

## ナノ粒子の安全科学研究

東 阪 和 馬, 吉 岡 靖 雄, 堤 康 央

### 1 ナノ粒子の有用性と、安全性への懸念

我々は、黄砂や結晶質シリカのような自然発生した天然微粒子に日々、曝露されている。環境中の天然微粒子への曝露による健康被害は古くから認知されており、現代社会においても大きな問題となっている。例えば、PM2.5 への曝露が、心血管疾患の発症・悪化と、それに伴う早期死亡率の増加を引き起こすこと、あるいは、炭鉱・鉱山労働者の職業病として知られる塵肺（結晶質シリカの肺への蓄積に伴う炎症）など、多岐にわたるものが報告されている<sup>1)2)</sup>。一方で昨今では、身近な製品へのナノ粒子の適用が進み、天然微粒子だけでなく、人工微粒子に曝露される機会が急増している。ナノ粒子は、量子効果による電氣的性質の変化や、流動性・反応性の増大、使用感の向上など、同組成からなるサブミクロンサイズ以上の素材と比較し、革新的な機能を発揮する。それゆえに、ナノ粒子は、工業・医療・化粧品などの産業分野において未来を担う新素材として期待され、既に多くの製品に利用・配合されるなど、いまや我々の生活の質の向上に、欠かせないものとなっている。実際に、ナノ酸化チタンや白金ナノコロイドは、ファンデーションなどの化粧品配合成分として、非晶質ナノシリカは、食品の固結防止剤や日焼け止めの成分として利用されている。さらに、2015年におけるナノ粒子含有の飲

食類や調理用品は、117品目もあることがウッドロー・ウィルソン国際学術センターにより報告されているように、ナノ粒子は、今後もその使用拡大と有効活用が期待されている素材の一つである<sup>3)4)</sup>。

しかし、ナノ粒子特有の有用機能が、逆に、二面性を呈してしまい、一部のナノ粒子では、安全性に懸念がもたれているものも存在している<sup>5)6)</sup>。この点、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」をはじめとする各種法律においては、ナノ粒子を構成する化学物質の構造式のみで規制されているため、従前のサブミクロンサイズ以上の素材で安全性が認められたものや、経験的に安全と考えられるものであれば、ナノサイズ化されたものでも自由に利用できてしまうことになる。そのため、ナノ粒子のリスク解析に資する安全性情報の収集、および安全性確保が急務となっているものの、ナノ粒子に対しての安全性評価研究は未だ緒に就いたばかりである。従って、安全・安心にナノ粒子含有製品を使用するためにも、その安全性評価が喫緊の課題とされている(図1)。

この点、使用量や開発されるナノ粒子の種類が増加に伴い、今後、ますますナノ粒子への曝露機会が増加していく可能性を踏まえると、ナノ粒子の安全性を確保するためには、「生体影響」の評価は当然ながら、サイズや表面性状をはじめとした「物性」との連関を解析することが必要不可欠である。本観点から筆者らは、食品添加

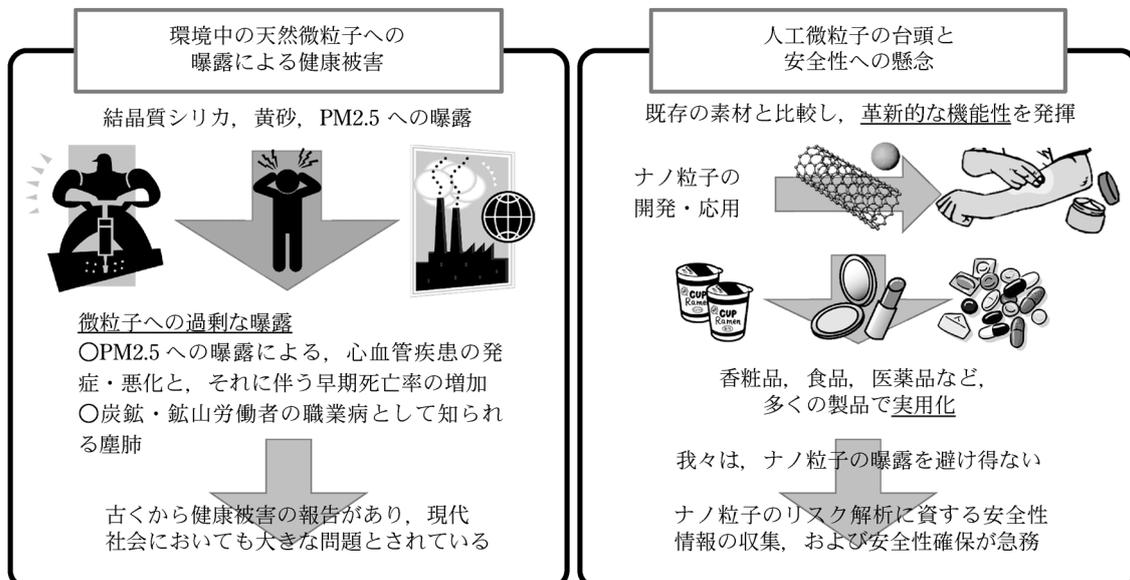


図1 微粒子のリスク解析に資する安全性評価の重要性

物や化粧品基材として汎用される非晶質ナノシリカ<sup>7)8)</sup>などを対象に、体内動態の定性・定量解析、およびハザード同定・評価を目的とした、ADMET（吸収・分布・代謝・排泄・安全性）解析を基盤とするナノ安全科学研究を推進している。これまでに、定性的・定量的な体内吸収性・組織移行性を解析することで、100 nm以下のサイズの非晶質ナノシリカは、従来までのサブミクロンサイズ以上のものと異なり、①経皮・経鼻・経口吸収され、全身循環血中にまで移行・組織分布すること<sup>9)~11)</sup>、また、②妊娠マウスに投与することで、胎盤に移行した後、胎盤関門を突破して胎仔の脳や肝臓にまで移行すること<sup>12)</sup>、などを見いだしてきた。さらに、非晶質ナノシリカが全身循環した後のハザード同定を図る目的で、過剰量を尾静脈内投与したところ、非晶質ナノシリカが①血液凝固異常を誘発し、播種性血管内凝固症候群（DIC）様の症状を惹起し得ること<sup>13)</sup>、②胎盤傷害を誘発し、胎仔におよぼす影響（胎仔発育障害や流早産）や<sup>12)</sup>、発達神経毒性（情動認知異常）を引き起こし得ること、などを明らかとしてきた。一方で、非晶質ナノシリカの表面をアミノ基やカルボキシル基といった官能基で修飾することで、上記のハザードが低減し得ることを明らかとし、安全性に懸念のあるものに関して、適切な表面修飾を施すことで、安全性を担保できることを見いだしつつある<sup>12)</sup>。

このようなナノ粒子特有のハザード発現は、前述のとおり、粒子径の減少に伴って組織浸透性が向上することなどが原因と考えられており、一般的に、「粒子径が小さいほど、ハザードをより強く誘導し得る」という考え方が主流となっている。一方で近年、特定のナノサイズにおいてのみ生体影響が増減するという、単に粒子径の減少だけでは説明しきれない現象が報告され始めている<sup>14)15)</sup>。すなわち、サブミクロンサイズの粒子とナノサイズの粒子によるハザードを比較解析するのみでは不十分であり、ナノ粒子のリスクを過大/過小評価する懸念があることを示唆している。この点、筆者らは、非晶質ナノシリカ曝露により誘導される急性毒性和粒子サイズとの連関解析を試みており、粒子径が10, 30, 50, 70, 100 nmの非晶質ナノシリカ（以降、それぞれnSP10, nSP30, nSP50, nSP70, nSP100と表記）を使用し、各種一般毒性を評価した。まず、非晶質ナノシリカ投与後の急性致死毒性を評価するために、各粒子径の非晶質ナノシリカをマウスへ尾静脈内投与（20, 40, 80 mg/kg）した際の生存率を評価した。その結果、コントロールであるPBS投与群では致死毒性が観察されない一方で、nSP10投与群およびnSP30投与群では共に強い致死毒性が観察された。また、nSP50投与群では、投与14時間後から死亡個体が確認された一方で、nSP70投与群およびnSP100投与群に関しては、その投与量にかかわらず、投与24時間後においても致死毒性は観察されな

非晶質ナノシリカの粒子径 (nm)	急性致死毒性	血小板数の減少	体温低下
10	++	++	±
30	++	++	+
50	+	+	++
70	±	+	++
100	±	±	+

++：強い誘導，+：僅かな誘導，±：有意な変動なし

図2 急性毒性に焦点をあてた、非晶質ナノシリカの生体影響評価

かった。次に、非晶質ナノシリカ誘導性の血液凝固異常に対して、粒子径がおよぼす影響を評価するために、投与した4時間後に血液を回収し、血小板数を測定した。その結果、血小板数は、nSP50やnSP70の投与群において、投与量依存的に減少する傾向が観察された。また、nSP10、およびnSP30投与群に関しては、血小板数が定量下限値以下となる個体が確認されるなど、血小板数を減少させる作用が非常に強いことが示された。以上の結果より、急性致死毒性、および血小板数の減少は、一般的な考え方とおおり、投与した非晶質ナノシリカの粒子径が小さいほど、増強される傾向が示された。一方で、各粒子径の非晶質ナノシリカをマウスに尾静脈内投与し、投与後15分ごとに直腸体温を測定し、非晶質ナノシリカにより誘導される体温低下について評価したところ、非常に興味深いことに、粒子径の減少に依存して誘導されていた致死毒性や血小板数の減少とは異なり、体温低下は粒子径が50 nm付近で最も増強される傾向が示された。すなわち、体温低下をはじめとする一部のハザードが粒子径の減少に依存せず、特定の粒子径において増強され得ることを明らかとしてきた（図2）。本知見は、「小さい粒子ほど強いハザードを有する」という一般的な認識とは異なる傾向を示すハザードが存在することを明確に示した結果であると考えている。したがって、ナノ粒子の安全性を確保するためには、単にサイズの増減に従って増減するハザードだけでなく、生体によって特定のサイズの粒子が認識されることで引き起こされるハザードにも焦点を当てて解析する必要性が考えられる。

## 2 ナノ銀粒子の母乳への移行性とハザード同定

胎児や乳幼児は、血液脳関門や免疫系といった生体防御機構が未発達であり、化学物質などに対して脆弱であることから、化学物質などの健康影響を考えるうえで、次世代を担う「こども」の安全確保は、特に重要視されている。すなわち、成人では影響が認められない量の化学物質を曝露したとしても、大きな影響が生じる可能性が指摘されており<sup>16)</sup>、ナノ粒子をはじめとした化

学物質の生殖発生毒性評価は、社会的関心の非常に高い問題であると言える。とりわけ、出産直後の乳幼児は脆弱性が顕著であるうえ、出産直後には、母乳が化学物質などの主要な曝露経路となる。この点、PCB やダイオキシンなど、多様な化学物質が含まれていることが報告されているように、母親が日常的に摂取するものから、非意図的に曝露されるものまで、化学物質が母乳を介して乳幼児に影響を与える例が多く知られている<sup>17)18)</sup>。一方で、母乳育児は母子間の愛情形成や、こどもの糖尿病、喘息などへの罹患リスクの低下につながる事が知られているなど、栄養面以外にも、人工保育では得られない多数のメリットを有している<sup>19)</sup>。従って、乳幼児に対する安全性を担保しながら、母乳のメリットを最大限享受するためには、化学物質の母乳移行性や、母乳を介した乳幼児の安全性に関する情報を詳細に収集することが必要不可欠である。本観点から筆者らは、適用製品数の点で最も汎用されるナノ粒子の一つである、ナノ銀粒子を対象に、授乳期曝露に着目した動態情報、ならびに仔におけるハザード情報を収集した。

本検討では、10 nm のナノ銀粒子（以降、nAg10 と表記する）を使用した。また、銀粒子は銀イオン ( $Ag^+$ ) を徐放することが知られていることから、 $Ag^+$  の体内動態を評価する目的で硝酸銀水溶液を用いた。まず、授乳期間を通して、ナノ銀粒子の母乳を介した乳幼仔への移行性を評価した。母マウスに、出産日 { 出産後日数 (PND) 0 } から離乳日 (PND20) までの 21 日間、nAg10,  $Ag^+$  を 0.5 mg/kg の用量で連日経口投与し、その間母乳育児させた。なお、0.5 mg/kg はサプリメントとして経口摂取し得る量の数十～数百倍と考えられる。また、本投与量における nAg10,  $Ag^+$  の授乳期を通じた連日経口投与は、母体の血液毒性や肝障害・腎障害などの生体影響を誘発しないことを確認している。母体血中、母乳中の銀濃度を誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) により測定した結果、血中では銀が検出された一方で、母乳中では検出されなかった (<100 ng/mL)。次に、PND7, 14, 21 における仔の血中銀濃度を測定した結果、nAg10,  $Ag^+$  投与群共に銀が検出された。さらに、PND0 から PND20 まで、母体に nAg10,  $Ag^+$  を連日経口投与している一方で、仔の血中銀濃度は日数の経

過に伴って減少していく傾向が認められた。筆者らはこれまでに、nAg10 が授乳初期ほど母乳中へ移行しやすいことを明らかとしており、本結果の一因として、授乳後期に移るほど、仔が母乳を介して曝露する銀量が低下している可能性を考えている。また、仔の肝臓中・脳中銀濃度を測定した結果、肝臓においては PND14 以降において、銀濃度の減少が認められた一方で、脳において PND14 から PND21 にかけても増加し、それ以降もほとんど減少しないことが明らかとなった。従って、乳幼仔が母乳を介して曝露した nAg10,  $Ag^+$  は、肝臓と比較して脳では排出されづらいことが示唆された。ラットを用いた実験で、ナノ銀粒子や  $Ag^+$  が他の臓器と比較して脳と精巣に残留しやすいことが報告されていることから<sup>20)21)</sup>、ナノ銀粒子が脳に残留しやすい要因として、血液脳関門や血液精巣関門などの生体バリアを有する組織からの排泄が乏しい可能性が考えられる。

ここまでの検討で、nAg10 が母乳中へ移行し、その母乳を飲んだ仔の体内に吸収され、さらには脳にまで移行し得ることが明らかとなった。幼若期の脳はとりわけ化学物質に対する感受性が高いことが知られており、また、ナノ銀粒子が神経毒性を誘発し得るといった報告を踏まえると<sup>22)23)</sup>、ナノ銀粒子の曝露による仔の脳におよぼす影響が懸念される。そこで、nAg10 の母乳を介した曝露が仔の脳に与える影響を評価する目的で、離乳後、雄仔を 11 週齢まで生育させ、13 種類の行動試験により仔の情動認知機能 (運動機能・活動性・痛覚感受性・うつ様行動・不安様行動・社会的行動・記憶・聴覚性驚愕反応など) を解析した。その結果、いずれの行動試験においても、群間のスコアに有意な差は認められず、nAg10 は本実験での母体の摂取量においては、仔の脳機能には影響をおよぼさない可能性が示された (図 3)。以上のように、現実の曝露経路を加味し、ナノ粒子の母乳移行性を評価した例はほとんどないことから、本知見は、ナノ粒子の授乳期に着目した安全性評価研究における、重要な知見になり得ると考えられる。

また筆者らは、ナノ銀粒子の幅広い安全性情報の収集を目的に、経皮・経鼻・経口曝露後の定性・定量的な動態情報を収集するとともに、脆弱な個体に対する影響を含めたハザード情報の収集を試みている。今回は、誌面

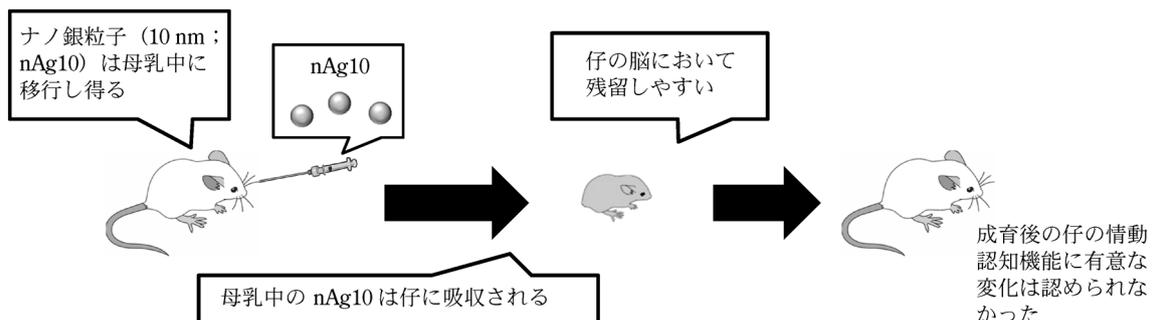


図 3 ナノ銀粒子の母乳への移行性と胎仔におけるハザード同定

の都合上、詳細を割愛するものの、例えば、ナノ銀粒子が、経鼻投与後に嗅球を介して脳に移行し、嗅覚過敏を誘発し得ることなどを明らかとしてきた。さらに最近では、ナノ銀粒子の事前投与により、銀に対する感作が成立することを見だし、本知見は、金属アレルギーの感作成立、および、病態発症において、銀ナノ粒子が重要な役割を果たしていることを示唆するものであると考えている。金属アレルギーは、動物レベルでの感作成立が困難であったことから、その発症機序はほとんど明らかとされていない。従って今後、銀ナノ粒子による金属アレルギー発症の寄与をヒトにおいて検証していくことが必要不可欠ではあるものの、本モデルを用いることで、金属アレルギー病態の解明を試みていく予定である。これら研究を通じ明らかとなった安全性情報が基盤となり、リスク評価・管理が実施されることで、将来的に、老若男女が安心してナノ粒子含有製品を利用できる社会の実現に貢献できることを期待している。

### 3 ヒトにおけるナノ粒子の曝露実態の解明に向けた取り組み

近年の臨床研究において、定性的ではあるものの、一部の小児喘息患者の肺でカーボンナノチューブの存在が認められ、組織残留性と呼吸器疾患などをはじめとした、疾患発症への因果関係が検討されている<sup>24)</sup>。これまでも、ナノ粒子と同様に画期的な新素材として期待されたアスベストが、曝露後、数十年という潜伏期間を経て、深刻な健康被害をもたらしたように、我々の生活環境に浸透しつつあるナノ粒子とヒトの健康を取り巻く現状を鑑みると、ナノ粒子のヒト健康影響、および曝露実態に関する情報の収集は喫緊の課題である。しかし、ナノ粒子の安全性については、ハザード情報でさえ不十分であり、リスク解析に必須の動態情報（生体内でのナノ粒子のADME）に至っては皆無に等しい。このような背景の根幹にある問題は、ナノ粒子の曝露実態の解明に向けて、従来の評価手法（透過型電子顕微鏡や動的光散乱法など）を適用するだけでは不十分であり、ナノ粒子のリスク解析・評価を進めるうえで重要な定量と存在様式の同時解析が困難な点である。例えば、ナノ粒子の定量的解析手法として汎用されるICP-MSは、元素の選択性に優れる一方で、得られた結果は、サンプル中に含有される元素の量として検出されることから、ナノ粒子としての存在量を直接検出することはできない。さらに、ICP-MSを適用するだけでは、動的光散乱法（定量性に乏しい）などを用いた解析により得られる、存在様式（サイズ分布や分散/凝集状態など）に関する議論すら困難である。また、ナノ粒子が生体・環境におよぼす影響の質や強弱の変化は、粒子径や分散/凝集状態といった、ナノ粒子の存在様式の違いに起因することが明らかとされつつある。本観点から、ヒトとナノ粒子

が共存していくためには、ハザード研究のままで終わらせることなく、ヒトがどういった種類のナノ粒子にどれくらいの量、曝露しているかを同定するのみならず、ナノ粒子の存在様式（サイズ分布、分散/凝集状態など）と動態の両面から、曝露実態を把握することが重要である。このような背景のもと、筆者らは、「種類」・「量」と「存在様式」の同時解析を目指した、生体内に残留した金属系ナノ粒子の測定技術（single particle-ICP-MS）の構築を試みている。現在、環境中ナノ粒子の測定ですら、緒についたばかりであり、ヒトにおけるナノ粒子の曝露実態は未だ明らかとされていない。その点、本分析手法は、ICP-MSが有する元素の選択性と元素の定量性、ならびに動的光散乱法などを用いることで解析可能な存在様式の評価といった、従来の評価手法の利点を合わせ持つことから、ナノ粒子の同定のみならず、ナノ粒子の曝露実態を迅速かつ簡便に解析し、曝露実態情報を複合的に理解できることが期待されている。

### 4 最後に

冒頭でも述べたとおり、ナノ粒子は、製品応用を目的として工業的に生産された人工微粒子だけではなく、自然環境中にも数多く存在している。これら、環境中微粒子に曝露されることで、様々な疾患の発症・悪化が誘発されることが認知されている。さらに近年では、環境中微粒子の中にも、ナノサイズの粒子が多く含まれることが明らかとされつつある。このようなナノサイズ領域の粒子が、上記疾患の発症・悪化に強く関与していることが報告されるなど、ナノ粒子曝露による生体影響の誘発が着目されている<sup>25)26)</sup>。以上を考慮すると、動物実験で認められた微粒子による生体影響に関する知見が、実際にヒトでも起こり得るのかを紐解くことが、持続利用可能なナノテクノロジーの発展の観点から重要である。すなわち、老若男女を問わず、あらゆる世代におけるナノ粒子の曝露実態の解明と、その後のリスク解析への展開が、ナノ粒子の安全性の理解につながる鍵となる。一方で、動物実験においては、マウスに特定の元素のナノ粒子を投与し、元素を定量することで体内動態を評価できるが、現実には多岐にわたる元素を多様な状態で曝露していることから、生体中の元素をナノ粒子と断定することは困難である。従って、先に述べたような、ナノ粒子とその他を切り分けられる解析手法の開発が希求されているとともに、その手法を用いた臨床情報の収集が重要と考えられる。さらには、本研究の推進により、ヒトにおけるナノ粒子のハザードを曝露実態と結びつけることができれば、「ナノ粒子は、ヒト健康に負の影響を与え得るのか」といった根本問題に迫れるうえ、ヒトにおけるナノ粒子のリスク解析やレギュレーション策定に貴重な情報を提供可能であると考えている。本取り組み成果の発信が、国民が安心してナノ粒子の恩恵を最大限に享

受できるのみならず，ヒトの健康と環境に関する問題と安全・安心に向き合える社会の構築にもつながるものと期待される。

#### 文 献

- 1) N. L. Mills, K. Donaldson, P. W. Hadoke, N. A. Boon, W. MacNee, F. R. Cassee, T. Sandstrom, A. Blomberg, D. E. Newby : *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, **6**, 36 (2009).
- 2) R. D Brook, S. Rajagopalan, C. A. Pope, J. R. Brook, A. Bhatnagar, A. V. Diez-Roux, F. Holguin, Y. Hong, R. V. Luepker, M. A. Mittleman, A. Peters, D. Siscovick, S. C. Smith, L. Whitsel, J. D. Kaufman, E. American Heart Association Council on, CotKiCD Prevention, PA Council on Nutrition, Metabolism : *Circulation.*, **121**, 2331 (2010).
- 3) I. P. Kaur, R. Agra : *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.*, **1**, 171 (2007).
- 4) A. Martirosyan, Y. J. Schneider : *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, **11**, 5720 (2014).
- 5) A. Karmakar, Q. Zhang, Y. Zhang : *J. Food Drug Anal.*, **22**, 147 (2014).
- 6) M. Zhang, J. Jin, Y. N. Chang, X. Chang, G. Xing : *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **14**, 717 (2014).
- 7) K. R. Martin : *J. Nutr. Health Aging.*, **11**, 94 (2007).
- 8) R. Peters, E. Kramer, A. G. Oomen, Z. E. Rivera, G. Oegema, P. C. Tromp, R. Fokkink, A. Rietveld, H. J. Marvin, S. Weigel, A. A. Peijnenburg, H. Bouwmeester : *ACS Nano.*, **6**, 2441 (2012).
- 9) T. Hirai, T. Yoshikawa, H. Nabeshi, T. Yoshida, S. Tochigi, K. Ichihashi, M. Uji, T. Akase, K. Nagano, Y. Abe, H. Kamada, N. Itoh, S. Tsunoda, Y. Yoshioka, Y. Tsutsumi : *Part. Fibre. Toxicol.*, **9**, 3 (2012).
- 10) T. Yoshida, Y. Yoshioka, S. Tochigi, T. Hirai, M. Uji, K. Ichihashi, K. Nagano, Y. Abe, H. Kamada, S. Tsunoda, H. Nabeshi, K. Higashisaka, T. Yoshikawa, Y. Tsutsumi : *Part. Fibre. Toxicol.*, **10**, 41 (2013).
- 11) T. Yoshida, Y. Yoshioka, H. Takahashi, K. Misato, T. Mori, T. Hirai, K. Nagano, Y. Abe, Y. Mukai, H. Kamada, S. Tsunoda, H. Nabeshi, T. Yoshikawa, K. Higashisaka, Y. Tsutsumi : *Nanoscale Res. Lett.*, **9**, 532 (2014).
- 12) K. Yamashita, Y. Yoshioka, K. Higashisaka, K. Mimura, Y. Morishita, M. Nozaki, T. Yoshida, T. Ogura, H. Nabeshi, K. Nagano, Y. Abe, H. Kamada, Y. Monobe, T. Imazawa, H. Aoshima, K. Shishido, Y. Kawai, T. Mayumi, S. Tsunoda, N. Itoh, T. Yoshikawa, I. Yanagihara, S. Saito, Y. Tsutsumi : *Nat. Nanotechnol.*, **6**, 321 (2011).
- 13) H. Nabeshi, T. Yoshikawa, K. Matsuyama, Y. Nakazato, A. Arimori, M. Isobe, S. Tochigi, S. Kondoh, T. Hirai, T. Akase, T. Yamashita, K. Yamashita, T. Yoshida, K. Nagano, Y. Abe, Y. Yoshioka, H. Kamada, T. Imazawa, N. Itoh, M. Kondoh, K. Yagi, T. Mayumi, S. Tsunoda, Y. Tsutsumi : *Nanotechnology.*, **23**, 045101 (2012).
- 14) H. Nagai, Y. Okazaki, S. H. Chew, N. Misawa, Y. Yamashita, S. Akatsuka, T. Ishihara, K. Yamashita, Y. Yoshikawa, H. Yasui, L. Jiang, H. Ohara, T. Takahashi, G. Ichihara, K. Kostarelos, Y. Miyata, H. Shinohara, S. Toyokuni : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **108**, E1330 (2011).
- 15) H. Nagai, Y. Okazaki, S. H. Chew, N. Misawa, Y. Miyata, H. Shinohara, S. Toyokuni : *Pathol. Int.*, **63**, 457 (2013).
- 16) D. T. Wigle, T. E. Arbuckle, M. C. Turner, A. Berube, Q. Yang, S. Liu, D. Krewski : *J. Toxicol. Environ. Health B*

*Crit. Rev.*, **11**, 373 (2008).

- 17) J. F. Focant, N. Frery, M. L. Bidondo, G. Eppe, G. Scholl, A. Saoudi, A. Oleko, S. Vandentorren : *Sci. Total Environ.*, **452-453**, 155 (2013).
- 18) G. Rivezzi, P. Piscitelli, G. Scortichini, A. Giovannini, G. Diletti, G. Migliorati, R. Ceci, G. Rivezzi, L. Cirasino, P. Carideo, D. M. Black, C. Garzillo, U. Giani : *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, **10**, 5953 (2013).
- 19) L. M. Gartner, J. Morton, R. A. Lawrence, A. J. Naylor, D. O'Hare, R. J. Schanler, A. I. Eidelman, B. American Academy of Pediatrics Section on : *Pediatrics.*, **115**, 496 (2005).
- 20) M. van der Zande, R. J. Vandebriel, E. Van Doren, E. Kramer, Z. Herrera Rivera, C. S. Serrano-Rojero, E. R. Gremmer, J. Mast, R. J. Peters, P. C. Hollman, P. J. Hendriksen, H. J. Marvin, A. A. Peijnenburg, H. Bouwmeester : *ACS Nano.*, **6**, 7427 (2012).
- 21) J. H. Lee, Y. S. Kim, K. S. Song, H. R. Ryu, J. H. Sung, J. D. Park, H. M. Park, N. W. Song, B. S. Shin, D. Marshak, K. Ahn, J. E. Lee, I. J. Yu : *Part. Fibre. Toxicol.*, **10**, 36 (2013).
- 22) H. S. Sharma, S. Hussain, J. Schlager, S. F. Ali, A. Sharma : *Acta Neurochir. Suppl.*, **106**, 359 (2010).
- 23) Y. Liu, W. Guan, G. Ren, Z. Yang : *Toxicol Lett.*, **209**, 227 (2012).
- 24) J. Kolosnjaj-Tabi, J. Just, K. B. Hartman, Y. Laoudi, S. Boudjemaa, D. Alloyeau, H. Szwarc, L. J. Wilson, F. Moussa : *EBioMedicine.*, **2**, 1697 (2015).
- 25) T. W. Hesterberg, C. M. Long, C. A. Lapin, A. K. Hamade, P. A. Valberg : *Inhal. Toxicol.*, **22**, 679 (2010).
- 26) K. Midander, K. Elihn, A. Wallen, L. Belova, A. K. Karlsson, I. O. Wallinder : *Sci. Total Environ.*, **427-428**, 390 (2012).



東阪和馬 (Kazuma HIGASHISAKA)

大阪大学大学院薬学研究所毒理学分野 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-6)。大阪大学大学院薬学研究所修了。博士 (薬学)。《現在の研究テーマ》安全かつ有用なナノマテリアルの開発に資するナノ安全科学研究。

E-mail : higashisaka@phs.osaka-u.ac.jp



吉岡靖雄 (Yasuo YOSHIOKA)

大阪大学微生物病研究所 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1)。大阪大学大学院薬学研究所修了。博士 (薬学)。《現在の研究テーマ》感染症に対する次世代型ワクチンの開発。

E-mail : y-yoshioka@biken.osaka-u.ac.jp



堤 康央 (Yasuo TSUTSUMI)

大阪大学大学院薬学研究所 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-6)。大阪大学修了。博士 (薬学)。《現在の研究テーマ》ナノマテリアルの安全性評価研究。

E-mail : ytsutsumi@phs.osaka-u.ac.jp