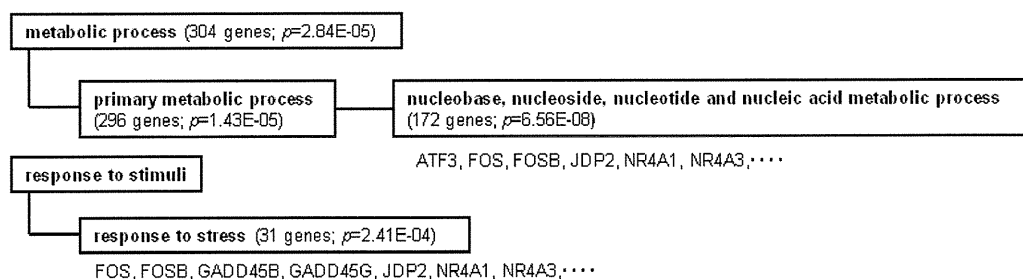


図 3. CuO-NPs によるミトコンドリア損傷。A549 細胞を H₂O₂ (2mM)、CuO-NPs (25µg/ml)、CuCl₂ (25µg/ml) で曝露した後のミトコンドリアの損傷を JC-1 (5,5',6,6'-tetrachloro-1,1',3,3'-tetrathylbenzimidazolylcarbocyanin iodide; Invitrogen) で検出。543nm で励起し、573-607nm の蛍光によりミトコンドリアを観察。損傷したミトコンドリアは蛍光が減衰する。CuO-NPs で 3 時間曝露された細胞のミトコンドリアは、まだ損傷していないが、4 時間後では損傷している。CuCl₂ に曝露された細胞では、4 時間後に損傷が観察されるが、CuO-NPS よりも損傷の程度は軽い。

a. Up-regulated genes



b. Down-regulated genes

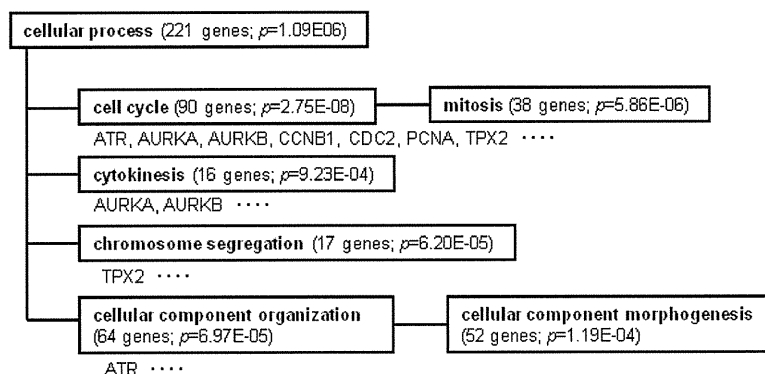
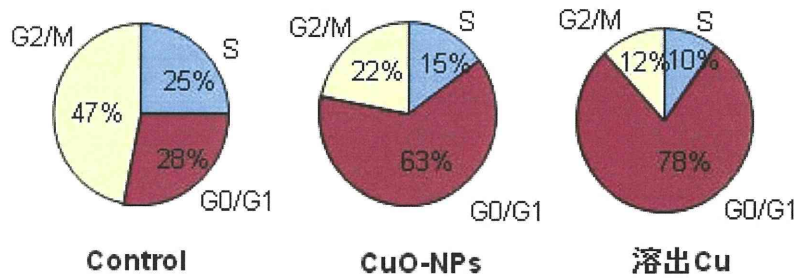


図 4. CuO-NPs により up- および down-regulate した遺伝子の GO category への分類。CuO-NPs で 24 時間曝露した細胞において、コントロール細胞よりも 2 倍以上発現量が変化した遺伝子を GO category へ分類し、 $p < 0.001$ の category を機能変化のあった category とした。(a) CuO-NPs で up-regulate した遺伝子により変化すると推定される categories。カッコ内の数字はその category に分類された CuO-NPs によって up-regulate した遺伝子数を表す。(b) CuO-NPs で down-regulate した遺伝子により変化すると推定される categories。それぞれの category の下に、その category に分類された代表的な遺伝子名を記した。

a



b

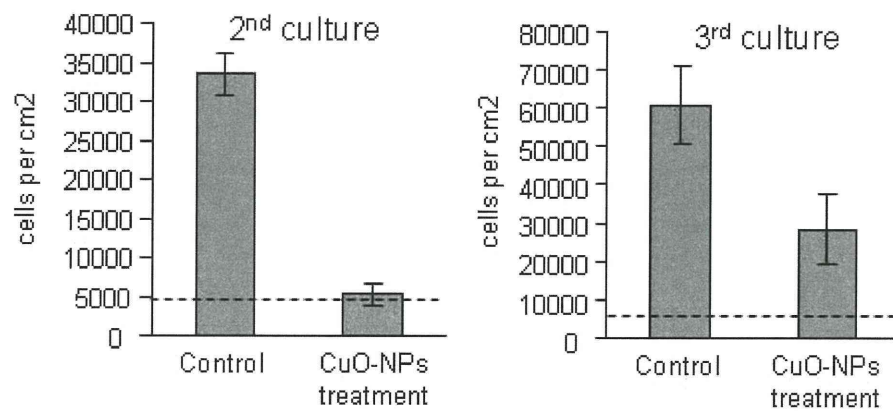


図 5. CuO-NPs および溶出 Cu による cell cycle arrest. (a) CuO-NP および溶出 Cu で 24 時間曝露した細胞の各期の割合。(b) CuO-NPs (25 μ g/ml)に 24 時間曝露された細胞を回収し、CuO-NPs を含まない新鮮培地に 5000 cells/cm² の密度で播種した後、72 時間培養したときの細胞密度(left panel)は。点線は播種密度を示す。この培養では、細胞増殖は観察されなかった。しかしながら、これらの細胞をさらに新鮮培地で 72 時間培養すると細胞の増殖が認められた。したがって、CuO-NPs に曝露された細胞は、増殖が停止状態にある。

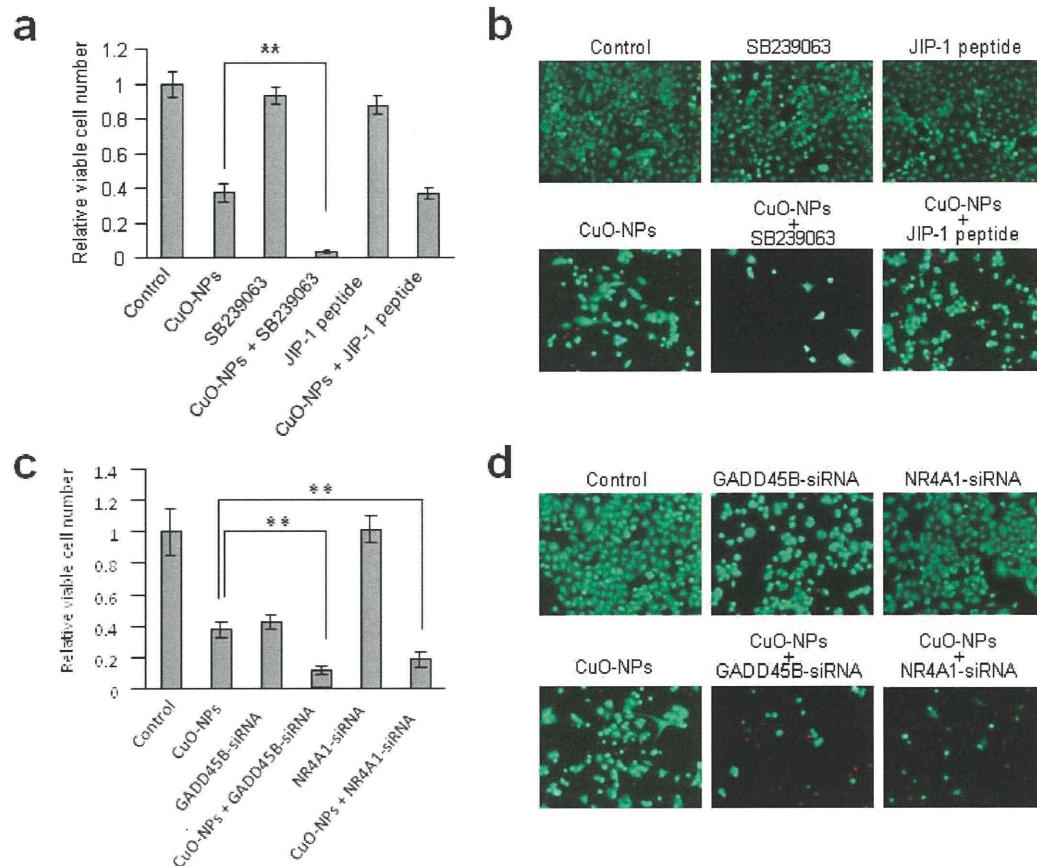


図 6. MAPK pathways の遮断による生細胞数の変化。A549 細胞を 42 時間培養した後、p38 および JNK の阻害剤、あるいは siRNA を添加。その 6 時間後に CuO-NPs を 25 μ g/ml になるように添加して 24 時間培養したときの生細胞数をカウントし、コントロール、CuO-NPs のみ添加および阻害剤のみ添加したときの生細胞数と比較した。(a) p38 および JNK の阻害剤である SB239063 および JIP-1 peptide の生細胞数に及ぼす影響。p38 の阻害剤である SB239063 は、CuO-NPs の毒性をさらに大きくした。n=3. **; P<0.05. (b) Calcein-AM および PI の二重染色。SB239063 添加後に CuO-NPs に曝露すると、生細胞数は減少する。SB239063 添加後に CuO-NPs に曝露した細胞の多くはディッシュから剥離した。(c) siRNA による GADD45B および NR4A1 ノックダウンの影響。これらの遺伝子発現をノックダウンすると CuO-NPs の毒性効果が増大した。n=3. **; P<0.05. それぞれの遺伝子のノックダウン効率 は Supplementary Fig. 4 に示されている。(d) Calcein-AM および PI の二重染色。GADD45B および NR4A1 のノックダウン後に CuO-NPs に曝露すると、生細胞数は減少する。ディッシュから遊離する死細胞がいるため、PI 染色は死細胞数を正確には表わしていない。

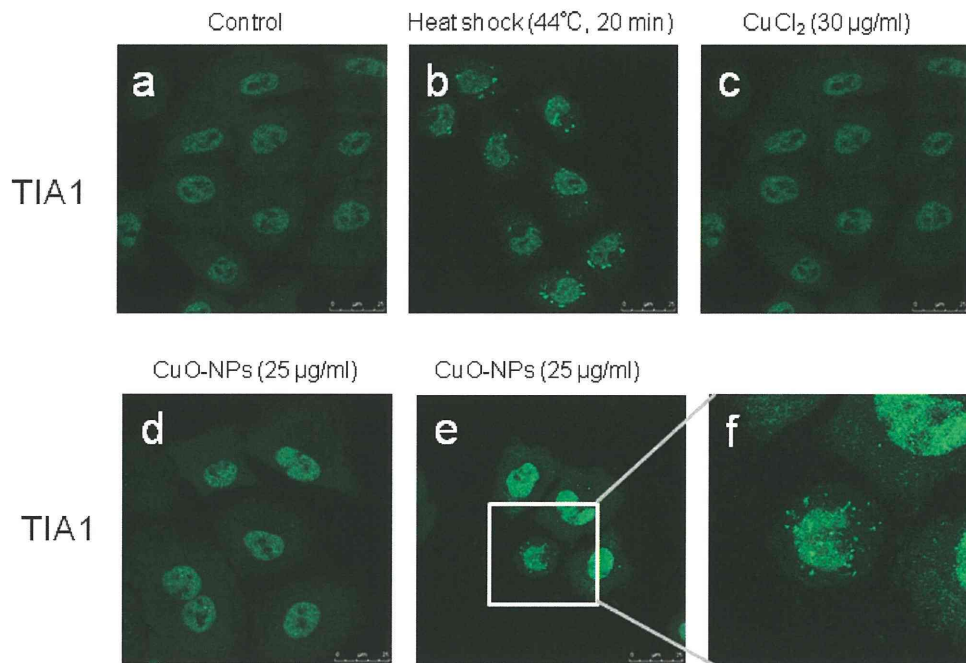


図 7. ストレス顆粒の形成。Heat shock 処理は A549 細胞にストレス顆粒を形成させる。CuCl₂ に曝露された細胞ではストレス顆粒は観察されない。CuO-NPs に曝露した細胞では、伸展してない丸い細胞で稀にストレス顆粒形成細胞が観察される。

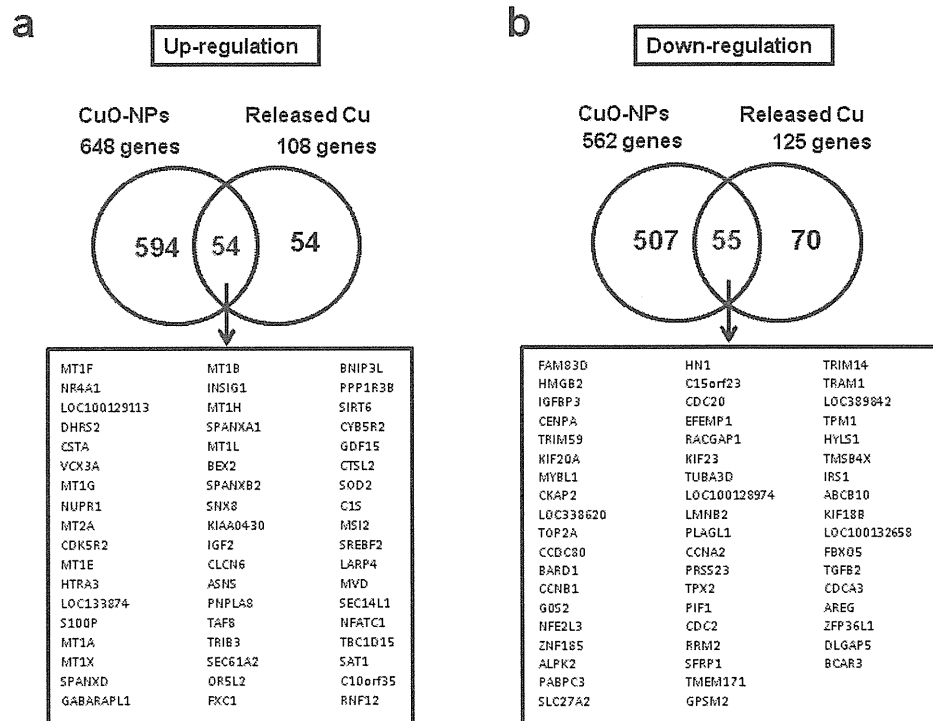


図 8. CuO-NPs および溶出 Cu で共通に up-および down-regulate される遺伝子。(a) 共通に up-regulate される遺伝子。CuO-NPs および溶出 Cu に曝露された細胞では、それぞれ 648 および 108 遺伝子が up-regulate するが、そのうち、54 遺伝子が共通であった。(b) 共通に down-regulate される遺伝子。CuO-NPs および溶出 Cu に曝露された細胞では、それぞれ 562 および 125 遺伝子が down-regulate するが、そのうち、55 遺伝子が共通であった。Box 内は共通遺伝子のリスト。

Down-regulated genes

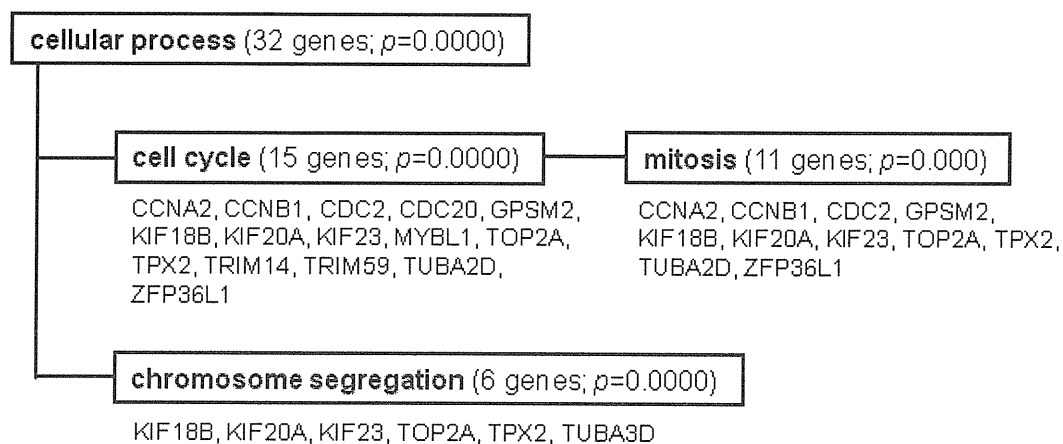


図 9. CuO-NPs および溶出 Cu により共通に down-regulate した遺伝子の GO category への分類。
 $p < 0.001$ の category を機能変化のあった category とした。カッコ内の数字はその category に分類された遺伝子数を表す。それぞれの category の下に、その category に分類された全遺伝子名を記した。

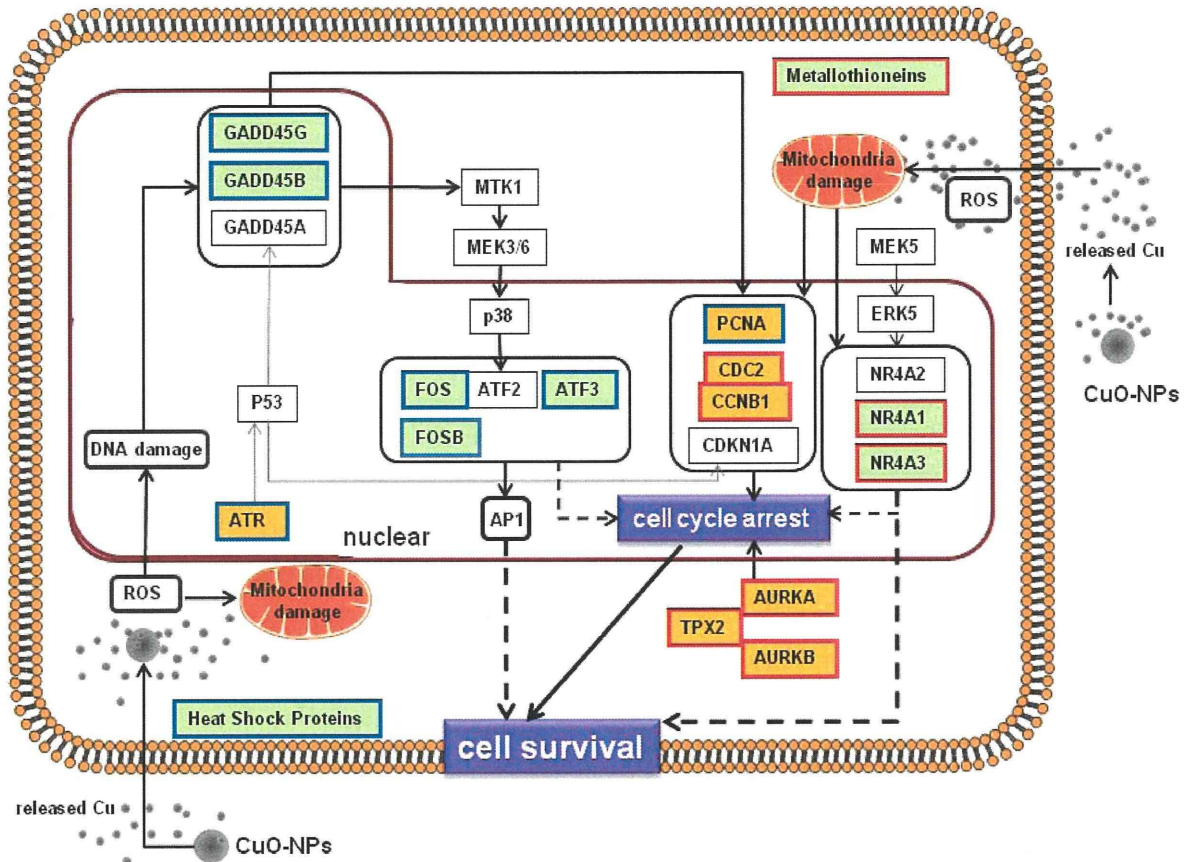


図 10. CuO-NPs に対する細胞の分子応答モデル。赤枠は溶出 Cu で誘導された遺伝子を、青枠は CuO-NPs で誘導された遺伝子を、また、枠内がオレンジ色の遺伝子は down-regulation を、枠内が黄緑色の遺伝子は up-regulation を表す。黒の実線は CuO-NPs および溶出 Cu で誘導される pathways を、点線は推測される pathways を、灰色の線は CuO-NPs では誘導されない pathways を表す。CuO-NPs の曝露により生存した細胞は、PCNA、CDC2、CCNB1、TPX2、AURKA および AURKB の発現を抑制することによって cell cycle arrest を導き、また NR4A1、NR4A3、GADD45B および GADD45G の発現を誘導することによって細胞死を回避する。CDC2、CCNB1、TPX2、AURKA および AURKB の発現抑制は、培地中に溶出した Cu による。また、NR4A1 および NR4A3 の発現誘導も、培地中に溶出した Cu によってもたらされる。PCNA の発現抑制は、CuO-NPs そのものに起因する。GADD45B および GADD45G の発現は p38 pathway を活性化し、細胞死を回避する。さらに CuO-NPs は FOS、FOSB、ATF3 を up-regulate するが、これらは p38 経路によって活性化した ATF2 とダイマーを形成し AP-1 となる。p38 pathway の活性化および NR4A1/3 の up-regulation が cell cycle arrest を介して cell survival に関与するのかどうかは不明である。GADD45B および GADD45G の発現誘導は、細胞内に取り込まれた CuO-NPs から溶出した Cu に起因していると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
「ナノマテリアルの *in vitro* 評価系構築に向けた基礎研究」
分担研究年度終了報告書

ナノマテリアル共存下での化学物質の細胞機能への影響評価

研究代表者 伊佐間和郎 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長
研究分担者 河上 強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官

ナノマテリアルは産業界においてすでに様々な用途に使用されているものの、ナノマテリアルの安全性はまだ十分には解明されていない。近年、*in vitro* におけるナノマテリアル単独の毒性は徐々に明らかになりつつあるが、他の化学物質との相互作用は不明である。そこで、本研究では共存する金属塩の細胞毒性に及ぼすナノマテリアルの影響を調査した。実験には二酸化ケイ素 (SiO_2) 及び二酸化チタン (TiO_2) のナノ粒子を使用した。また、金属塩として、塩化アルミニウム (AlCl_3)、塩化銅 (II) (CuCl_2) 及び塩化亜鉛 (ZnCl_2) を使用した。ナノ粒子の粒度分布及びゼータ電位は、動的光散乱光度計により測定した。ナノ粒子非共存下及び共存下における AlCl_3 、 CuCl_2 及び ZnCl_2 の細胞毒性は、チャイニーズハムスター-V79 肺線維芽細胞を用いたコロニー形成法により評価した。ナノ粒子の単独暴露条件で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度の SiO_2 ナノ粒子は細胞毒性を示さなかったが、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度の TiO_2 ナノ粒子は弱い細胞毒性を示した。そこで、100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の SiO_2 ナノ粒子並びに 10 $\mu\text{g/ml}$ 及び 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の TiO_2 ナノ粒子の共存による AlCl_3 、 CuCl_2 及び ZnCl_2 の細胞毒性の変化を調べた。その結果、100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の SiO_2 ナノ粒子共存下で、 ZnCl_2 の細胞毒性は変化しなかったが、 AlCl_3 及び CuCl_2 の細胞毒性は増強した。一方、10 $\mu\text{g/ml}$ 及び 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の TiO_2 ナノ粒子共存下で、3 種の金属塩の細胞毒性は変化しなかった。本研究により、 SiO_2 ナノ粒子は共存する一部の金属塩の細胞毒性を増強させることが明らかになった。

A. 研究目的

ナノマテリアルは産業界においてすでに様々な用途に使用されている。しかしながら、これまでにナノマテリアルの *in vivo* 及び *in vitro* 毒性試験が実施されているものの、ナノマテリアルの安全性はまだ十分には解明されていないのが現状である。

近年、一部のナノマテリアルについて、化学組成、サイズ、物性等に依存した生体影響が確認され、*in vitro* におけるナノマテリアル単独の毒性は徐々に明らかになり

つつある。しかしながら、ナノマテリアルと他の化学物質との相互作用は不明である。そこで、本研究では、共存する金属塩の細胞毒性に及ぼすナノマテリアルの影響を調査した。

B. 研究方法

1. 試料

二酸化ケイ素 (SiO_2) ナノ粒子（一次平均粒子径 25 nm）及び二酸化チタン (TiO_2) ナノ粒子（一次平均粒子径 36

nm) の 10% 水懸濁液 (CIK ナノテック株式会社) を使用した。なお、水懸濁液の調製に際して、分散剤は使用していない。また、金属塩として、塩化アルミニウム (AlCl_3)、塩化銅 (II) (CuCl_2) 及び塩化亜鉛 (ZnCl_2) (和光純薬工業株式会社) を使用した。

2. 粒度分布及びゼータ電位

細胞培養用の培地に懸濁させたナノ粒子の金属塩共存下及び非共存下における粒度分布及びゼータ電位は、動的光散乱光度計 ELSZ-2 (大塚電子株式会社) を用いて測定した。

3. 細胞毒性試験

試料の細胞毒性は、コロニー形成法を用いて評価した。

3-1. 細胞株及び培地

細胞株は、チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞由来 V79 細胞 (JCRB 0603) を使用した。

培地は、牛胎児血清 (10%)、ペニシリン (100 U/ml) 及びストレプトマイシン (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を含有する Earle 組成の Eagle's MEM 培地 (Invitrogen Corp.) を使用した。

3-2. 試験操作

24 ウェルマルチプレートの各ウェルに培地 1 ml に懸濁させた 50 個の V79 細胞を播種した。プレートを 37°C の CO_2 インキュベータ内に入れ、24 時間静置し、細胞をウェルの底面に接着させた。培地を捨て、予め試料を溶解又は懸濁させた培地 1 ml を各ウェルに加えた。培地を交換したプレートを CO_2 インキュベータ内に入れ、6 日間静置培養した。リン酸緩衝生理食塩水で洗った後、10% ホルマリン液を用い

て細胞を固定した。ギムザ染色液 (Merck & Co., Inc.) をリン酸緩衝液 (M/15、pH 6.4) で 25 倍に希釈して加え、コロニーを染色した。

3-3. コロニー形成率の測定

ウェル内に形成したコロニー数を数え、対照群のコロニー数に対する割合 (%) を求めた。

4. 統計学的検定

ナノ粒子の単独暴露の実験では、一元配置分散分析を行い、有意差が認められた場合は、Dunnett 法を用いて対照群との多重比較を行った。また、ナノ粒子と金属塩との同時暴露の実験では、二元配置分散分析を行い、有意差が認められた場合は、Tukey 法を用いて、各濃度の金属塩のナノ粒子共存群と非共存群との間で多重比較を行った。いずれの検定においても有意水準は危険率 5% 未満とした。

C. 研究結果及び考察

1. 粒度分布及びゼータ電位

100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で培地に懸濁させた SiO_2 ナノ粒子及び TiO_2 ナノ粒子の金属塩共存下及び非共存下における粒度分布を図 1 及び図 2 に示した。 SiO_2 ナノ粒子は、粒径 10 nm 前後及び 80 nm 前後に分布を持つふたつのピークが観察された (図 1)。一方、 TiO_2 ナノ粒子は、粒径 80 nm 前後に分布を持つひとつのピークが観察された (図 2)。

SiO_2 ナノ粒子及び TiO_2 ナノ粒子の金属塩共存下及び非共存下における個数分布粒子径を表 1 に示した。 SiO_2 ナノ粒子の第一ピークの粒子径は、 AlCl_3 及び ZnCl_2 共存下で変化しなかったが、 CuCl_2 共存下で小さくなった。また、 SiO_2 ナノ粒子の第二ピークの粒子径は、 AlCl_3 共存下で変化

しなかったが、 CuCl_2 共存下で大きくなり、 ZnCl_2 共存下で小さくなった。一方、 TiO_2 ナノ粒子の粒子径は、 AlCl_3 及び ZnCl_2 共存下で変化しなかったが、 CuCl_2 共存下で大きくなった。ただし、いずれの条件でも、 SiO_2 ナノ粒子及び TiO_2 ナノ粒子の粒子径は、100 nm を下回った。

SiO_2 ナノ粒子及び TiO_2 ナノ粒子の金属塩共存下及び非共存下におけるゼータ電位分布を図 3 及び図 4 に示し、各条件におけるゼータ電位の解析値を表 2 に示した。いずれの条件でも、 SiO_2 ナノ粒子及び TiO_2 ナノ粒子のゼータ電位は負電荷を示し、培地に含まれるリン酸イオンがナノ粒子表面に吸着しているためであると考えられる。また、金属塩を共存させても、 SiO_2 ナノ粒子及び TiO_2 ナノ粒子のゼータ電位に大きな変動は認められなかった。

2. 細胞毒性

SiO_2 ナノ粒子及び TiO_2 ナノ粒子の単独暴露における V79 細胞のコロニー形成率を図 3 及び図 4 に示した。 SiO_2 ナノ粒子は、100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度において、対照群と比べてコロニー形成率に変化はなかった (図 3)。一方、 TiO_2 ナノ粒子は、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度において、対照群と比べてコロニー形成率が有意に低下し、25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度においてコロニー形成率の低下傾向を示した (図 4)。以上の結果から、 SiO_2 ナノ粒子には細胞毒性が認められず、 TiO_2 ナノ粒子には弱い細胞毒性が認められた。そこで、次のナノ粒子と金属塩との共存実験におけるナノ粒子の暴露濃度は、細胞毒性を示さなかった SiO_2 ナノ粒子については、最高濃度の 100 $\mu\text{g/ml}$ とした。また、細胞毒性を示した TiO_2 ナノ粒子については、コロニー形成率が低下しなかった 10 $\mu\text{g/ml}$ 及びコロニー形成率が 61% に有意に低下した 100 $\mu\text{g/ml}$ とした。

100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の SiO_2 ナノ粒子の共存による AlCl_3 、 CuCl_2 及び ZnCl_2 のコロニー形成率の変化を図 5 に示した。100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の SiO_2 ナノ粒子共存下で、 ZnCl_2 のコロニー形成率は変化しなかったが、 AlCl_3 及び CuCl_2 のコロニー形成率は有意に低下した。

10 $\mu\text{g/ml}$ 及び 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の TiO_2 ナノ粒子の共存による AlCl_3 、 CuCl_2 及び ZnCl_2 のコロニー形成率の変化を図 6 及び図 7 に示した。その結果、10 $\mu\text{g/ml}$ 及び 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の TiO_2 ナノ粒子共存下で、3 種の金属塩のコロニー形成率はいずれも変化しなかった。

D. 結論

ナノ粒子の単独暴露条件で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度の SiO_2 ナノ粒子は細胞毒性を示さなかったが、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度の TiO_2 ナノ粒子は弱い細胞毒性を示した。そこで、100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の SiO_2 ナノ粒子並びに 10 $\mu\text{g/ml}$ 及び 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の TiO_2 ナノ粒子の共存による AlCl_3 、 CuCl_2 及び ZnCl_2 の細胞毒性の変化を調べた。その結果、100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の SiO_2 ナノ粒子共存下で、 ZnCl_2 の細胞毒性は変化しなかったが、 AlCl_3 及び CuCl_2 の細胞毒性は増強した。一方、10 $\mu\text{g/ml}$ 及び 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の TiO_2 ナノ粒子共存下で、3 種の金属塩の細胞毒性は変化しなかった。本研究により、 SiO_2 ナノ粒子は共存する一部の金属塩の細胞毒性を増強させることが明らかになった。

謝辞 SiO_2 ナノ粒子及び TiO_2 ナノ粒子の懸濁液をご提供いただきました CIK ナノテック株式会社に心より感謝いたします。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Isama K., Kawakami T., Tsuchiya T., Matsuoka A.: Osteoblast compatibility of calcium-incorporated Ti-Zr-Nb alloys. Proceedings of 24th European Conference on Biomaterials, Medimond S.r.l., pp.57-60 (2012)
- 2) Matsuoka A., Kodama Y., Yoshida M., Isama K., Inoue K., Kawakami T., Nishikawa A.: Toxicological studies of nano-suspensions of silica, silver and zinc oxide. Proceedings of 24th European Conference on Biomaterials, Medimond S.r.l., pp.87-90 (2012)

2. 学会発表

- 1) Matsuoka A., Kodama Y., Yoshida M., Isama K., Inoue K., Kawakami T., Nishikawa A.: In vitro and in vivo toxicity studies of nanomaterials used in household products, International Conference on Materials for Advanced Technologies (Singapore, 2011.6)
- 2) 伊佐間和郎、河上強志、児玉幸夫、中嶋富士雄、吉田緑、井上薫、西川秋佳、松岡厚子：家庭用品に用いられるナノ粒子の安全性評価、第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会（横浜市、2011.7）

- 3) Isama K., Kawakami T., Tsuchiya T., Matsuoka A.: Osteoblast compatibility of calcium-incorporated Ti-Zr-Nb alloys, 24th European Conference on Biomaterials (Dublin, 2011.9)
- 4) Matsuoka A., Kodama Y., Yoshida M., Isama K., Inoue K., Kawakami T., Nishikawa A.: Toxicological studies of nano-suspensions of silica, silver and zinc oxide, 24th European Conference on Biomaterials (Dublin, 2011.9)
- 5) Isama K., Kawakami T., Matsuoka A.: Adsorption behavior of ions on calcium-incorporated titanium in simulated body fluid, The 3rd Asian Biomaterials Congress (Busan, 2011.9)
- 6) 宮島敦子、酒井恵子、河上強志、加藤玲子、松岡厚子、尾崎正康、宇佐見誠、伊佐間和郎：A549 細胞を用いたナノマテリアルの in vitro 生体影響評価系の検討、日本薬学会第 132 年会（札幌市、2012.3）

F. 知的財産権の出願・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

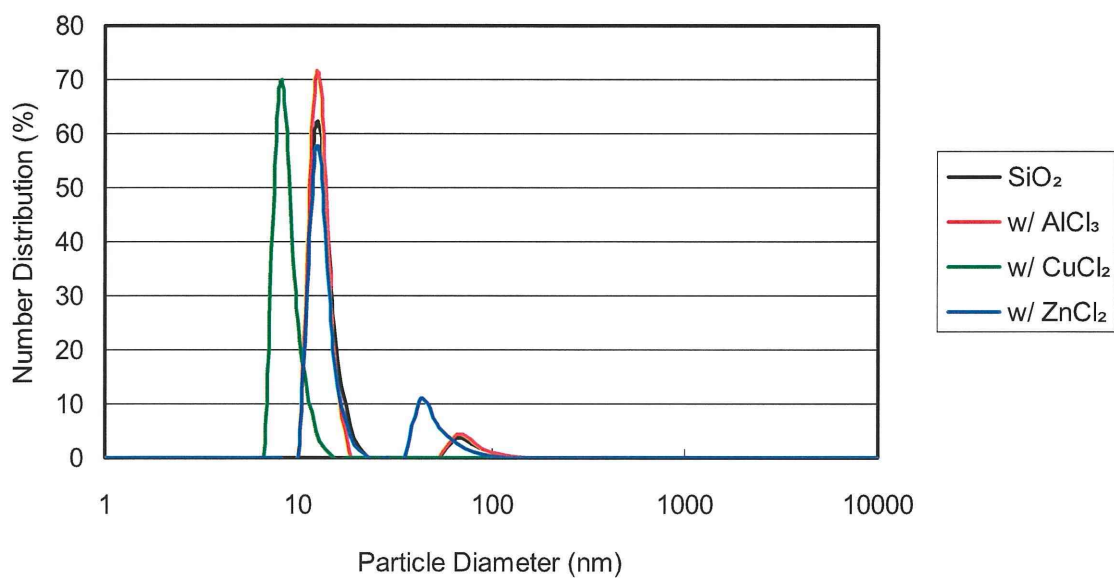


図 1 培地中の SiO₂ ナノ粒子の粒度分布

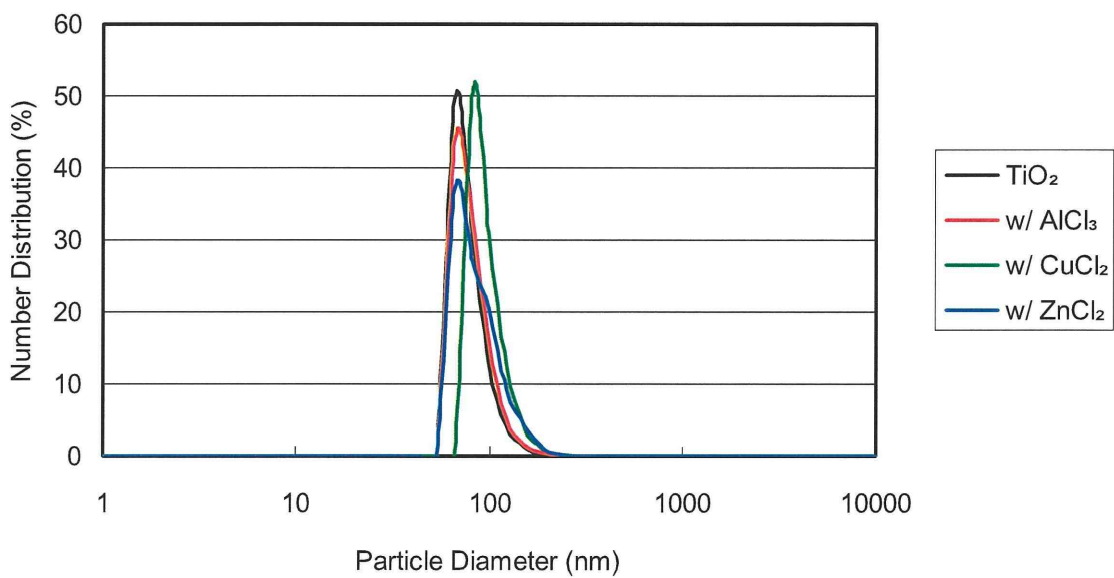


図 2 培地中の TiO₂ ナノ粒子の粒度分布

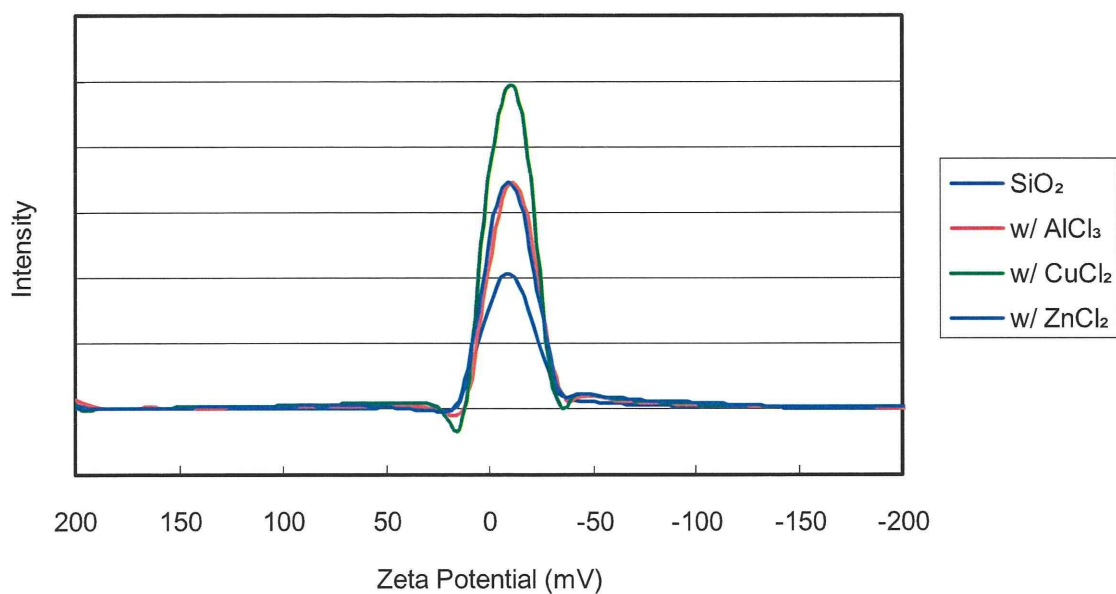


図 3 培地中の SiO_2 ナノ粒子のゼータ電位

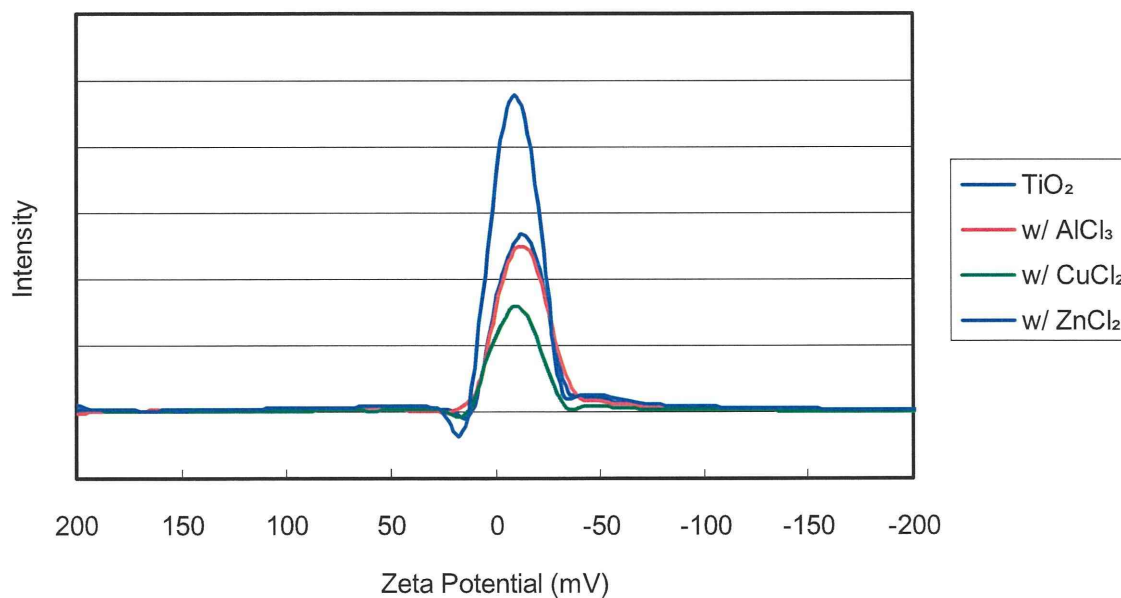


図 4 培地中の TiO_2 ナノ粒子のゼータ電位

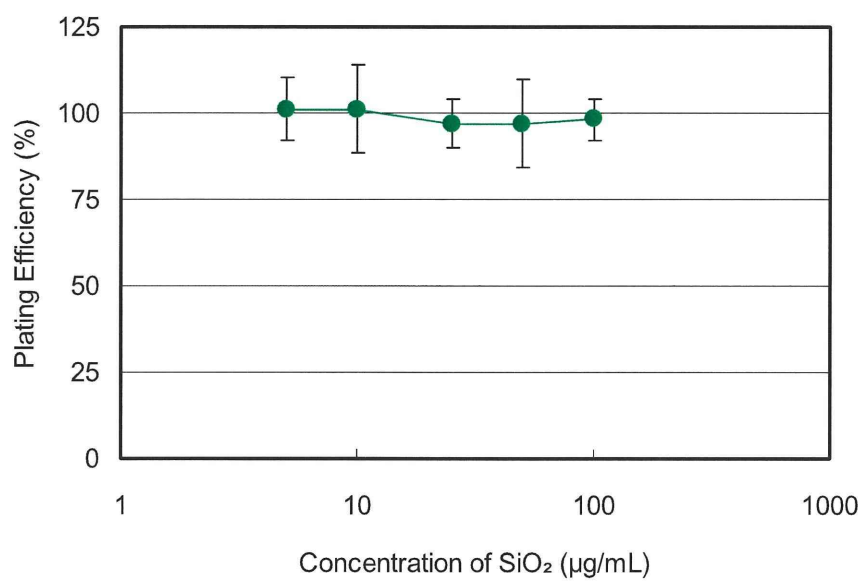


図 5 SiO₂ ナノ粒子のコロニー形成率

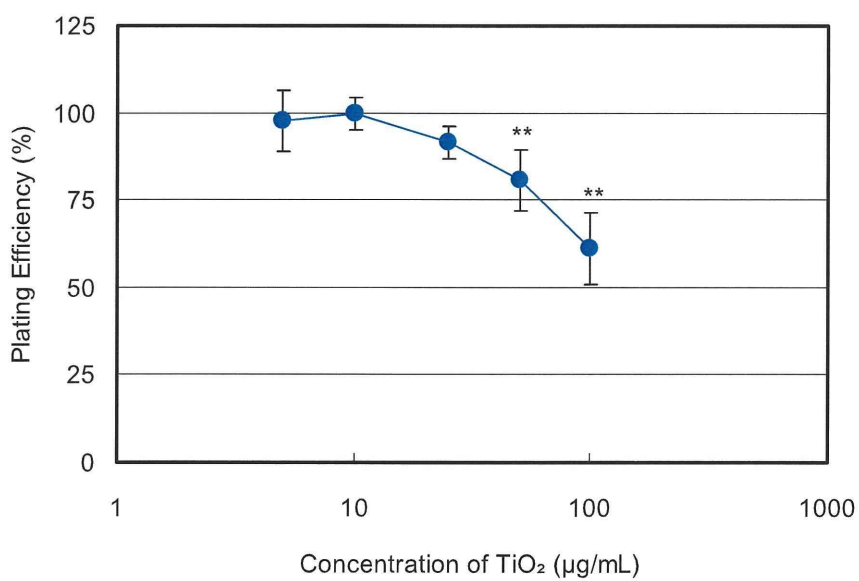


図 6 TiO₂ ナノ粒子のコロニー形成率 (**p<0.01)

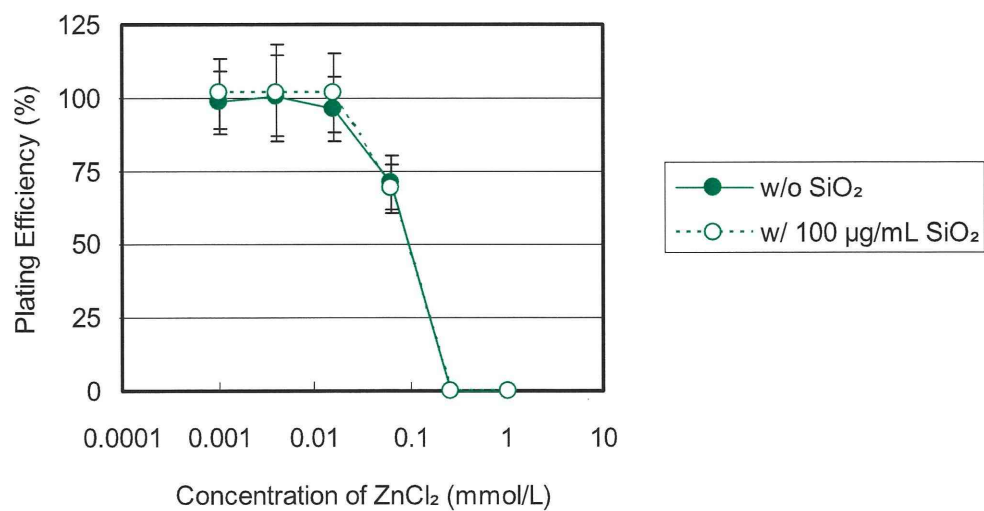
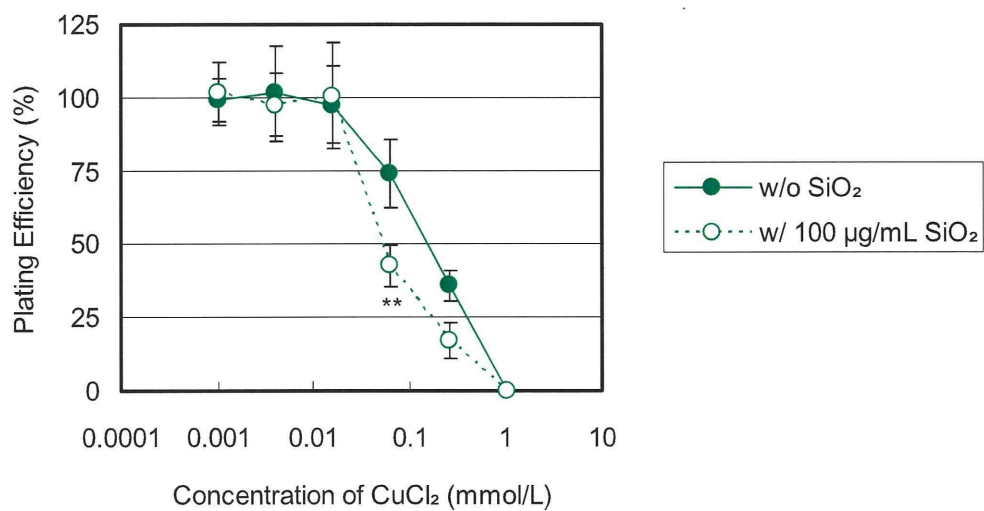
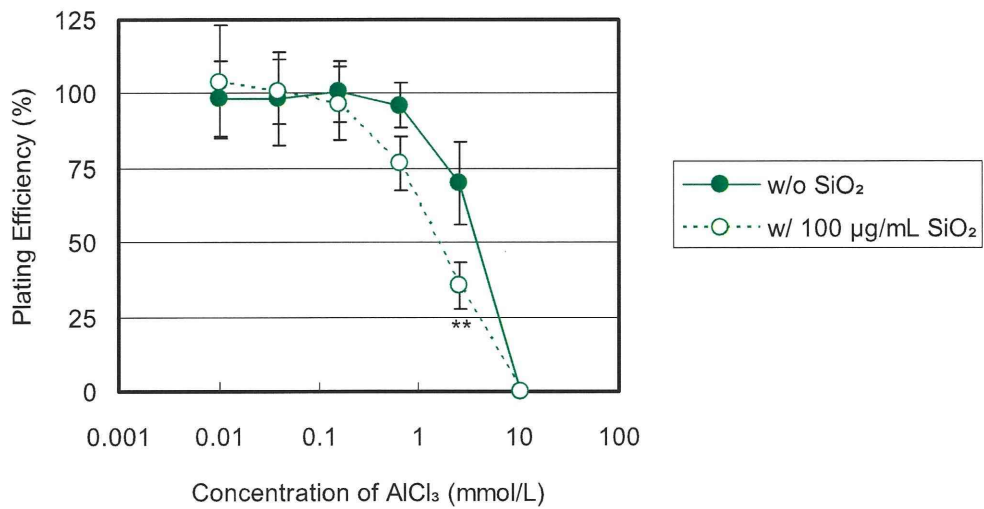


図7 SiO₂ ナノ粒子 (100 µg/ml) と共存する金属塩のコロニー形成率 (**p<0.01)

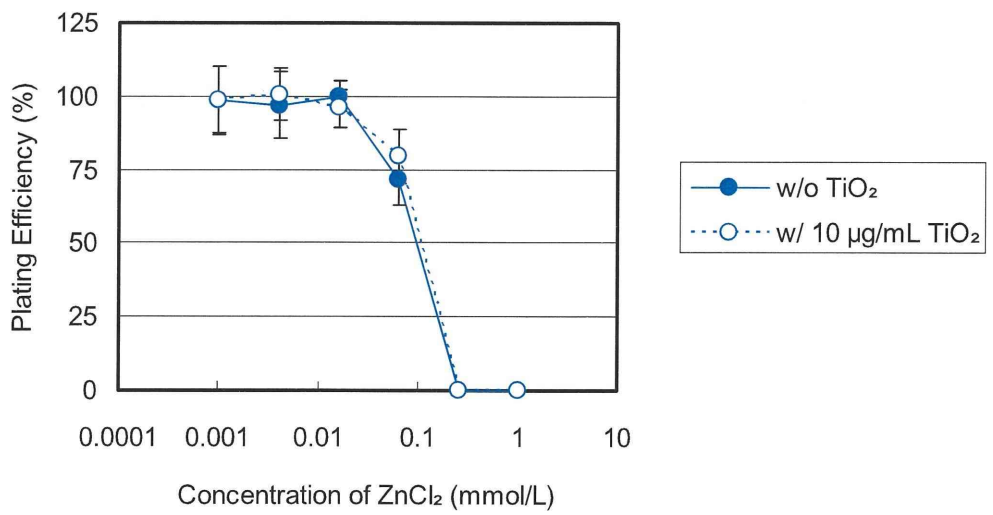
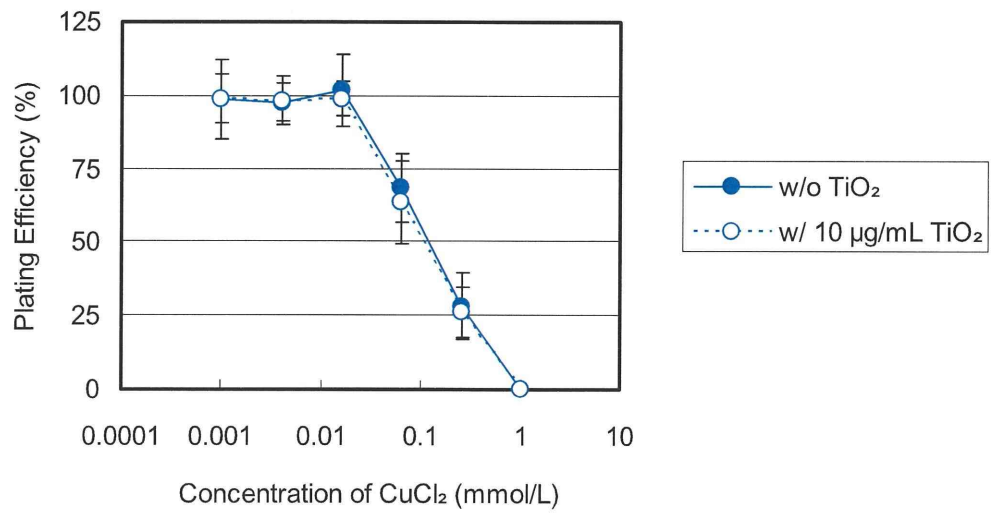
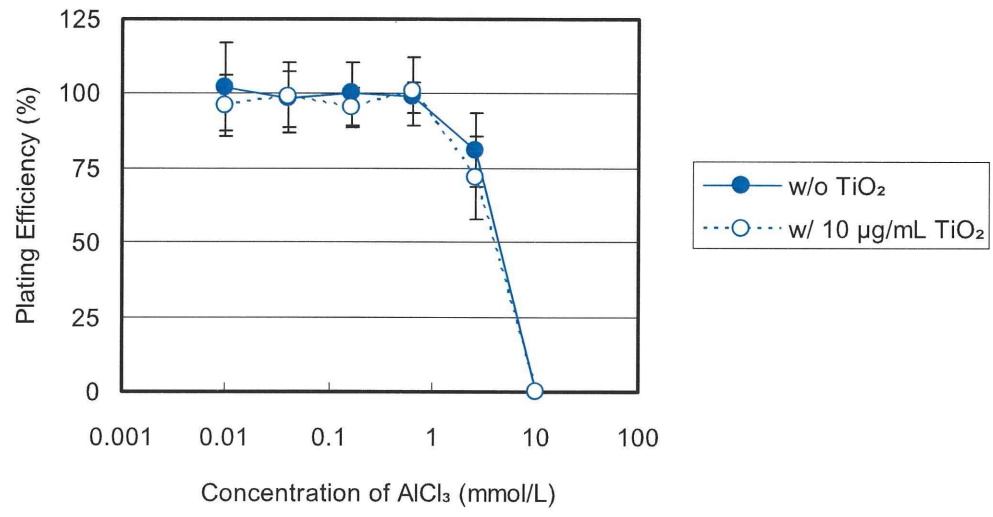


図 8 TiO₂ ナノ粒子 (10 µg/ml) と共存する金属塩のコロニー形成率

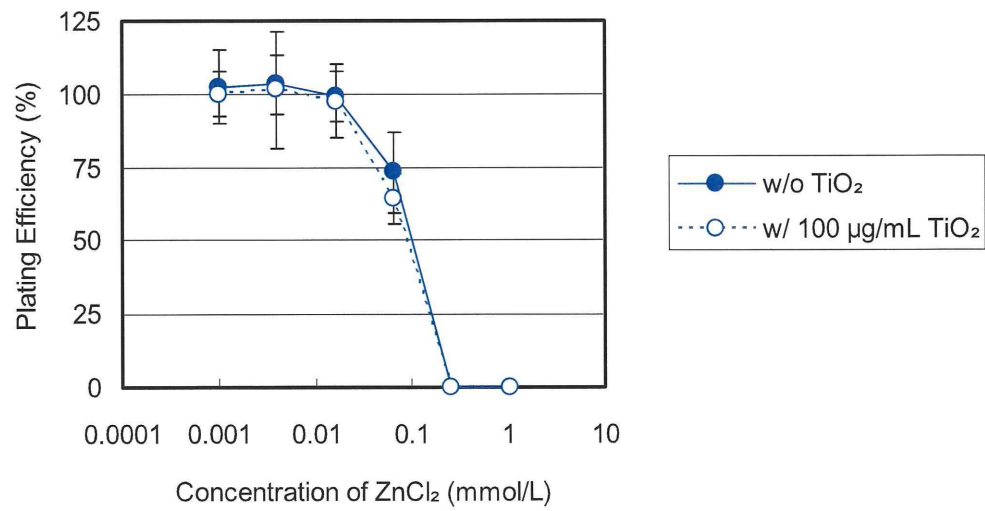
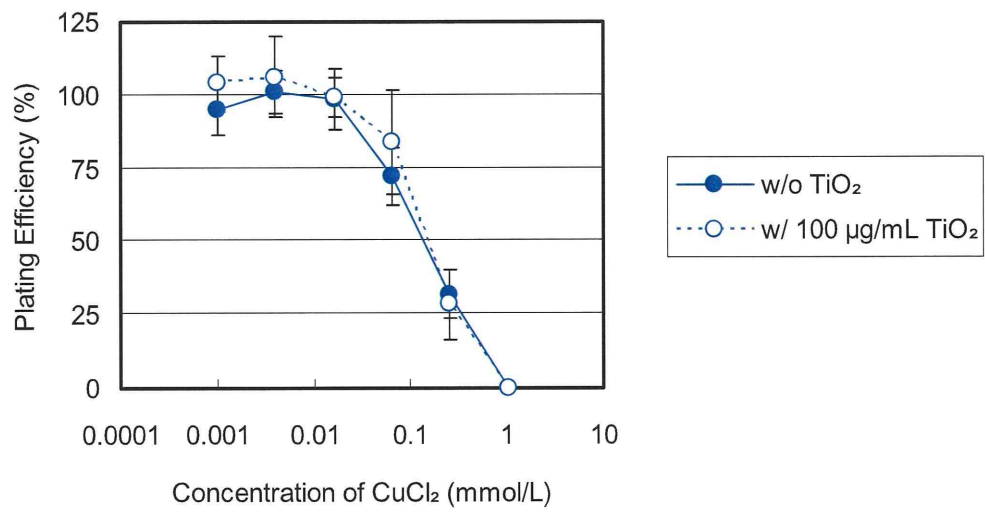
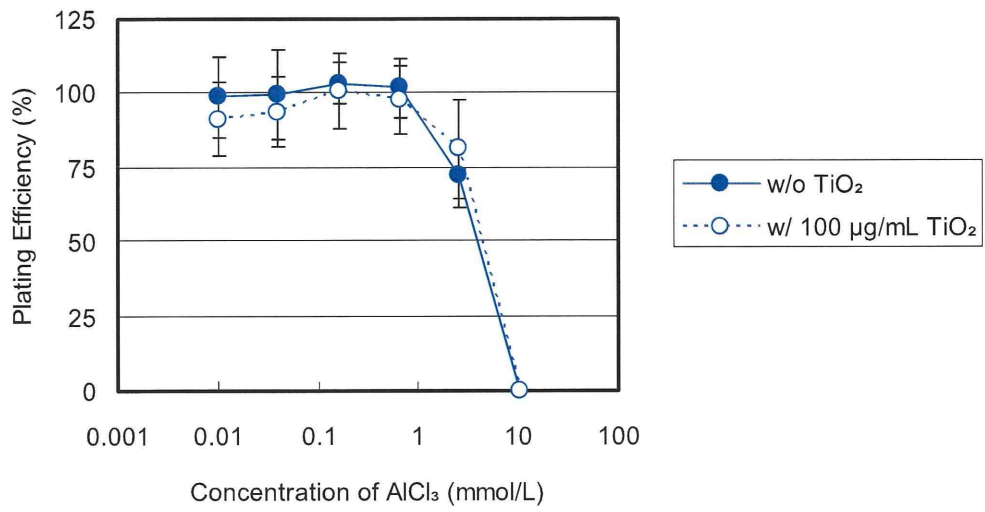


図9 TiO₂ ナノ粒子 (100 µg/ml) と共存する金属塩のコロニー形成率

表 1 培地中の TiO_2 及び SiO_2 の個数分布粒子径 (nm)

		in medium	w/ AlCl_3	w/ CuCl_2	w/ ZnCl_2
SiO_2	第一ピーク	13.5 ± 1.9	13.0 ± 1.2	8.8 ± 1.1	13.3 ± 1.7
	第二ピーク	80.8 ± 21.0	78.9 ± 19.4	96.6 ± 21.9	52.0 ± 13.5
TiO_2	第一ピーク	79.2 ± 19.1	81.3 ± 20.2	96.9 ± 22.7	88.1 ± 26.7

表 2 培地中の TiO_2 及び SiO_2 のゼータ電位 (mV)

	in medium	w/ AlCl_3	w/ CuCl_2	w/ ZnCl_2
SiO_2	-9.32	-11.22	-9.97	-9.58
TiO_2	-12.77	-12.83	-9.92	-9.46

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究年度終了報告書

ナノマテリアルの遺伝毒性の低減化とそのメカニズムに関する研究

研究分担者 戸塚 ゆ加里 独立行政法人がん研究センター研究所
発がんシステム研究分野 室長

研究要旨：近年、様々な製品にナノマテリアルが多用され、ナノマテリアルのヒトへの健康影響や安全性に高い関心が集まっている。また、ナノマテリアルの化学的修飾あるいは構造及びサイズ変換、原料の産地やメーカーの違いによってその形状や表面構造等が異なる場合があり、実際には、同じ素材から数種のナノマテリアルが製造されていることになる。本研究では、原料の産地やメーカーの違いによる形状や表面構造が異なる同種異型のナノマテリアルに注目し、これらの違いがナノマテリアルの遺伝毒性に及ぼす影響について明らかにするため、Kaolin-K（韓国産）及びKaolin-U（アメリカ産）の、①物理化学的性質、②in vivo DNA 損傷性、③細胞への取り込み、④ROS 産生能について調べた。その結果、物理化学的性質においては、両者の粒子表面構造とゼータ電位に違いがあることがわかった。また、これら Kaolin を気管内投与したマウス肺において、Kaolin-U がより強い DNA 損傷性を示すことが明らかとなった。一方、培養細胞を用いた実験において、Kaolin-K に比べて Kaolin-U のほうが、実質細胞（A549）およびマクロファージ（RAW264）のいずれの細胞内にも取り込まれやすい傾向がみられた。更に、ROS 産生能について検討してみたところ、A549 ではいずれの Kaolin においても ROS を産生している細胞はほとんどみられなかったのに対し、RAW264 では、細胞内への Kaolin の取込み量に相関して、ROS を産生している細胞が増加していた。これらのことから、Kaolin-K と Kaolin-U のマウス肺に対する DNA 損傷性の違いは、マクロファージへの取り込みされ易さに起因することが示唆された。

A. 研究目的

近年、化粧品や医薬品、各種商業用品等にナノマテリアルが多用され、ナノマテリアルのヒトへの健康影響や安全性に高い関心が集まっている。我々はこれまでに、フラーレン（C60）、カオリン、マグネタイト及び、今後、様々な分野における応用が有望視されている MWCNT 等のナノマテリアルの遺伝毒性について *in vitro* 及び *in vivo* の試験系で検討し、これら全てのナノマテリアルが遺伝毒性を示す事を明らか

にした。しかしながら、これらナノマテリアルにより誘発される遺伝毒性メカニズムについては未だ良くわかっていない。一方、実用化に向けたナノマテリアルの化学的修飾あるいは構造及びサイズ変換が積極的に行われていることや、原料の産地やメーカーの違いによってその形状や表面構造等が異なる場合があり、実際には、同じ素材から数種のナノマテリアルが製造されていることになる。しかしながら、このような同種異型のナノマテリアルの安全性評価は、