ナノ粒子・ナノ材料の健康問題 —その1— 「ナノ粒子健康影響の動向」

平野 靖史郎

国立環境研究所 環境リスク研究センター 環境ナノ生体影響研究室

Health Effects of Nanoparticles and Nanomaterials (I) Recent Overview of Health Effects of Nanoparticles

Seishiro HIRANO, Ph.D.

Nanotoxicology Section, RCER, National Institute for Environmental Studies

Abstract Recently, the impact of nanoparticles and nanomaterials on health and environmental effects has become a big issue. There are two types of nanoparticles to be considered in hygiene science; environmental nanoparticles emitted from automobiles and manufactured nanoparticles such as fullerenes, carbon nanobutbes, and ultrafine metals/metal oxides. These very fine particles are potentially health threatening, because they are supposed to be highly permeable in the lung and skin tissues and small enough to evade phagocytosis by reticuloendothelial system. The dose metrics are critical to evaluate toxicity of nanoparticles, because the surface-based rather than weight-based concentration has been reported to correlate well with effects and endpoints of nanoparticles. Research on environmental nanoparticles should be done as a part of research for fine particles or particulate materials less than 2.5 μm (PM2.5). Variety of materials, such as carbon, metals, and metal oxides, are included in manufactured nanoparticles. Moreover, some of nanomaterials are generated in the shape of fiber and sheet. Thus, we should focus more on nano-specific biological interactions and tissue permeability to investigate health effects of manufactured nanoparticles. In this report trend in health effects of nanoparticles is overviewed.

Key words: environmental nanoparticle (環境ナノ粒子), manufactured nanoparticle (工業用ナノ粒子), nanomaterial (ナノ材料), deposition in the respiratory tract (呼吸器内沈着), biopersistence (生物学的難分解性)

はじめに

数年前からナノ粒子やナノ材料の健康影響に関する発表や報告が頻に多く見られるようになった。米国やヨーロッパの毒性学会でもナノトキシコロジーのセッションは必ず設けられている。ナノ粒子やナノ材料とは何か、またその健康影響に注目が集まっている経緯や今後の研究の方向性に関して衛生学の立場から考えてみたい。ナノ粒子が研究の対象として注目を浴びている理由の一つは、測定機器の開発が進みナノ粒子のような超微小粒子の粒径や濃度の測定が可能となり、大気中におけるナノ

粒子の環境動態が明らかになりつつあるためであろう。もう一つの理由は、ナノテクノロジー産業の急成長に伴いナノ材料を用いた製品が市場に出回るようになったが、ナノ関連製品の安全性に対して、必ずしも安全・安心が担保されていないと考えられているからである。衛生的観点からは、作業場の環境測定なども含めてナノ粒子の曝露評価を如何に行うか、そして生体・健康影響をどのように把握しリスクの評価につなげるかが問題となるところであるが、まず、昨今話題となっているナノ粒子健康影響に至る、ここ半世紀ほどの化学物質の生体影響研究に対する取り組みについて俯瞰してみたい。

戦後の急速な工業化に公害防止技術や産業衛生的職場管理が追いつかず、有害物質による環境汚染が進み、水俣病、イタイイタイ病、油症、あるいは四日市や東京-横浜ぜんそくなどのいわゆる深刻な公害病の発症に繋がった時期がかつて国内にあった。これらの公害病は、

Reprint requests to: Seishiro HIRANO
Nanotoxicology Section, RCER, National Institute for Environmental Studies, 16-2 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki 305-8506, Japan
TEL/FAX: +81(29)850-2512
E-mail: seishiro@nies.go.jp

それぞれ、有機水銀、カドミウム、PCB (PCDF)、亜硫酸ガスや粒子状物質により引き起こされたことはいうまでもない。これらの公害病が、訴訟なども含めて社会的問題として決して消えさったわけではないが、その多くは忘れられようとしているのは間違いのない事実であるし、有害化学物質の毒性学的、あるいは環境・労働保健学的研究を目指している研究者人口も少なくなっていることは否めない。

1980 年台にいわゆるハイテク時代を迎え、超伝導体、半導体、液晶などの素材として使われたガリウムヒ素、希土類元素、溶媒として使われたテトラクロルエチレン等による新たな環境汚染が話題となった。大気汚染では、亜硫酸ガスに代わり二酸化窒素やオゾンの健康影響研究が中心となっていた。また、その頃に、過去に建材として使われたアスベストが、近い将来ビルの解体にともない一般大気環境中に多く飛散するのではないかと警鐘が鳴らされていた (1)。1990 年後半は、環境ホルモン時代と称しても叱責は受けないであろう。「失われし未来」(シーア・コルボン著)に啓発され、「沈黙の春」(レイチェル・カーソン著)をあらためて読み直した方も少なからずいるはずである。1998 年に、当時の環境庁が「環境ホルモン戦略計画 SPEED '98」にて、「内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質」67 物質をリストに挙げたが、環境省はその後上記リストを取り下げることとなった。最近では、環境ホルモンの名前を聞くことも少なくなったし、私の所属する国立環境研究所においても当時鳴り物入りで建設された「環境ホルモン実験棟」の看板はもはや存在しない。有害化学物質の内分泌攪乱作用は、新しい切り口であったし、その作用が疑われる化学物質もこれから出てくる可能性はある。しかし、研究予算や 67 物質のリストの是非に関して、非難を招いたことも否めない。

さて、2000 年代に入り、科学技術分野ではハイテクに代わりナノテクという用語が頻繁に用いられるようになった。それに伴い、数年前よりナノ粒子、ナノ材料の健康影響に関して、色んな立場から論じられるようになってきた。2005 年の 6 月のクボタショックに端を発したアスベストの健康被害に関する報道は、ハイテクからナノテクへシフトする間に、我々が暫し忘れていた公害健康被害問題を再認識させられるに至った。ナノ産業は産業界に巨大な富をもたらすと予測される一方で、安全性管理を怠るとアスベストの二の舞になる危険性もはらんでいる。アスベストもかつては「夢の繊維」と呼ばれる重要な素材であったが、今は「キラダスト」という汚名をもらっている。新規素材としてマーケットを獲得するためには、必ず安全性評価が必要となってくる。また、ナノテクノロジーは、原子力技術や遺伝子改変技術と同じ構造の社会不安を引き起こす可能性がある。原子力にしても遺伝子改変技術にしても、我々はそこから多大な利便さを享受している一方で、安全性に関しては疑念が持たれていることも事実である。安全管理が失われ

ると取り返しのつかない事故にも繋がりがねないことから、技術開発や製品化に関しては社会的にも受容されている必要がある。実際、ナノ粒子やナノマテリアルは、化粧品などの日用品や建材などにも多く使われ始めているし、ナノテクノロジーの発展により、私たちの生活は利便さを増しつつある。

ナノテクノロジーで用いられる物質の多くは必ずしも新しい化合物というわけではない。それでは、現時点でのナノテクノロジーに安全・安心が担保されていないと感じられるのはなぜであろうか。それは、ナノサイズまで物質が小さくなると、視覚などで対象を捕らえにくいため簡単には危険性を察知することができず、原子力や遺伝子改変技術の問題と同じく、知らぬ間に私たちの体や生態系を蝕むのではないかと心理的にも不安になることに一部起因している。そのために、ナノテクノロジーの社会的受容に関して、多くの研究発表会やシンポジウムが企画されているところである。

時を同じくして、大気環境中の粒子状物質の健康影響に関しても、今までの浮遊粒子状物質から、粒径の小さい PM2.5、さらに小さいナノ粒子へと研究の関心がシフトしてきた。浮遊粒子状物質も PM2.5 もともにナノ粒子を含んでいるが、ナノサイズの粒子は肺組織を通過して多臓器に直接作用する可能性があると考えられたことから (2, 3)、ナノテクノロジーにおける懸念と同調するように大気環境中のナノ粒子に対する問題意識が高まってきた。これが、この数年のナノ粒子・ナノ材料に関する大きな流れである。

工業的ナノ粒子とナノ材料

製品としてのナノ粒子、あるいはナノ材料 (ナノ構造を持つ素材等) とは、一般にサイズ (直径) が 1-100 nm の粒子状物質を指す。蛋白や核酸のように、水溶液中では数十ナノメートル程度の生体高分子物質、ウイルスのように数十ナノメートルの生物粒子も存在するので、粒子のサイズだけでいわゆるナノ粒子を規定することはできない。そのため、製品化されたナノ粒子には工業的 (manufactured)、意図的 (intentional) という接頭語がつけられていることが多い。概ね 1 nm より小さい粒子はいわゆる分子サイズとして、また、100 nm より大きい粒子は従来の粒子状物質として扱うことでナノ粒子の特徴付けがなされている。しかし、1-100 nm というサイズは、超微小粒子と生物との特異的な反応性から決められたものではなく、むしろナノテク産業で用いられている素材が、ナノ粒子の範疇に含まれるよう配慮されていることにも留意しておく必要がある。

一方、大気環境領域においては、従来より、直径 100 nm 以下の粒子を超微小粒子 (ultrafine particle) と呼んでいたことから、ナノ粒子といえば直径が数十ナノ (通常 50 nm) 以下の粒子のことを指す (4)。大気環境中ナノ粒子は、アイドリング時や減速時の自動車排気にも多く含ま

表 1 環境ナノ粒子とナノ材料分野におけるナノ粒子

	環境ナノ粒子 (大気環境分野)	工業用ナノ粒子 (材料分野)
サイズ	≤50nm (≤100nm: Ultrafine)	1 ~ 100nm
呼称	Nanoparticle Aitken nuclei	Nanoparticle, Nanoegg, Nanotube, Nanorod, Nanofiber, Nanowire, Nanorope, Nanosheet, Fullerene, Quantum dot (QD)
組成	Carbon soots Hydrocarbons (Alkanes) Heavy metals, sulfur	Carbon (fullerene, nanotubes) TiO ₂ , ZnO CdSe, Metalloids, Transition metals
発生源・用途	自動車排ガス	建材, 各種素材, デオドラントスプレー, 日焼止め

れる未燃焼軽油や潤滑油を主成分とする超微小粒子であるが (5, 6), 交差点付近ではナノ粒子の濃度が高いこと, ナノ粒子の肺胞領域への沈着率が極めて高いこと, ナノ粒子は肺胞上皮や組織透過性が高く様々な健康影響を引き起こす可能性が指摘されたことから注目を浴びることとなった (7)。異なる分野で使われる用語は, 往々にして少し意味が違ふことがあり混乱を招くことも多いことから, 大気環境における環境ナノ粒子と工業用製品としてのナノ粒子との違いを対比させて表 1 に示した。必ずしも工業用とは言えないが, 意図的に作られ, かつ生体や細胞に用いることを前提としているナノ粒子として, ナノリポソームや量子ドットと呼ばれる医薬分野で用いられているものもある。それ故に, ナノ粒子のベネフィットとリスクのバランスが論じられてきている (8)。

環境ナノ粒子に関するこれまでの経緯と規制

上述したように, ナノ粒子は環境ナノ粒子と工業的ナノ粒子に分けて考える必要がある。環境ナノ粒子のほとんどは自動車排ガス由来と考えられる。我が国の大気環境における粒子状物質の基準は, 現在のところ 10 μ m より大きい粒子を 100%除去した後の, いわゆる浮遊粒子状物質 (Suspended Particulate Matters, SPM) についてのみ設定されている。米国では, カットオフ特性を 50%として PM10 (粒径が 10 μ m より小さく, 下部気道に沈着しやすい) と PM2.5 (粒径が 2.5 μ m より小さく, 肺胞領域に沈着しやすい) が環境基準として採用されている。いずれも粒径の下限は決められていないので, 50nm 以下の環境ナノ粒子も SPM, PM10, PM2.5 の一部である。一般に, ナノ粒子は重量として粒子全体に占める割合は非常に小さいものの, 個数濃度の割合は非常に大きな数値となる。大気中粒子状物質は重量濃度で規制されているが, 欧州においては自動車の排気に含まれる粒子状物質を粒子数で規制しようとする動きがあった。また, いわゆる八都県市においてディーゼル排気粒子除去装置の装着を義務づけられたこととなったが, 排気ガス中の比較的粒径の大きな黒いすすのほとんどを除去できたとしても, 超微小サイズであるナノ粒子は除去できていないのではないかと指摘がなされ, 個数濃度としては非常に

図 1 自動車排ガス由来の環境ナノ粒子の発生条件。自動車の走行は大きくアイドリング, 加速, 定常走行, 減速に分けられる。ディーゼル排気粒子, あるいは DEP (Diesel Exhaust Particle) と呼ばれているものは, 負荷をかけた加速時などに多く排出されるいわゆる黒いすすのことで, 元素炭素 (Elemental Carbon, EC) に有機炭素 (Organic Carbon, OC) が付着したものである。これとは別に負荷をかけないアイドリング時や減速時に, 未燃焼の燃料, あるいは潤滑油由来の高沸点アルカン成分中心の超微小粒子が発生することが知られている。これらの, 超微小粒子は大気環境領域では環境ナノ粒子と呼ばれているが, 用語としてまだ定着していない。また, DEP を除去するために, ディーゼル排気フィルター (Diesel Particle Filter, DPF) が装着されているが, フィルターの再生時にも環境ナノ粒子が発生することが知られている。最近では, 環境ナノ粒子が発生しにくいような DPF が開発されつつある。

高いウェイトを占めているナノ粒子の研究や対策への取り組みが開始された。大気汚染の生体影響を研究している研究グループの中でも, 米国の疫学グループを中心として, 大気中微小粒子状物質濃度と心血管系疾患に因る死亡率の増加との関係が示されてから (9-11), より微小な粒子への健康影響の方に関心が移行したが, 非常に小さい粒子は呼吸器から肺組織を通過し循環系に直接侵入する可能性や細胞内局在性 (12) も示されたことから, 組織透過性の高い環境ナノ粒子に注目した新たな研究が進められている。

工業用ナノ粒子に関する経緯と規制

一方, 工業用ナノ粒子は製造過程での作業員への曝露が考えられることから, まず, 労働衛生管理を視野に入れ調査研究がされるべきであるが, 化粧品などで銀ナノ粒子や酸化チタンが多く使われて始めていることから, 一般市民への健康影響も視野に入れた研究の必要性も論

じられている。工業用ナノ粒子は製品や日用品として生産あるいは輸入されるので、その健康・生態系への影響、あるいは環境安全性に関しても、経済協力開発機構 (OECD) や国際標準化機構 (ISO) 等の世界的な枠組みの中で、国際標準となりうるテストガイドラインの作成が進められている。ところで、ナノ材料の多くは化学的に新規物質というわけではないということを前述したが、それでは、今なぜ安全性に関する新たなガイドラインが必要とされているのであろうか。国内では、薬物や農薬などの生物活性がきわめて高い化学物質とは別に、化成品やその原料に関しても健康・生態系への影響に配慮した法的規制がある。化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法)、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化管法、化学物質排出移動量届出制度 (Pollutant Release and Transfer Register も含む)、労働安全衛生法が該当するが、これら法律はいずれも化学物質としての規制に関するものではない。例えば、ナノ材料で重要なフラーレンやカーボンナノチューブは、その形状や表面活性が生体影響を左右する重要な因子であっても、既存の法律ではあくまで炭素の影響という評価しかできないのである。

化学的性質より粒子形状や物性に注目した毒性の違いという点に関しては、アスベストが工業的ナノ粒子の影響を考える上での良い例であるかも知れない。同じアスベストであっても、青石綿 (クロシドライト) は白石綿 (クリソタイル) 比べて、ヒトにおいて中皮腫を発症させる強さは500倍ほど高いと報告されている (13)。青石綿は、鉄を含みかつ肺における溶解度がきわめて低いのに対し、白石綿は劈開し、肺における溶解度が比較的高く半減期が短いことが、同じアスベストであっても毒性が大きく異なる原因であると考えられている (14, 15)。アスベストの単繊維径は数十ナノメートル程度であるが、形状の点においては、アスベストはカーボンナノチューブと同様に繊維状ナノ粒子状物質に含めることも可能であり、対照粒子として考えておくべきである。

ナノ粒子の曝露形態

ところで、我々はどのような場でナノ粒子に曝露している、あるいは曝露する可能性があるものであろうか。前述のように、排ガス由来の環境ナノ粒子は移動発生源から呼吸器を介して体内に侵入する。図2にICRPの呼吸器沈着モデルに基づく、粒径別のヒト呼吸器内沈着率を示した。数十ナノメートル程度の粒子の肺胞領域における沈着率が極めて高いことが分かる。一方、工業用ナノ粒子に関しては様々な曝露形態が考えられる。一般住民における工業用ナノ粒子の曝露で、最も関心が高いのは、銀ナノ粒子とナノ酸化チタン粒子であろう。これらのナノ粒子は、デオドラントスプレーや日焼け止めとしても使われているので、吸入曝露のみならず経皮曝露も問題

図2 ヒト呼吸器内における粒子の沈着率。粒子の呼吸器内沈着は、国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiological Protection, ICRP) の報告にある呼吸気道モデルをもとに計算されている。ICRP のモデルに基づき、鼻腔・咽頭・喉頭領域 (Nasal, Pharyngeal, and Laryngeal Region)、気管・気管支領域 (Tracheo-Bronchial Region)、肺胞領域 (Alveolar Region) への沈着率を密度を1と仮定した理想球形粒子の粒径との関係として示した。ナノ粒子の粒径範囲である、数十ナノメートル近辺の粒子の肺胞領域沈着率が極めて高いこと、粒径がさらに小さくなると、粒子の運動はガス状物質と同様に拡散律速となるため、上部気道へ沈着しやすくなる。

となる。酸化チタンは以前より多用されている物質であるが、ナノ酸化チタンは透明感があり皮膚に付けても白くならないため市場に広く出回っている。また、銀に殺菌効果があることはよく知られていたことではあるが、デオドラントスプレー、濡れティッシュをはじめとして洗濯機にも銀を出すものが販売されている。フラーレンやカーボンナノチューブなどの炭素系ナノ粒子も、吸入と経皮曝露する可能性が考えられるが、今のところ作業現場以外におけるこれら炭素系ナノ粒子の曝露形態に関してははっきりしていない。また、ナノ銀に関しては皮膚への影響が実際見られたとの報道はなされているが、どの程度の被害がでているのか未だ不明である。

ところで、曝露形態によらず、ナノ粒子の曝露量や生体への負荷量をどのように表すかについては色々論議があるところである。ヒトへの曝露を評価する際、ほとんどの有害物質は、その重量濃度、あるいはモル濃度で表わされる。さらに、吸収しうる有害物質の媒体全容積を濃度に乗じることにより、ある期間に曝露した有害物質の重量あるいはモル数を計算しうる。しかし、同じ物質であっても粒径が小さくなるに伴い、より強い生体影響が現れることが相次いで報告されてからは (16, 17)、ナノ粒子のように超微小粒子の生体影響は、重量濃度でなく表面積濃度で示した方が適切であると言われている。しかし、それに異議を唱えている報告もある (18, 19)。粒径が小さくなれば表面積が増すが、粒子の毒性が表面の活性にあるとすれば、表面積と毒性との間には相関関係が見られても不思議はない (20)。あるいは、難溶性物質であっても微粒子化すれば、生体内において比較的早く

溶解するため強い生体影響が現れる可能性も考えられる。このようなことから、生体影響を考える際のナノ粒子の濃度は、重量濃度でなく表面積濃度で表すべきであると主張する研究者も多い (21)。しかし、表面積が大きくなると、当然ながら粒子に吸着しうる不純物濃度も多くなり、不純物の影響がナノ粒子本来の影響に付加される可能性があるということにも留意しておく必要がある。

前述したアスベストには環境基準が設定されていないが、大気汚染防止法には、アスベスト作業場の敷地境界値を 1 リットル当たり 10 ファイバー以下にすることが謳われている。重量濃度でなく、個数濃度で基準が決められている珍しい例ではあるが、米国 EPA の Integrated Risk Information System (IRIS) で示されているアスベストの発癌ユニットリスク (中皮腫+肺癌) も 2.3×10^{-4} (fibers/litre) であり、やはり個数 (繊維数) 濃度で示されている。これは、アスベストの曝露度濃度は個数 (本数) 濃度で表すのが適切であると考えられているからである。個数、表面積や重量の他に、形状やラジカル発生に係わる表面活性点なども、ナノ粒子生体影響の従属変数となっているのは明かであるが、影響評価を行う上で、どのような用量計量値 (dose metrics) を用いるべきかに関しては、未だ議論の途上にある。

ナノ粒子生体影響への取組み方

ところで、ナノ粒子のように小さい粒子の健康影響研究に関して、我々はどうのように取り組むべきなのであろうか。もう一度、アスベストの健康影響を参照しながら考えて見たい。健康影響が問題となっているアスベストは、吸入可能程度に長く、かつ細い繊維である。国内におけるアスベストのサイズに関する定義は、繊維長が $8\mu\text{m}$ 以上、繊維径が $3\mu\text{m}$ 以下であり、かつアスペクト比 (繊維長/繊維径) が 3 以上の粒子となっている。また、繊維長が $8\mu\text{m}$ より長く繊維径が $0.25\mu\text{m}$ 以下である場合、アスベストの毒性が高くなると論じた Stanton 仮説も、アスベスト研究者の中では良く知られている (22)。一般に $100\mu\text{m}$ より長い繊維は肺胞域まで侵入し沈着することはなく、また $2\mu\text{m}$ より短い繊維は、繊維状粒子のフラグメントであり毒性は低いと考えられている。それは、アスベストの本来の毒性は組織を通過しやすい (繊維径が小さいことと関連する) ことと、組織等における半減期が長い、即ち生物学的難分解性 (繊維径が長いことと関連する) ことに起因すると考えられるからである。繊維状粒子のサイズに関して、線を引いただけの簡単な決めごとのようにも見えるが、アスベスト繊維の毒性の本態を見失わずにサイズが定義されていると感じる。

ところで、「ナノ粒子のように小さい粒子は体に悪い」的な記述が、国内外の専門雑誌において多く見受けられる。また、曝露に用いた粒子の特性や凝集度が記述され

ていないケースも多々見受けられる。気管内投与した場合や、培養細胞を用いた実験では、分散性や外部から吸着した不純物など、実験上のアーティファクトを影響の一部としてとらえている危険性がある。粒子状物質の生体影響に関する研究は、他の多くの有害物質とは異なり、界面という不均一系を扱うこととなるため、曝露条件を一定条件下にそろえるのは非常に難しい。しかし、ナノ粒子の影響研究で基本的には忘れてはいけないのは、ナノ粒子は細胞膜や組織透過性が高く、それゆえにこれまでの粒子状物質とは異なる生体作用があるのではないかと疑われている点である。ナノ材料には、炭素系、有害金属系、あるいはシリカ・チタン系など、これまでに衛生学分野、あるいは毒性学分野で研究をしてきている研究者サイドからみると、全く性質の異なる物質が一括して含まれている。また、ナノ材料における最も重量な素材であるカーボンナノチューブは、繊維状粒子状物質であり、粒子状物質の中でも特殊な形状をしている。工業用ナノ粒子に関しては、ナノ粒子をいくつかのサブグループに細分類化して、その特徴を明らかにした上で、生体・健康影響研究を進めるべきであると考えられる。

おわりに

環境ナノ粒子に関しては、交差点近傍においてかなり高い個数濃度で発生していることが報告されており、微小粒子状物質 (PM_{2.5}) の生体影響の一環として研究が進められていくべきであると考えられる。また、その中で、環境ナノ粒子の組織透過性と多臓器への影響についても論議されていくことであろう。一方、工業用ナノ粒子には、化学物質としての性質が全く異なるものが混在しており、その形状も様々である。また、ナノファイバー、ナノシートなども含めナノ材料と呼ばれていることもあり、今のところナノ粒子とナノ材料の用語の使い方も曖昧である。さらに、製造メーカーによって同じナノ材料でも、サイズや純度が一樣でないため、工業用ナノ粒子の健康影響研究に関しては標準試料の作製が望まれているところである。

これは筆者が最近感じていることであるが、工業用ナノ粒子、ナノ材料の安全性に関する研究は、環境ホルモン研究と同じ運命を辿りかねない危険性がある。物質は原子や分子でできているので、純粋なバルク物質でない限り、ほとんどの物質はナノ構造を持っているといっても過言ではない。研究に用いた素材の物性が吟味されことなく、接頭語のようにナノを付けて試験材料としたり、単にナノテク産業として使われているという理由で素材やその関連物質を用いて実験をしている報告も少なくない。工業用ナノ粒子の安全性評価に関しては、産業界からもかなり要望が強いところではあるが、ナノ粒子と生体との接点においてどのような特異的な反応が見られるのかを見据えて研究を進める必要がある。

文 献

- (1) 広瀬弘忠. 静かな時限爆弾—アスベスト災害—, 東京: 新曜社, 1985.
- (2) Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schulz H, et al. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health A*. 2002;65:1513–1530.
- (3) Oberdorster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A, et al. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2002;65:1531–1543.
- (4) Hirano S, Nitta H, Moriguchi Y, Kobayashi S, Kondo Y, Tanabe K, et al. Nanoparticles in emissions and atmospheric environment: Now and future. *Journal of Nanoparticle Research*. 2003;5:311–321.
- (5) Zhang Q, Alfara MR, Worsnop DR, Allan JD, Coe H, Canagaratna MR, et al. Deconvolution and quantification of hydrocarbon-like and oxygenated organic aerosols based on aerosol mass spectrometry. *Environ Sci Technol*. 2005;39:4938–4952.
- (6) 久保修一. 乗用車における揮発性ナノ粒子の組成・生成解析. *エンジンテクノロジー* 2005;7:49–54.
- (7) Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect*. 2005;113:823–839.
- (8) Gwinn MR, Vallyathan V. Nanoparticles: health effects—pros and cons. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1818–1825.
- (9) Dockery DW, Luttmann-Gibson H, Rich DQ, Link MS, Mittleman MA, Gold DR, et al. Association of air pollution with increased incidence of ventricular tachyarrhythmias recorded by implanted cardioverter defibrillators. *Environ Health Perspect*. 2005;113:670–674.
- (10) Pope CA 3rd, Dockery DW, Kanner RE, Villegas GM, Schwartz J. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution: A daily time-series panel study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:365–372.
- (11) Schwartz J, Laden F, Zanobetti A. The concentration-response relation between PM(2.5) and daily deaths. *Environ Health Perspect*. 2002;110:1025–1029.
- (12) Nel A. Atmosphere. Air pollution-related illness: effects of particles. *Science*. 2005;308:804–806.
- (13) Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer*. 2005;92:587–593.
- (14) Ghio AJ, Churg A, Roggli VL. Ferruginous bodies: implications in the mechanism of fiber and particle toxicity. *Toxicol Pathol*. 2004;32:643–649.
- (15) Suzuki Y, Yuen SR, Ashley R. Short, thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence. *Int J Hyg Environ Health*. 2005;208:201–210.
- (16) Oberdorster G, Ferin J, Gelein R, Soderholm SC, Finkelstein J. Role of the alveolar macrophage in lung injury: studies with ultrafine particles. *Environ Health Perspect*. 1992;97:193–199.
- (17) Oberdorster G, Ferin J, Lehnert BE. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect*. 1994;102 Suppl 5:173–179.
- (18) Warheit DB, Webb TR, Colvin VL, Reed KL, Sayes CM. Pulmonary bioassay studies with nanoscale and fine-quartz particles in rats: toxicity is not dependent upon particle size but on surface characteristics. *Toxicol Sci*. 2007;95:270–280.
- (19) Warheit DB, Webb TR, Sayes CM, Colvin VL, Reed KL. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area. *Toxicol Sci*. 2006;91:227–236.
- (20) Nel A, Xia T, Madler L, Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*. 2006;311:622–627.
- (21) Wittmaack K. In search of the most relevant parameter for quantifying lung inflammatory response to nanoparticle exposure: particle number, surface area, or what? *Environ Health Perspect*. 2007;115:187–194.
- (22) Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, et al. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst*. 1981;67:965–975.