

投与量依存的に増加することが明らかとなった。

急性期蛋白質には、haptoglobin 以外の典型的なものとして CRP、SAA が知られている。そこで、非晶質シリカ投与後の血中 CRP、SAA 量の発現変動を評価した。BALB/c マウスに nSP70、nSP300、mSP1000 をそれぞれ 0.8 mg/匹で投与し、投与後 6 時間、24 時間、3 日、7 日における血中 CRP、SAA 量を ELISA により測定した。その結果、CRP、SAA とともに非晶質シリカの粒子径の減少に伴い産生量が増加し、nSP70 投与群でのみ saline 投与群と比較して有意に産生量が増加することが明らかとなった (図 137)。また、SAA は haptoglobin と同様に投与後 24 時間で産生量の増加が認められた (図 137B)。一方で、CRP においては、投与後 24 時間においても産生が認められたが、投与後 6 時間で最大ピークを示すことが明らかとなった (図 137A)。これらの結果から、haptoglobin のみならず、CRP、SAA をはじめとする急性期蛋白質が、非晶質ナノシリカ曝露による生体影響を予測する安全性評価マーカーとなり得ることが示唆された。

ナノマテリアルはすでに我々の生活に広く浸透し、我々は、様々な経路からナノマテリアルに曝露される機会に溢れている。したがって、有用な安全性評価マーカーを探索するためには、実際の曝露経路を想定してナノマテリアルを投与した時の血中での発現変動を評価することが必要である。そこで、非晶質ナノシリカを経鼻投与した時の血中 haptoglobin、CRP、SAA 量を解析した。BALB/c マウスに nSP30、nSP70 をそれぞれ 0.5 mg/匹で経鼻投与し、投与後 24 時間における血中 haptoglobin (図 138A)、CRP (図 138B)、SAA (図 138C) 量を ELISA により測定した。その結果、いずれの急性期蛋白質も nSP70 投与群では有意な上昇は認められなかったが、nSP30 投与群において、saline 投与群と比較し有意に産生量が上昇することが明らかとなった。これらの結果から、急性期蛋白質が非晶質ナノシリカを経鼻曝露により誘発される生体影響をも予測し得る

ことが示唆された。

近年、ナノマテリアルがその物性や形状の違いにより、異なる生体影響や細胞応答を示すことが報告されている。例えば、これまでに申請者らは、過剰量の非晶質シリカを曝露した場合のハザード評価において、非晶質シリカの表面をカルボキシル基、アミノ基といった官能基で表面修飾することで、非晶質シリカによる炎症反応や細胞障害性が抑制されること、さらには、未修飾の nSP70 曝露による急性毒性や肝毒性、血液凝固障害などを減弱することを見出してきた。そこで、急性期蛋白質が非晶質ナノシリカ曝露による負の生体影響を予測する安全性評価マーカーになり得るかを評価するために、表面修飾を施した nSP70 を用い血中急性期蛋白質量の発現変動を解析した。BALB/c マウスに nSP70、nSP70-C、nSP70-N をそれぞれ 0.8 mg/匹で尾静脈投与し、投与後 24 時間における血中 haptoglobin (図 139A)、CRP (図 139B)、SAA (図 139C) 量を ELISA により測定した。その結果、前述の結果と同様に、未修飾の nSP70 投与群ではいずれの急性期蛋白質も、saline 投与群と比較し有意にその産生量の増加が認められた。一方で、nSP70-C、nSP70-N 投与群では未修飾の nSP70 投与群と比較し、血中 haptoglobin、CRP、SAA 量はいずれも有意に産生量が減少することが明らかとなった。このことから、急性期蛋白質が、非晶質ナノシリカ曝露による負の生体影響を予測する安全性評価マーカーとなり得ることが示唆された。

BALB/c マウスに、nSP70 を尾静脈より単回投与し、24 時間後に回収した血漿を用いて、2D-DIGE を行った。発現変動解析によりコントロール群と比較して nSP70 投与群で、2 倍以上の発現変動が認められたスポットを切り出し、LC/TOF/MS により対応する蛋白質の同定を試みた。その結果 7 種類の蛋白質が同定された。その中で発現変動の大きかった hemopexin に関して、検討を進めた。非晶質シリカ投与後の血中 hemopexin 量の発現変動を経時的に解析するた

めに、BALB/ c マウスに nSP70、nSP300、mSP1000 をそれぞれ 0.8 mg/mouse で、および nSP30 を 0.4 mg/mouse で尾静脈投与し、投与後 6 時間、24 時間、3 日、7 日における血中 hemopexin 量を ELISA により測定した。なお、nSP70、nSP300、mSP1000 投与群において、一般的な組織障害マーカーとして知られている ALT、AST、BUN 値の有意な変動は認められなかった (date not shown)。その結果、nSP300、mSP1000 投与群では、いずれの時間においても血中 hemopexin 量の有意な増加は認められなかった (図 140)。一方で、nSP70 投与群では、投与後 24 時間において血中 hemopexin 量が最大ピークを示すことが明らかとなった (図 140)。さらに、nSP30 投与群では、投与後 3 日において血中 hemopexin 量が最大ピークを示すことが明らかとなった (図 140)。次に、BALB/ c マウスに nSP70 を各投与量 (0.05 mg/mouse、0.2 mg/mouse、0.8 mg/mouse) で尾静脈投与し、投与後 24 時間における血中 hemopexin 量を ELISA により測定した。その結果、0.2 mg/mouse、0.05 mg/mouse で投与した群では、saline 投与群と比較し、ほとんど血中 hemopexin 量の増加は認められなかった (図 141)。これらの結果から、血中 hemopexin 量が、非晶質シリカの粒子径の減少に伴い増加すること、また、非晶質ナノシリカの投与量依存的に増加することが明らかとなった。

hemopexin が非晶質ナノシリカ投与による負の生体影響を予測する安全性評価マーカーになり得るかを評価するために、表面修飾を施した nSP70 を用いて、血中 hemopexin 量の発現変動を解析した。BALB/ c マウスに nSP70、nSP70-C、nSP70-N をそれぞれ 0.8 mg/mouse で尾静脈投与し、投与後 24 時間における血中 hemopexin 量を ELISA により測定した。その結果、前述の結果と同様に、nSP70 投与群では、saline 投与群と比較し有意に血中 hemopexin 量の増加が認められた (図 142)。さらに、nSP70-N 投与群では

nSP70 投与群と比較し、血中 hemopexin 量が有意に減少することが明らかとなった (図 142)。一方で、nSP70-C 投与群では nSP70 投与群と比較し、hemopexin の産生量に有意な差は認められなかった (図 142)。このことから、nSP70-C 投与により、未知の生体影響が誘発されることが示された。以上の結果から、hemopexin が、非晶質ナノシリカ投与による生体影響を予測する安全性評価マーカーとなり得ることが示唆された。

26. 様々な経路からの非晶質シリカ投与による血中急性期蛋白質の発現変動解析

ナノマテリアルは既に我々の生活に広く浸透していることから、我々は、様々な経路からナノマテリアルに投与される機会に溢れている。したがって、有用な安全性評価マーカーを探索するためには、実際の投与経路を想定してナノマテリアルを投与した時の血中での発現変動を評価することが必要である。そこで、非晶質ナノシリカを経鼻投与した時の血中 hemopexin 量を解析した。BALB/ c マウスに nSP30 を各投与量 (0.02 mg/mouse、0.1 mg/mouse、0.5 mg/mouse) で経鼻投与し、投与後 24 時間における血中 hemopexin 量を ELISA により測定した。その結果、いずれの投与量においても血中 hemopexin 量に有意な変化は認められなかった (図 143)。今後は、経口・経皮など他の投与経路での血中 hemopexin 量の発現変動を解析するとともに、ナノマテリアルの長期投与による影響についても解析を進めることで、安全なナノマテリアルの開発支援に資する情報集積を進めていく。

hemopexin は、急性期蛋白質の一種である haptoglobin とともに、溶血等により増加する遊離型の heme の毒性を回避するための生体防御反応の一環として働くことが知られている。生体内において hemopexin は heme と結合し、haptoglobin は hemoglobin と結合することでそれらを血流中から除去する。そこで、非晶質ナノ

シリカ投与により、血中 hemopexin 量が増加していたことから、非晶質ナノシリカが溶血を誘発すると考え、血中の heme、hemoglobin 量の発現変動を解析した。BALB/c マウスに nSP70 を 0.8 mg/mouse で尾静脈投与し、投与後 24 時間における血中 heme、hemoglobin 量を測定した。その結果、投与後 24 時間において血中 hemoglobin 量、血中 heme 量に有意な変化は認められなかった (図 144)。次に、溶血の指標である血漿中の総ビリルビン、直接ビリルビン量の発現変動を評価した。BALB/c マウスに nSP70 を 0.8 mg/mouse で尾静脈投与し、投与後 5 時間における総ビリルビン、直接ビリルビン量を測定した。その結果、本検討における投与条件下では nSP70 投与により、総ビリルビン、直接ビリルビン量に有意な変化は認められなかった (図 145)。今後、非晶質ナノシリカ投与による未知の生体影響発現の可能性も踏まえ、より詳細な検討が必要であると考えている。

一般的に、急性期蛋白質は IL-6 などの炎症性サイトカインの刺激により、主に肝臓から産生されることが知られている。そこで、非晶質ナノシリカ投与による血中急性期蛋白質量の増加メカニズムの解明を目的とし、非晶質ナノシリカ投与後の血中 IL-6 量の発現変動を解析した。BALB/c マウスに nSP70 を 0.8 mg/mouse で尾静脈投与し、投与後 2、6 時間における血中 IL-6 量を ELISA により測定した。その結果、投与後 2 時間において、nSP70 投与により血中 IL-6 量が有意に増加することが明らかとなった (図 146)。今後は、抗 IL-6R 抗体などを前処置した際の、非晶質ナノシリカ投与による血中急性期蛋白質量の発現変動について評価していく予定である。

27. ナノシリカ投与による肝障害に対する安全性評価バイオマーカーとしての miR-122 の有用性評価

microRNA (miRNA) は、①肝臓や脳など、組織特異的な発現様式を示す、②各種疾患と相関して

発現変動する、③血液中や尿中に安定して存在する、といった特徴を有すること、そのうえ、④PCR で微量増幅可能であることから、微細変化を検出可能であることなどが明らかとされており、各種疾患による生体影響の変化を、非侵襲的かつ組織特異的に感度良く予測できるバイオマーカーとして、その応用が期待されている。これまでに我々は、microRNA (miRNA) が、ナノマテリアルの安全性評価マーカーになり得る可能性を明らかとしてきた。そこで本年度、より詳細な検討を実施した。これまでに、高用量の nSP70 の尾静脈内投与により、マウスに肝障害を誘発することを明らかとしている。そこで、肝障害を指標として、肝臓特異的 microRNA (miR-122、miR-192、miR-194) が nSP70 の安全性評価バイオマーカーとなり得るかを、既存の肝障害マーカーである ALT、AST と共に評価した。

BALB/c マウスに、nSP70、nSP300、mSP1000 をそれぞれ 40 mg/kg で尾静脈より単回投与し、投与 8 時間後に血液、および血清を回収した。なお、本検討では、nSP70 投与により肝障害が認められ、かつ致死毒性が認められない最大量を用い、各評価を実施した。回収した血清を用い、ALT (図 147A) と AST (図 147B) 量を測定したところ、ALT・AST 共に、nSP300、mSP1000 投与群では、未処置群と比較して、有意な変化は認められなかった。一方で、nSP70 投与群では、未処置群と比較して有意に産生量が増加することが示された。次に、回収した血清から RNA を精製して逆転写した後、血清中の miR-122、miR-192、miR-194 の発現変動をリアルタイム逆転写 PCR (real-time RT-PCR) により評価した。その結果、血中 miR-122 は、nSP300、mSP1000 投与群において、未処置群と比較して、有意な発現上昇は認められなかった (図 147C)。一方で、nSP70 投与群においてのみ、有意に血中 miR-122 の発現が上昇することが明らかとなった (図 147C)。そのため、血中 miR-122 は、nSP70 投与により誘発される肝障

害に対する安全性評価マーカーになり得る可能性が示された。また、miR-192 は、nSP300、mSP1000 投与群では、未処置群と比較して、有意な変化は認められなかった一方で、nSP70 投与群でのみ、未処置群と比較して有意に発現が上昇することが示された（図 147D）。一方で、miR-194 は、いずれのシリカ投与群においても、未処置群と比較して、有意な変化は認められなかった（図 147E）。今回解析を実施した 3 種類の miRNA のうち、miR-122 の発現が顕著に上昇することが示された。即ち、投与後 8 時間でのみの検討ではあるものの、nSP70 投与により miR-194 の発現変動は認められず、未処置群に対する、nSP70 投与群の miR-192 の相対発現量は 3.36 倍であり、miR-122 における相対発現量（7.4 倍）と比較して約半分であることが明らかとなった。これは、miR-122 が肝臓に含まれる総 miRNA 中の約 70%を占めることから、nSP70 投与による肝障害に対し鋭敏に応答したためと考えられる。

次に、miR-122 の安全性評価マーカーとしての基礎情報を収集するために、miR-122 の発現変動に対する nSP70 の投与量依存性、および nSP70 投与後の miR-122 の経時的な発現変動について評価した。まず、miR-122 の発現変動に対する nSP70 の投与量依存性を解析する目的で、BALB/c マウスに nSP70 をそれぞれ 10、20、40 mg/kg の投与量で尾静脈投与した。投与後 8 時間において血液を回収した後、血清中の ALT（図 148A）と AST（図 148B）量を測定したところ、ALT・AST 共に、nSP70 の投与量依存的に増加することが示された。次に、血中 miR-122 の発現を real-time RT-PCR により解析したところ、nSP70 の投与量依存的に発現上昇することが明らかとなった。また、miR-122 は、nSP70 を 10 mg/kg で投与した群では有意な変化は認められず、40 mg/kg 投与群で有意に発現上昇を示した。nSP70 を 20 mg/kg の投与量においては、未処置群と比較して、有意な変化は認められなかった

ものの、相対発現量が約 5 倍上昇することが示唆された（図 148C）。続いて、nSP70 投与後の miR-122 の経時的な発現変動を評価するために、BALB/c マウスに nSP70 を 40 mg/kg の投与量で尾静脈投与し、投与後 4 時間、8 時間、24 時間、72 時間における血中の ALT（図 149A）、AST（図 149B）量および miR-122（図 149C）の発現を評価した。その結果、いずれの評価時間においても、nSP70 投与群において、未処置群と比較して、血中 ALT・AST 量 が有意に増加することが明らかとなった。また、血中 miR-122 についても同様に、いずれの評価時間においても、nSP70 投与群において、未処置群と比較して、有意に発現が上昇することが示され、特に、投与後 8 時間においてその発現量がピークを示すことが明らかとなった。これらの結果から、血中 miR-122 は、ALT・AST と同様に、nSP70 の投与量依存的に増加すること、また、持続的な発現を示すことが見出された。さらに、nSP70 を 40 mg/kg で投与した群の血中 ALT・AST 量は、未処置群と比較して、相対発現量が約 5 倍であったのに対して、miR-122 の未処置群に対する相対発現量は、約 25 倍であることが明らかとなった。これまでの報告によると、アセトアミノフェンを投与した肝障害において、血中 miR-122 は、既存の肝障害マーカーと比較して、相対発現量が 6.5 倍程高いことが明らかとされている。従って、本研究の結果は、これまでの報告と同様の傾向を示すものであり、血中 miR-122 が、既存のマーカーよりも肝障害を感度良く反映し得る安全性評価マーカーとなり得ることが示唆された。

これまでに筆者らは、nSP70 の表面をカルボキシル基（nSP70-C）、あるいはアミノ基（nSP70-N）で表面修飾することで、未修飾の nSP70 投与により誘発される肝障害や胎仔発育不全などの各種ハザードが減弱し得ることを明らかとしており、表面修飾がナノ素材の安全性確保における優れたアプローチであることを認めている。そこで、miR-122 が表面修飾を施した

nSP70 による肝障害の減弱を反映し得るか、即ち、表面修飾によるナノ素材の安全性担保を反映し得るかについて評価した。BALB/ c マウスに nSP70、nSP70-C、nSP70-N を 40 mg/kg の投与量でそれぞれ尾静脈投与し、投与後 8 時間における血中 ALT (図 150A)、AST (図 150B) 量、および miR-122 (図 150C) の発現を評価した。その結果、nSP70-C、nSP70-N 投与群において、未修飾の nSP70 投与群と比較して、血中 ALT・AST 量が有意に減少し、未処置群と比較した場合、いずれも僅かに増加傾向を示すことが明らかとなった。また、nSP70-C、nSP70-N 投与群における血中 miR-122 の発現は、nSP70 投与群と比較して、有意に減少していたのに対して、未処置群と比較した場合、僅かに発現量が上昇することが明らかとなった。ナノ素材は、表面の荷電状態や修飾官能基の種類など、物性が変化することで、細胞内への取り込みや局在が変化することが知られている。従って、表面物性を制御することで細胞への影響が変化し、nSP70 投与による miR-122 の発現が低下した可能性が考えられる。以上の結果から、血中 miR-122 は、安全性を向上させたナノ素材に対して、その安全性の向上を反映し得ることが明らかとなり、nSP70 による肝障害を評価し得る有用な安全性評価マーカーとなる可能性が示された。

近年、ナノ素材の開発に加えて、粒子径が 10 nm 以下に制御されたサブナノ素材の開発が急速に進展している。一方で、これらサブナノ素材は、ナノ素材と比べて、代謝・吸収・分布・排泄および毒性の連関解析 (ADMET 解析) に関する情報が乏しいのが現状である。一部の報告によると、サブナノ金またはナノ金を自由飲水させたマウスにおいて、サブナノ金は、ナノ金と比較して、脳・肺・心臓・腎臓などの各種組織への移行量が劇的に増加することが明らかとされている。さらに、筆者らのグループではこれまでに、ナノ銀、サブナノ銀を用いた体内動態解析、ハザード同定に取り組んでおり、マウスを用いた急性毒性試験

の結果、ナノ銀投与群では生存率に影響を及ぼさない一方で、サブナノ銀投与群では、重度の致死毒性が誘発される可能性を見出してきている。即ち、ナノ素材とサブナノ素材とでは、曝露後の体内動態や生体影響の発現が大きく異なることが示唆される。従って、サブナノ素材を含む、ナノ素材に対する安全性評価手法の構築に向けては、サブナノ素材を対象とした安全性評価マーカーの開発を推進していくことが必要不可欠である。本観点から我々は、モデルサブナノ素材として、サブナノ白金に着目した。サブナノ白金は、触媒作用や抗酸化作用を有することから、健康補助食品やヨーグルト、ミネラルウォーターなどの製品で既に適用されており、今後も、サブナノ白金含有製品のさらなる市場拡大が予想される。そこで、血中 miR-122 が、サブナノ白金投与により誘発される肝障害を反映するかを評価した。BALB/ c マウスにサブナノ白金を、肝障害が認められる量である 20 mg/kg で尾静脈より単回投与し、投与後 8 時間における血中の ALT (図 151A)、AST (図 151B) 量および miR-122 (図 151C) の発現を解析した。なお、肝障害誘発のポジティブコントロールとして nSP70 を 40 mg/kg で尾静脈より単回投与した。その結果、nSP70 投与群において、血中 ALT・AST 量は、未処置群と比較して有意に増加することが示された。また、血中 miR-122 に関しても、未処置群と比較して発現が上昇することが確認された。さらに、サブナノ白金投与群に関しては、血中 ALT・AST 量は、nSP70 投与群より値が低いものの、未処置群と比較して産生量の増加が認められたことから、肝障害が誘発されていることが確認された。一方で、血中 miR-122 の発現は、未処置群と同程度であったことから、血中 miR-122 は、サブナノ白金投与により誘発される肝障害を反映し得る安全性評価マーカーとしての有用性は低いことが示唆された。

28.OECD に準拠した経皮安全性試験 (フラーレ

ン、カーボンナノチューブ)

ナノマテリアルの安全性に関する試験の一環として、OECD 化学物質毒性試験法ガイドライン 410 に準拠し、ナノマテリアルを雌雄ラットに 28 日間反復経皮投与した際の生体への影響について評価した。まず、フラーレン、カーボンナノチューブについて実施した。

一般状態の変化として投与 3 週以降に、雌雄とも、投与部位周辺部テーピング領域の皮膚に痂皮形成が 1-2 例観察された例が対照群を含み認められた(図 153、154)。このうち雌の PVP-K30 群の 1 例では、自傷行為により皮膚からの出血が観察された。しかし、いずれも投与部位には異常はなかった。体重推移および摂餌量においても、雌雄ともに対照群と各被験物質投与群との間に差はなかった(図 155、156、157、158)。

血液学的検査の結果(図 159、160)、雄ではいずれの項目においても対照群と各被験物質投与群との間に差はなかった。雌では、SW-CNT 群のヘマトクリット値が溶媒対照群と比較して有意に高値を示し、PVP-K30 群の APTT 時間が溶媒対照群と比較して有意に延長したが、その程度は僅かであり、毒性学的に意味のある変化ではないと判断した。

血液生化学検査の結果(図 161、162)、雄では、SW-CNT 群および MW-CNT 群の AST 値および ALT 値が溶媒対照群と比較して有意に低値を示した。しかし、肝臓の逸脱酵素の低値は毒性学的に意義が乏しいことから、被験物質投与による影響ではないと判断した。さらに MW-CNT 群の ALP 値が溶媒対照群と比較して有意な低値を示した。ALP 値は肝臓、骨における異常の他、低栄養時や ALP 合成に影響がある場合に低値を示すが、今回、MW-CNT 群の体重推移には対照群と差は認められていない。また、剖検時に骨の異常所見は認められておらず、肝臓重量や肝臓の病理組織学検査においても異常は観察されていないことから毒性学的に意味のある変化ではないと判断した。また、PVP-C60 群の 1 例において剖検時に肝臓に

白色領域が認められ、病理組織学的には限局性の壊死像が観察された。このため、この動物の AST 値、ALP 値、LDH 値が高値を示し、群平均の SD 値が大きくなった。しかし、肝臓の所見はこの 1 例においてのみ観察されたこと、この白色領域がみられた部位は肝臓が間膜により腹腔に固定され、物理的刺激を受けやすい領域であり、壊死(白色班)が起りやすい部位であることから、PVP-C60 投与により肝臓に発現した所見ではないと考えられた。その他、血清蛋白とその内訳、血中グルコース濃度、脂質代謝と栄養状態、腎機能、電解質の各項目には対照群と各被験物質投与群との間に差はなかった。雌では、A/G 比が PVP-C60 群で溶媒対照群と比較して有意に高値を示した。総蛋白濃度およびアルブミン濃度から、グロブリン濃度の低値が推察されたが、その差は僅かであったことから、偶発的な所見であると考えられた。また、PVP-C60 群の 1 例の AST 値および ALT 値が溶媒対照群の約 2 倍の値を示したため、同項目の平均値の SD 値が大きくなった。しかし、この動物の肝臓重量や肝臓の病理組織学検査には異常は認められなかったことや 1 例にのみ観察された変化であることから、PVP-C60 投与により肝臓障害を誘発したという根拠は少ないと考えられた。その他、血中グルコース濃度、脂質代謝と栄養状態、腎機能、電解質の各項目には被験物質投与による変化は認められなかった。

尿検査の結果には対照群と被験物質投与群との間に差はなかった(図 163、164)。

雄の剖検所見(図 167)では、注射用水群の 1 例で腎臓の大型化、下顎リンパ節の大型化、脾臓の大型化が、同群の別の 1 例で皮膚の痂皮形成(テーピング領域)がみられた。また PVP-C60 群では、肝臓の白色領域(先述)が 1 例に、CW-CNT 群および PVP-K30 群では下顎リンパ節の大型化が各 1 例にみられた。また、雌の剖検所見(図 168)では、注射用水群の 1 例に下顎リンパ節の大型化が観察された。雄の注射用水群で剖検時に観察された腎臓、下顎リンパ節、脾臓には、病理組織学検査お

よび血液生化学検査の結果から、異常は認められなかった。また、下顎リンパ節の大型化がみられた例では、病理組織学的には異常はなかった。

器官重量(図 165、166)では、雄の C60 群の肝臓重量ならびに雌の PVP-C60 群の腎臓重量がそれぞれの溶媒対照群と比較して有意に低値を示したが、その程度はごく僅かであり比体重値には差がないこと、病理組織学的検査では異常はないことから、これらの変化は偶発的な変化であると判断した。また、雌の卵巣実測重量が C60 群および MW-CNT 群で有意に高値を示した。卵巣の病理組織学的検査では形態に異常はなかった。剖検時(10 週齢)は性周期が回帰する時期であり性周期による重量の変化が平均値の差に影響を及ぼしていると考えられた。雄の副腎重量が C60 群および SW-CNT 群で有意に高値を示した。病理組織学検査では腎臓皮質の束状帯の細胞がごく僅かに腫大している傾向がうかがわれたが明瞭な所見ではなかった。

病理組織学的検査の結果(図 169、170)、雌雄ともに観察した組織には対照群を含めて組織学的変化が観察された。しかし、その所見には、被験物質投与により、頻度や程度が強くなる傾向は認められなかった。

以上の結果から、本条件下では、フラレンおよびカーボンナノチューブを 28 日間反復経皮投与した結果、貼付した皮膚には被験物質投与による変化は観察されず、一般毒性学的指標においても生体へ悪影響を及ぼす変化は認められなかった。

29.OECD に準拠した経皮安全性試験 (サブナノ白金)

一般状態の変化として、snPt 群で雄は投与 9 日から、雌は投与 12 日から、nPt 群で雄は投与 14 日、雌は投与 14 日から、貼付部皮膚に痂皮形成(一部潰瘍を伴う)が観察された。病変の程度および頻度は snPt 群の方が強く、snPt 群および nPt 群ともに雌の皮膚変化は雄よりもが重篤であっ

た。しかし、投与終了時には回復傾向にあった(図 173、174、175、176)。皮膚病変がやや重篤であった snPt 群の雄 2 例の体重および摂餌量が低値に推移したが、統計学的には対照群と snPt 群、nPt 群との間に差はなかった(図 177、179)。雌の snPt 群および nPt 群の体重は対照群と同様に推移したが、nPt 群の投与 22 日の摂餌量が対照群と比較して有意に高値を示した。しかし、体重推移に差がないこと、摂餌量の変動も僅かであることから毒性影響ではないと判断した(図 178、180)。

血液学的検査の結果(図 181、182)、雄では赤血球系の指標(RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、PLT、PT、APTT)には対照群と snPt 群および nPt 群との間に差はなかった。白血球系の指標(WBC、好中球・好酸球・好塩基球・単球・リンパ球比率)および網状赤血球系比率では、白血球数が snPt 群および nPt 群で有意に低値を示し、白血球分類では nPt 群の好中球比率が有意に高値を、リンパ球比率が有意に低値を示した。

雌の血液学検査の赤血球系の指標では、nPt 群の赤血球数が増加し、ヘモグロビン、ヘマトクリット値が対照群と比較して有意に高値を示したが、いずれもわずかな変化であったこと、脾臓の病理組織学検査には、造血系の異常を示唆する変化は認められていないことから、毒性影響ではないと判断した。白血球系の指標では、白血球数に差はなかったが、白血球分類比では nPt 群の好酸球の比率に統計学的有意差が認められたが、その変動はわずかであることから毒性ではないと判断した。

血液生化学検査の結果(図 183、184)、雄では TP、ALB、A/G 比、グルコース濃度に対照群と両 NM 群との間に差はなかった。総コレステロール濃度、トリグリセライド濃度、リン脂質濃度が snPt 群および nPt 群ともに対照群と比較して低値を示し、nPt 群のトリグリセライド濃度は有意差が認められた。snPt 群および nPt 群ともに栄養状態が良好ではない徴候が認められたが、体重

には影響がない程度であった。貼付ストレスに加え、皮膚病変に起因したストレスが一因と考えられる。同じ傾向は雌でも認められている。

snPt 群では、肝機能指標 (AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP) および腎機能指標 (BUN、クレアチニン、総ビリルビン濃度) には対照群と差はなかった。nPt 群では腎機能指標には異常はなかったが、ALP 値が有意に高値を示した。しかし、他の肝臓機能の指標には対照群と差はなく、肝臓の病理組織学検査においても投与の影響と考えられる変化は認められていない。電解質濃度 (Na、K、Cl、Ca、無機リン) には、対照群と被験物質群との間に差はなかった。

雌では、snPt 群の A/G 比が対照群と比較して有意に低値を示したが、TP および ALB には差は認められていない。snPt 群および nPt 群の総コレステロール濃度、トリグリセライド濃度、リン脂質濃度は、わずかであるが対照群よりも低値を示し、nPt 群のリン脂質濃度には有意差がみられた。雌でも軽度であるが栄養状態が不良である徴候が認められた。nPt 群の BUN 濃度は対照群と比較して有意に高値、総ビリルビン濃度は有意に低値を示したが、いずれもわずかな変化であり、病理組織学検査においても肝機能あるいは腎機能異常を示唆する変化は認められていない。電解質には被験物質投与による影響は認められていない。

尿検査の結果、雄には対照群と snPt 群、nPt 群の間に差はなかったが(図 185)、雌の snPt 群の pH がややアルカリ性を示した (図 186)。

器官重量(図 187、188)では、雄では snPt 群、nPt 群ともに肝臓重量が有意に低値を示したが、血液生化学検査および病理学検査では異常は認められていない。雌の器官重量には snPt あるいは nPt 投与による影響は認められなかった。

解剖の肉眼所見として(図 189、190)、雌雄ともに皮膚の貼付部位に一部潰瘍を伴った痂皮が snPt 群の雌雄全例(5 例)に、nPt 群の雄の 3 例、雌の 2 例に認められた。その他、雄の nPt 群で腎

臓にシスト (片側) が 1 例、同群雌の下顎リンパ節に赤色領域が 1 例、snPt 群の肝臓に白色点が 1 例認められたが、病理組織学検査の結果から、snPt あるいは nPt 投与によると考えられたリンパ節あるいは肝臓の変化は認められなかった。

病理組織学検査の結果(図 191、192)、皮膚を除き、雌雄ともに観察した組織には対照群を含めて組織学的変化が観察された。しかし、その所見には、被験物質投与により頻度や程度が強くなる傾向は認められなかった。

皮膚の病理組織学変化として(図 193、194)、snPt 群では扁平上皮過形成が雌雄ともに全例にみられ、真皮では線維芽細胞の増殖、リンパ球およびマクロファージ浸潤も認められた。また、痂皮が付着し、びらんあるいは潰瘍に炎症が及んでいた例も認められた。さらに、表皮および真皮の浮腫、好酸球浸潤、出血が認められた。これらの所見は雌のほうで強く認められた。

nPt 群でも、snPt 群と同様の所見がみられたが、好酸球浸潤は認められなかった。また、観察された動物数および程度ともに snPt 群よりも弱い傾向がみられた。性差は認められなかった。

皮膚、肝臓、腎臓で実施した電顕観察の結果(図 195、196、197)、細胞内の高電子密度を示す顆粒状分子と被験物質との識別が困難であった。対照群と比較して、被験物質と考えられる粒子は確認できなかった。

ICP-MS の結果(図 198)、snPt 群および nPt 群ともに貼付部位である皮膚に snPt あるいは nPt が検出された。その他の組織では nPt 群は検出限界(0.05ppm 以下)であったが、snPt 群では分析を行ったすべての組織 (下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、胸腺、心臓、脾臓、肝臓、胚、腎臓、副腎、精巣および精巣上体) に snPt が検出された。

以上の結果から、snPt あるいは nPt の経皮投与により、皮膚に障害をもたらす、粒子径の小さい snPt のみ各組織に残留していることが確認された。一般毒性学的変化には性差はあったが、snPt、nPt ともに類似しており、snPt のほうがや

や強い変化がみられた。しかし、snPt が組織内に残留していることにより生体へ重篤な影響を及ぼすと考えられる変化は認められなかった。

30.OECD に準拠した経皮安全性試験（サブナノ銀）

一般状態の変化として、対照群を含む各 snAg 群、nAg 群および AgNO₃ 群で、雌雄ともに投与第 2 週以降解剖時まで、貼付部皮膚にごく軽度な痂皮形成が観察された(図 201、202)。AgNO₃ 群では痂皮形成が観察される動物数が他群と比較してやや多かったが、皮膚病変の程度は対照群や snAg 群、nAg 群と比較して差はなかった(図 203、204)。体重および摂餌量は、各 snAg 群および nAg 群は対照群と同様に推移したが、AgNO₃ 群は投与 8 日以降(投与開始日=投与 1 日)体重増加抑制が観察され、投与 15 日以降は対照群と比較して摂餌量の減少も観察された(図 205、206、207、208)。

血液学的検査の結果(図 209、210)、nAg 群の Ht 値が雌雄ともに対照群と比較して僅かであるが高値を示し有意差がみられた。しかし、RBC、Ht 値に顕著な変動はなく、一般状態では脱水症状等観察されていないことから、nAg 投与による変化ではないと判断した。また、AgNO₃ 群では、雄で ATPP 時間の延長が観察された。同群の雌では白血球分類に有意差がみられたが、白血球数に差がみられていないことから偶発的な変化と考えられた。その他の赤血球系および白血球系の指標には、snAg, nAg, AgNO₃ 投与による変化は認められなかった。

血液生化学検査の結果(図 211、212)、雄では 10 µg/mL の snAg 群において K 濃度、100 µg/mL の snAg 群において Ca 濃度、AgNO₃ 群において Na 濃度に有意差がみられたが、その変動は僅かであること、尿検査および腎臓の病理組織学検査に投与による影響は認められていないことから、snAg 投与による変化ではないと判断した。また、雌では snAg 群、nAg 群、AgNO₃ 群の

無機リン濃度が僅かに高値を示し有意差がみられた。無機リンは Ca とともに骨の重要な構成成分であり、また、細胞膜構成成分であるリン脂質や、エネルギー代謝を担う ATP の成分でもある。上皮小体機能異常、腎疾患時に血中濃度が上昇する。しかし、病理組織学検査や尿検査から、上記障害を示唆する変化は認められず、変動幅もわずかであったことから Ag 投与による変化ではないと判断した。その他、肝機能および腎機能指標には異常はなかった。

尿検査の結果、雄では snAg、nAg および AgNO₃ 投与による影響は認められなかった(図 213)。雌では 1µg/mL の snAg 群において Na 濃度の高値がみられたが、用量依存的な変化ではなかったことから、snAg 投与による変化ではないと判断した。その他、nAg および AgNO₃ 群には変化は認められなかった(図 214)。

器官重量(図 215、216)では、雌雄ともに snAg、nAg、AgNO₃ 投与による影響は認められなかった。

解剖時の貼付部以外の肉眼所見として(図 217、218)、雄では、10 µg/mL の snAg 群において副腎の大型化、対照群に脾臓の大型化が各 1 例観察されたが病理組織学検査では異常は観察されなかった。雌には肉眼的異常は観察されなかった。

病理組織学検査の結果(図 219、220)、雌雄ともに観察した組織には対照群を含めて組織学的変化が観察された。しかし、その所見には、被験物質投与により頻度や程度が強くなる傾向は認められなかった。

貼付部位である皮膚の病理組織学変化として(図 221、222)、ごく軽度な痂皮形成、表皮(有棘細胞層)の浮腫、扁平上皮層の過形成、粘膜固有層に炎症細胞浸潤が雌雄とも対照群を含めた各群に観察された。しかし、対照群と比較して程度および頻度に差はなかった。

皮膚、肝臓、腎臓で実施した電顕観察の結果(図 223)、細胞内の高電子密度を示す顆粒状分子と被験物質との識別が困難であった。皮膚では真皮と毛包境界部に微細顆粒物質が snAg 群で観察され

た。この顆粒物質は雌で多かった。

皮膚、肝臓、腎臓、脾臓、尿で実施した ICP-MS の結果(図 224)、snAg 群、nAg 群および AgNO₃ 群ともに貼付部位である皮膚に Ag が検出された。その他の組織では検出限界(0.05ppm 以下)であった。

以上の結果から、100µg/mL までの snAg あるいは nAg の経皮投与により、ナノマテリアルは皮膚に残留していることが明らかになり、一般毒性学的変化は認められなかった。

E. 結論

ナノ・サブナノマテリアルは産業化されてからの歴史が浅く、今後の応用可能性・市場規模は計り知れないものがある。従って、ナノ・サブナノマテリアルの危険性だけが無闇に強調され、社会受容が損なわれることだけは絶対に避けねばならない。すなわち、ナノ・サブナノマテリアルの曝露量や生体影響に関する科学的な情報の収集・蓄積が必須であるのは勿論のこと、安全なナノ・サブナノマテリアルの創製を目指した学術的な基礎研究が不可欠である。研究代表者らは、現在、ヒトの健康確保と豊かな社会の実現を目指し、産官学連携で、ナノ・サブナノマテリアルの安全性確保や、安全なナノ・サブナノマテリアルの開発支援に資する基盤情報を収集するなど、Nano-Safety Science (ナノ安全科学研究)・Nano-Safety Design (ナノ最適デザイン) とも言うべき新たな視点での研究を推進している。そのために、医薬工学領域の大学・研究所の先生方に加え、日本化粧品工業連合会、日本化学工業協会など、多くのメーカーの方々と協力体制を築きつつ、議論を進めている(年に2回の班会議を実施。その他、定期的にメール・電話等で情報/意見交換を実施。)。さらに、本事業の成果は、研究代表者が企画した学会シンポジウムのみならず、一般市民や高校生向けの公開講座・出張講義などで紹介しており、さらなる研究推進に加えて、ナノ・サブナノマテリアルの安全性に関する正しい

情報を広く発信することで、安全で安心な健康社会の実現、そしてナノ・サブナノマテリアルの社会受容 (Sustainable Nanotechnology) の促進に尽くしていきたいと考えている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

① 論文発表

1. Morishige T., Yoshioka Y., Tanabe A., Yao X., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Mukai Y., Okada N., Nakagawa S. : Titanium dioxide induces different levels of IL-1 β production dependent on its particle characteristics through caspase-1 activation mediated by reactive oxygen species and cathepsin B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 392(2):160-165, 2010.
2. 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., Itoh N., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Size-dependent cytotoxic effects of amorphous silica nanoparticles on Langerhans cells. *Pharmazie.*, 65(3):199-201, 2010.
3. Yamashita K., Yoshioka Y., Higashisaka K., Morishita Y., Yoshida T., Fujimura M., Kayamuro H., Nabeshi H., Yamashita T., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Kawai Y., Mayumi T., Yoshikawa T., Itoh N., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Carbon nanotubes elicit DNA damage and inflammatory response relative to their size and shape. *Inflammation.*, 33(4):276-80, 2010.
4. Morishige T., Yoshioka Y., Inakura H., Tanabe A., Yao X., Narimatsu S., Monobe Y., Imazawa T., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Mukai Y., Okada N., Nakagawa S. : The effect of surface modification of amorphous silica particles on NLRP3 inflammasome mediated IL-1 β production, ROS production and endosomal rupture. *Biomaterials.*, 31(26):6833-6842, 2010.
5. Morishige T., Yoshioka Y., Inakura H., Tanabe A., Yao X., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Mukai Y., Okada N., Nakagawa S. : Cytotoxicity of amorphous silica particles against macrophage-like THP-1 cells depends on particle-size and surface properties. *Pharmazie.*, 65(8):596-599, 2010.
6. Higashisaka K., Yoshioka Y., Yamashita K., Morishita Y., Fujimura M., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Yoshikawa T., Itoh N., Tsutsumi Y. : Acute phase proteins as biomarkers for predicting the exposure and toxicity of nanomaterials. *Biomaterials.*, 32(1):3-9, 2011. <Leading Opinion Paper>
7. Nabeshi H., Yoshikawa T., Matsuyama K., Nakazato Y., Matsuo K., 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., Nakagawa S., Mayumi T., Itoh N., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Systemic distribution, nuclear entry and cytotoxicity of amorphous nanosilica following topical application. *Biomaterials.*, 32(11):2713-2724, 2011.
8. 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,

- 2011.
9. 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. *Die Pharmazie*, 66(4):282-6, 2011.
 10. Yamashita K., Yoshioka Y., Higashisaka K., Mimura K., Morishita Y., Nozaki M., Yoshida T., Ogura T., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Monobe Y., 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
19. 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.
 20. Morishita Y., Yoshioka Y., Satoh H., Nojiri N., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Nabeshi H., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Distribution and histological effects of intravenously administered amorphous nanosilica particles in the testes of mice., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 420(2):297-301, 2012.
 21. 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.*, 86(8):1297-307, 2012.
 22. Hirai T., Yoshikawa T., Nabeshi H., Yoshida T., Tochigi S., Uji M., Ichihashi K., Akase T., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Yoshioka Y., Itoh N., Tsutsumi Y. : Dermal absorption of amorphous nanosilica particles after topical exposure for three days., *Pharmazie.*, 67(8):742-3, 2012.
 23. Yoshida T., Matsuyama K., Yoshikawa T., Nabeshi H., Nakazato Y., Tochigi S., Hirai T., Uji M., Ichihashi K., Akase T., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Yoshioka Y., Itoh N., Tsutsumi Y. : Amorphous nanosilica particles induce ROS generation in Langerhans cells., *Pharmazie.*, 67(8):740-1, 2012.
 24. Nagano T., Yoshioka Y., Higashisaka K., Kunieda A., Hata K., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Nabeshi H., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Potential of acute-phase proteins as biomarkers for sub-nano platinum exposure., *Pharmazie.*, 67(11):958-9, 2012.
 25. Hirai T., Yoshioka Y., Takahashi H., Ichihashi K., Yoshida T., Tochigi S., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Nabeshi H., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Amorphous silica nanoparticles enhance cross-presentation in murine dendritic cells., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 427(3):553-6, 2012.
 26. Higashisaka K., Yoshioka Y., Yamashita K., Morishita Y., Pan H., Ogura T., Nagano T., Kunieda A., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Nabeshi H., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Hemopexin as biomarkers for analyzing the biological responses associated with exposure to silica nanoparticles., *Nanoscale Res. Lett.*, 7(1):555, 2012.
 27. Yoshida T., Yoshioka Y., Matsuyama K., Nakazato Y., Tochigi S., Hirai T., Kondoh S., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Nabeshi H., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Surface modification of amorphous nanosilica particles suppresses nanosilica-induced cytotoxicity, ROS generation, and DNA damage in various mammalian cells., *Biochem. Biophys. Res.*

- Commun., 427(4):748-52, 2012.
28. Yamashita K., Yoshioka Y., Pan H., Taira M., Ogura T., Nagano T., Aoyama M., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S.I., Aoshima H., Nabeshi H., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Biochemical and hematologic effects of polyvinylpyrrolidone-wrapped fullerene C60 after oral administration., *Pharmazie*, 68(1):54-7, 2013.
29. Yamagishi Y., Watari A., Hayata Y., Li X., Kondoh M., Tsutsumi Y., Yagi K. : Hepatotoxicity of sub-nanosized platinum particles in mice., *Pharmazie*, 68:178-182, 2013.
- 【総説・その他】**
1. 吉川友章, 吉岡靖雄, 角田慎一, 堤 康央:化粧品ナノマテリアルの安全性評価の現状と技術的課題～安全なナノマテリアルの開発支援に向けて～., *コスメティックステージ*, Vol.4(4), 44-48, 2010.
2. Nabeshi H., Yoshikawa T., Imazawa T., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Safety Assessment of Nanomaterials Using Toxicokinetics and Toxicoproteome Analysis., *Yakugaku Zasshi*, 130(4):465-470, 2010.
3. 吉川友章, 吉岡靖雄, 角田慎一, 堤 康央:ナノ材料のリスク評価と安全性対策『非晶質ナノシリカの経皮吸収性/生体内動態と安全性との関連追求』., フロンティア出版, 44-53, 2010.
4. 堤 康央:ナノマテリアルのヒト健康への影響., *阪大 NEWS LETTER*., Vol.48 (6) : 19, 2010.
5. 吉川友章, 吉岡靖雄, 堤 康央:革新的技術/素材の恩恵を最大限に享受した豊かな社会の構築に向けて ～ナノマテリアルの安全性確保基盤の構築を例に～., *生産と技術*, 6(4) : 52-56, 2010.
6. Yoshioka Y., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Nano-safety science for assuring the safety of nanomaterials., *Nippon Eiseigaku Zasshi*., 65(4):487-492, 2010.
7. Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : Recent topics of NanoTox studies for their safety – Foreword-. , *Yakugaku Zasshi*, 131(2):193-194, 2011.
8. Tsunoda S. : Transdermal penetration and biodistribution of nanomaterials and their acute toxicity in vivo., *Yakugaku Zasshi*, 131(2):203-207, 2011.
9. Yoshikawa T. : Development of NanoSafety forecasting system from the viewpoint of nanomaterial-protein interaction., *Yakugaku Zasshi*, 131(2):209-213, 2011.
10. Abe Y. : Safety studies of nanomaterials about intracellular distribution and genotoxicity., *Yakugaku Zasshi*, 131(2):215-219, 2011.
11. Yoshioka Y. : NanoSafety studies of nanomaterials about biodistribution and immunotoxicity., *Yakugaku Zasshi*, 131(2):221-224, 2011.
12. Nagano K. : Biodistribution of nanosilica particles in pregnant mice and the potential risk on the reproductive development., *Yakugaku Zasshi*, 131(2):225-228, 2011.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
 16. 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.
 17. Tsutsumi Y., Yoshioka Y.: Quantifying the biodistribution of nanoparticles., Nat. Nanotechnol., 6(12): 755, 2011.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 永野貴士, 堤 康央, 吉岡靖雄: 安全なナノマテリアルの開発に資するナノ安全科学研究の最前線., 感染炎症免疫, 42(3):72-4, 2012.
 22. Yoshida T., Yoshioka Y., Tsutsumi Y.: The safety assessment of nanomaterials for development of nano-cosmetics., Yakugaku Zasshi, 132(11):1231-6, 2012.
 23. Yoshioka Y., Tsutsumi Y.: Recent topics on development of nanomaterials and nano-safety science., Yakugaku Zasshi, 133(2):149-50, 2013.
 24. Yoshioka Y., Yoshikawa T., Nabeshi H., Tsutsumi Y.: Recent topics about nano-safety science and its future., Yakugaku Zasshi, 133(2):169-74, 2013.
 25. 吉岡靖雄, 堤 康央: ナノ安全科学研究の最前線., CICSJ Bulletin, pp. 50-52, 2012.
 26. 東阪和馬, 堤 康央: ナノ DDS の安全性評価・確保の現状と今後., DDS の人体・環境・ものづくりへの適用技術, in press.
- ② 学会発表
- 【シンポジウム等: 合計 21 件】
1. 吉岡靖雄, 堤 康央: ナノマテリアルの安全性確保を目指して., 第 80 回日本衛生学会学術総会, 仙台, 2010 年 5 月.
 2. 堤 康央: 安全なナノマテリアルの開発支援に向けた NanoTox 研究への取組., 平成 22 年度日本環境変異原学会公開シンポジウム., 東京, 2010 年 5 月.
 3. 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, 2010 年 8 月.
 4. 堤 康央: ナノテクノロジーを活用した医療、化粧品、食品の安全性と今後の課題., 第 42 回大阪大学中之島講座「いまを読み解く -医療・都市-」『先端医療とその課題』., 大阪, 2010 年 10 月.
 5. 堤 康央: 薬学における毒性学研究 ~ナノマテリアルの安全確保を一例に~, 平成 22 年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部理化学部会研修会., 和歌山, 2010 年 12 月.
 6. 堤 康央: ナノマテリアルの社会受容の促進を目指した安全性研究., 日本学術会議レドックス生命科学第 170 委員会主催「レドックス・ライフイノベーションシンポジウム」., 東京, 2011 年 3 月.
 7. 堤 康央: ナノテクの光と影 ~ナノ化粧品

- 品・ナノ食品は安全?～., 平成 23 年度大阪大学いちょう祭公開講義, 吹田(大阪), 2011 年 5 月.
8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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～)
 14. 吉岡靖雄, 堤 康央: ナノ安全科学研究の最前線: ナノマテリアルの安全性解析と安全なナノマテリアルの開発支援に向けて., 技術情報協会セミナー(ナノマテリアル規制の最新動向と今後の方向性)., 東京(東京), 2012 年 4 月.
 15. Yoshioka Y., Tsutsumi Y.: The importance of systemic nanotoxicological and toxicokinetic analysis for ensuring the safety of nanomaterials., Joint International Conference by KSOT and KSEH., Seoul (Korea). 31 May-1 June, 2012.
 16. Yoshioka Y., Tsutsumi Y.: The importance of nano-safety science for ensuring the safety of nanomaterials., The 2nd symposium of "Carbon Nanoforms", Tsukuba (Ibaragi). 9-10 July, 2012.
 17. 堤 康央: 創薬は何故難しいか., 大阪大学トランスプロフェッショナル・リテラシー科研: 第 3 回拡大ワークショップ., 吹田(大阪), 2012 年 7 月.
 18. 堤 康央: ナノマテリアルハザード解析の現状., LRI シンポジウム『ナノマテリアルのリスク評価の今後の課題』, 東京(東京), 2012 年 8 月.
 19. 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., 厚労省意見交換会, 東京(東京), 2012 年 10 月.
 20. 堤 康央: ナノマテリアルの開発動向と安全性評価., 『ナノバイオテクノロジーの開発と標準化』, 東京(東京), 2013 年 2 月.
 21. 堤 康央: Conclusion ～Sustainable Nanotechnology に向けて～., 日本薬学会第 133 年会., 横浜(神奈川), 2013 年 3 月.
- 【国内学会発表: 合計 153 件】**
1. 吉川友章, 吉岡靖雄, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 今澤孝喜, 伊藤徳夫, 角田慎一, 堤 康央: ナノ含有食品の安全性確保および安全なナノ含有食品の開発に向けて-1: ナノマテリアルの粒子サイズと血液凝固系への影響., 日本食品衛生学会第 99 回学術講演会, 東京(東京), 2010 年 5 月.
 2. 吉岡靖雄, 吉川友章, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 伊藤徳夫, 角田慎一, 堤 康央: ナノ含有食品の安全性確保および安全なナノ含有食品の開発に向けて-2: ナノマテリアル

- ルの表面電荷と免疫系への影響., 日本食品衛生学会第 99 回学術講演会, 東京 (東京), 2010 年 5 月.
3. 吉川友章, 吉岡靖雄, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 今澤孝喜, 伊藤徳夫, 角田慎一, 堤 康央: ナノ化粧品 of 安全性確保および安全なナノ化粧品の開発に向けて-1: ナノマテリアルの表面性状が血液凝固系に与える影響., 第 35 回日本化粧品学会, 東京 (東京), 2010 年 6 月.
 4. 吉岡靖雄, 吉川友章, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 今澤孝喜, 伊藤徳夫, 角田慎一, 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-2: ナノマテリアルの粒子径と免疫系への影響., 第 35 回日本化粧品学会, 東京 (東京), 2010 年 6 月.
 5. 吉岡靖雄, 森重智弘, 角田慎一, 向 洋平, 岡田直貴, 堤 康央, 中川晋作: 非晶質ナノシリカの粒子特性と自然免疫応答の連関評価とそのメカニズム解析., 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会, 那覇 (沖縄), 2010 年 6 月.
 6. 吉川友章, 鍋師裕美, 赤瀬貴憲, 栃木彩恵子, 平井敏郎, 仲里泰太郎, 松山恵吾, 近藤小百合, 長野一也, 阿部康弘, 吉岡靖雄, 鎌田春彦, 今澤孝喜, 伊藤徳夫, 角田慎一, 堤 康央: ナノマテリアルの安全性確保に向けて: 非晶質ナノシリカの細胞内局在と安全性の連関に関する基礎情報の集積., 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会, 那覇 (沖縄), 2010 年 6 月.
 7. 森下裕貴, 吉岡靖雄, 山下浩平, 東阪和馬, 吉田徳幸, 藤村真穂, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 今澤孝喜, 河合裕一, 眞弓忠範, 伊藤徳夫, 吉川友章, 角田慎一, 堤 康央: ナノマテリアルの安全性確保に向けて: ナノマテリアルの次世代影響評価に向けた精巣組織への移行性に関する基礎的検討., 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会, 那覇 (沖縄), 2010 年 6 月.
 8. 東阪和馬, 吉岡靖雄, 山下浩平, 森下裕貴, 吉田徳幸, 藤村真穂, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 伊藤徳夫, 吉川友章, 角田慎一, 堤 康央: ナノマテリアルの安全性確保に向けて: トキシコプロテオミクスによるナノマテリアルの安全性評価マーカーの探索に向けた基礎的検討., 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会, 那覇 (沖縄), 2010 年 6 月.
 9. 山下浩平, 吉岡靖雄, 東阪和馬, 森下裕貴, 吉田徳幸, 藤村真穂, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 今澤孝喜, 味村和哉, 柳原 格, 齋藤 滋, 河合裕一, 眞弓忠範, 伊藤徳夫, 吉川友章, 角田慎一, 堤 康央: ナノマテリアルの安全性確保に向けて: 非晶質ナノシリカの生殖発生への影響に関する基礎評価., 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会, 那覇 (沖縄), 2010 年 6 月.
 10. 栃木彩恵子, 吉川友章, 鍋師裕美, 仲里泰太郎, 松山恵吾, 平井敏郎, 近藤小百合, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 吉岡靖雄, 鎌田春彦, 今澤孝喜, 伊藤徳夫, 角田慎一, 堤 康央: ナノマテリアルの安全性確保に向けて: 表面性状に着目した非晶質ナノシリカの安全性向上に関する基礎情報., 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会, 那覇 (沖縄), 2010 年 6 月.
 11. 平井敏郎, 吉川友章, 鍋師裕美, 仲里泰太郎, 松山恵吾, 栃木彩恵子, 近藤小百合, 赤瀬貴憲, 長野一也, 阿部康弘, 吉岡靖雄, 鎌田春彦, 今澤孝喜, 伊藤徳夫, 角田慎一, 堤 康央: ナノマテリアルの安全性確保に向けて: 非晶質ナノシリカが抗原特異的免疫誘導に与える影響., 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会, 那覇 (沖縄), 2010 年 6 月.
 12. 吉岡靖雄, 森重智弘, 吉川友章, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 伊藤徳夫, 角田慎一,

- 向 洋平, 岡田直貴, 中川晋作, 堤 康央 : ナノ含有食品の安全性確保および安全なナノ含有食品の開発に向けて : ナノ酸化チタンの形状と免疫系への影響., 第 100 回日本食品衛生学会学術講演会, 熊本(熊本), 2010 年 9 月.
13. 吉田徳幸, 吉川友章, 栃木彩恵子, 平井敏郎, 宇治美由紀, 鍋師裕美, 伊藤徳夫, 堤 康央 : 非晶質ナノシリカの経口曝露における免疫攪乱作用の解析., 第 9 回次世代を担う若手ファーマ・フォーラム 2010, 京都(京都), 2010 年 10 月.
 14. 山下浩平, 東阪和馬, 森下裕貴, 藤村真穂, 潘 慧燕, 小椋健正, 伊藤徳夫, 吉川友章, 堤 康央 : ナノマテリアルの安全性確保に向けて～非晶質ナノシリカの次世代への影響評価～., 第 9 回次世代を担う若手ファーマ・フォーラム 2010, 京都(京都), 2010 年 10 月.
 15. 吉川友章, 鍋師裕美, 吉田徳幸, 栃木彩恵子, 平井敏郎, 宇治美由紀, 伊藤徳夫, 吉岡靖雄, 堤 康央 : ヒトの健康確保を目指したナノ安全科学研究とリスク解析への展開., 第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 大阪(大阪), 2010 年 10 月.
 16. 吉田徳幸, 吉川友章, 栃木彩恵子, 平井敏郎, 宇治美由紀, 鍋師裕美, 伊藤徳夫, 吉岡靖雄, 堤 康央 : 非晶質ナノシリカの経口影響に関する基礎情報の収集., 第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 大阪(大阪), 2010 年 10 月.
 17. 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創製に向けた安全性評価マーカーの探索., 第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 大阪(大阪), 2010 年 10 月.
 18. 森下裕貴, 吉岡靖雄, 山下浩平, 東阪和馬, 藤村真穂, 小椋健正, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 今澤孝喜, 河合裕一, 眞弓忠範, 伊藤徳夫, 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精巢移行性・精巢機能障害性の検討., 第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 大阪(大阪), 2010 年 10 月.
 19. 小野寺章, 内海雄太, 陶山裕平, 吉岡靖雄, 吉川友章, 眞弓忠範, 堤 康央, 河合裕一 : Surface charge modification of silica nanoparticles reduces mouse sperm nanotoxicology., 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2010), 神戸(兵庫), 2010 年 12 月.
 20. 山下琢矢, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 堤 康央, 角田慎一 : ヒトの健康確保を目指したカーボンナノチューブの生体影響評価., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡), 2011 年 3 月.
 21. 山下浩平, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央 : 安全性確保を目指したナノマテリアルの生殖発生影響評価., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡(静岡), 2011 年 3 月.
 22. 吉田徳幸, 吉川友章, 鍋師裕美, 堤 康央 : 非晶質ナノシリカの経口曝露における安全性評価., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡), 2011 年 3 月.
 23. 吉川友章, 吉田徳幸, 栃木彩恵子, 市橋宏一, 平井敏郎, 宇治美由紀, 赤瀬貴憲, 鍋師裕美, 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 : 安全な非晶質ナノシリカの創製に向けた基礎情報の集積., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡), 2011 年 3 月.
 24. 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, 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皮内曝露とアトピー性皮膚炎の発症・悪化との関連追求., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡)

- 岡) , 2011 年 3 月.
25. 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, 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消化管吸収性と生体影響との基礎的解析., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡) , 2011 年 3 月.
 26. 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, 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:非晶質ナノシリカを経鼻接種した際の生体影響の評価., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡) , 2011 年 3 月.
 27. 吉岡靖雄, 東阪和馬, 山下浩平, 森下裕貴, 藤村真穂, 潘 慧燕, 小椋健正, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 鍋師裕美, 吉川友章, 伊藤徳夫, 角田慎一, 堤 康央:ナノマテリアルの安全性評価に資するバイオマーカーの探索., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡) , 2011 年 3 月.
 28. 森下裕貴, 吉岡靖雄, 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, 鍋師裕美, 吉川友章, 伊藤徳夫, 角田慎一, 堤 康央:ナノマテリアルの次世代影響評価に向けた非晶質ナノシリカの精巢機能障害性評価., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡) , 2011 年 3 月.
 29. 潘 慧燕, 吉岡靖雄, 山下浩平, 東阪和馬, 藤村真穂, 森下裕貴, 小椋健正, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 青島央江, 高島重和, 鍋師裕美, 吉川友章, 伊藤徳夫, 角田慎一, 堤 康央:経口ナノ医薬の開発を目指した C60 フラーレンの安全性評価., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡) , 2011 年 3 月
 30. 小椋健正, 吉岡靖雄, 山下浩平, 東阪和馬, 森下裕貴, 藤村真穂, 潘 慧燕, 長野一也, 阿部康弘, 鎌田春彦, 田代克久, 川端健二, 水口裕之, 鍋師裕美, 吉川友章, 伊藤徳夫, 角田慎一, 堤 康央:ES 細胞を用いたナノマテリアルの in vitro 発生毒性評価に関する基礎的検討., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡) , 2011 年 3 月.
 31. 内海雄太, 小野寺章, 陶山裕平, 吉岡靖雄, 吉川友章, 真弓忠範, 堤 康央, 河合裕一:ナノシリカはマウス精子頭部に結合し特有の毒性を発現させる., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡) , 2011 年 3 月.
 32. 陶山裕平, 小野寺章, 内海雄太, 吉岡靖雄, 吉川友章, 真弓忠範, 堤 康央, 河合裕一:ナノシリカの電荷制御によるマウス精子へのナノ毒性軽減., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡) , 2011 年 3 月.
 33. 李 相儒, 渡利彰浩, 近藤昌夫, 堤 康央, 八木清仁: 脂肪肝マウスに対するナノシリカの影響., 日本薬学会 第 131 年会, 静岡 (静岡) , 2011 年 3 月.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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—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—., 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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,