) Vol. 114, No. 8, pp. 1172-1178
対象物質	酸化亜鉛	銅(ナノ)	MnO
試薬詳細	酸化亜鉛(50~70nm)、酸化亜鉛(<1000nm)	Cu(25nmタイプ、Shenzhen JunyeNano Material 社、平均粒径23.5nm)、ミクロン銅(17μm)、イオン(0.072nm)	MnO、Mn3O4、Mn2O3、MnO2 混合物(30nm、~500μg/m <sup>3</sup> )
試料調整方法	PBS、培養液、30分超音波処理	1%w/vHPMC 溶液、10分超音波処理、2分ボルテックス	生理食塩水、超音波処理
ばく露前試料観察方法	BET, XRD, DLS	TEM, AFM	SEM, TEM
試験生物 (in vivo)	ラット(Crl:CD(SD)IGS BR、雄、8週齢、240~255g)	マウス(ICR、雌雄、8週齢、20~22g、5匹ずつ)	ラット(Fischer344、雄、200-250g、3ヶ月齢)
投与経路	気管	その他	鼻腔
実験方法	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	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)	鼻腔に5-7μg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プロテインアッセイを実施
結果	TNF-αはほとんど活性していないが、IL-6がZnO(ナノ)で産生した。in vivoとin vitroの結果は関連しなかった。	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	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、TNFα-mRNAと蛋白が検出された。
ADME			



著者	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	Zhang Yongbin; Chen Wei; Zhang Jun; Liu Jing; Chen Guangping; Pope Carey	Chen Ying; Chen Jie; Dong Jing; Jin Yihe
タイトル	Migration of intradermally injected quantum dots to sentinel organs in mice.	In vitro and in vivo toxicity of CdTe nanoparticles.	Comparing study of the effect of nanosized silicon dioxide and microsized silicon dioxide on fibrogenesis in rats.
書誌情報	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2007 Jul) Vol. 98, No. 1, pp. 249-257	Journal of nanoscience and nanotechnology, (2007 Feb) Vol. 7, No. 2, pp. 497-503	Toxicology and industrial health, (2004 Jun) Vol. 20, No. 1-5, pp. 21-27
対象物質	量子ドット (CdSe)	量子ドット (CdTe)	SiO <sub>2</sub>
試薬詳細	水溶性量子ドット(コアCdSe、キャッピングCdS、poly[ethyleneglycol]被覆の量子ドット、37 nm)	CdTe	ナノSiO <sub>2</sub> (ZhoushanMingriNanomaterial社(China).10±5 nm、表面積640±50m <sup>2</sup> /g)、マイクロSiO <sub>2</sub> (Center ofOccupationalHealth and Poisoning Control,National Center for Disease Controland Prevention(China)、0.5~10μm)
試料調整方法	0.2μmフィルター濾過	PBS、脱イオン水、超音波処理	生理食塩水、ボルテックス混合
ばく露前試料観察方法	TEM	EDS	記述なし
試験生物 (in vivo)	ヘアレスマウス(Crl: SKH-1(hr/hr)、雌、9週齢)	ラット(SD、雄、1ヶ月齢)	ラット(Wistar、雌、7週齢、180~200g)
投与経路	その他	その他	気管
実験方法	皮内投与4、8、12、24時間後解剖し各臓器のCd、Se分析	CdTe0~100μM、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	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
結果	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。	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。	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。
ADME			

著者	Warheit David B; Webb Thomas R; Colvin Vicki L; Reed Kenneth L; Sayes Christie M	Lam Chiu-Wing; James John T; McCluskey Richard; Hunter Robert L	Warheit David B; Webb Thomas R; Sayes Christie M; Colvin Vicki L; Reed Kenneth L
タイトル	Pulmonary bioassay studies with nanoscale and fine-quartz particles in rats: toxicity is not dependent upon particle size but on surface characteristics.	Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation.	Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO <sub>2</sub> rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area.
書誌情報	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2007 Jan) Vol. 95, No. 1, pp. 270-280	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2004 Jan) Vol. 77, No. 1, pp. 126-134	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, (2006 May) Vol. 91, No. 1, pp. 227-236
対象物質	シリカ	石英	石英, TiO <sub>2</sub>
試薬詳細	Min-U-Sil a-quartz particles (crystalline silica, Min-U-Sil 5, 300nm~2μm)、Nanoscale quartz particles I (50 nm)、nanoscale quartz particles II (12nm)、fine quartz (300 nm)	石英 (Mil-U-Sil-5)	石英 (1~3μm, Min-U-Sil 5, Pittsburgh Glass and Sand 社)、ルチル型TiO <sub>2</sub> (~300nm, R-100DuPont 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)
試料調整方法	PBS	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	PBS
ばく露前試料観察方法	TEM, DLS, BET, XRD, DTA他	金属不純物定量	TEM, BET
試験生物 (in vivo)	ラット (CrI:CD (SD) IGS BR、雄、8週齢、240~310g)	マウス (B6C3F1、雄、2ヶ月齢)	ラット (CrI:CD (SD) IGS BR、雄、8週齢、240~255g)
投与経路	気管	気管	気管
実験方法	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	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	1、5mg/kg 気管内注入。24時間、1週間、1ヶ月、3ヶ月後BAL検査
結果	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。	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。	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。
ADME			

(以下の11編は独自調査結果に基づいて追加したもので、in vitro 試験系含む)

著者	Porter, A. E., M. Gass, K. Muller, J. N. Skepper, P. Midgley, M. Welland	Sayes, C., M. J. D. Forther, W. Guo, D. Lyon, A. M. Boyd, K. D. Ausman, Y. J. Tao, B. Sitharaman, L. J. Wilson, J. B. Hughes, J. L. West, V. L. Colvin
タイトル	Visualizing the uptake of C60 to the cytoplasm and nucleus of human monocyte-derived macrophage cells using energy-filtered transmission electron microscopy and electron tomography.	The Differential Cytotoxicity of Water-soluble Fullerenes.
書誌情報	Environmental Science and Technology, (2007) 41, 3012-3017.	Nano Letters, (2004), (10), 1881-1887.
対象物質	フラーレン (C60)	4種のフラーレン (C60以外は水溶性) C <sub>60</sub> , C <sub>3</sub> , Na <sup>+2-3</sup> [C <sub>60</sub> O <sub>7-9</sub> (OH) <sub>12-15</sub> ] <sup>(2-3)-</sup> (仮にCcompと呼ぶ)、C60(OH)24
試薬詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Aldrich社</li> <li>・粒子サイズ60-270nm</li> <li>・凝集物：420-1300nm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・C<sub>60</sub>, C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub>：MERから購入 (純度：C60-99.95%、C60(OH)<sub>24</sub>-99.8%)</li> <li>・C<sub>3</sub>, Ccomp：Rice大学から入手</li> </ul>
試料調整方法	THFに分散 (1g/L)	C60は水で分散 (超音波、スターラー、ろ過) ⇒最大100mg/L
ばく露前試料観察方法	エネルギーフィルターTEM	C60の水溶液 (懸濁液) は黄色で、マイナスに帯電し、平均直径は約60nm (約10 <sup>6</sup> のフラーレンの集合体)
試験生物 (in vivo)	ヒトの単球由来マクロファージ細胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Human Dermal Fibroblasts (HDF)</li> <li>・Human Liver Carcinoma cell (HepG2)</li> </ul>
投与経路 実験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エネルギーフィルターTEMによる細胞内のナノ粒子の可視化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各フラーレンを0.24-2400ppb</li> <li>・37°C、5%CO<sub>2</sub>、48hr</li> <li>・細胞の生死判定はCytotoxicity Kitを用い、calcein AMとethidium homodimer等を用いた。</li> </ul>
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エネルギーフィルターTEMにより細胞内のナノ粒子が可視化できた</li> <li>・C60が細胞内に取り込まれることを確認した。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・48hrLC50 for HDF : -C60 : 20ppb -C3 : 10,000ppb -Ccomp : 40,000ppb -C60(OH)<sub>24</sub> : 5,000,000ppb以上</li> <li>・C60では細胞膜の損傷、細胞質等の流出が確認されたが、DNAやたんぱく質、ミトコンドリアの酸化は確認されず、細胞膜にのみ影響するものと考えられた。</li> <li>・C60の酸化作用は強力な陰イオンで発色するindophenolを用いた試験でも確認された (他の3種のフラーレンはそのような酸化作用は示さなかった)</li> </ul>
ADME		

著者	Poland, C. A., R. Duffin, I. Kinloch, A. Maynard, W. A. H. Wallace, A. Seaton, V. Stone, S. Brown, W. MacNee and K. Donaldson	Takagi, A., A. Hirose, T. Nishimura, N. Fukumori, A. Ogata, N. Ohashi, S. Kitajima, J. Kanno
タイトル	Carbon Nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study.	Induction of mesothelioma in p53+/- by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube.
書誌情報	Nature nanotechnology (on-line 2008/5/20)	J. Toxicological Sciences, (2008) vol. 33(1), 105-116.
対象物質	4種類のMWCNT、アモサイトの短繊維と長繊維、カーボンナノ管粒子、自動車排ガス粒子	MWCNT、フラーレン、(クロシドライト)
試薬詳細	NT tang1: 直径14.84nm、長さ1-5 $\mu$ m、NT tang2: 直径10.4nm、長さ5-20 $\mu$ m、NT long1: 直径84.89nm、長さ平均13 $\mu$ m、NT long2: 直径165.02nm、長さ最大56 $\mu$ m 他の被検物質のサイズは不明	MWCNT、クロシドライト、フラーレンとも ・濃度: 3mg/L ・0.5%メチルセルロース添加 $\Rightarrow$ 滅菌 $\Rightarrow$ Tween80 (界面活性剤、最終濃度1.0%) $\Rightarrow$ 超音波ホモジェナイザー
試料調整方法	超音波による分散 (生理食塩水中)	MWCNTの粒子密度: $3.55 \times 10^{11}$ 個/g (5% Triton X-100で分散させ、30分間超音波。 $\Rightarrow$ さらに同じ溶液で100倍に希釈したもの)
ばく露前試料観察方法	SEM, TEM	
試験生物 (in vivo)	C57Bl/Sマウス ♀ (8weeks)	P53+/-マウス (9-11week)
投与経路	腹腔内注射	腹腔内投与
実験方法	各50 $\mu$ g/個体に腹腔内注射 24hrおよび7days後に下記の事項を確認 炎症の反応: 多核白血球 (PMN)、総タンパク病変: 横隔膜の異物巨大細胞、病変部の面積	・ $1 \times 10^9$ 個/匹 (3mg/匹) (溶液として1mL) をマウスの腹腔内に投与 (単回)。 ・上記の操作を、MWCNTおよびフラーレン、クロシドライトについて実施
結果	長いアモサイトおよび NT long1、NT long2では24hrおよび7日後に炎症を示すタンパク総量と多核白血球の増加、および横隔膜での巨大異型細胞や病変部の面積が明らかに増加した 他の粒子ではほとんど変化は認められなかった。	・MWCNT 投与群における中皮腫の発生率は、全体を通じて14/16、クロシドライトでは14/18、フラーレン及び対照群では腫瘍発生及び途中死亡は認められなかった。 ・大きな線維性瘢痕/肉芽 (granulation) の中に、凝集塊が包み込まれているのが認められた。また、MWCNT 及びクロシドライトの分散した繊維が線維化病変部の細胞外に、又は食細胞によって貪食された像として認められた。
ADME		

著者	Lin, D. & B. Xing	Suzuki, H., T. Toyooka, Y. Ibuki
タイトル	Phytotoxicity of nanoparticles: Inhibition of seed germination and root growth.	Simple and easy method to evaluate uptake potential of nanoparticles in mammalian cells using a flow cytometric light scatter analysis.
書誌情報	Environmental Pollution, (2007) 150, 243-250.	Environmental Science and Technology, (2007), 41, 3018-3024
対象物質	MWCNT、Al、Al2O3、Zn、ZnO	TiO2、銀、Fe3O4
試薬詳細	MWCNT (直径:10-20nm,長さ:1-2 $\mu$ m,表面積:40-300m <sup>2</sup> /g( $M$ -カ表示),126m <sup>2</sup> /g(測定)),Al (粒径:18nm,表面積:50 $\pm$ 10m <sup>2</sup> /g( $M$ -カ表示),23m <sup>2</sup> /g(測定)),Al2O3 (粒径:60nm,表面積:180m <sup>2</sup> /g( $M$ -カ表示),230m <sup>2</sup> /g(測定)),Zn (粒径:35nm,表面積:40 $\pm$ 10m <sup>2</sup> /g( $M$ -カ表示),4.4m <sup>2</sup> /g(測定)),ZnO (粒径:20 $\pm$ 5nm,表面積:50 $\pm$ 10m <sup>2</sup> /g( $M$ -カ表示),58m <sup>2</sup> /g(測定))	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TiO2 (5nm<math>\times</math>7<math>\mu</math>m<math>\times</math>1<math>\mu</math>m: Aldrich, 23nm<math>\times</math>1<math>\mu</math>m: Aldrich, 5000nm以上<math>\times</math>7<math>\mu</math>m<math>\times</math>1<math>\mu</math>m: Wako chemical)</li> <li>• 銀 (30-50nm: Aldrich)</li> <li>• Fe3O4 (20-30nm: Aldrich)</li> </ul>
試料調整方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 蒸留水に添加し、超音波 (30分) で分散</li> <li>• 使用前にスターラーで攪拌</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ham's F-12溶液中に1mg/mLを添加</li> <li>• 1分間<math>\times</math>3回超音波</li> </ul>
ばく露前試料観察方法		
試験生物 (in vivo)	6種の植物 (ハツカダイコン、セイヨウアブラナ、タイムキ、レタス、トウモロコシ、キュウリ) (全て種子をChas. C. Hart Seed Co. から入手) (発芽率は全て90%以上)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chinese hamster ovary (CHO)-K1細胞</li> <li>• Ham's F-12溶媒</li> </ul>
投与経路		
実験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 発芽試験: 10%次亜塩素酸ソーダで消毒 (10分)、ナノ粒子懸濁液およびZn<sup>+</sup>溶液に浸漬 (2hr)、湿らせたろ紙を入れたペトリ皿に1cm以上離して置く (10個/皿)、インキュベーターで培養 (室温、5日間)、(対照区で80%以上の発芽、最低20mm以上の発根)</li> <li>• ナノ粒子の濃度区分: 20, 200, 2000mg/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confocal laser scanning microscopy (共焦点レーザー顕微鏡による細胞の観察 (レーザービームを用いて「共焦点方式」と呼ばれる方式で走査を行う顕微鏡。最大の特徴は一般の光学顕微鏡にはない3次元観察機能を持っていること)</li> <li>• フローサイトメトリーの散乱光分析による</li> </ul>
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 発芽率では、ライムギおよびトウモロコシに対して、Zn および ZnO の2000mg/Lで影響が認められたが (約60-70%)、より低い濃度 (20, 200mg/L) では影響が認められず、他の物質では2000mg/Lでも影響は認められなかった。</li> <li>• 2000mg/Lの試験区での根の成長でみても、Zn および ZnO ではトウモロコシを除いて根の成長に顕著な影響が認められた。</li> <li>• Zn および ZnO のナノ粒子の懸濁液中のZn<sup>+</sup>濃度は0.3-3.6mg/Lであったので、1-4mg/LのZn<sup>+</sup> (ZnSO4) の影響を見たが、発芽率や根の成長にまったく影響はなかった。</li> <li>• 初期の浸漬時と培養時の培養液を Zn および ZnO 溶液とH2Oとで入れ替えて試験した結果、根の成長に対する影響は培養時に影響が大きく、浸漬時の影響はほとんど認められなかった。</li> <li>• Zn および ZnO の影響は明らかな濃度依存性がみられ、IC50は、ハツカダイコンで50mg/L、セイヨウアブラナとライムギで20mg/Lであった。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 二酸化チタン粒子は培養細胞の細胞質に容易に侵入する (核には侵入しない) ことが、共焦点レーザー顕微鏡で観察された。</li> <li>• その様相は散乱光により容易に把握できた。</li> <li>• 表面をコーティングした二酸化チタンは細胞の取り込みが異なるが、その様相は散乱光により明確に観察された。</li> <li>• 他の粒子についても同様に容易に観察された。</li> </ul>
ADME		

著者	Rahman, Q.M., Lohani, E. Dopp, H. Pemsel, L. Jonas, D. G. Weiss, D. Schiffmann	Zhu, H., J. Han, J. Q. Xiao, Y. Jin
タイトル	Evidence that Ultrafine Titanium Dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian Hamster Embryo Fibroblasts.	Uptake, translocation, and accumulation of manufactured iron oxide nanoparticles by pumpkin plants.
書誌情報	Environmental Health Perspectives, (2002) 110(8), 797-800.	J. Environmental Monitoring, (2008) 10, 713-717.
対象物質	TiO2	鉄ナノ粒子
試薬詳細	超微粒子TiO2: 20nm以下 微粒子TiO2: 200nm以上	・直径20nm (メーカー表示) ・平均直径40nmと2μmの2つの分布 (Dynamic light scatteringによる計測: 図からの読み取り)
試料調整方法	120°C, 2時間殺菌した後、PBS溶液 (phosphate-Buffered saline)に懸濁	不明
ばく露前試料観察方法		・重量測定方法で確認
試験生物 (in vivo)	シリアン・ハムスターの繊維芽細胞 12%CO2, 37°C, Dulbecco7S Eagle's reinforced mediumの改良培養液	カボチャ (22°C、湿度60%で育成し、3rd leafが出現したもの) (その他に予備試験でマメの一種 (リママメ) でも同様の試験を実施)
投与経路 実験方法	0.5, 1.0, 5, 10 μg/cm <sup>2</sup> 各 12, 24, 48, 66, 72時間接触  上記の用量、接触時間を、超微粒子と微粒子の2種類の二酸化チタンで実施	・培養液を用いてカボチャを育成し、鉄ナノ粒子を懸濁させた場合の、粒子の取り込み部位をVSM (Vibration sample magnetometer) で計測 (予備試験で、砂および土を用いても試験を実施) 鉄ナノ粒子濃度: 0.5g/L
結果	・小核形成: 微粒子では認められなかったが、超微粒子 (1.0 μg/m <sup>2</sup> ) では12-72時間の接触で小核の形成が認められた (24.5-31.3/1000cell, 24時間以上は接触時間による差は小さい) ・アポトーシス (細胞死亡): bisbenzimidazoleによる観察では、典型的なアポトーシスの構造、アポトーシスに特有のDNAバンドパターン、典型的な染色質の縮小が観察された。	・カボチャの根、茎 (地上部0-6cm)、葉に鉄粒子が確認された。 ・粒子の存在量は、根が最も多く、次いで茎、葉の順であった。 ・根では表面に付着していたものが多いと思われた。 ・茎では地上から23-27cmの部位のものでは確認されなかった。 ・葉では地上から22-23cmのもの、27cm以上のものでは差がなかった。 ・リママメでは根や葉等に鉄粒子の存在は確認できなかった。 ・カボチャを砂で育成したものは鉄粒子の存在量が少なく、土で育成した場合は鉄粒子の存在は確認できなかった。
ADME		

著者	Sayes, C. M., K. L. Reed, D. B. Warheit	Semmler-Behnke, M., S. Takenaka, S. Fertsh, A. Wenk, J. Seitz, P. Mayer, G. Oberdorster, W. G. Kreyling
タイトル	Assessing toxicity of fine and nanoparticles: Comparing in vitro measurements to in vivo pulmonary toxicity profiles.	Efficient Elimination of inhaled Nanoparticles from the Alveolar region: Evidence for interstitial uptake and subsequent reentrainment onto airway Epithelium.
書誌情報	Toxicological Sciences, (2007) 97(1), 163-180.	Environmental Health Perspectives, (2007) 115(5), 728-733.
対象物質	CI (Carbonyl Iron)、CS (Crystalline Silica)、AS (Amorphous silica)、NZO (Nano-sized zinc oxide)、FZO (Fine-sized zinc silica)	イリジウム (放射性同位体 $^{192}\text{Ir}$ )
試薬詳細	(計算した直径) CI (Carbonyl Iron) : 358nm CS (Crystalline Silica) : 452nm AS (Amorphous silica) : 354nm NZO (Nano-sized zinc oxide) : 90nm FZO (Fine-sized zinc silica) : 111nm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スパーク法で生成後、<math>\text{N}_2</math>ガスを20%<math>\text{O}_2</math>、相対湿度50-60%、37°Cに調整した気体中に分散させた。</li> <li>・エアロゾル濃度は<math>1-3 \times 10^7</math>個/cm<sup>3</sup></li> <li>・放射能分析では0.7mg/m (単位は原文のまま)</li> <li>・直径 : 17-20nm</li> </ul>
試料調整方法	超音波による分散	・WKY ratに60-100分 放射化Irでラベルしたナノ粒子を吸入。
ばく露前試料観察方法		<ul style="list-style-type: none"> <li>・質量は放射量分析</li> <li>・サイズはCondensation particle counter (凝集パーティクルカウンター)</li> </ul>
試験生物 (in vivo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・動物試験</li> <li>・L2 cell line</li> <li>・マクロファージ</li> <li>・Coculture</li> <li>・ヒト血液細胞 (Human blood cell)</li> </ul>	Wister Kyoto Rat
投与経路		
実験方法	invivo(動物試験)とinvitro(L2 cell line、マクロファージ、Coculture、ヒト血液細胞(Human blood cell))において、下記の試験を実施 LDH release (乳酸加水分解酵素の放出)、MTT activity (ミトコンドリア活性)、%PMNs (ヒト多型核白血球の比率)、MIP-2 (マクロファージ炎症たん白質2)、TNF- $\alpha$ (腫瘍壊死因子 $\alpha$ )、IL-6 (インターロイキン-6)、Hemolytic potential (溶血性)	・WKY ratに60-100分 放射化Irでラベルしたナノ粒子を吸入させ、その後6ヶ月間種々の器官でのIrを観察した。
結果	・in vivo 試験とin vitro試験とでは関係性は乏しかった	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ナノ粒子の吸入直後には気管支肺胞に確認。</li> <li>・その後、ナノ粒子は肺胞のマクロファージに多くが観察された。</li> <li>・3週間後には負荷した量の6%にまで減少し、これはマクロサイズの粒子が3週間後に8割が残留した結果と異なるものであった。</li> <li>・6ヵ月後にはほとんどのナノ粒子は上皮及び間質に移動した。</li> </ul>
ADME		

著者	Chang, J., K. L. B. Chang, D. Hwang, Z. Kong
タイトル	In vitro cytotoxicity of Silica Nanoparticles at high concentrations strongly depends on the metabolic activity type of the cell line.
書誌情報	Environmental Science and Technology, (2007) 41, 2064-2068.
対象物質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・シリカ粒子</li> <li>・シリカーキトサン混合物</li> </ul>
試薬詳細	<p>&lt;粒子サイズ&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Sodium silicate から作成 : 21.58nm±4.36nm</li> <li>・TEOS : 80.21nm±14.43nm</li> </ul> <p>&lt;水中の粒径&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Sodium silicate から作成 : 188.3nm±11.5nm</li> <li>・TEOS : 236.3nm±6.85nm</li> <li>・シリカーキトサン混合物 : 153-177nm</li> </ul>
試料調整方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・超音波、0.2μmでろ過</li> <li>・ストック溶液 : 4mg/mL</li> <li>・SEMでの観察では粒子の3/8は水中で凝集していた。</li> </ul>
ばく露前試料観察方法	粒子サイズはSEMでカウント(100粒子)
試験生物 (in vivo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトの繊維芽細胞 (WS1:ヒト 皮膚、CGD-996sk:ヒト 皮膚、MRC-5:ヒト 肺)</li> <li>・ガン細胞 (A549:ヒト 肺がん、MKN-28:ヒト 胃がん、HT-29:ヒト 大腸がん)</li> </ul>
投与経路	
実験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・細胞活性 (コハク酸加水分解酵素 ミトコンドリア活性) : MTT試験</li> <li>・活性のある細胞 : 乳酸加水分解酵素 (LDH) 放出量 (細胞膜から流出した量の全細胞のLDHに対する比率)</li> <li>・高濃度 : 667 μg/mL (文中及び表)</li> <li>・低濃度 : 138 μg/mL (作用濃度は明記されていない) (キトサンの毒性は741 μg/mL以上)</li> </ul>
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低濃度のシリカでは影響はなかったが、高濃度 (138 μg/mL以上) では影響があった。</li> <li>・LDH分析からは高濃度で細胞膜に影響があることが認められた。</li> <li>・細胞分裂時間が長い繊維芽細胞は細胞分裂時間が短いガン細胞よりも影響が大きいことが認められた。</li> <li>・シリカーキトサン混合物は影響が小さいことが認められた。</li> </ul>
ADME	