

- Imazawa T., Aoshima H., Shishido K., Kawai Y., Mayumi T., Tsunoda S., Itoh N., Yoshikawa T., Yanagihara I., Saito S., Tsutsumi Y. : Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice., *Nature Nanotechnology* (Nat. Nanotechnol.), 6(5):321-328, 2011.
4. Nabeshi H., Yoshikawa T., Arimori A., Yoshida T., Tochigi S., Kondoh S., Hirai T., Akase T., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Itoh N., Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : Effect of surface properties of silica nanoparticles on their cytotoxicity and cellular distribution in murine macrophages., *Nanoscale Res. Lett.*, 6(1): 93-98, 2011.
 5. Nabeshi H., Yoshikawa T., Matsuyama K., Nakazato Y., Tochigi S., Kondoh S., Hirai T., Akase T., Yamashita T., Yamashita K., Yoshida T., Nagano K., Abe Y., Yoshioka Y., Kamada H., Imazawa T., Itoh N., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Amorphous nanosilica induce endocytosis-dependent ROS generation and DNA damage in human keratinocytes., *Part. Fibre. Toxicol.*, 8(1): 1-10, 2011.
 6. Li X., Kondoh M., Watari A., Hasezaki T., Isoda K., Tsutsumi Y., Yagi K. : Effect of 70-nm silica particles on the toxicity of acetaminophen, tetracycline, trazodone, and 5-aminosalicylic acid in mice., *Pharmazie.*, 66(4):282-286, 2011.
 7. Isoda K., Hasezaki T., Kondoh M., Tsutsumi Y., Yagi K. : Effect of surface charge on nano-sized silica particles-induced liver injury., *Pharmazie.*, 66(4):278-281, 2011.
 8. Yoshida T., Yoshioka Y., Fujimura M., Yamashita K., Higashisaka K., Morishita Y., Kayamuro H., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Itoh N., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Promotion of allergic immune responses by intranasally-administrated nanosilica particles in mice., *Nanoscale Res. Lett.*, 6(1):195-200, 2011.
 9. Hirai T., Yoshikawa T., Nabeshi H., Yoshida T., Tochigi S., Uji M., Ichihashi K., Akase T., Yamashita T., Yamashita K., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Yoshioka Y., Itoh N., Tsutsumi Y. : Size-dependent immune-modulating effect of amorphous nanosilica particles., *Pharmazie.*, 66: 727-728, 2011.
 10. Nabeshi H., Yoshikawa T., Akase T., Yoshida T., Tochigi S., Hirai T., Uji M., Ichihashi K., Yamashita T., Higashisaka K., Morishita Y., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Itoh N., Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : Effect of amorphous silica nanoparticles on in vitro RANKL-induced osteoclast differentiation in murine macrophages., *Nanoscale Res. Lett.*,6(1):464-468, 2011.
 11. Morishita Y., Yamashita K., Yoshikawa T., Terada Y., Nabeshi H., Yoshioka Y., Itoh N., Tsutsumi Y. : Detection of titanium dioxide particles on frozen tissue sections using synchrotron radiation X-ray fluorescence analysis., *Pharmazie.*, 65: 808-809, 2011.
 12. Hasezaki T., Isoda K., Kondoh M., Tsutsumi Y., Yagi K. : Hepatotoxicity of silica nanoparticles with a diameter of 100 nm., *Pharmazie.*, 66(9): 689-703, 2011.
 13. Nabeshi H., Yoshikawa T., Matsuyama K., Nakazato Y., Arimori A., Isobe M., Tochigi

- S., Kondoh S., Hirai T., Akase T., Yamashita T., Yamashita K., Yoshida T., Nagano K., Abe Y., Yoshioka Y., Kamada H., Imazawa T., Kondoh M., Yagi K., Mayumi T., Itoh N., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Well-dispersed amorphous nanosilicas induce fatal toxicity and consumptive coagulopathy after systemic exposure., *Nanotechnol.*, 23: 1-8, 2012.
14. Hirai T., Yoshikawa T., Nabeshi H., Yoshida T., Tochigi S., Ichihashi K., Uji M., Akase T., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Itoh N., Tsunoda S., Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : Amorphous silica nanoparticles size-dependently aggravate atopic dermatitis-like skin lesions following an intradermal injection., *Part. Fibre. Toxicol.*, 9(1): 3, 2012.
 15. Morishige T., Yoshioka Y., Inakura H., Tanabe A., Narimatsu S., Yao X., Monobe Y., Imazawa T., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Mukai Y., Okada N., Nakagawa S. : Suppression of nanosilica particle-induced inflammation by surface modification of the particles., *Arch. Toxicol.*, 2012 Mar 15. [Epub ahead of print]
 3. 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 吉川友章, 堤 康央 : 食品分野におけるナノテクノロジーの安全性., *食品衛生研究*, 61:27-34, 2011.
 4. 東阪和馬, 堤 康央: ナノ安全科学研究の最前線., 月刊『化学』(株式会社化学同人), 66(8): 72-73, 2011.
 5. 森下裕貴, 鍋師裕美, 吉川友章, 吉岡靖雄, 堤 康央 : 化粧品分野におけるナノマテリアルの安全性に関する国内外の報告., *コスメティックステージ*, 5(8) : 45-49, 2011.
 6. Tsutsumi Y., Yoshioka Y. : Quantifying the biodistribution of nanoparticles., *Nat. Nanotechnol.*, 6(12): 755, 2011.
 7. Yoshida T., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Relation analysis between intracellular distribution of nanomaterials, ROS generation and DNA damage., *Yakugaku Zasshi*, 132(3) : 295-300, 2011.
 8. Yamashita T., Yamashita K., Nabeshi H., Yoshikawa T., Yoshioka Y., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Carbon nanomaterials: efficacy and safety for nanomedicine., *Materials.*, 5(2) : 350-363, 2012.
 9. 平井敏郎, 吉岡靖雄, 堤 康央 : ナノカーボン DDS の可能性と安全性., 『ドラッグデリバリーシステムの新展開Ⅱ -核酸医薬・抗体医薬・ワクチン医療を支える DDS 技術-』, シーエムシー出版, 242-247, 2011.

【総説・その他】

1. Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : Recent topics of NanoTox studies for their safety -Foreword-, *Yakugaku Zasshi*, 131(2):193-194, 2011.
2. Nabeshi H., Yoshikawa T., Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : Safety evaluation study of nanomaterials aimed at the promotion of the social reception., *Gene. Environ. (Genes and Environment)*, 33(1): 21-26, 2011.

② 学会発表

【シンポジウム等 : 合計 7 件】

1. 堤 康央 : ナノテクの光と影 ～ナノ化粧品・ナノ食品は安全?～., 平成 23 年度大阪大学いちよう祭公開講義, 吹田 (大阪), 2011 年 5 月.
2. 堤 康央 : ナノ材料とリスクコミュニケーション., 集中講座「ナノテクノロジー社会受容特論 A」., 中之島 (大阪), 2011 年 6 月.
3. 堤 康央 : ナノテクノロジーの社会受容., 集中講座「ナノテクノロジー社会受容特論 A」

(パネルディスカッション)., 中之島(大阪), 2011年7月.

4. 堤 康央: 薬学への招待: 安全で安心な健康環境を目指して., 三丘セミナー., 堺(大阪), 2011年7月.
5. 堤 康央: トシキコプロテオミクスによるタバコ煙中成分曝露に起因したバイオマーカーの同定とバリデーション解析., 喫煙科学研究財団研究発表会., 新宿(東京), 2011年7月.
6. 堤 康央: ナノマテリアルの経皮・吸入曝露実態の解析基盤および経皮・吸入毒性評価基盤の確立とヒト健康影響情報の集積に関する研究., 厚労省ナノマテリアル研究に関する研究者間意見交換会., 東京, 2011年9月.
7. 堤 康央: Overview ~ナノマテリアルの開発・安全性評価の最前線~, 日本薬学会第132年会., 札幌(北海道), 2012年3月.
(シンポジウム: ナノマテリアルの開発・安全性評価の最前線~産官学の取組み~)

【国内学会発表: 合計 55 件】

1. 潘 慧燕, 吉岡靖雄, 山下浩平, 東阪和馬, 青島央江, 北口順治, 鍋師裕美, 吉川友章, 伊藤徳夫, 堤 康央: 有効かつ安全な経口ナノ医薬の開発に向けた C₆₀ フラーレンの安全性評価., 第 27 回日本 DDS 学会学術集会., 東京(東京), 2011年6月.
2. 吉川友章, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 今澤孝喜, 角田慎一, 伊藤徳夫, 堤 康央: ナノ化粧品の安全性確保および安全なナノ化粧品の開発に向けて: 非晶質ナノシリカの生体内・細胞内局在解析と安全性情報の収集., 第 36 回日本化粧品学会., 東京(東京), 2011年6月.
3. 吉川友章, 鍋師裕美, 吉田徳幸, 栃木彩恵子, 平井敏郎, 市橋宏一, 赤瀬貴憲, 宇治美由紀, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: 非晶質ナノシリカの血液凝固促進機構に関する基礎情報の集積., 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会., 横浜(神奈川), 2011年7月.
4. 吉田徳幸, 吉川友章, 栃木彩恵子, 平井敏郎, 宇治美由紀, 市橋宏一, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: 経鼻経路に着目した安全なナノマテリアル開発を目指した基礎的解析., 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会., 横浜(神奈川), 2011年7月.
5. 宇治美由紀, 吉川友章, 吉田徳幸, 栃木彩恵子, 平井敏郎, 市橋宏一, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: 非晶質ナノシリカの消化管吸収性と生体影響に関する基礎的解析., 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会., 横浜(神奈川), 2011年7月.
6. 平井敏郎, 吉川友章, 吉田徳幸, 宇治美由紀, 市橋宏一, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: 非晶質ナノシリカがアトピー性皮膚炎の発症・悪化に与える影響., 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会., 横浜(神奈川), 2011年7月.
7. 山下浩平, 吉岡靖雄, 東阪和馬, 味村和哉, 藤村真穂, 森下裕貴, 潘 慧燕, 小椋健正, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 伊藤徳夫, 柳原 格, 齋藤 滋, 吉川友章, 堤 康央: 安全なナノマテリアルの開発に向けて—非晶質ナノシリカの生殖発生への影響評価と安全性情報の集積—., 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会., 横浜(神奈川), 2011年7月.
8. 東阪和馬, 吉岡靖雄, 山下浩平, 藤村真穂, 森下裕貴, 潘 慧燕, 小椋健正, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 伊藤徳夫, 吉川友章, 堤 康央: 安全なナノマテリアル

- の開発およびその支援に向けて一トキシコプロテオミクスによる安全性評価マーカーの探索一., 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会., 横浜(神奈川), 2011 年 7 月.
9. 森下裕貴, 吉岡靖雄, 高雄啓三, 山下浩平, 東阪和馬, 藤村真穂, 潘 慧燕, 小椋健正, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 伊藤徳夫, 吉川友章, 宮川 剛, 堤 康央: 非晶質ナノシリカの胎仔期曝露による次世代影響の基礎的検討., 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会., 横浜(神奈川), 2011 年 7 月.
 10. 吉岡靖雄, 藤村真穂, 山下浩平, 東阪和馬, 森下裕貴, 潘 慧燕, 小椋健正, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 馬場貴志, 山口進康, 伊藤徳夫, 吉川友章, 那須正夫, 堤 康央: ヒト健康へのリスク解析に資する黄砂の免疫毒性に関する基礎的評価., 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会, 横浜(神奈川), 2011 年 7 月.
 11. 小野寺章, 諸澤 瑛, 久野秀太, 田中敦士, 吉岡靖雄, 吉川友章, 堤 康央, 河合裕一: 非晶質ナノシリカによる細胞内カルシウムイオンの動態変化., 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会., 横浜(神奈川), 2011 年 7 月.
 12. 味村和哉, 野崎昌俊, 柳原 格 (研究協力者: 吉岡靖雄, 吉川友章, 堤 康央): ナノシリカの妊娠マウス投与が胎盤に与える影響., 第 47 回日本周産期・新生児医学会学術集会., 札幌(北海道), 2011 年 7 月.
 13. 吉岡靖雄, 山下浩平, 東阪和馬, 森下裕貴, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 柳原 格, 齋藤 滋, 伊藤徳夫, 吉川友章, 堤 康央: 安全なナノマテリアルの創製に向けた次世代影響評価: 妊娠後期曝露の胎仔影響に焦点を絞って., 第 18 回日本免疫毒性学会学術大会., 千葉(千葉), 2011 年 9 月.
 14. 吉岡靖雄, 山下浩平, 東阪和馬, 森下裕貴, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 柳原 格, 齋藤 滋, 伊藤徳夫, 吉川友章, 堤 康央: 食品中ナノマテリアルの安全性評価: 安全なナノマテリアルの創製に向けた次世代影響評価について., 第 102 回日本食品衛生学会学術講演会., 秋田(秋田), 2011 年 9 月.
 15. Hirai T., Yoshikawa T., Nabeshi H., Yoshida T., Uji M., Takahashi H., Misato K., Ichihashi K., Udaka A., Mori T., Akase T., Nagano K., Abe Y., Yoshioka Y., Kamada H., Itoh N., Tsunoda S., Tsutsumi T.: The intradermal injections of amorphous nanosilica particles size-dependently aggravate the atopic dermatitis., 第 40 回日本免疫学会., 千葉(千葉), 2011 年 10 月.
 16. 宇治美由紀, 吉川友章, 吉田徳幸, 栃木彩恵子, 平井敏郎, 市橋宏一, 赤瀬貴憲, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: サブナノ白金の消化管吸収性—snPt の体内吸収性評価一., 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会., 神戸(兵庫), 2011 年 10 月.
 17. 吉田徳幸, 吉川友章, 栃木彩恵子, 平井敏郎, 宇治美由紀, 市橋宏一, 赤瀬貴憲, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: 食餌成分との食べ合わせを考慮した非晶質ナノシリカの安全性評価., 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会., 神戸(兵庫), 2011 年 10 月.
 18. 山下浩平, 吉岡靖雄, 鍋師裕美, 柳原格, 齋藤滋, 伊藤徳夫, 吉川友章, 堤 康央: 安全なナノマテリアルの開発に資する非晶質ナノシリカの生殖発生毒性評価., 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会., 神戸(兵庫), 2011 年 10 月.
 19. 市橋宏一, 吉川友章, 吉田徳幸, 栃木彩恵子, 平井敏郎, 宇治美由紀, 赤瀬貴憲, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: サブナノ素材の生体影響に関する基礎的検討—経鼻

- 曝露時の安全性について一., 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会., 神戸(兵庫), 2011 年 10 月.
20. 小椋健正, 吉岡靖雄, 山下浩平, 潘 慧燕, 平 茉由, 青山道彦, 田代克久, 川端健二, 水口裕之, 鍋師裕美, 伊藤徳夫, 吉川友章, 堤 康央: ES 細胞を用いた非晶質ナノシリカの発生影響に関する基礎的検討., 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会., 神戸(兵庫), 2011 年 10 月.
 21. 森下裕貴, 吉岡靖雄, 高雄啓三, 佐藤宏祐, 野尻奈央, 鍋師裕美, 伊藤徳夫, 吉川友章, 宮川 剛, 堤 康央: 胎仔期の非晶質ナノシリカ曝露が新生仔に及ぼす影響の評価—新生仔の免疫機能、神経機能の基礎的検討—, 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会., 神戸(兵庫), 2011 年 10 月.
 22. 東阪和馬, 吉岡靖雄, 永野貴士, 國枝章義, 鍋師裕美, 伊藤徳夫, 吉川友章, 堤 康央: 安全なナノマテリアルの開発に向けた非晶質ナノシリカの免疫系への影響評価—好中球数の増加と起炎性との関連解析に向けて—, 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会., 神戸(兵庫), 2011 年 10 月.
 23. 平井敏郎, 吉川友章, 吉田徳幸, 栃木彩恵子, 宇治美由紀, 市橋宏一, 赤瀬貴憲, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: 非晶質ナノシリカによるアトピー性皮膚炎の悪化., 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会., 神戸(兵庫), 2011 年 10 月.
 24. 潘 慧燕, 吉岡靖雄, 山下浩平, 小椋健正, 平 茉由, 青山道彦, 青島央江, 鍋師裕美, 伊藤徳夫, 吉川友章, 堤 康央: C60 フラーレンの経口ナノ医薬品としての開発に向けた安全性評価., 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会., 神戸(兵庫), 2011 年 10 月.
 25. 小野寺 章, 屋山勝俊, 田中敦士, 諸澤 瑛, 久野秀太, 岩崎綾香, 田鍋奈美, 根津菜摘, 宝諸あい, 福井健太郎, 岡本 博, 米村重信, 堤 康央, 河合裕一: 生殖細胞および血管内皮細胞への非晶質ナノシリカの影響評価., 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会., 神戸(兵庫), 2011 年 10 月.
 26. Yamashita K., Yoshioka Y., Higashisaka K., Morishita Y., Huiyan P., Ogura T., Taira M., Aoyama M., Nabeshi H., Itoh N., Yanagihara I., Saito S., Yoshikawa T., Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : Safety analysis of silica particle for development of nanomedicine ~Developmental toxicity on placenta~, 第 5 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム., 名古屋(愛知), 2011 年 11 月.
 27. Yoshida T., Yoshikawa T., Tochigi S., Hirai T., Uji M., Ichihashi K., Akase T., Nabeshi H., Itoh N., Yoshioka Y., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Safety evaluation of amorphous silica nanoparticles following intranasal exposure: Potential applications for nanoparticle-based intranasal drug delivery., 第 5 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム., 名古屋(愛知), 2011 年 11 月.
 28. Higashisaka K., Yoshioka Y., Nagano T., Kunieda A., Nabeshi H., Yoshikawa T., Tsutsumi Y.: Development of biomarkers of nanomaterials toward newly strategies ensuring safety and efficacy of nanomedicine., 第 5 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム., 名古屋(愛知), 2011 年 11 月.
 29. Yoshida T., Yoshikawa T., Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : Effect of surface properties of nanosilica on their in vitro safety., 大阪大学大学院 GP 健康環境リスクマネージメント専門 家育成国際シンポジウム, 大阪(大阪), 2012 年 1 月.

30. Higashisaka K., Yoshioka Y., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Development of biomarkers using a proteomics analysis toward ensuring safety of nanomaterials., 大阪大学大学院 GP 健康環境リスクマネジメント専門家育成国際シンポジウム, 大阪(大阪), 2012年1月.
31. 吉田徳幸, 東阪和馬, 平井敏郎, 鍋師裕美, 伊藤徳夫, 吉岡靖雄, 吉川友章, 角田慎一, 堤 康央: 安全なナノ化粧品の開発に向けたナノマテリアルの安全性評価., 日本薬学会第132年会., 札幌(北海道), 2012年3月. (シンポジウム: 化粧品科学・皮膚科学への薬学からの挑戦 ~若手の視点からの提言~)
32. 東阪和馬, 吉岡靖雄, 永野貴士, 國枝章義, 畑 勝友, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉川友章, 堤 康央: ナノマテリアルの安全性確保に向けた非晶質ナノシリカの表面物性と起炎性の連関解明., 日本薬学会第132年会., 札幌(北海道), 2012年3月.
33. 平井敏郎, 吉川友章, 市橋宏一, 高橋秀樹, 吉田徳幸, 宇治美由紀, 三里一貴, 宇高麻子, 森 宣瑛, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 堤 康央: 非晶質ナノシリカの経皮曝露がアトピー性皮膚炎に与える影響., 日本薬学会第132年会., 札幌(北海道), 2012年3月.
34. 森下裕貴, 吉岡靖雄, 佐藤宏祐, 野尻奈央, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉川友章, 堤 康央: サブナノ白金の妊娠期投与による次世代影響に関する基礎的検討., 日本薬学会第132年会., 札幌(北海道), 2012年3月.
35. 宇治美由紀, 吉川友章, 吉田徳幸, 三里一貴, 宇高麻子, 森 宣瑛, 平井敏郎, 市橋宏一, 高橋秀樹, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 堤 康央: 経口投与したサブナノ白金の腎障害誘発性に関する基礎的検討., 日本薬学会第132年会., 札幌(北海道), 2012年3月.
36. 小椋健正, 吉岡靖雄, 山下浩平, 潘 慧燕, 平 茉由, 青山道彦, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 田代克久, 川端健二, 水口裕之, 鍋師裕美, 吉川友章, 堤 康央: 非晶質ナノシリカの表面性状と発生毒性の連関解析に向けた基礎的検討., 日本薬学会第132年会., 札幌(北海道), 2012年3月.
37. 永野貴士, 吉岡靖雄, 東阪和馬, 國枝章義, 畑 勝友, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉川友章, 堤 康央: ナノ安全科学における microRNA の安全性バイオマーカーとしての有用性評価に向けた基礎的検討., 日本薬学会第132年会., 札幌(北海道), 2012年3月.
38. 平 茉由, 吉岡靖雄, 山下浩平, 潘 慧燕, 小椋健正, 青山道彦, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 青島央江, 小久保 研, 大島 巧, 鍋師裕美, 吉川友章, 堤 康央: 抗炎症機能を有する水酸化フラーレンの開発とその薬物治療の最適化への展開., 日本薬学会第132年会., 札幌(北海道), 2012年3月.
39. 高橋秀樹, 吉川友章, 平井敏郎, 市橋宏一, 吉田徳幸, 宇治美由紀, 三里一貴, 宇高麻子, 森 宣瑛, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: 非晶質ナノシリカの経皮曝露がアトピー性皮膚炎に与える影響., 日本薬学会第132年会., 札幌(北海道), 2012年3月.
40. 佐藤宏祐, 吉岡靖雄, 森下裕貴, 野尻奈央, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉川友章, 堤 康央: ナノ安全科学的視点からのサブナノ白金の妊娠期曝露による胎仔影響の基礎的解析., 日本薬学会第132年会., 札幌(北海道), 2012年3月.
41. 三里一貴, 吉川友章, 吉田徳幸, 平井敏郎,

- 宇治美由紀, 市橋宏一, 高橋秀樹, 宇高麻子, 森 宣瑛, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: ナノ・サブナノ素材の口腔毒性に関する基礎情報の収集., 日本薬学会第 132 年会., 札幌 (北海道), 2012 年 3 月.
42. 青山道彦, 吉岡靖雄, 山下浩平, 潘 慧燕, 小椋健正, 平 菜由, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉川友章, 堤 康央: 新規ナノ薬物送達担体の開発を旨とした細胞内ナノ動態に関する基礎的検討., 日本薬学会第 132 年会., 札幌 (北海道), 2012 年 3 月.
43. 市橋宏一, 吉川友章, 平井敏郎, 高橋秀樹, 吉田徳幸, 宇治美由紀, 三里一貴, 宇高麻子, 森 宣瑛, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: サブナノ素材の安全性評価に向けた基礎的検討~サブナノ白金の経鼻曝露における生体影響評価~, 日本薬学会第 132 年会., 札幌 (北海道), 2012 年 3 月.
44. 宇高麻子, 吉川友章, 吉田徳幸, 宇治美由紀, 三里一貴, 森 宣瑛, 平井敏郎, 市橋宏一, 高橋秀樹, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: 非晶質ナノシリカの経鼻免疫毒性に関する基礎情報の収集., 日本薬学会第 132 年会., 札幌 (北海道), 2012 年 3 月.
45. 國枝章義, 吉岡靖雄, 東阪和馬, 永野貴士, 畑 勝友, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉川友章, 堤 康央: ナノマテリアルの慢性影響に対する安全性評価マーカーの探索—非晶質ナノシリカの連日曝露による生体影響評価—, 日本薬学会第 132 年会., 札幌 (北海道), 2012 年 3 月.
46. 野尻奈央, 吉岡靖雄, 森下裕貴, 佐藤宏祐, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉川友章, 堤 康央: ナノ白金の授乳期投与が母体に及ぼす影響評価., 日本薬学会第 132 年会., 札幌 (北海道), 2012 年 3 月.
47. 森 宣瑛, 吉川友章, 吉田徳幸, 平井敏郎, 宇治美由紀, 市橋宏一, 高橋秀樹, 宇高麻子, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: マウスモデルにおけるサブナノ銀粒子の経口ハザード同定., 日本薬学会第 132 年会., 札幌 (北海道), 2012 年 3 月.
48. 吉川友章, 吉田徳幸, 栃木彩恵子, 平井敏郎, 宇治美由紀, 赤瀬貴憲, 市橋宏一, 高橋秀樹, 三里一貴, 宇高麻子, 森 宣瑛, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: 非晶質ナノシリカの安全性担保/向上に向けた基礎情報の収集., 日本薬学会第 132 年会., 札幌 (北海道), 2012 年 3 月.
49. 諸澤 瑛, 小野寺 章, 屋山勝俊, 田中敦士, 久野秀太, 岩崎綾香, 田鍋奈巳, 根津菜摘, 宝諸あい, 岡本 博, 米村重信, 堤 康央, 河合裕一: 非晶質ナノシリカによる細胞内カルシウムイオンの動態変化., 日本薬学会第 132 年会., 札幌 (北海道), 2012 年 3 月.
50. 田中敦士, 小野寺 章, 屋山勝俊, 諸澤 瑛, 久野秀太, 岩崎綾香, 田鍋奈巳, 根津菜摘, 宝諸あい, 岡本 博, 米村重信, 堤 康央, 河合裕一: 非晶質ナノシリカ曝露による摘出ラット胸部大動脈の弛緩作用., 日本薬学会第 132 年会., 札幌 (北海道), 2012 年 3 月.
51. 久野秀太, 小野寺 章, 西海史子, 諸澤 瑛, 田中敦士, 岩崎綾香, 田鍋奈巳, 根津菜摘, 宝諸あい, 米村重信, 柳原 格, 堤 康央, 河合裕一: 非晶質ナノシリカの精子頭部への結合による精子運動性の低下., 日本薬学会第 132 年会., 札幌 (北海道), 2012 年 3 月.
52. 小野寺 章, 岩崎綾香, 宝諸あい, 田鍋奈巳,

根津菜摘, 田中敦士, 久野秀太, 諸澤 瑛, 米村重信, 堤 康央, 河合裕一: 非晶質ナノシリカは胃潰瘍および創傷の治癒を阻害する., 日本薬学会第 132 年会., 札幌(北海道), 2012 年 3 月.

53. 宝諸あい, 小野寺 章, 岩崎綾香, 田中敦士, 田鍋奈巳, 根津菜摘, 久野秀太, 諸澤 瑛, 米村重信, 堤 康央, 河合裕一: 創傷治癒における線維芽細胞への非晶質ナノシリカの影響., 日本薬学会第 132 年会., 札幌(北海道), 2012 年 3 月.

54. 田鍋 奈巳, 小野寺 章, 岩崎 綾香, 根津菜摘, 宝諸 あい, 田中 敦士, 久野 秀太, 諸澤 瑛, 米村 重信, 堤 康央, 河合 裕一: ナノマテリアル暴露による細胞内活性酸素種の生成機序に関する検討., 日本薬学会第 132 年会., 札幌(北海道), 2012 年 3 月.

55. 李 相儒, 山岸喜彰, 渡利彰浩, 近藤昌夫, 堤 康央, 八木清仁: 高脂肪食摂取マウスに対するナノシリカの影響., 日本薬学会第 132 年会., 札幌(北海道), 2012 年 3 月.

【国際学会発表: 合計 19 件】

1. Yamashita T., Yamashita K., Yoshioka Y., Yoshida T., Higashisaka K., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Yoshikawa Y., Itoh N., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Evaluation of biological response against various types of carbon nanotubes., SETAC Europe 21st Annual Meeting, Milan (Italy), 15-19 May, 2011.
2. Yamashita K., Yoshioka Y., Higashisaka K., Fujimura M., Morishita Y., Huiyan P., Ogura T., Mimura K., Nozaki M., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Itoh N., Yanagihara I., Saito S., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : The safety assessment of amorphous nanosilica on developmental and reproductive toxicity.,

SETAC Europe 21st Annual Meeting, Milan (Italy), 15-19 May, 2011.

3. Yoshida T., Yoshikawa T., Nabeshi H., Hirai T., Tochigi S., Akase T., Uji M., Ichihashi K., Imazawa T., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Itoh N., Yoshioka Y., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Evaluation of immune modulating effect of orally administrated amorphous silica nanoparticles., SETAC Europe 21st Annual Meeting, Milan (Italy), 15-19 May, 2011.
4. Yoshikawa T., Nabeshi H., Yoshida T., Hirai T., Tochigi S., Akase T., Uji M., Ichihashi K., Imazawa T., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Itoh N., Yoshioka Y., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Amorphous nanosilica induce endocytosis-dependent ROS generation and DNA damage in human keratinocyte., SETAC Europe 21st Annual Meeting, Milan (Italy), 15-19 May, 2011.
5. Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : The importance of systemic nanotoxicological and toxicokinetic analysis for ensuring the safety of nanomaterials., Gordon Research conference, Waterville Valley (USA), 29 May-3 June, 2011.
6. Higashisaka K., Yoshioka Y., Yamashita K., Morishita Y., Nabeshi H., Tsunoda S., Itoh N., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Toxicoproteomic analysis and identification of biomarkers for nano-safety science., The 7th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists, Seoul (Korea), 2 June- 4 June, 2011.
7. Hirai T., Yoshikawa Y., Yoshida Y., Uji M.,

- Nabeshi H., Tsunoda S., Yoshioka Y., Itoh N., Tsutsumi Y. : The safety assessment of amorphous nanosilica following dermal exposure., EuroTox2011 (47th Congress), Paris (France), 28-31 Augst, 2011.
8. Uji M., Yoshikawa Y., Yoshida Y., Hirai T., Nabeshi H., Tsunoda S., Yoshioka Y., Itoh N., Tsutsumi Y. : Effect of surface properties of nanosilica on their in vitro safety., EuroTox2011 (47th Congress), Paris (France), 28-31 Augst, 2011.
 9. Morishita Y., Yoshioka Y., Takao K., Yamashita K., Yoshikawa T., Itoh N., Miyakawa T., Tsutsumi Y. : Postnatal effects of prenatal treatment of amorphous nanosilica., EuroTox2011 (47th Congress), Paris (France), 28-31 Augst, 2011.
 10. Ogura T., Yoshioka Y., Yamashita K., Kawabata K., Mizuguchi H., Yoshikawa T., Itoh N., Tsutsumi Y. : In vitro evaluation of the embryotoxic potency of amorphous nanosilica., EuroTox2011 (47th Congress), Paris (France), 28-31 Augst, 2011.
 11. Higashisaka K., Yoshioka Y., Yamashita K., Morishita Y., Nabeshi H., Tsunoda S., Itoh N., Tsutsumi Y. : Development of biomarkers for ensuring safety of nanomaterials., EuroTox2011 (47th Congress), Paris (France), 28-31 Augst, 2011.
 12. Yoshioka Y., Uji M., Yoshida Y., Hirai T., Nabeshi H., Tsunoda S., Itoh N., Tsutsumi Y. : Systemic distribution of amorphous nanosilica following topical application., EuroTox2011 (47th Congress), Paris (France), 28-31 Augst, 2011.
 13. Yamashita, K., Yoshioka Y., Fujimura M., Higashisaka K., Morishita Y., Pan H., Ogura T., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Baba T., Yamaguchi N., Nasu M., Itoh N., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Fundamental assessment for clarification of Relationship between Asian dust and influenza infection-2; Biodistribution and inflammatory effects of Asian dust for the future risk-analysis., SETAC North America 32nd Annual Meeting, Boston (MA, USA), 12-17 November, 2011.
 14. Yoshida T., Yoshioka Y., Fujimura M., Tochigi S., Hirai T., Uji M., Misato K., Takahashi H., Udaka A., Ichihashi K., Mori T., Akase T., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Itoh N., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Promotion of antigen-specific IgE production by intranasally-administrated nanosilica particles in mice., SETAC North America 32nd Annual Meeting, Boston (MA, USA), 12-17 November, 2011.
 15. Yoshioka Y., Fujimura M., Yamashita K., Higashisaka K., Morishita Y., Pan H., Ogura T., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Baba T., Yamaguchi N., Nasu M., Itoh N., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Fundamental assessment for clarification of Relationship between Asian dust and influenza infection-1; Potential immunotoxicity of Asian dust for the future risk-analysis., SETAC North America 32nd Annual Meeting, Boston (MA, USA), 12-17 November, 2011.
 16. Higashisaka K., Yoshioka Y., Nagano T., Kunieda A., Nagano K., Abe Y., Hamada H., Tsunoda S., Nabeshi H., Yoshikawa T.,

Tsutsumi Y. : Hemopexin as biomarkers for analyzing the biological responses associated with exposure to silica nanoparticles., SOT2012, San Francisco (USA), 11-15 March, 2012.

17. Hirai T., Yoshikawa T., Yoshida T., Tochigi S., Uji M., Ichihashi K., Itoh N., Nabeshi H., Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : Size-dependent aggravating-effect of amorphous silica nanoparticles on atopic dermatitis., SOT2012, San Francisco (USA), 11-15 March, 2012.
18. Morishita Y., Yoshioka Y., Takao K., Sato H., Nojiri N., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Nabeshi H., Itoh N., Yoshikawa T., Miyakawa T., Tsutsumi Y. : The effect of in utero exposure to amorphous nanosilica particles on neonatal immune function and neurological function., SOT2012, San Francisco (USA), 11-15 March, 2012.
19. Nagano T., Yoshioka Y., Higashisaka K., Kunieda A., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Nabeshi H., Itoh N., Yoshikawa T., Miyakawa T., Tsutsumi Y. : MicroRNA as a biomarker for the safety analysis of nanomaterials ., SOT2012, San Francisco (USA), 11-15 March, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

①特許取得

該当無し

②実用新案登録

該当無し

その他

1. 2011年4月11日付けの Chemical & Engineering News (April 11, 2011,

Volume 89, Number 15, P35) にナノマテリアルの安全性評価研究の成果が掲載された。

2. 2011年4月25日付けの日本経済新聞11面に、ナノマテリアルの安全性評価研究の成果が掲載された。
3. ナノマテリアルの生殖発生毒性に関する研究 (Nat. Nanotechnol., 6(5):321-328, 2011.) が、同月号の Nature Nanotechnology の News and Views に取り上げられた (Jeffrey A. Keelan. : Nanotoxicology: Nanoparticles versus the placenta., Nat. Nanotechnol., 6(5):263-264, 2011.)
4. 20に記載の News and Views において、参考文献としてナノマテリアルの安全性に関する論文 (Nanoscale Res. Lett., 6:93, 2011. (Epub ahead of print)) が記載された。
5. 日本薬学会第132年会にて下記のシンポジウムをオーガナイズ
タイトル： ナノマテリアルの開発・安全性評価の最前線～産官学の取組み～
座長：吉岡靖雄 (世話人)・堤 康央
日時：平成24年3月30日(金)

研究協力者

大阪大学薬学研究科毒性学分野 (職員4名・大学院生/学生26名) : 伊藤徳夫、吉川友章、橋野修代、鍋師裕美、赤瀬貴憲、山下琢矢、山下浩平、吉田徳幸、東阪和馬、畑 勝友、三浦直樹、金崎聡一郎、平井敏郎、古屋 剛、森下裕貴、潘 慧燕、宇治美由紀、小椋健正、前田祐香、佐藤宏祐、平 茉由、高橋秀樹、永野貴士、三里一貴、市橋宏一、青山道彦、宇高麻子、國枝章義、野尻奈央、森 宣瑛

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター (職員1名) : 吉岡靖雄

独立行政法人医薬基盤研究所バイオ創薬プロジェクト

(職員 6 名) : 角田慎一、鎌田春彦、阿部康弘、
長野一也、井上雅己、森功美子

尚、当該申請研究は、日本化粧品工業連合会・日本化粧品学会、ナマテリアル製造メーカー（パナソニックエレクトロニクス株式会社、日本アイソゲル株式会社、日産化学工業株式会社、テイク株式会社）、ナマテリアルを活用した化粧品メーカー（ビタミンC60 バイオリサーチ株式会社）やその販売会社（三菱商事）のサポートを受けて実施するものである。

研究協力機関

（ナマテリアルの細胞内・体内微量同定・定量新技術）

SPring8（財団法人高輝度光科学研究センター； JASRI）

・走査型X線分光顕微鏡によるナマテリアルの蛍光X線イメージング（細胞内・組織内局在解析）、

・蛍光X線分析によるナマテリアルの微量元素分析（細胞内・組織内ナマテリアル同定）

株式会社日立ハイテクノロジーズ/日東分析センター

・エネルギー分散型X線検出器付き透過型電子顕微鏡（ナマテリアルの細胞局在解析）

財団法人日本食品分析センター

・誘導結合高周波プラズマ発光分光および質量分析法（ICP-AES、ICP-MS；組織移行量の定量）

独立行政法人医薬基盤研究所

・エネルギー分散型X線検出器付き走査型電子顕微鏡；SEM-EDX（ナマテリアルの表面性状解析、電顕病理）

株式会社イナテック

・曝露実態解析用標識ナマテリアルの作製

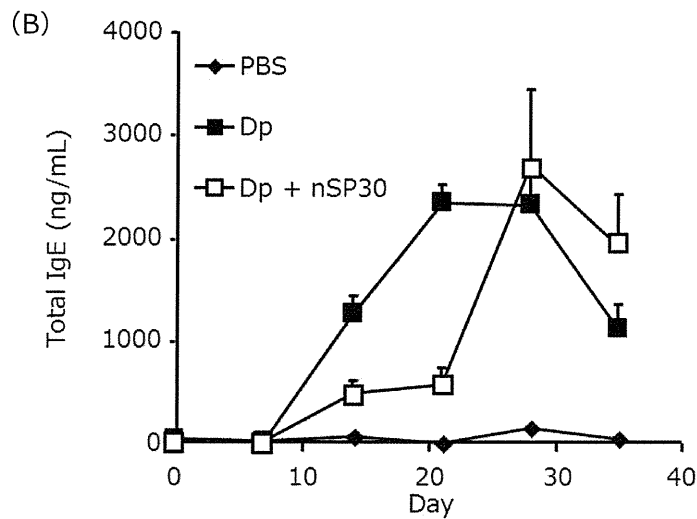
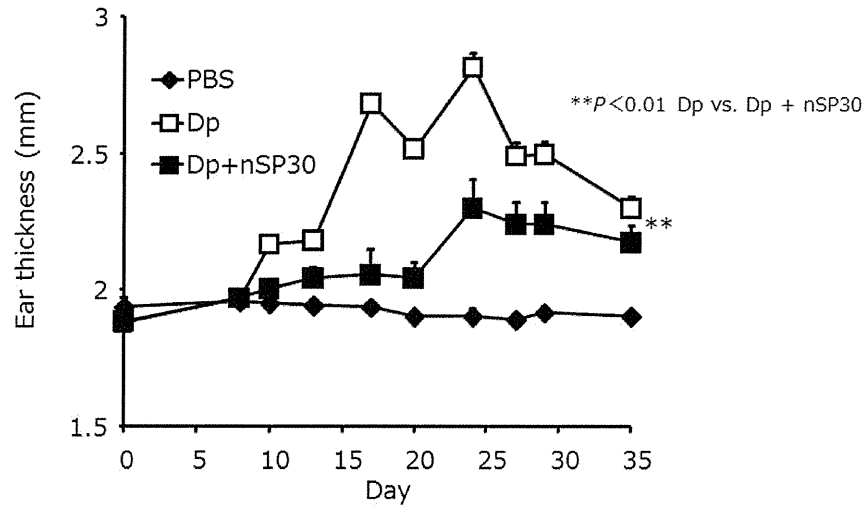


図 1. nSP30 と Dp の 28 日間塗布時のアトピー病態の変化(耳の肥厚)と総 IgE 抗体の産生量の変化. NC/Nga マウス (雌性 6 週齢) の耳介に、ヤケヒョウダニ抽出抗原 (Dp; 1mg/mL)、または、Dp と nSP30 の混合溶液 (Dp; 1 mg/mL、シリカ; 12.5 mg/mL) を、20 μ L/ear で両耳介に、80 μ l/back で除毛した上背部に週 3 回、4 週間連続で塗布した。経日的に耳の厚さ (A) を測定するとともに、Total IgE 濃度 (B) を ELISA にて定量した。Data are presented as means \pm SE (n = 12; **p < 0.01 versus value for Dp-treated group by Dunnett's test)

** $P < 0.01$ Dp vs. Dp + nSP30

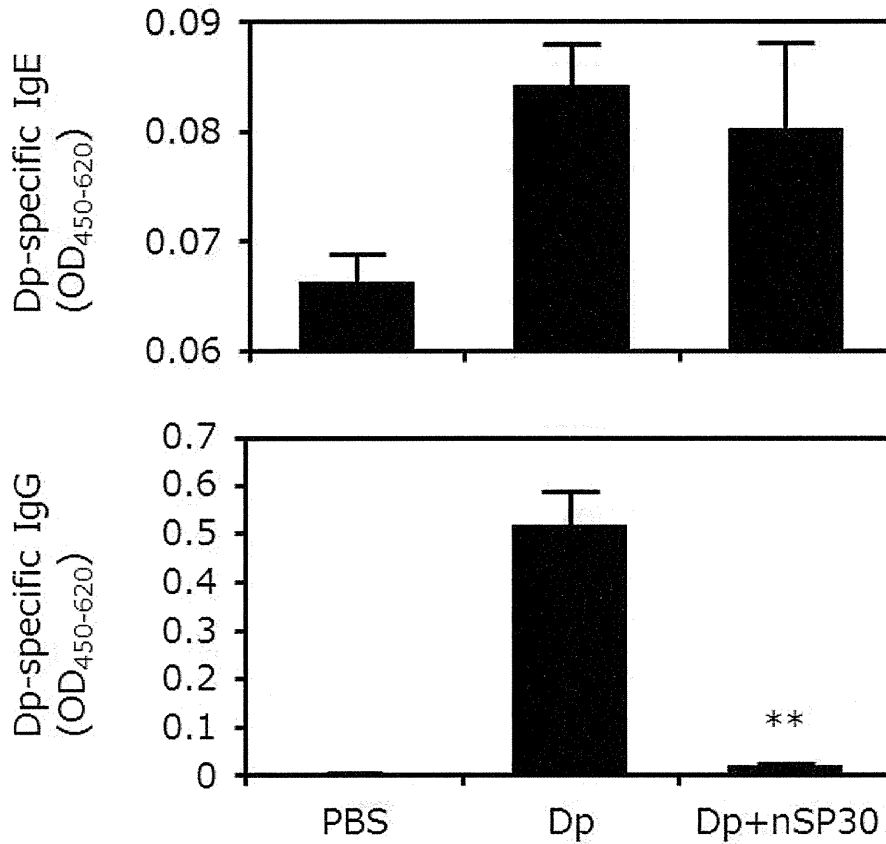


図 2. nSP30 と Dp の 28 日間塗布時のダニ抗原特異的 IgE、IgG の産生量(28 日塗布後). NC/Nga マウス (雌性 6 週齢) の耳介に、ヤケヒョウダニ抽出抗原 (Dp; 1mg/mL)、または、Dp と nSP30 の混合溶液 (Dp; 1 mg/mL、シリカ; 12.5 mg/mL) を、20 μ L/ear で両耳介に、80 μ l/back で除毛した上背部週 3 回、4 週間連続で塗布した。最終投与の 24 時間後、眼窩静脈下より採血を行い、ELISA 法にて Dp 特異的 IgE (上段)、並びに Dp 特異的 IgG を測定した。Data are presented as means \pm SE (n = 12; **p < 0.01 versus value for Dp-treated group by Dunnett's test)

** $p < 0.01$ Dp vs. Dp + nSP30
 * $p < 0.05$ Dp vs. Dp + nSP30

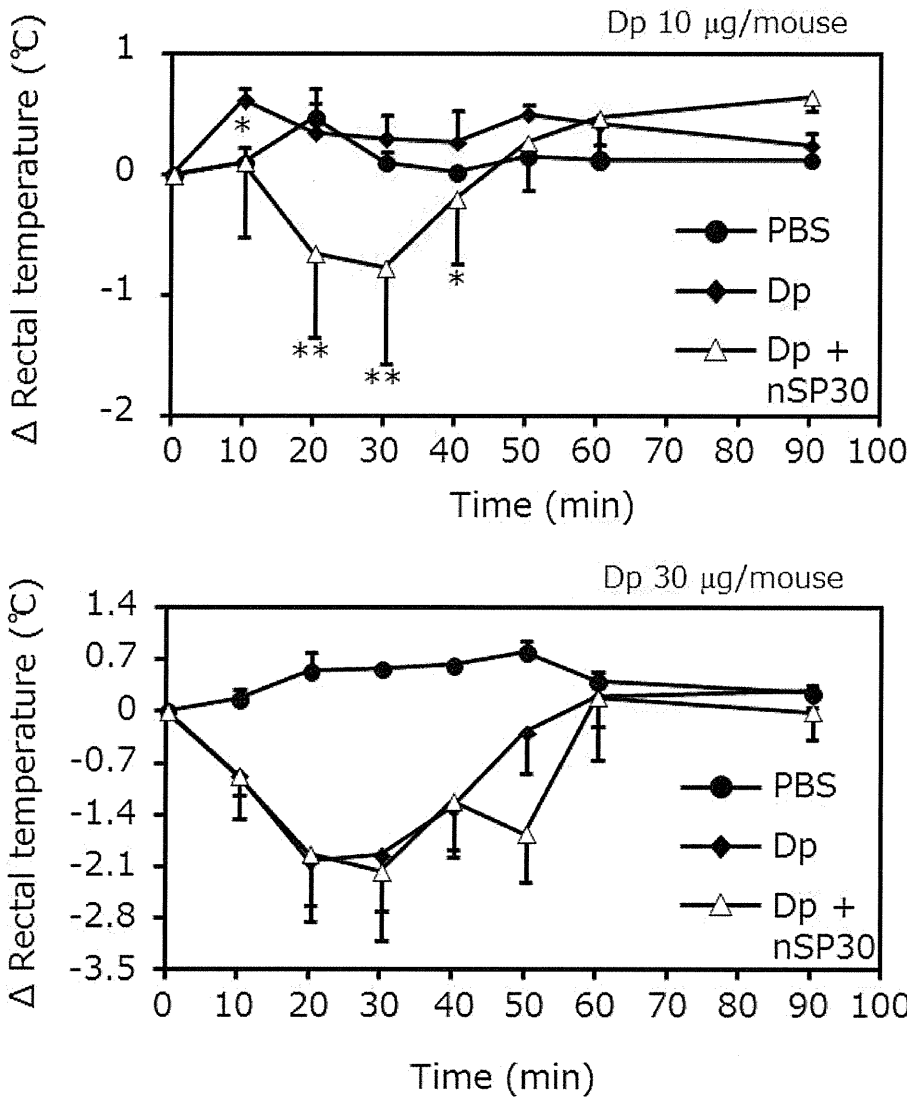


図 3. nSP30 と Dp の 28 日間塗布時の Dp 曝露によるアナフィラキシー応答. NC/Nga マウス（雌性 6 週齢）の耳介に、ヤケヒョウダニ抽出抗原（Dp; 1mg/mL）、または、Dp と nSP30 の混合溶液（Dp; 1 mg/mL、シリカ; 12.5 mg/mL）を、20 µL/ear で両耳介に、80 µL/back で除毛した上背部週 3 回、4 週間連続で塗布した。最終投与の 1 週間後、PBS で懸濁した Dp 溶液を尾静脈内より 200 µL 投与し、その後の直腸体温を経時的に測定した。Data are presented as means ± SE (n = 4; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus value for Dp-treated group by Dunnett's test)

**P<0.01 vs. Dp

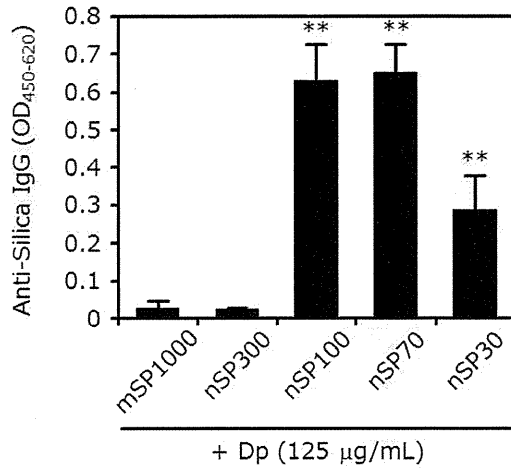


図 4. 抗シリカ抗体の産生. NC/Nga マウス (雄性 8 週齢) の耳介に、ヤケヒョウダニ抽出抗原 (Dp; 125 µg/mL)、または、Dp とシリカの混合溶液 (Dp; 125 µg/mL、シリカ; 12.5 mg/mL) を、10 µL/ear で両耳介に 1 日、または 2 日おきに計 9 回皮内投与した。最終投与の 24 時間後、採血を行い、血漿を用いて各サイズのシリカ特異的 IgG を ELISA 法にて測定した。Data are presented as means ± SE (n = 4-5; *p < 0.05, **p < 0.01 versus value for Dp-treated group by Dunnett's test)

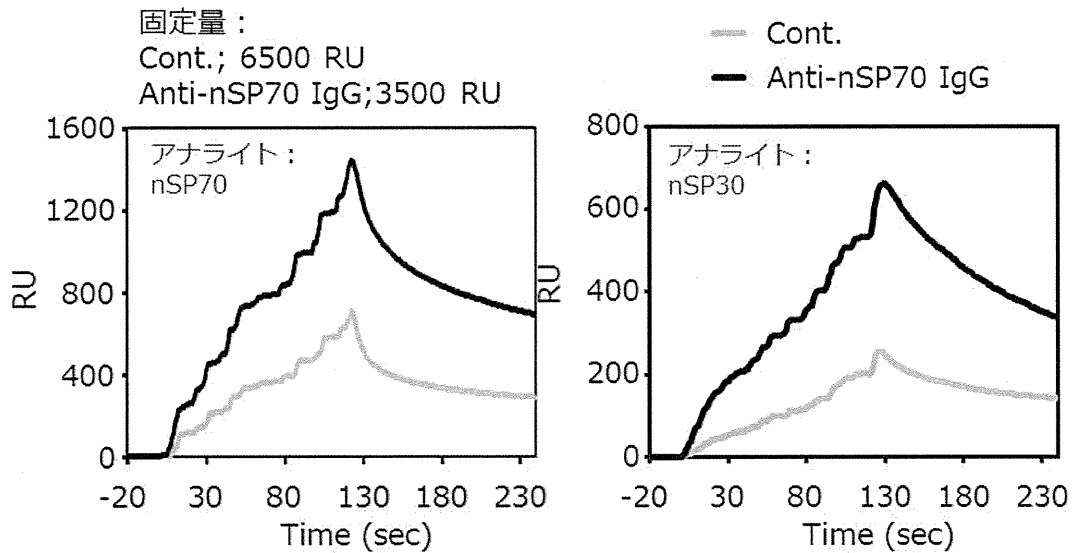


図 5. 抗シリカ抗体の特異性の確認. NC/Nga マウス (雄性 8 週齢) の耳介に、ヤケヒョウダニ抽出抗原 (Dp; 125 µg/mL)、または、Dp とシリカの混合溶液 (Dp; 125 µg/mL、シリカ; 12.5 mg/mL) を、10 µL/ear で両耳介に 1 日、または 2 日おきに計 9 回皮内投与した。最終投与の 24 時間後、採血を行い、血漿中から IgG を精製した。精製した IgG の nSP70 への特異性を BIAcore 3000 (GE Healthcare) を用いて解析した。

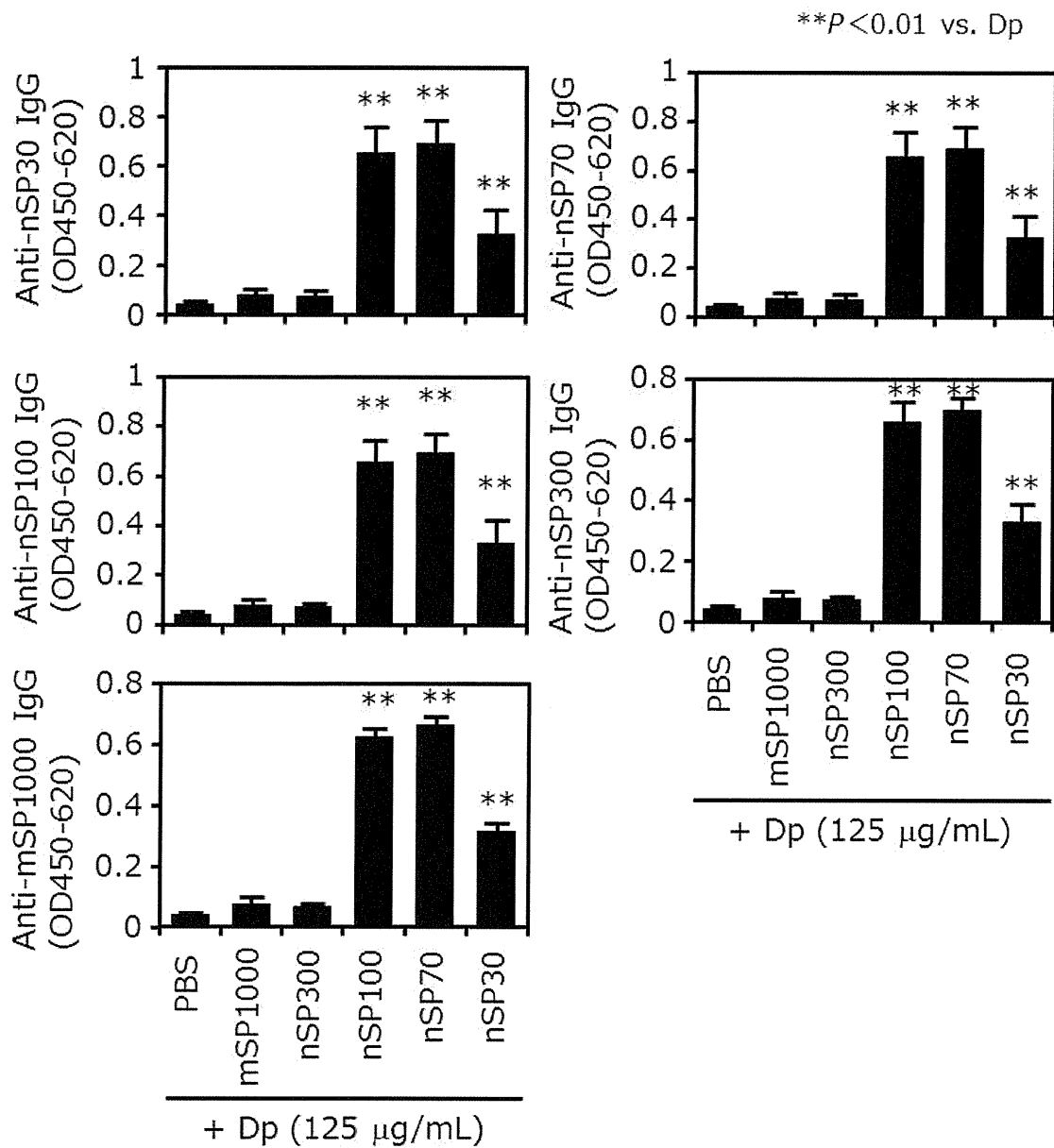


図 6. 抗シリカ抗体の交差反応性. NC/Nga マウス (雄性 8 週齢) の耳介に、ヤケヒョウダニ抽出抗原 (Dp; 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、または、Dp とシリカの混合溶液 (Dp; 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、シリカ; 12.5 mg/mL) を、10 $\mu\text{L}/\text{ear}$ で両耳介に 1 日、または 2 日おきに計 9 回皮内投与した。最終投与の 24 時間後、採血を行い、血漿中のシリカ特異的 IgG のシリカのサイズに対する交差反応性を ELISA にて評価した。Data are presented as means \pm SE ($n = 4-5$; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus value for Dp-treated group by Dunnett's test)

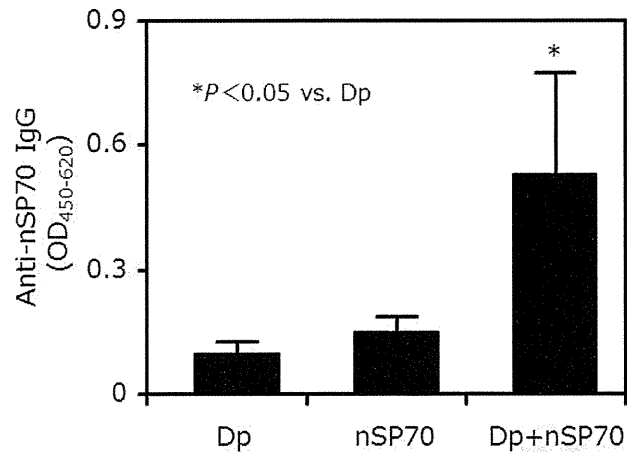


図 7. ナノシリカ単独での抗体誘導能 NC/Nga マウス (雄性 8 週齢) の耳介に、ヤケヒョウダニ抽出抗原 (Dp; 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、nSP70 (12.5 mg/mL)、または、Dp と nSP70 の混合溶液 (Dp; 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、nSP70; 12.5 mg/mL) を、10 $\mu\text{L}/\text{ear}$ で両耳介に 1 日、または 2 日おきに計 9 回皮内投与した。最終投与の 24 時間後、採血を行い、血漿中の nSP70 特異的 IgG を ELISA にて評価した。Data are presented as means \pm SE ($n = 3$; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus value for Dp-treated group by Dunnett's test)

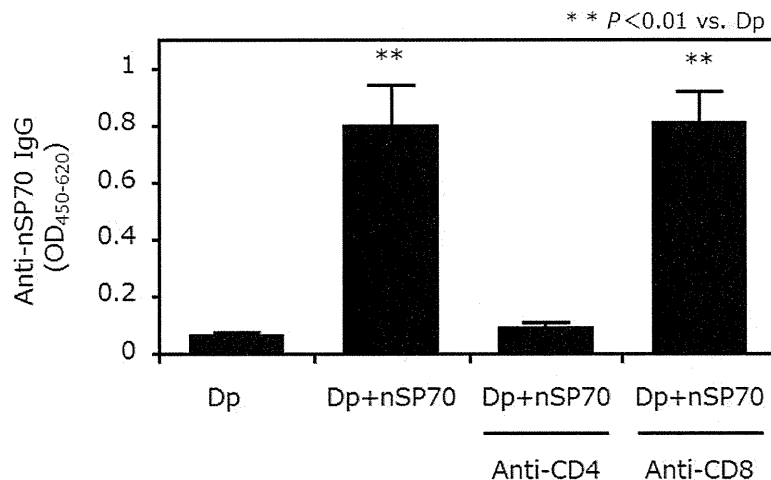


図 8. 抗シリカ抗体誘導における CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞の関与. 未処置の NC/Nga マウス (雌性 6 週齢)、または、GK1.5 抗体 (anti-CD4⁺)、53-6.72 抗体(anti-CD8⁺)にて CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞を枯渇させた NC/Nga マウス (雌性 6 週齢) の耳介に、ヤケヒョウダニ抽出抗原 (Dp; 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、または、Dp と nSP70 の混合溶液 (Dp; 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、nSP70; 12.5 mg/mL) を、10 $\mu\text{L}/\text{ear}$ で両耳介に 1 日、または 2 日おきに計 9 回皮内投与した。最終投与の 24 時間後、採血を行い、血漿中の nSP70 特異的 IgG を ELISA にて評価した。なお、抗体投与を行ったマウスについてはシリカ投与後 1 日目と最終日の末梢血、もしくは脾臓中の CD4⁺細胞または CD8⁺細胞が 95% 以上消失していることを FCM 解析により確認している。Data are presented as mean \pm SE of 4–5 animals per group. **Represents significant difference from the Dp alone group by Dunnett's test ($p < 0.01$).

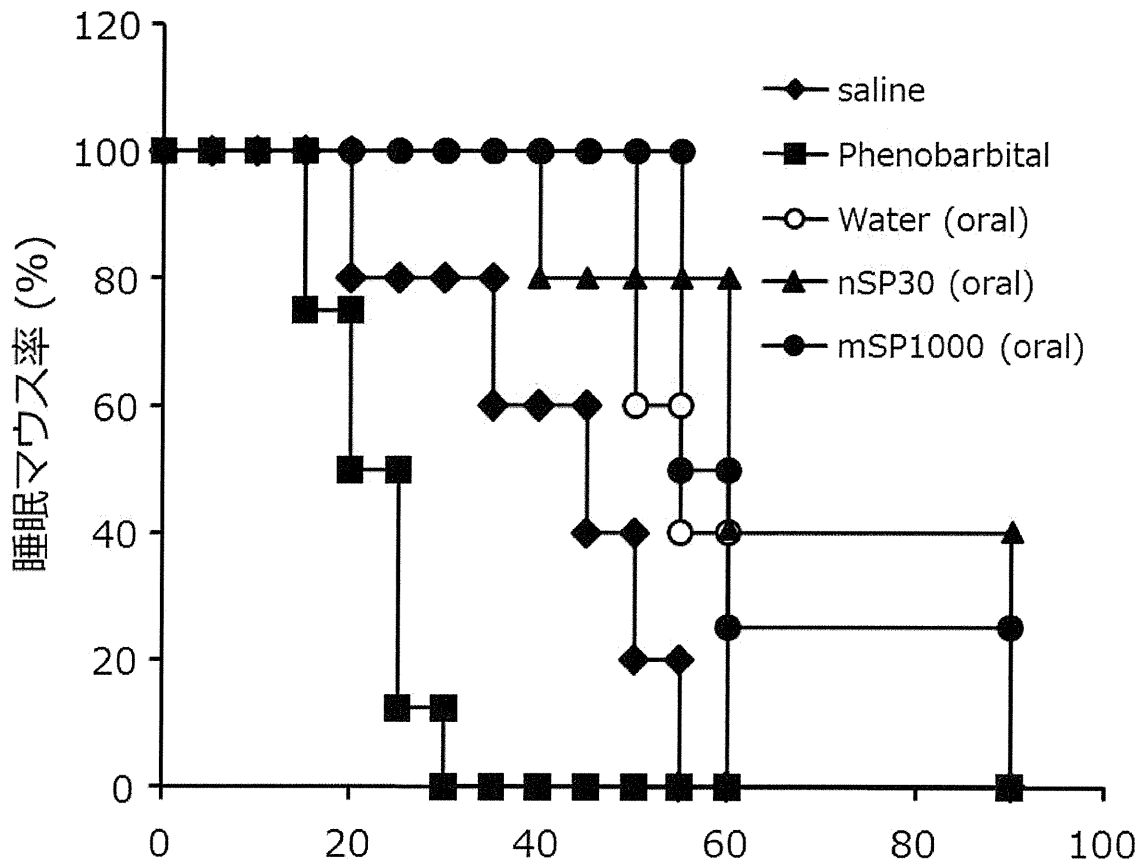


図9. Pentobarbital 投与後の経過時間 (min).

BALB/c マウス (雌性 6 週齢) に超純水および非晶質シリカ分散液 (nSP30、mSP1000) をそれぞれ 200 μ l ずつ (5 mg/body/day)、1 週間経口投与した。ポジティブコントロールとして、CYP1A2 および CYP 3A4 を誘導するフェノバルビタールを 80mg/kg で 3 日間腹腔内投与した。最終投与 24 時間後に全てのマウスに CYP1A2 および CYP 3A4 で代謝されるペントバルビタール (和光純薬) を 50mg/kg で腹腔内投与し、睡眠時間を計測した。睡眠時間の測定は、ペントバルビタール投与後、マウスを仰向けに寝かせ、うつ伏せに戻るまでの時間を睡眠時間として測定した。(n=5-8)

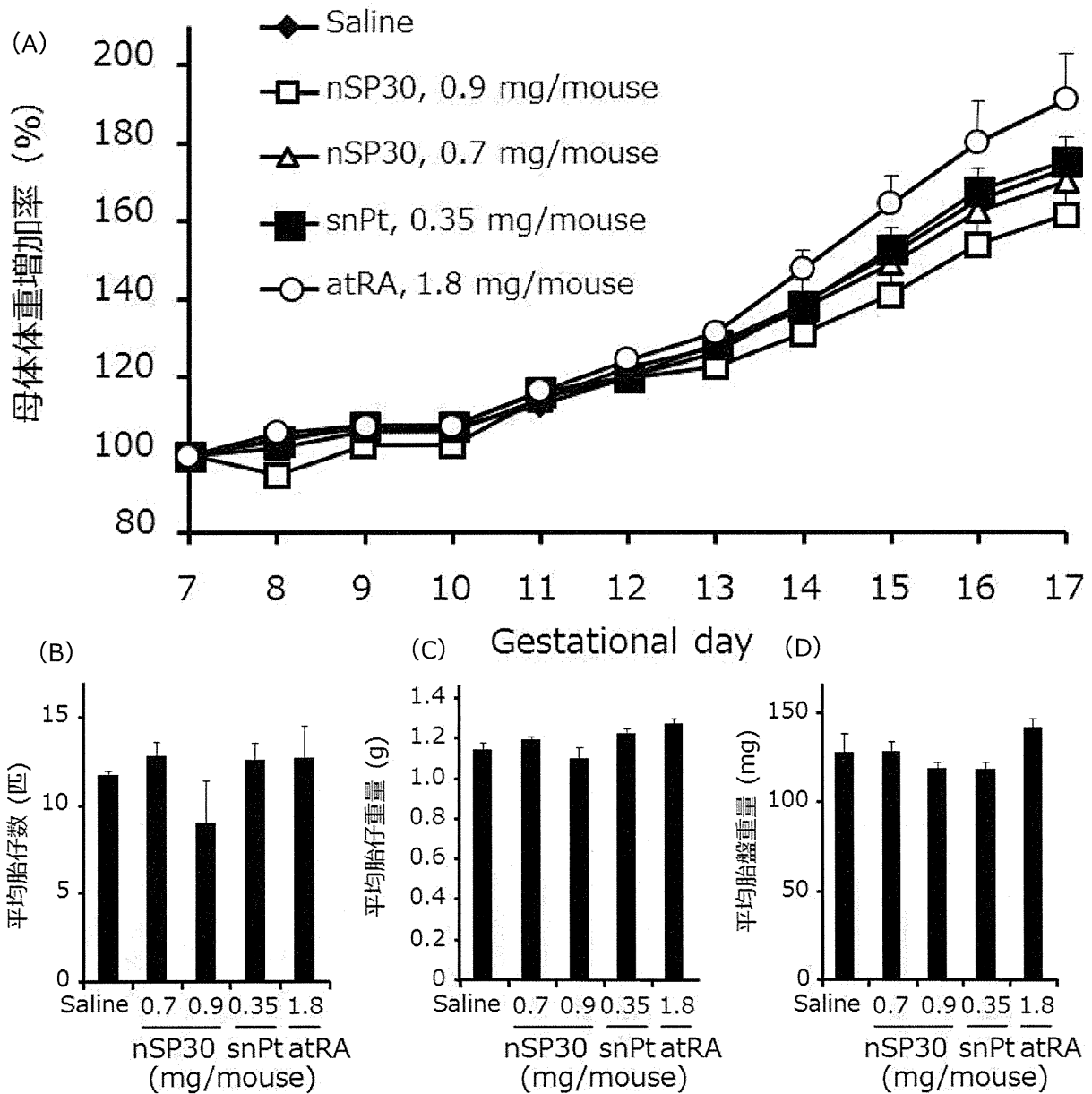


図 10 : snPt、nSP30 の催奇形性試験。 妊娠 7-9 日目の ICR マウス (雌性、10 週齢) に、Saline または、nSP30 (7, 9 mg/mL)、snPt (3.5 mg/mL) を 100 μ L/mouse で 3 日間連続尾静脈投与した。All-trans Retinoic Acid (atRA) 群は、妊娠 8 日目の ICR マウス (雌性、10 週齢) に、atRA (9 mg/mL) を 200 μ L/mouse で腹腔内投与した。母体体重の増加率 (A) を経日的に測定するとともに、妊娠 17 日目に解剖し、胎仔数 (B)、胎仔重量 (C)、胎盤重量 (D) を測定した。Data are presented as means \pm S.E (n = 3-8; *p < 0.05 versus value for Saline group by Scheffe test)

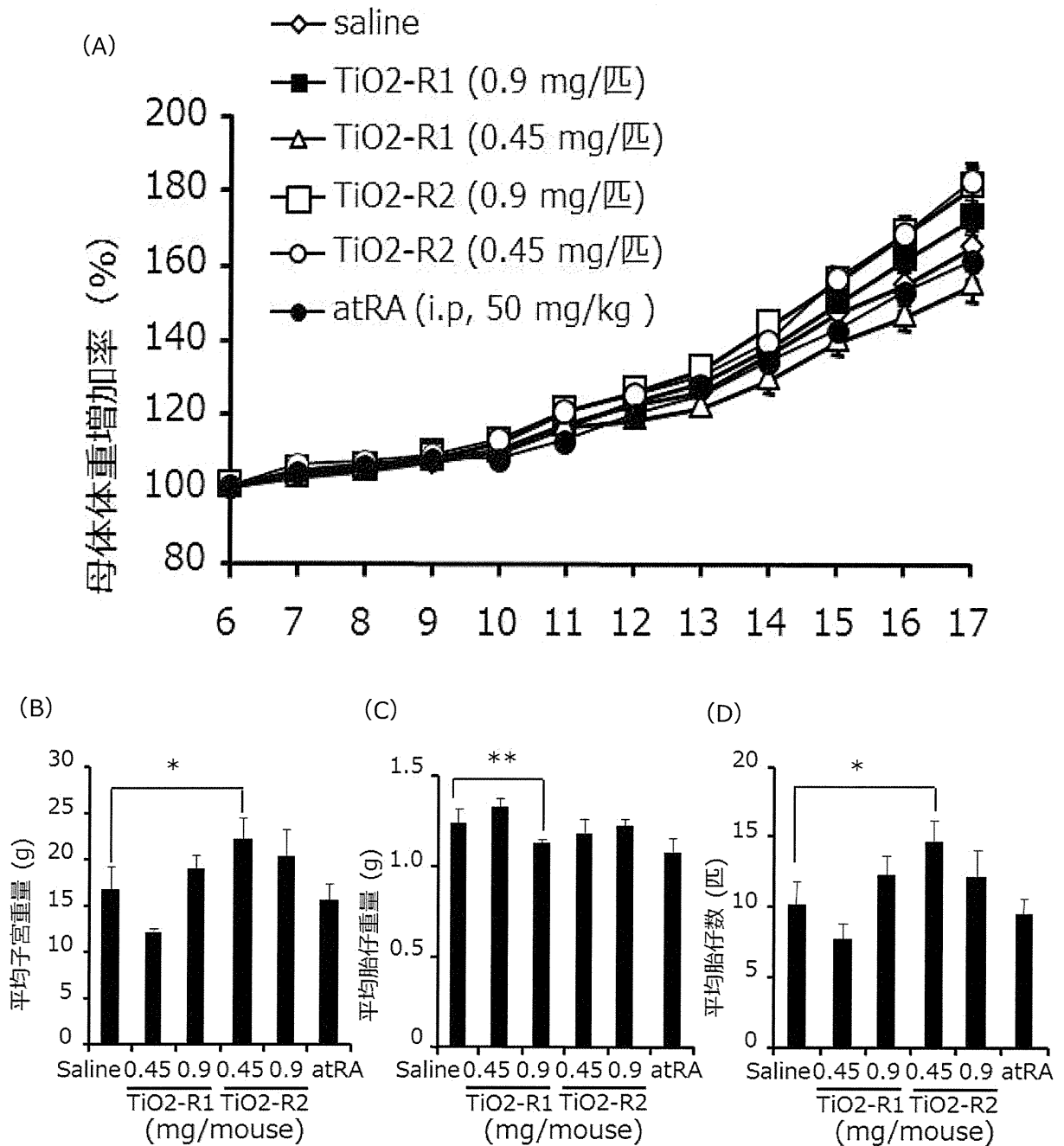


図 11 : 酸化チタンの催奇形性試験. 妊娠 7-9 日目の ICR マウス (雌性、10 週齢) に、Saline または、TiO₂-R1 (4.5, 9 mg/mL)、TiO₂-R2 (4.5, 9 mg/mL) を 100 μ L/mouse で 3 日間連続尾静脈投与した。All-trans Retinoic Acid (atRA) 群は、妊娠 8 日目の ICR マウス (雌性、10 週齢) に、atRA (9 mg/mL) を 200 μ L/mouse で腹腔内投与した。母体体重の増加率 (A) を経日的に測定するとともに、妊娠 17 日目に解剖し、胎仔数 (B)、胎仔重量 (C)、胎盤重量 (D) を測定した。Data are presented as means \pm S.E (n = 5; *p < 0.05 versus value for Saline group by Scheffe test)