

24 時間後に BAL 中の肺胞マクロファージ中の TiO<sub>2</sub> の分布を透過型電子顕微鏡で観察し、24 時間以内に取り込まれた酸化チタンは 0.06-0.12%であった。マイクロサイズの粒径の分子では 80%以上であるとし、肺の表面マクロファージは ultrafine 酸化チタンを有効に貪食できず、非特異的に散発的に取り込むのみで、排泄機構が機能していないと考察している (Geiser, Casaulta et al. 2008)。

遺伝毒性に関して、Driscoll らは、Fisher 344 ラットに低溶解性分子、*a*-quartz、carbon black、酸化チタン (0.18 μm[anatase 型]) をそれぞれ生理食塩水に懸濁後、0 または 100 mg/kg を気管内投与し、15 ヶ月後の肺の好中球浸潤と BAL 中の肺胞 type2 細胞での *Hprt* 遺伝子の突然変異頻度の増加を示した。投与した BAL と肺胞上皮細胞 RLE-6TN の共培養の系でも *Hprt* 遺伝子の突然変異頻度が増加し、カタラーゼ添付で抑制されたことから、酸化体の関与が示唆された (Driscoll, Deyo et al. 1997)。その他、*in vitro* の遺伝毒性試験が多数行われ、染色体や DNA への障害などが報告されている (Rahman, Lohani et al. 2002)。また、この作用に UV 照射が必要だという報告もあり、結晶構造の関与も示唆されている (Dunford, Salinaro et al. 1997; Nakagawa, Wakuri et al. 1997)。

WHO 国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) は、酸化チタンについて、疫学データからは発がん性の根拠は不十分だが、吸入及び気管支内投与の動物実験の結果から動物で発がん性の根拠に十分であるとして、酸化チタンの IARC 分類を従来の Group 3 (発がん性物質と判断不可能な物質) から、2006 年に Group 2B (発がん性を有する可能性のある物質) に変更した (Baan, Straif et al. 2006)。その根拠として、次の実験を挙げている (Baan 2007)。

- ・ Heinrich の 2 年間暴露慢性毒性試験 (前出) (Heinrich, Fuhs et al. 1995)
- ・ 過去の Lee らの試験 (Lee, Trochimowicz et al. 1985; Lee, Trochimowicz et al. 1985; Lee, Henry et al. 1986) 『雌雄 CD ラットに pigment grade TiO<sub>2</sub> (粒径不明 [rutile 型]) を 10, 50, 250 mg/m<sup>3</sup> のエアロゾルを 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 全身吸入暴露実験』

を Warheit らが扁平上皮癌について再評価を行った (Warheit and Frame 2006)。最高用量で、気管支肺胞腺腫 (12/77 雄、13/74 雌)、扁平上皮癌 (1/77 雄、13/74 雌) となった。

- ・ 雌 Wistar ラットに P25 TiO<sub>2</sub> (25 nm) もしくは TiO<sub>2</sub> (200 nm) を 3 または 6 mg/animal の用量で 7 日間連続気管内投与した結果、腺腫、上皮腫、腺癌、扁平上皮癌の増加に統計的優位差があり (Pott and M. 2005)。

また、リスクアセスメントの面では、米国の国立労働安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety) は 2005 年 11 月に「酸化チタンの健康ハザード評価と作業環境暴露に関する勧告」で NIOSH-REL (国立職業安全衛生研究所の推奨暴露限度) の許容値として、微粒子に対して 1.5 mg/m<sup>3</sup> を、超微粒子 (100 nm 以下) に対して 0.1 mg/m<sup>3</sup> を提案した (NIOSH 2005)。これは過去の TiO<sub>2</sub> 暴露試験のデータを用い、暴露量として粒子の表面積を用いると、用量—作用曲線が得られたとする見解に基づいている (Kuempel, Tran et al. 2006)。酸化チタンの毒性を、表面積で説明できるかは意見がわかれている。これは、酸化チタンの毒性は、粒径、組成、表面の性状、結晶構造、実際の分散状態など様々な要因があるためで、毒性の評価や実験を行う場合も、これらを十分に考慮する必要がある。また、労働環境気中の粒径、粒子の形状やその存在比率などについてより詳細な調査が必要である。

## E. 結論

酸化チタンの職業暴露及び吸入毒性に関する公開情報を収集し、整理した。職業暴露に関しては、過去に大規模な疫学調査が実施されているが、粒径や詳しい性状に関する情報は得られなかった。毒性影響に関しては、気管内投与、エアロゾルへの全身暴露による *in vivo* の試験結果が蓄積

されてきている。しかし、酸化チタンの毒性は、粒径、表面の性質の違い、結晶構造、実際の分散状態など様々な要因の影響を受けるため、毒性の評価や実験を行う場合は、これらを十分に考慮する必要がある。

### 参考論文

- Baan, R., K. Straif, et al. (2006). "Carcinogenicity of carbon black, titanium dioxide, and talc." Lancet Oncol **7**(4): 295-6.
- Baan, R. A. (2007). "Carcinogenic hazards from inhaled carbon black, titanium dioxide, and talc not containing asbestos or asbestiform fibers: recent evaluations by an IARC Monographs Working Group." Inhal Toxicol **19 Suppl 1**: 213-28.
- Bermudez, E., J. B. Mangum, et al. (2002). "Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles." Toxicol Sci **70**(1): 86-97.
- Bermudez, E., J. B. Mangum, et al. (2004). "Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles." Toxicol Sci **77**(2): 347-57.
- Boffetta, P., A. Soutar, et al. (2004). "Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe." Cancer Causes Control **15**(7): 697-706.
- Chen, H. W., S. F. Su, et al. (2006). "Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice." FASEB J **20**(13): 2393-5.
- Driscoll, K. E., L. C. Deyo, et al. (1997). "Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells." Carcinogenesis **18**(2): 423-30.
- Dunford, R., A. Salinaro, et al. (1997). "Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients." FEBS Lett **418**(1-2): 87-90.
- Ferin, J., G. Oberdorster, et al. (1992). "Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats." Am J Respir Cell Mol Biol **6**(5): 535-42.
- Fryzek, J. P., B. Chadda, et al. (2003). "A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States." J Occup Environ Med **45**(4): 400-9.
- Geiser, M., M. Casaulta, et al. (2008). "The role of macrophages in the clearance of inhaled ultrafine titanium dioxide particles." Am J Respir Cell Mol Biol **38**(3): 371-6.
- Grassian, V. H., A. Adamcakova-Dodd, et al. (2007). "Inflammatory response of mice to manufactured titanium dioxide nanoparticles: Comparison of size effects through different exposure routes." Nanotoxicology **1**(3): 211-226.
- Grassian, V. H., T. O'Shaughnessy P, et al. (2007). "Inhalation exposure study of titanium dioxide nanoparticles with a primary particle size of 2 to 5 nm." Environ Health Perspect **115**(3): 397-402.
- Heinrich, U., R. Fuhs, et al. (1995). "Chronic Inhalation Exposure of Wistar Rats and two Different Strains of Mice to Diesel Engine Exhaust, Carbon Black, and Titanium Dioxide." Inhalation Toxicology **7**(4).
- Inoue, K., H. Takano, et al. (2008). "Size effects of nanomaterials on lung inflammation and coagulatory disturbance." Int J Immunopathol Pharmacol **21**(1): 197-206.
- Johnston, H. J., G. R. Hutchison, et al. (2009). "Identification of the mechanisms that drive the toxicity of TiO<sub>2</sub> particulates: the contribution of physicochemical characteristics." Part Fibre Toxicol **6**: 33.
- Kuempel, E. D., C. L. Tran, et al. (2006). "Lung dosimetry and risk assessment of nanoparticles: evaluating and extending current models in rats and humans." Inhal Toxicol **18**(10): 717-24.
- Lee, K. P., N. W. Henry, 3rd, et al. (1986). "Pulmonary response to impaired lung clearance in rats following excessive TiO<sub>2</sub> dust deposition." Environ Res **41**(1): 144-67.
- Lee, K. P., H. J. Trochimowicz, et al. (1985). "Pulmonary

- response of rats exposed to titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) by inhalation for two years." Toxicol Appl Pharmacol **79**(2): 179-92.
- Lee, K. P., H. J. Trochimowicz, et al. (1985). "Transmigration of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) particles in rats after inhalation exposure." Exp Mol Pathol **42**(3): 331-43.
- Nakagawa, Y., S. Wakuri, et al. (1997). "The photogenotoxicity of titanium dioxide particles." Mutat Res **394**(1-3): 125-32.
- NIOSH (2005). "Evaluation of Health Hazard and Recommendations for Occupational Exposure to Titanium Dioxide (Draft)." NIOSH Current Intelligence Bulletin.
- Pott, F. and R. M. (2005). "Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats." Eur. J. Oncol **10**: 249-281.
- Rahman, Q., M. Lohani, et al. (2002). "Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts." Environ Health Perspect **110**(8): 797-800.
- Renwick, L. C., D. Brown, et al. (2004). "Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types." Occup Environ Med **61**(5): 442-7.
- Sager, T. M., C. Kommineni, et al. (2008). "Pulmonary response to intratracheal instillation of ultrafine versus fine titanium dioxide: role of particle surface area." Part Fibre Toxicol **5**: 17.
- Wang, J., C. Chen, et al. (2008). "Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO<sub>2</sub> nanoparticles in the anatase and rutile crystal phases." Toxicol Lett **183**(1-3): 72-80.
- Warheit, D. B. and S. R. Frame (2006). "Characterization and reclassification of titanium dioxide-related pulmonary lesions." J Occup Environ Med **48**(12): 1308-13.
- Warheit, D. B., T. R. Webb, et al. (2007). "Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO<sub>2</sub> particles: differential responses related to surface properties." Toxicology **230**(1): 90-104.
- Warheit, D. B., T. R. Webb, et al. (2006). "Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO<sub>2</sub> rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area." Toxicol Sci **91**(1): 227-36.
- F. 健康危惧情報**  
なし
- G. 研究発表**
1. 論文発表
  - 1) 書籍 なし
  - 2) 雑誌 なし
  2. 学会発表 なし
- H. 知的財産所有権の出願・登録状況**
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし



