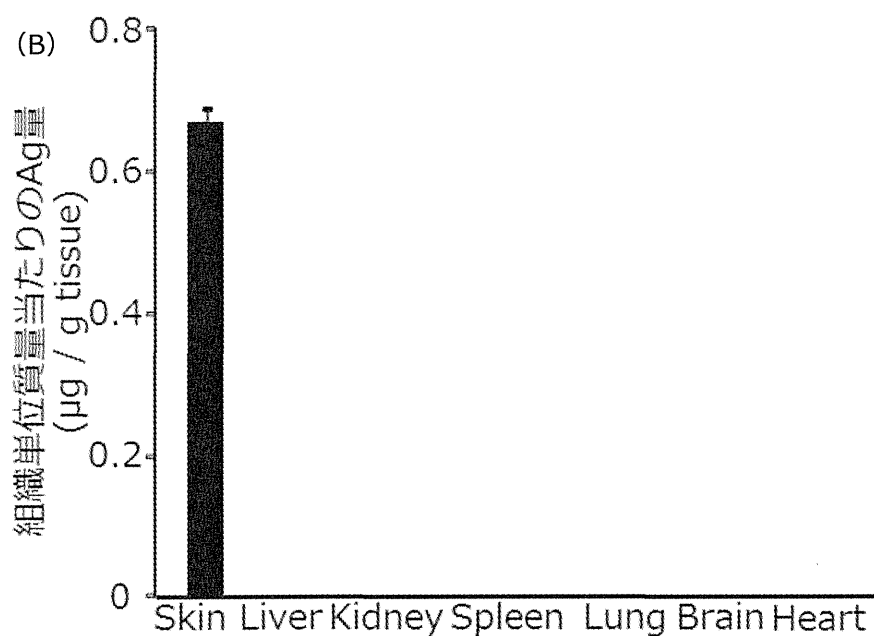
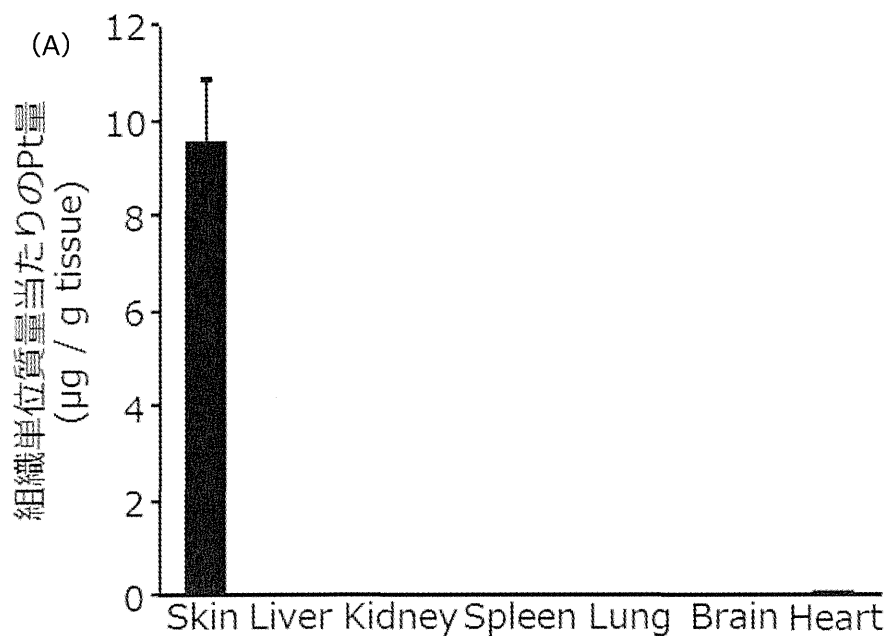


	実銀		実白金	
溶媒	水	PBS	水	PBS
平均2次粒子径 (nm)	136.3 ± 4.5	73.9 ± 0.7	99.8 ± 1.9	498 ± 59.9

図 95. 実銀・実白金の物性情報（2次粒子径）。

実銀サンプル・実白金サンプルをそれぞれ超純水、PBS に懸濁し、動的光散乱法を用いて2次粒子径を測定した。(n=3)



**図 96. 実銀・実白金 7 日間経皮曝露後の体内移行性 (ICP-MS)** BALB/c マウス (6 週齢、雌性) の耳介に、実銀サンプルを 2 µg/mouse、実白金サンプルを 10 µg/mouse で 7 日間連続塗布した。最終投与から 24 時間後に、各粒子を経皮塗布したマウスの耳介、脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓を摘出し、ICP 質量分析により各組織の白金量 (A)、銀量 (B) を定量した。(n=5)

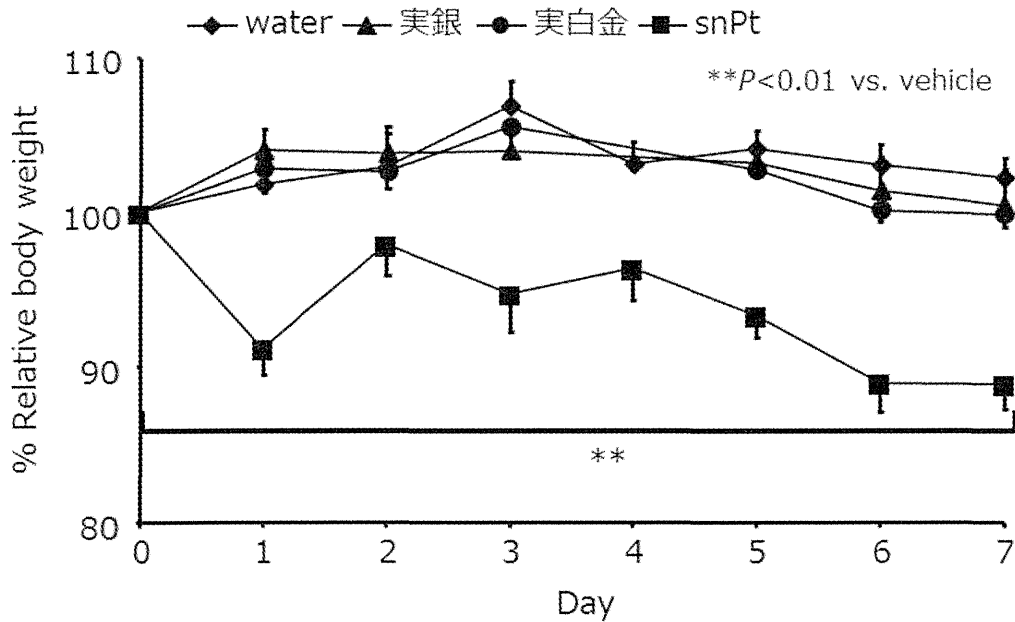


図 97. 実銀・実白金 7 日間経鼻曝露時の体重変化. BALB/ c マウス (6 週齢、雌性) の耳介に、実銀サンプルを 2 µg/mouse、実白金サンプルを 10 µg/mouse で 7 日間連続塗布し、経日的に体重を測定した。(n=5, \*\*p <0.01 versus value for vehicle-treated group by Dunnett's test)

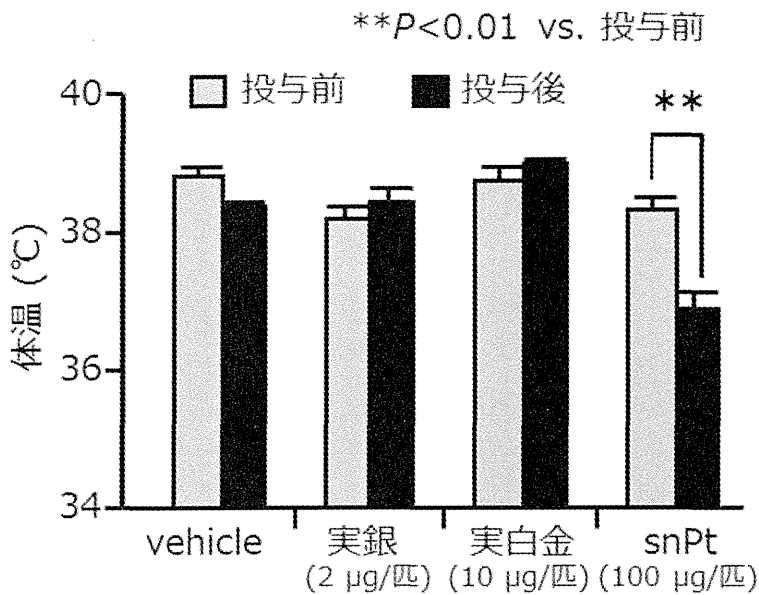


図 98. 実銀・実白金 7 日間経鼻曝露時の体温変化 (投与 6 日目) . BALB/ c マウス (6 週齢、雌性) の耳介に、実銀サンプルを 2 µg/body、実白金サンプルを 10 µg/body で 7 日間連続塗布した。投与 6 日目に、投与前と投与後で体温を測定した。Data are presented as means ± S.E. (\*\*p <0.01 versus 投与前 by Dunnett's test) (n=5)

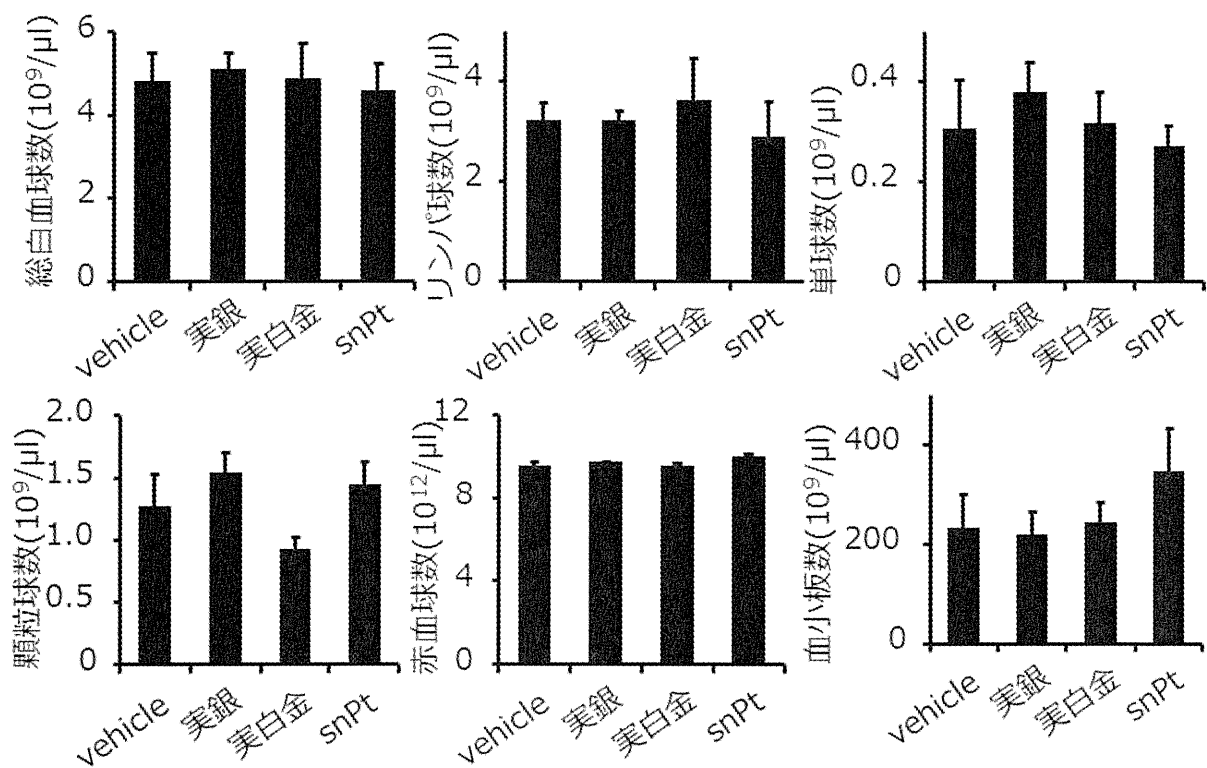
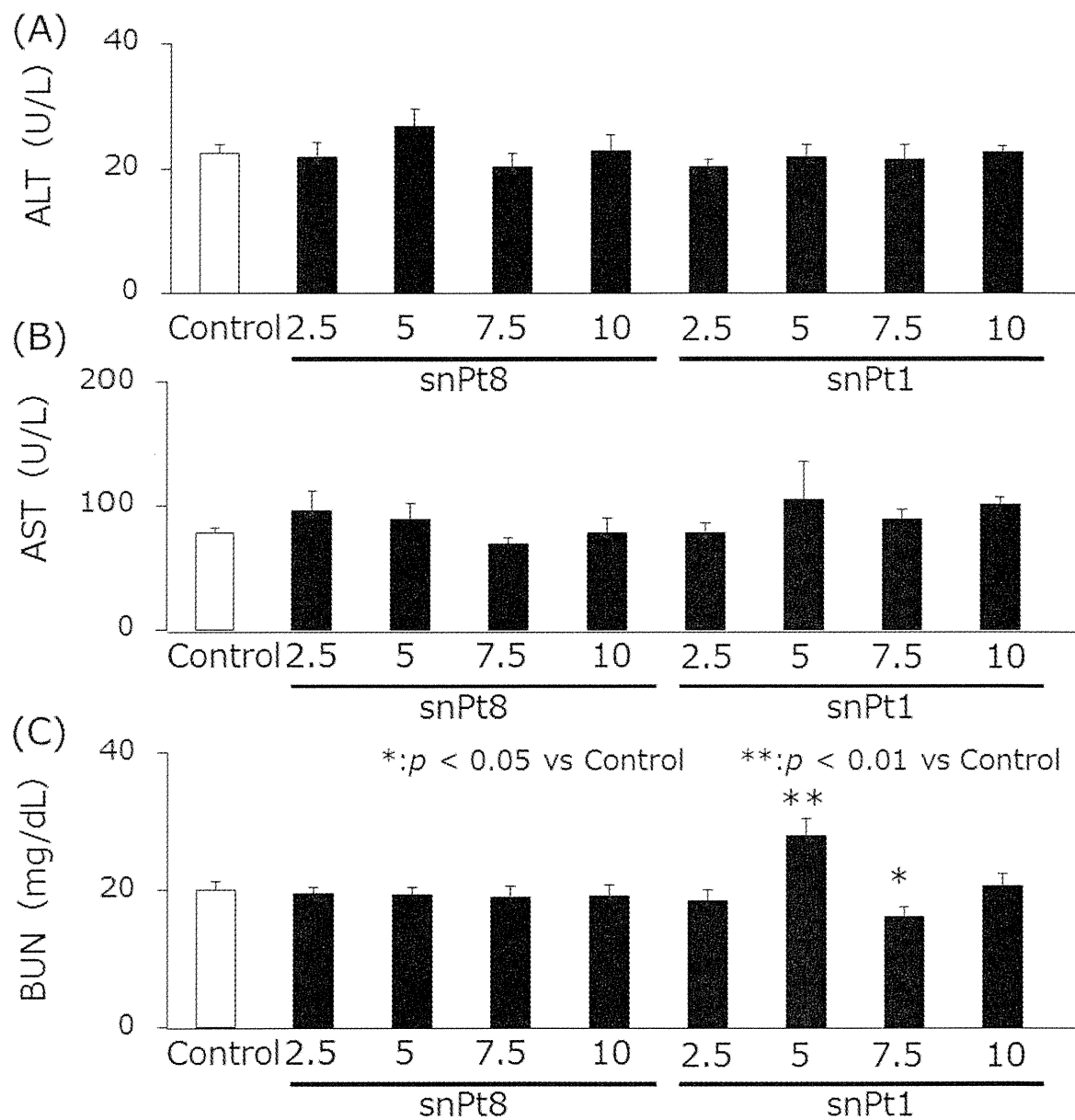
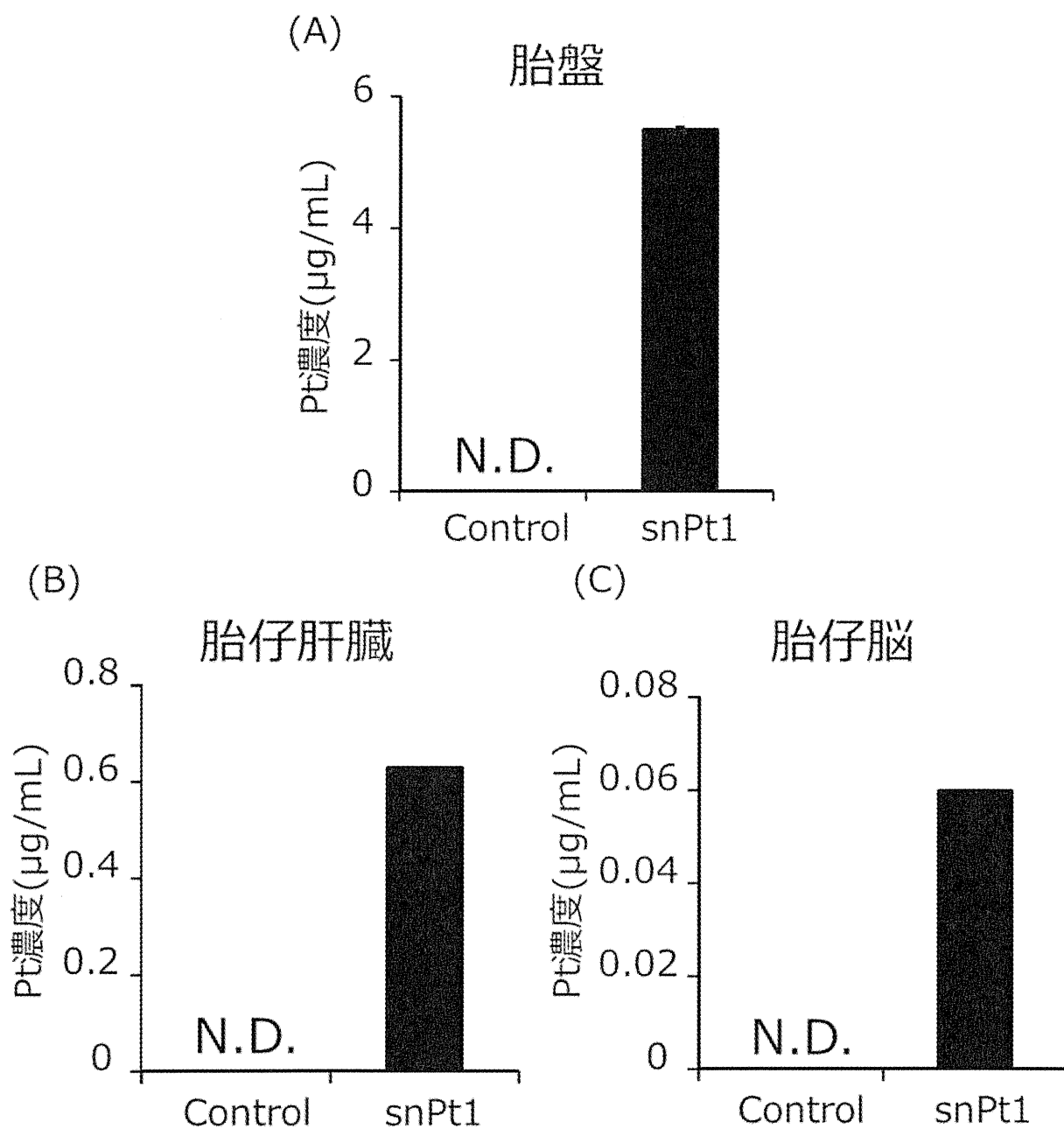


図 99. 実銀・実白金 7 日間経鼻曝露後の血球検査. BALB/c マウス (6 週齢、雌性) の耳介に、実銀サンプルを 2  $\mu\text{g}/\text{body}$ 、実白金サンプルを 10  $\mu\text{g}/\text{body}$  で 7 日間連続塗布した。最終投与から 24 時間後に血液を回収し、血液検査を行った。(n=5)



**図 100. snPt を静脈内投与された妊娠マウスの血液生化学検査.** 妊娠 16 日の BALB/c マウスに snPt8、snPt1 (それぞれ 2.5、5、7.5、10mg/kg) を尾静脈内より 2 日間連続で投与した。最終投与 24 時間後に母体血液を回収し、ALT (A) 、AST (B) 、BUN (C) を測定した。Data are presented as mean  $\pm$  SE (n = 5-7; \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 versus value for control group by one-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)



**図 101. snPt の胎盤、胎仔肝臓、胎仔脳への移行性評価。** 妊娠 16 日の BALB/c マウスに snPt (10 mg/kg) を尾静脈内より 2 日間連続で投与した。最終投与 24 時間後に胎盤、胎仔肝臓、胎仔脳を回収し、胎盤中 (A)、胎仔肝臓中 (B)、胎仔脳中 (C) の白金を ICP-MS により定量した。Data are presented as mean  $\pm$  SE (n=1-5).

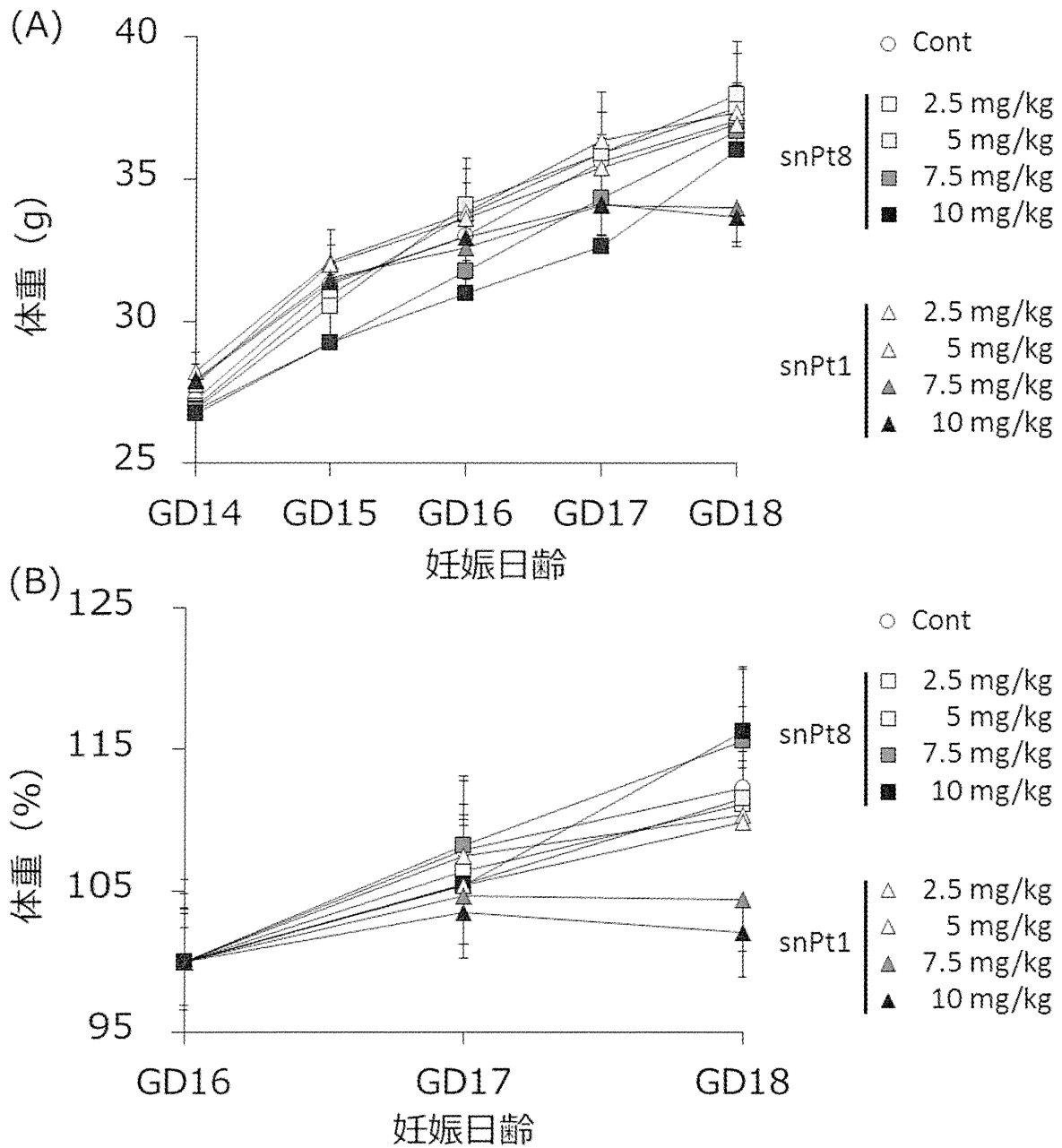


図 102. snPt を静脈内投与された妊娠マウスの体重推移. 妊娠 16 日の BALB/c マウスに snPt8、snPt1 (それぞれ 2.5、5、7.5、10mg/kg) を尾静脈内より 2 日間連続で投与した。体重推移を、実測値 (A)、投与前を 100%とした時の割合(B)で評価した。Data are presented as mean  $\pm$  SE (n = 5-7)

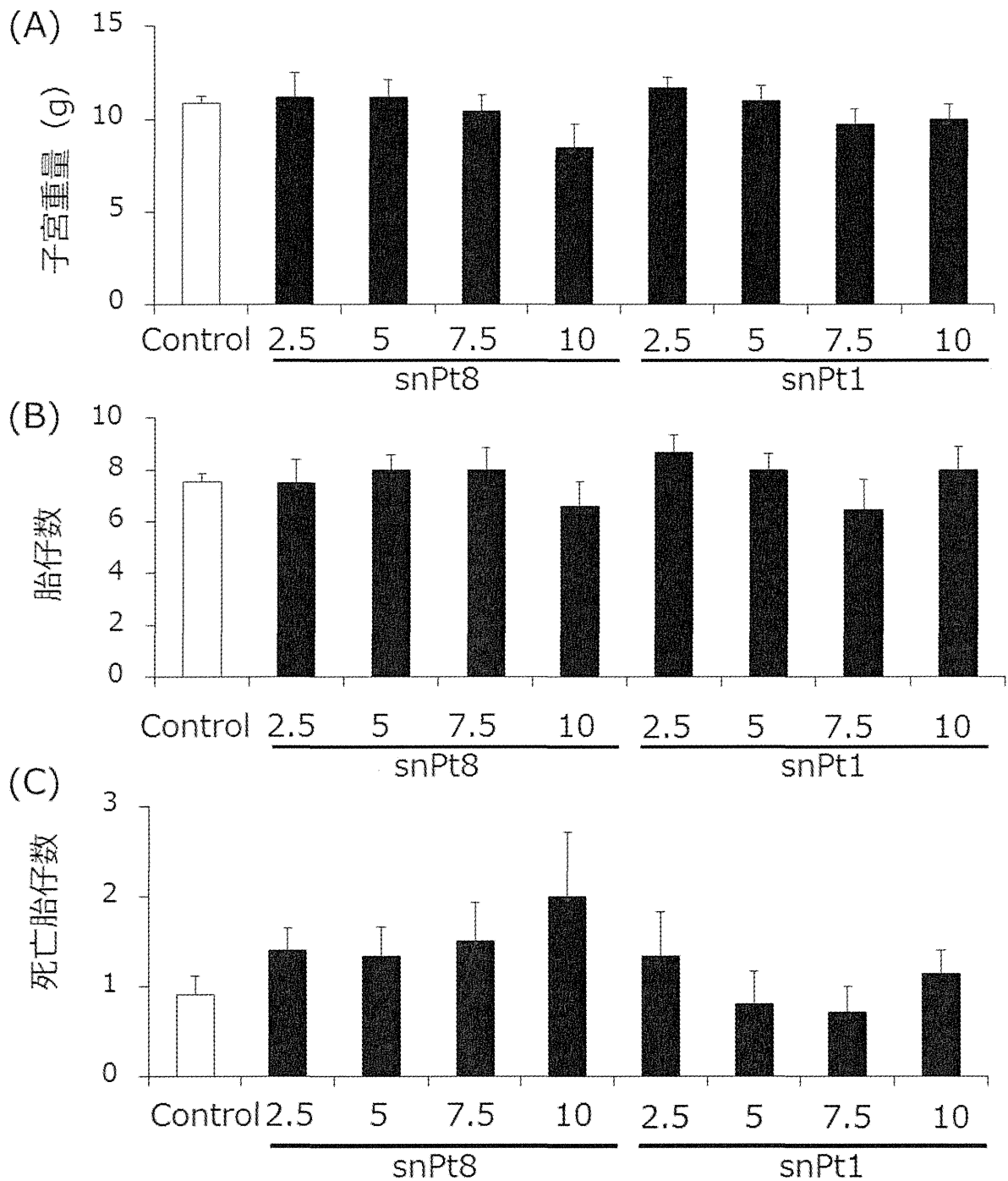
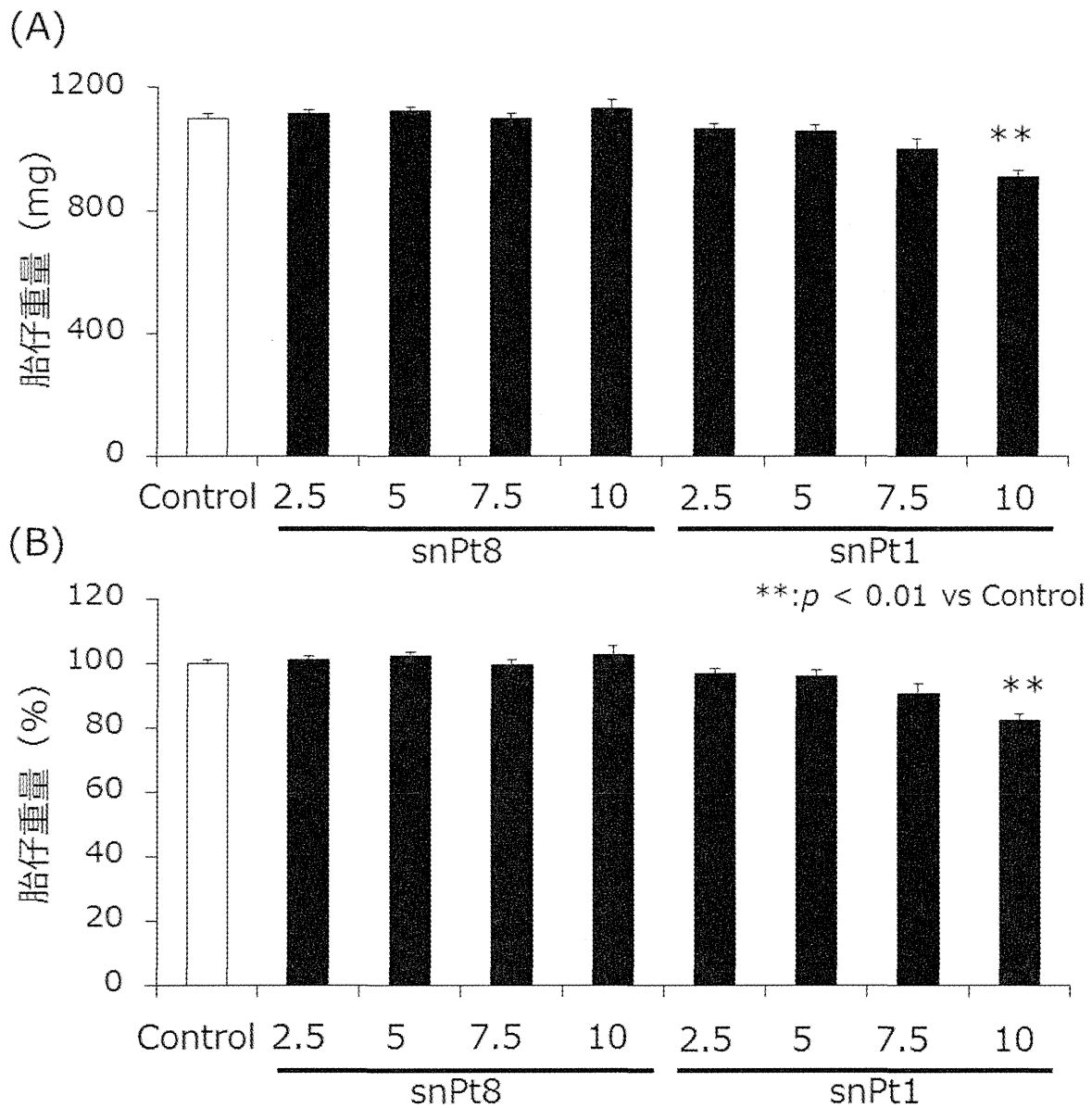
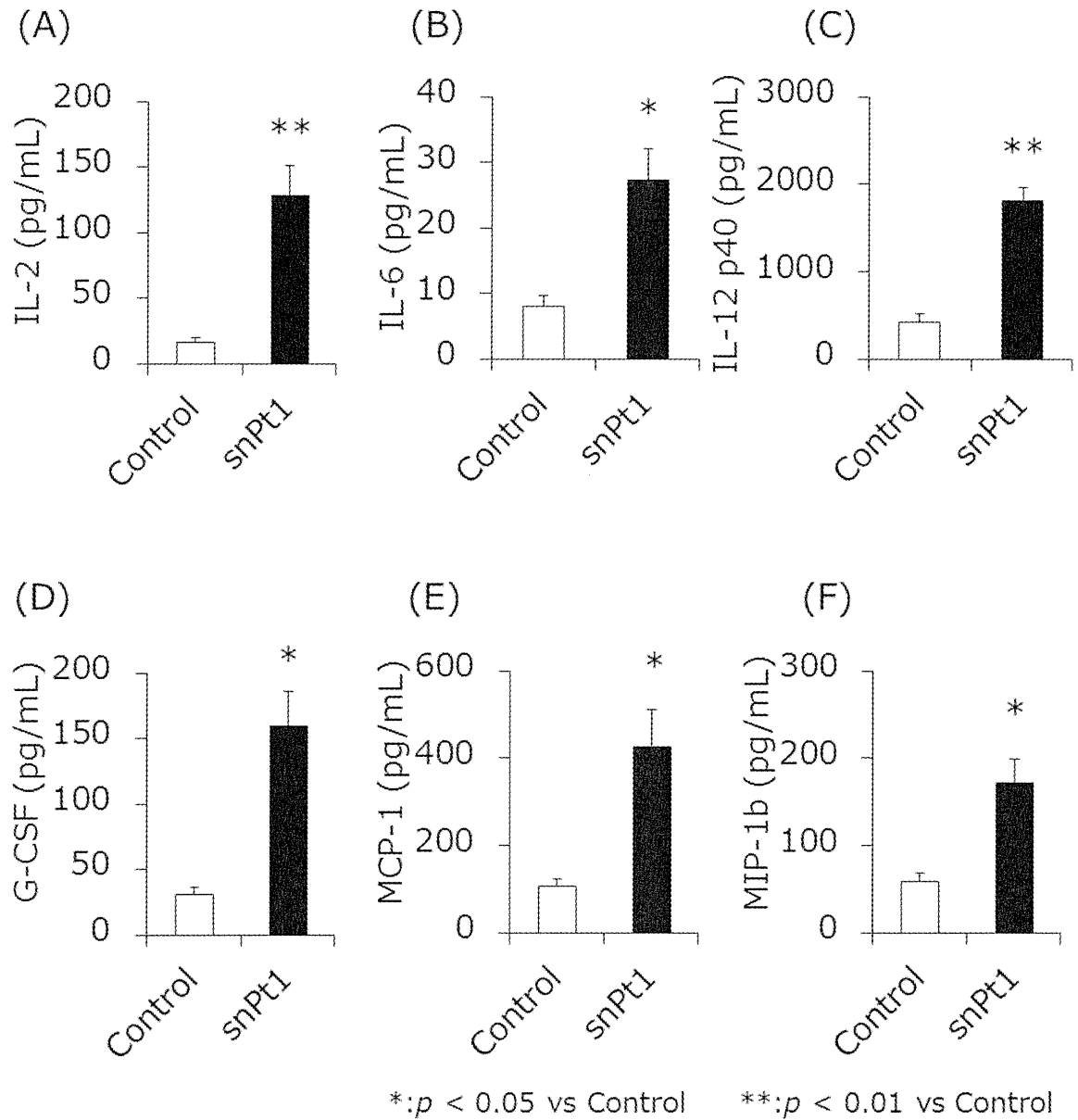


図 103. snPt を静脈内投与された妊娠マウスの子宮重量、胎仔数、死亡胎仔数.妊娠 16 日の BALB/c マウスに snPt8、snPt1 (それぞれ 2.5、5、7.5、10mg/kg) を尾静脈内より 2 日間連続で投与した。最終投与 24 時間後に帝王切開し、子宮重量 (A)、胎仔数 (B)、死亡胎仔数 (C) を評価した。Data are presented as mean  $\pm$  SE (n = 5-7)





**図 104. snPt を静脈内投与された妊娠マウスの胎仔重量.** 妊娠 16 日の BALB/c マウスに snPt8、snPt1 (それぞれ 2.5、5、7.5、10mg/kg) を尾静脈内より 2 日間連続で投与した。最終投与 24 時間後に帝王切開し、胎仔の重量を、実測値 (A)、対照群を 100%とした時の割合 (B) で評価した。Data are presented as mean  $\pm$  SE (n = 20-55; \*\* $p < 0.01$  versus value for control group by one-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)



**図 105. snPt を静脈内投与された妊娠マウスの血中サイトカインの定量**

妊娠 16 日の BALB/c マウスに snPt1 (10mg/kg) を尾静脈内より投与した。最終投与 2 時間後に母体の血漿を回収し、血中の IL-2 (A)、IL-6 (B)、IL-12 p40 (C)、G-CSF (D)、MCP-1 (E)、MIP-1b (F) を測定した。Data are presented as mean  $\pm$  SE (n = 4; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  versus value for control group by Student's t-test)

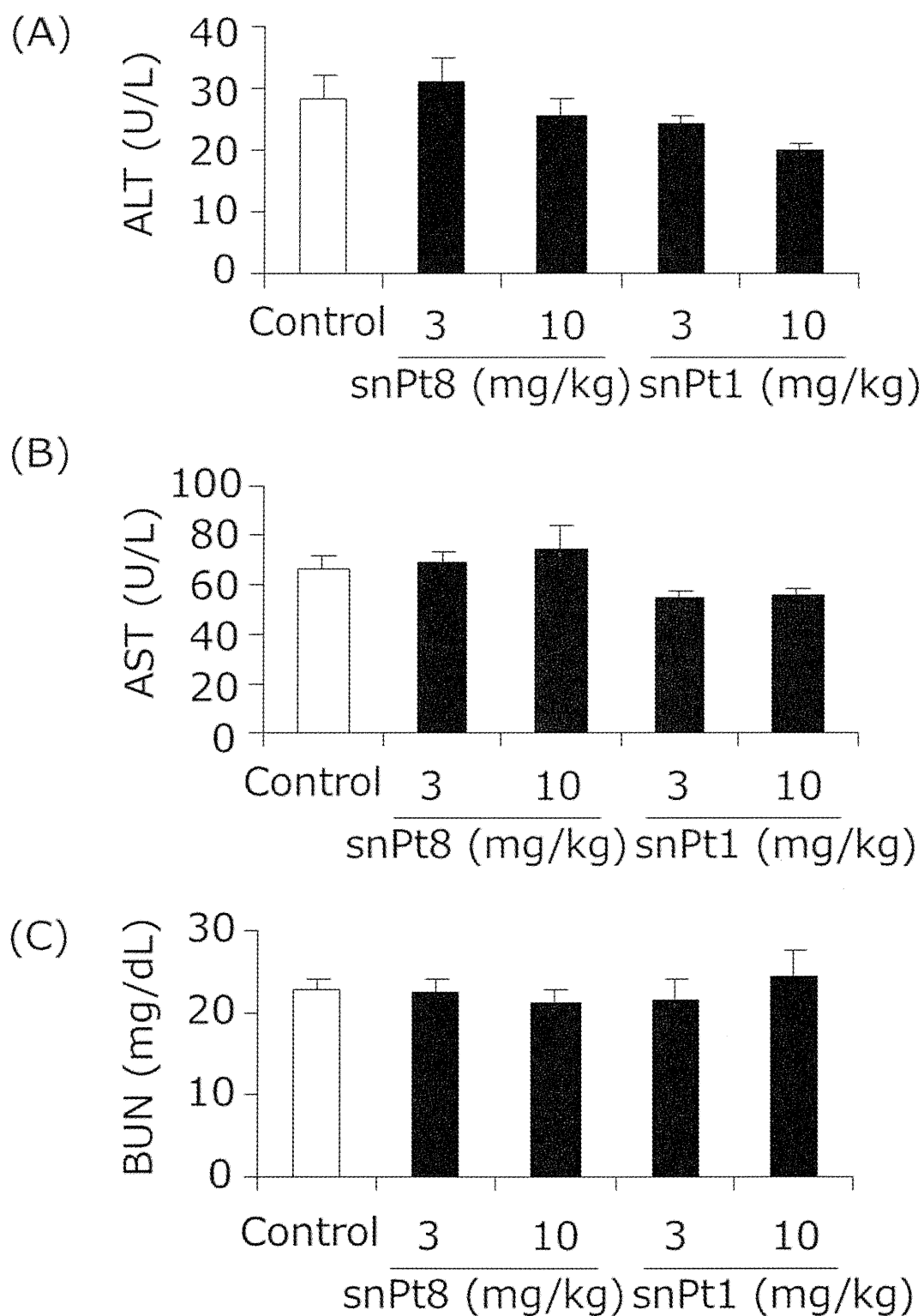
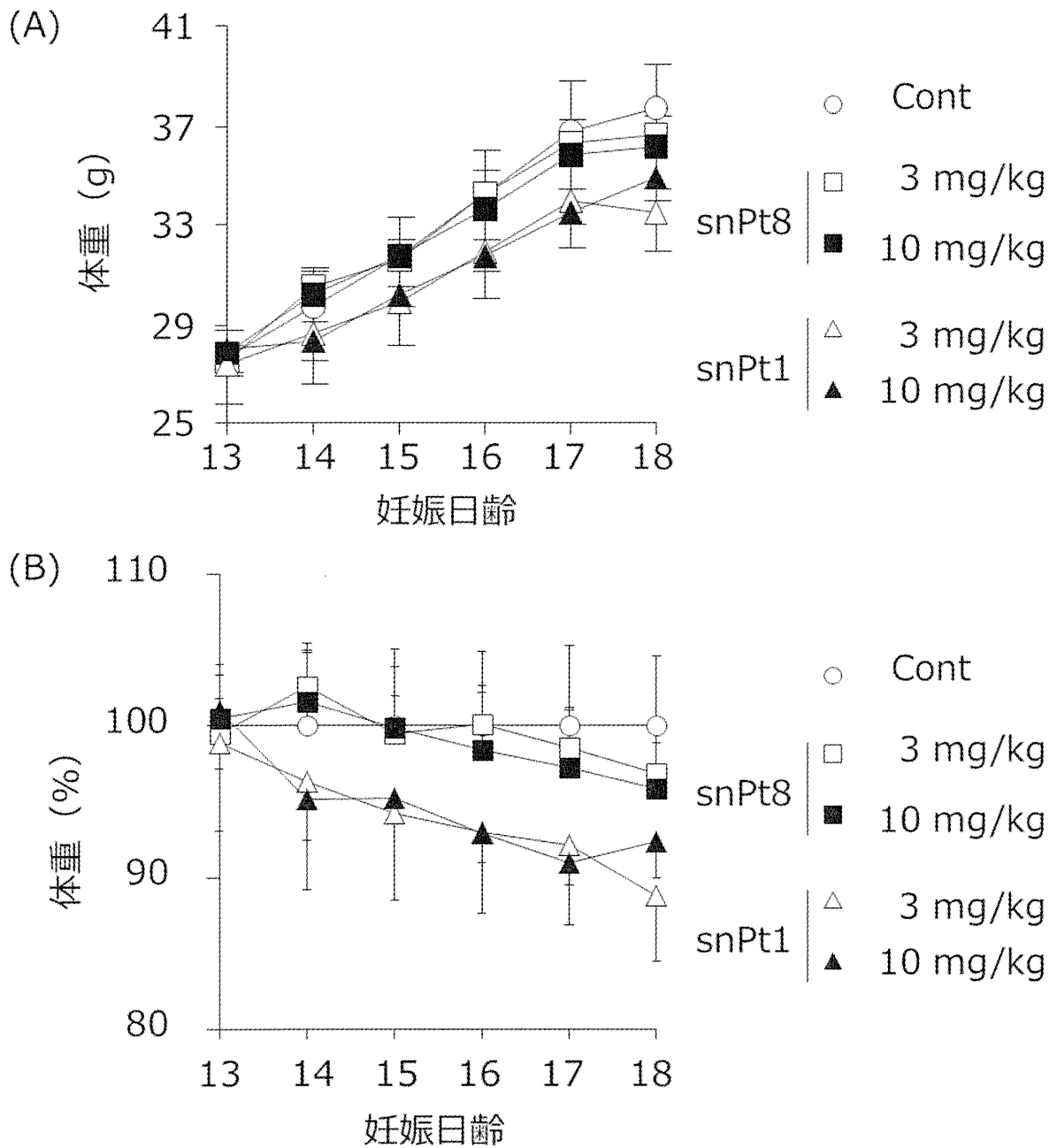
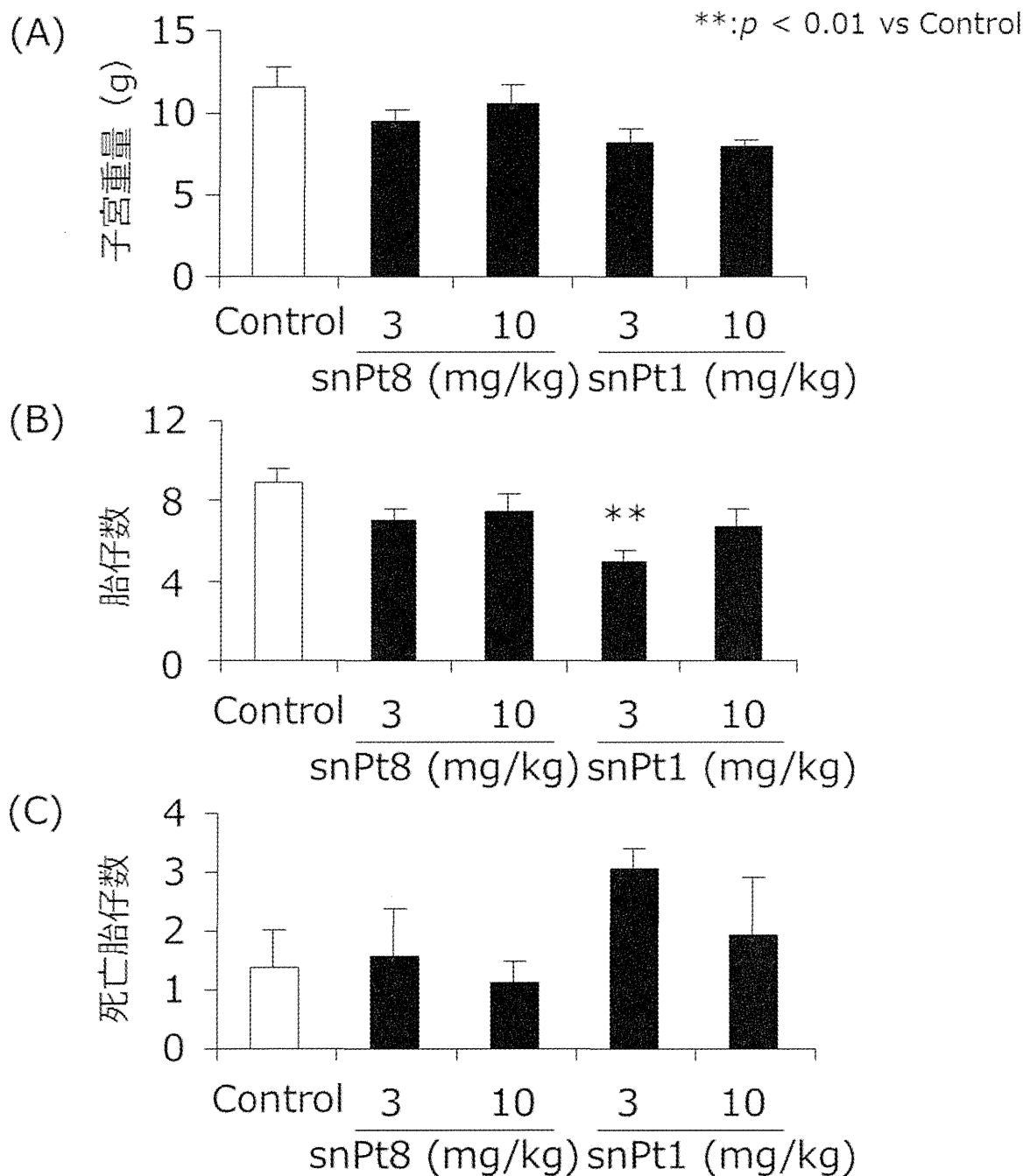


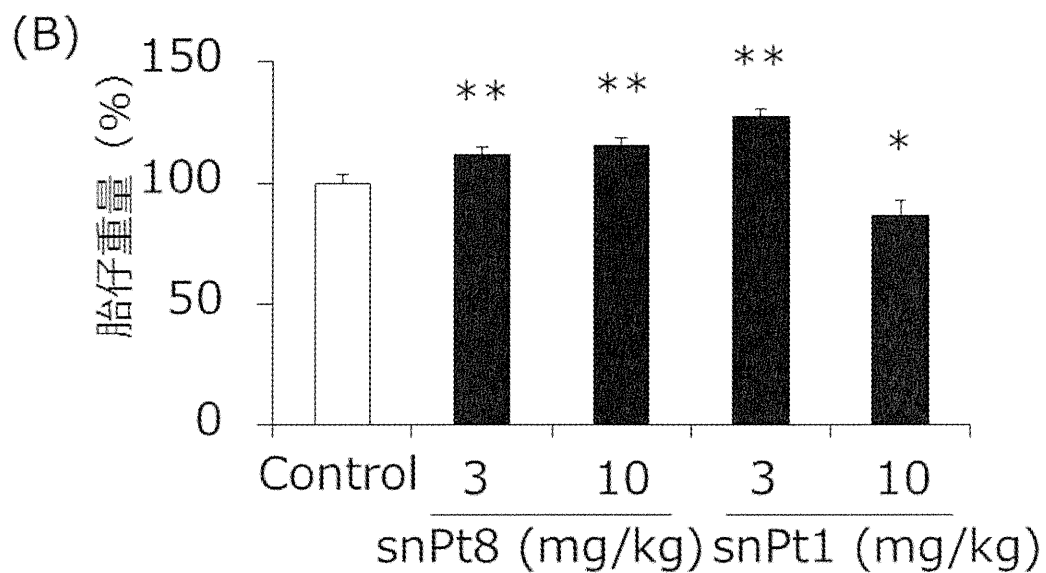
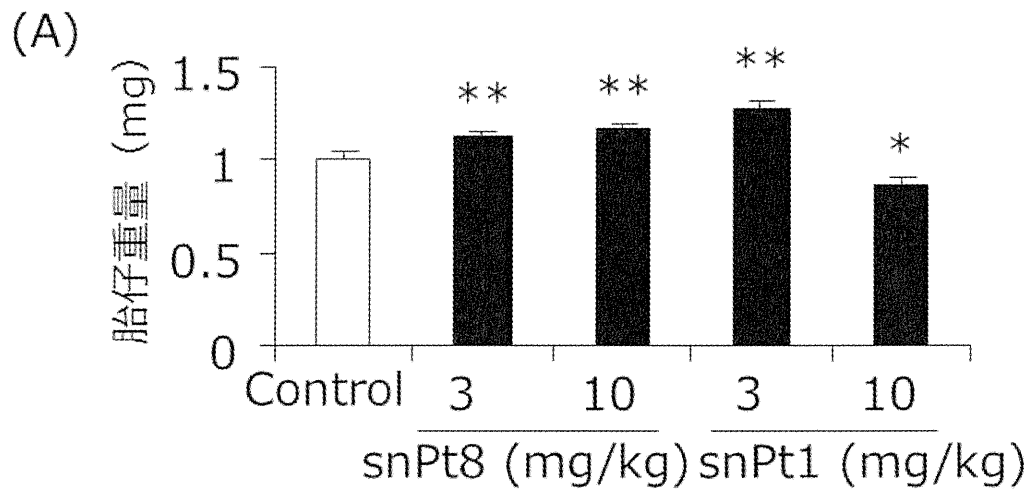
図 106. snPt を経口投与された妊娠マウスの血液生化学検査. 妊娠 13 日の BALB/c マウスに snPt8、snPt1 (それぞれ 3、10mg/kg) を 5 日間連続で経口投与した。最終投与 24 時間後に母体血液を回収し、ALT (A) 、AST(B) 、BUN (C) を測定した。Data are presented as mean  $\pm$  SE (n = 3-5)



**図 107. snPt を経口投与された妊娠マウスの体重推移.**妊娠 13 日の BALB/c マウスに snPt8、snPt1 (それぞれ 3、10mg/kg) を 5 日間連続で経口投与した。体重推移を、実測値 (A)、投与前を 100%とした時の割合 (B) で評価した。Data are presented as mean  $\pm$  SE (n = 3-5)

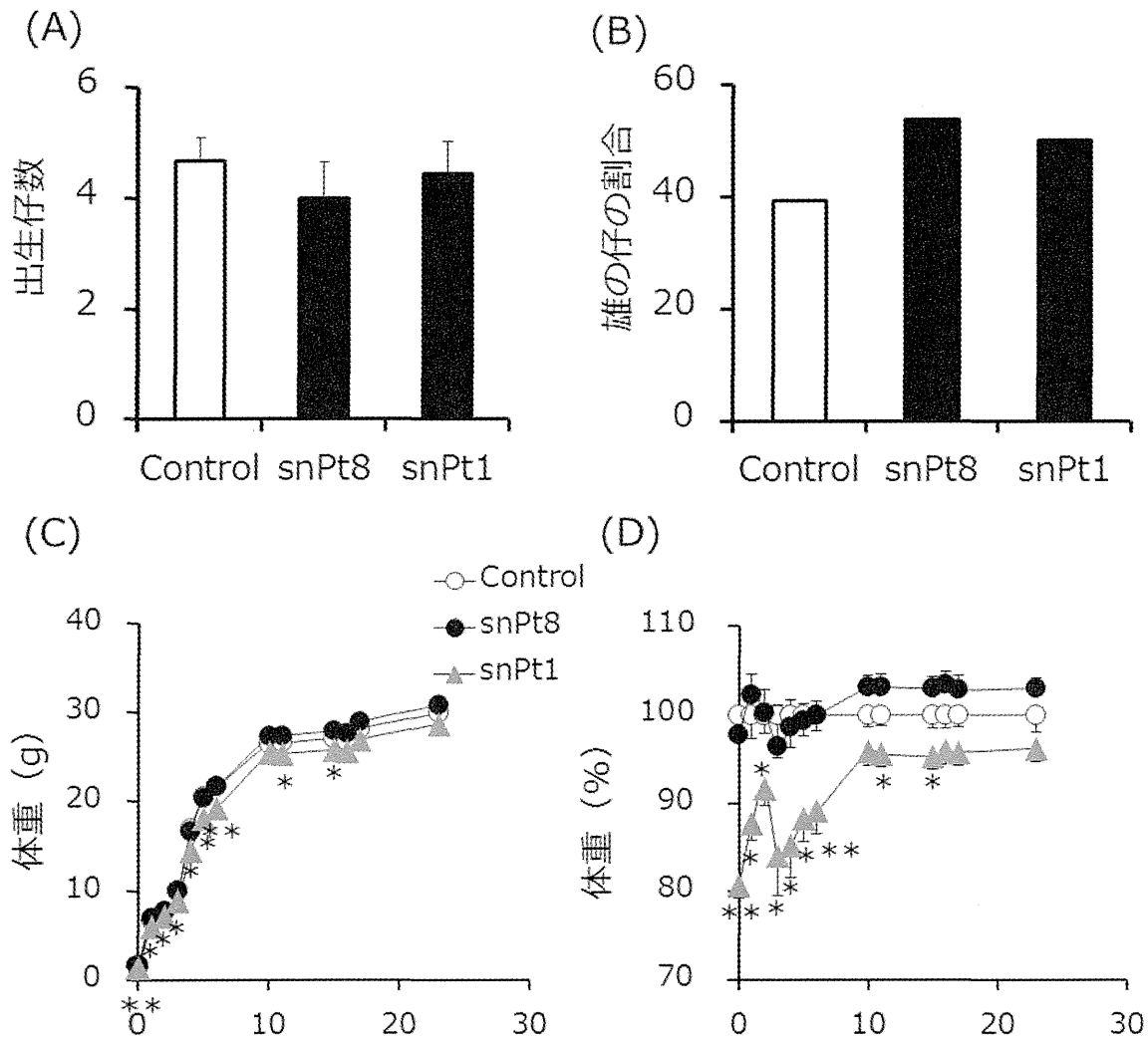


**図 108. snPt を経口投与された妊娠マウスの子宮重量、胎仔数、死亡胎仔数** . 妊娠 13 日の BALB/c マウスに snPt8、snPt1 (それぞれ 3、10mg/kg) を 5 日間連続で経口投与した。最終投与 24 時間後に帝王切開し、子宮重量 (A)、胎仔数 (B)、死亡胎仔数 (C) を評価した。Data are presented as mean ± SE (n = 3-5; \*\*p < 0.01 versus value for control group by one-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)



\*:  $p < 0.05$  vs Control    \*\*:  $p < 0.01$  vs Control

**図 109. snPtを経口投与された妊娠マウスの胎仔重量。** 妊娠13日のBALB/cマウスにsnPt8、snPt1(それぞれ3、10mg/kg)を5日間連続で経口投与した。それぞれ2.5、5、7.5、10mg/kg)を尾静脈内より2日間連続で投与した。最終投与24時間後に帝王切開し、胎仔の重量を、実測値 (A)、対照群を100%とした時の割合 (B) で評価した。Data are presented as mean  $\pm$  SE (n = 15-45; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  versus value for control group by one-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)



**図 110. snPt1 を妊娠期投与されたマウスからの出生仔数、出生仔の雌雄比、出生仔の体重推移。** 妊娠 16 日の BALB/c マウスに snPt8、snPt1 (それぞれ 10mg/kg) を尾静脈内より 2 日間連続で投与した。出生仔数 (A) を評価すると共に、離乳時に雌雄比 (B) を評価した。また、出生後の体重を継続的に測定し、実測値 (C)、対照群を 100%とした時の割合 (D) で評価した。Data are presented as mean  $\pm$  SE (n = 6-62; \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 versus value for control group by one-way ANOVA followed by Fisher's PLSD test)

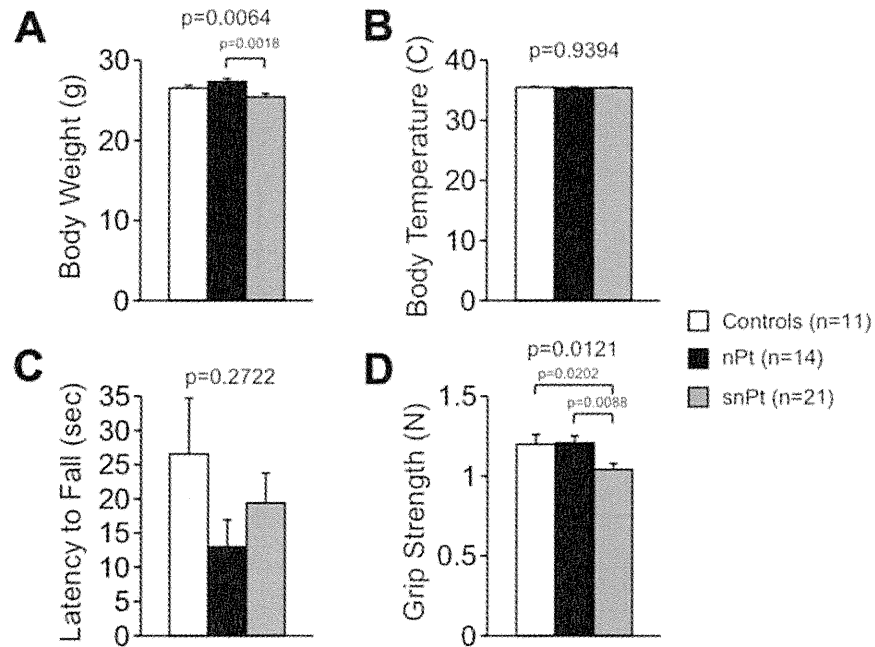


図111. 一般的健康状態及び神経学的スクリーニング。生理食塩水で懸濁したnPt溶液あるいはsnPt溶液（それぞれ10mg/kg）を妊娠16、17日目のBALB/c系雌マウスに尾静脈投与した。出生した仔が10週齢の時に体重（A）、直腸温（B）、筋力（C）、握力（D）を測定した。snPtに暴露された経験がある仔は、成長後の体重および握力が有意に低下していた。

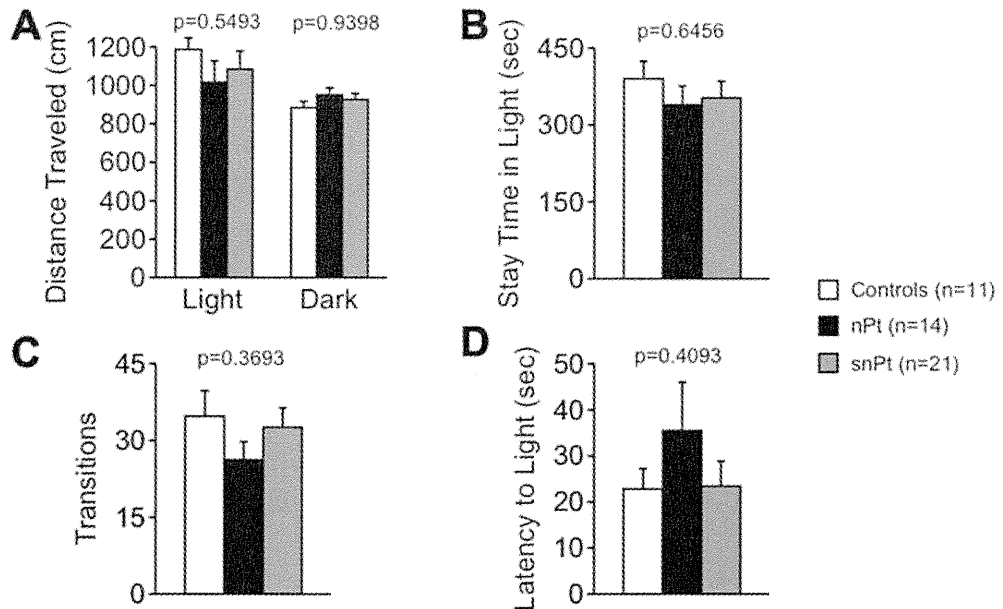
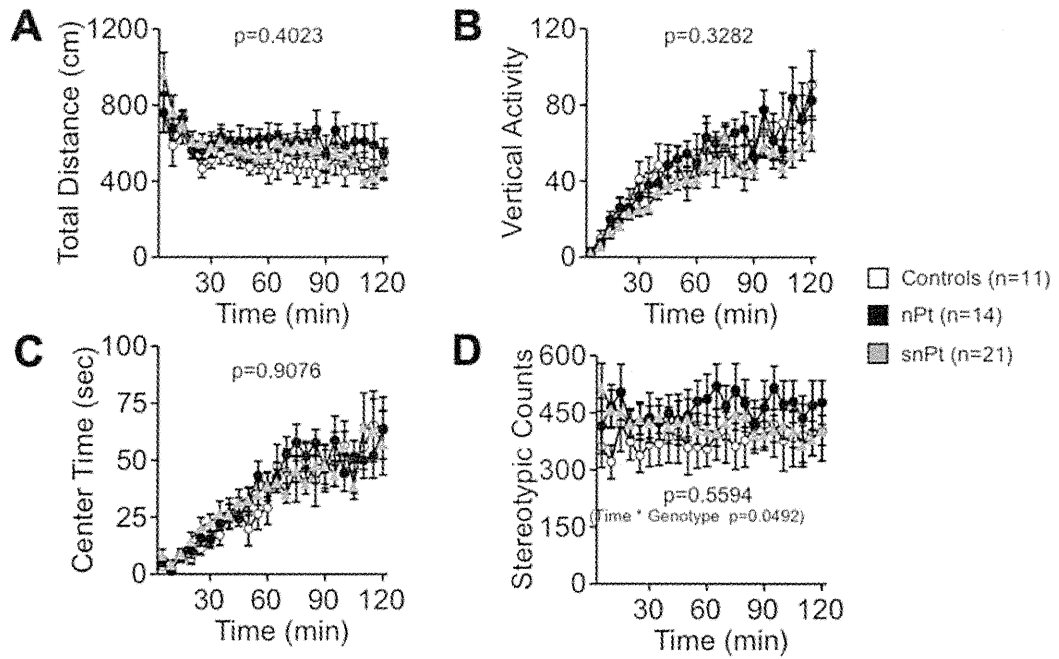
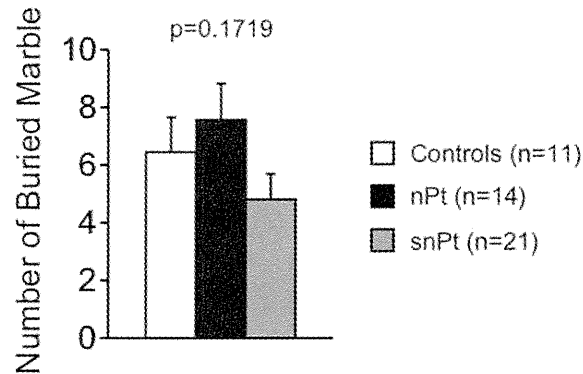


図112. 明暗選択箱における不安様行動。生理食塩水で懸濁したnPt溶液あるいはsnPt溶液（それぞれ10mg/kg）を妊娠16、17日目のBALB/c系雌マウスに尾静脈投与した。出生した仔は成体時に、隣接する2つの暗箱（3lux）と明箱（390lux）から構成される装置の暗箱に入れ、10分間自由に探索させた。2つの箱の間には往來することが可能な出入口が設けられていた。被験体が10分間に各箱で移動した距離（cm）（A）、明箱での滞在時間（sec）（B）、2つの箱を往來した回数（C）、暗箱からはじめて明箱に入るまでの時間（sec）（D）を不安様行動として解析した。妊娠期nPtおよびsnPt暴露による成長後の不安様行動への影響は認められなかった。





**図113. オープンフィールドにおける活動量および不安様行動。** 生理食塩水で懸濁したnPt溶液あるいはsnPt溶液（それぞれ10mg/kg）を妊娠16、17日目のBALB/c系雌マウスに尾静脈投与した。出生した仔は成体期に、オープンフィールド装置に2時間入れ、活動性および不安様行動の指標として総移動距離（cm）（A）、立ち上がり回数（B）、中央区画での滞在時間（sec）（C）、常同的行動の回数（D）を解析した。妊娠期nPtおよびsnPt暴露による成長後のオープンフィールド場面における活動量および不安様行動への影響は認められなかった。



**図114. ガラス玉覆い隠し場面における不安様行動。** 生理食塩水で懸濁したnPt溶液あるいはsnPt溶液（それぞれ10mg/kg）を妊娠16、17日目のBALB/c系雌マウスに尾静脈投与した。出生した仔は成体期に、20粒のガラス玉が置かれたケージ内に30分間置いた。被験体が30分間に床敷きで覆い隠したガラス玉の数を不安様行動の指標として測定した。妊娠期nPtおよびsnPt暴露による成長後の不安様行動への影響は認められなかった。

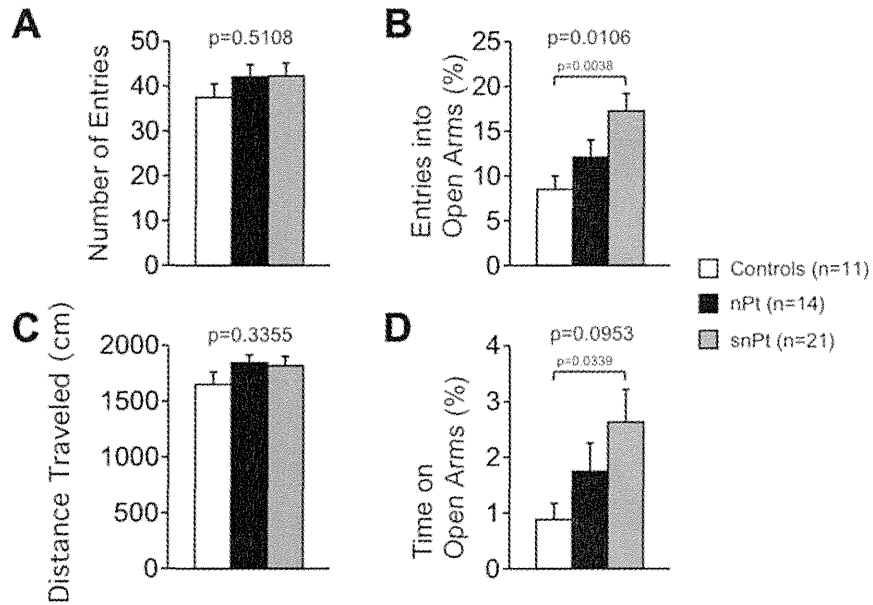


図115. 高架式十字迷路における不安様行動. 生理食塩水で懸濁したnPt溶液あるいはsnPt溶液 (それぞれ10mg/kg) を妊娠16、17日目のBALB/c系雌マウスに尾静脈投与した。出生した仔は成体期に、壁のある2本のクローズドアームと壁のない2本のオープンアームから構成される高架式十字迷路装置の中央に置いた。被験体が10分間に示したアームへの総進入回数 (A)、アームへの総進入回数におけるオープンアームへの進入回数の割合 (B)、総移動距離 (cm) (C)、アームでの全滞在時間におけるオープンアームに滞在した時間の割合 (D) を不安様行動として解析した。妊娠期snPt暴露による成長後の不安様行動の低下が認められた。

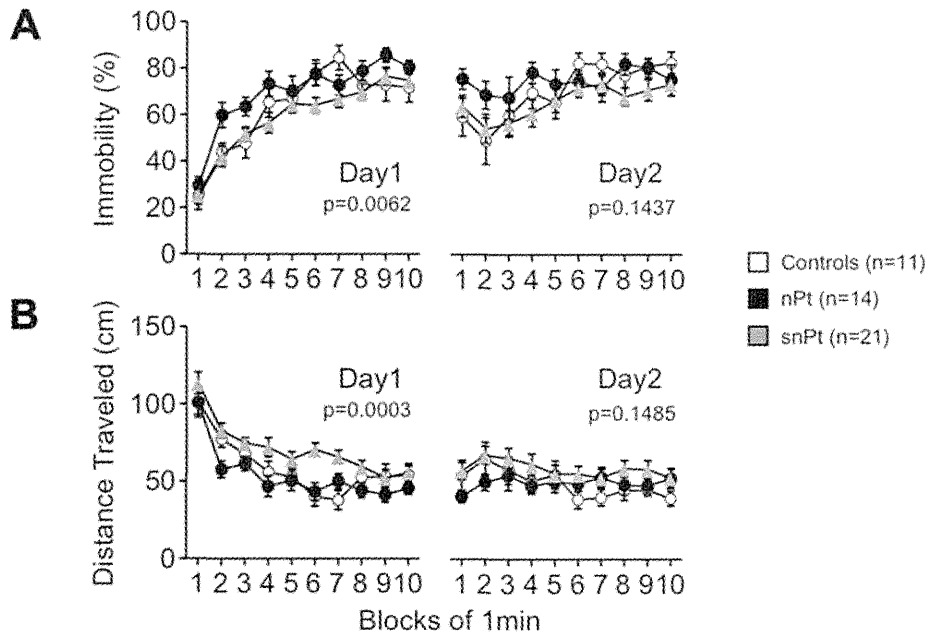


図116. 強制水泳場面におけるうつ様行動の低下. 生理食塩水で懸濁したnPt溶液あるいはsnPt溶液 (それぞれ10mg/kg) を妊娠16、17日目のBALB/c系雌マウスに尾静脈投与した。出生した仔は成体期に、水の入った円柱容器に10分間入れ、水中における不動時間の割合 (%) (A) および移動距離 (cm) (B) を記録した。不動状態をうつ様行動の指標とした。妊娠期snPt暴露によりうつ様行動の低下が認められた。

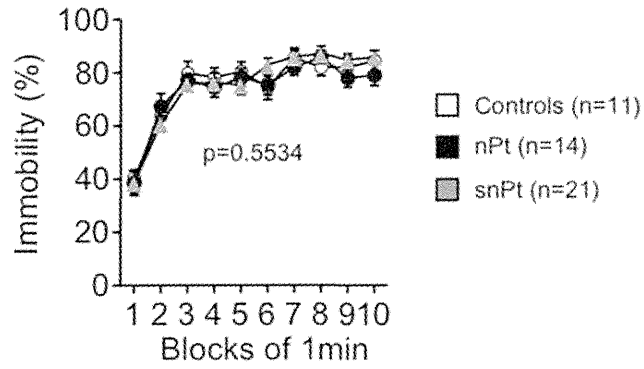


図117. 尾懸垂テストにおけるうつ様行動。生理食塩水で懸濁したnPt溶液あるいはsnPt溶液（それぞれ10mg/kg）を妊娠16、17日目のBALB/c系雌マウスに尾静脈投与した。出生した仔は成体期に、尾をテープで固定し、尾を上に向けて宙ぶりの状態にした。不動時間の割合（%）をうつ様行動の指標とした。妊娠期nPtおよびsnPt暴露による影響は認められなかった。

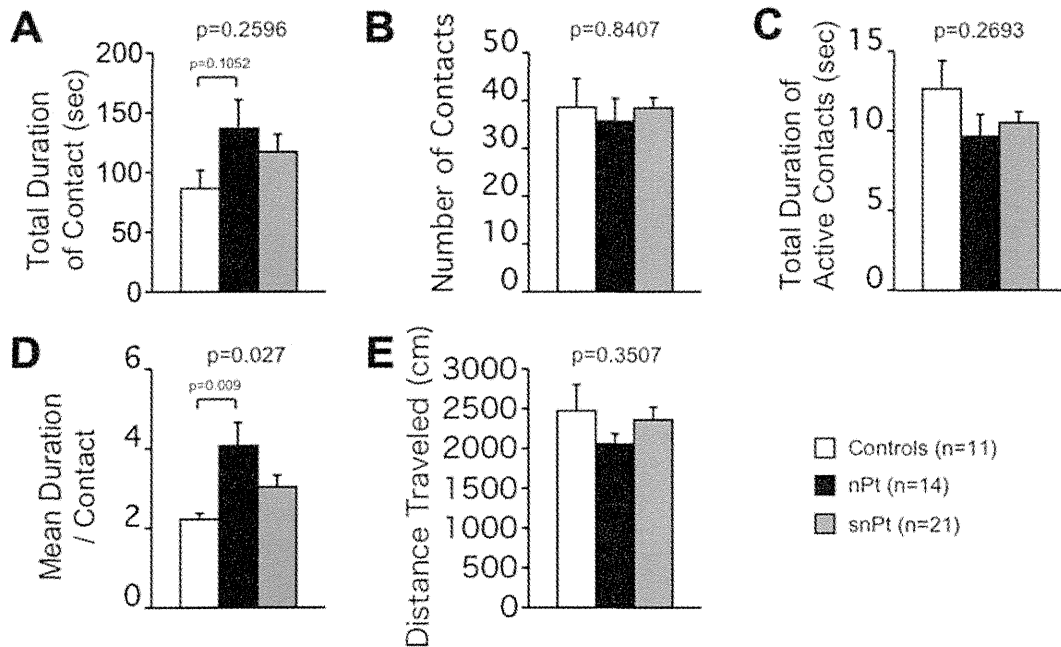
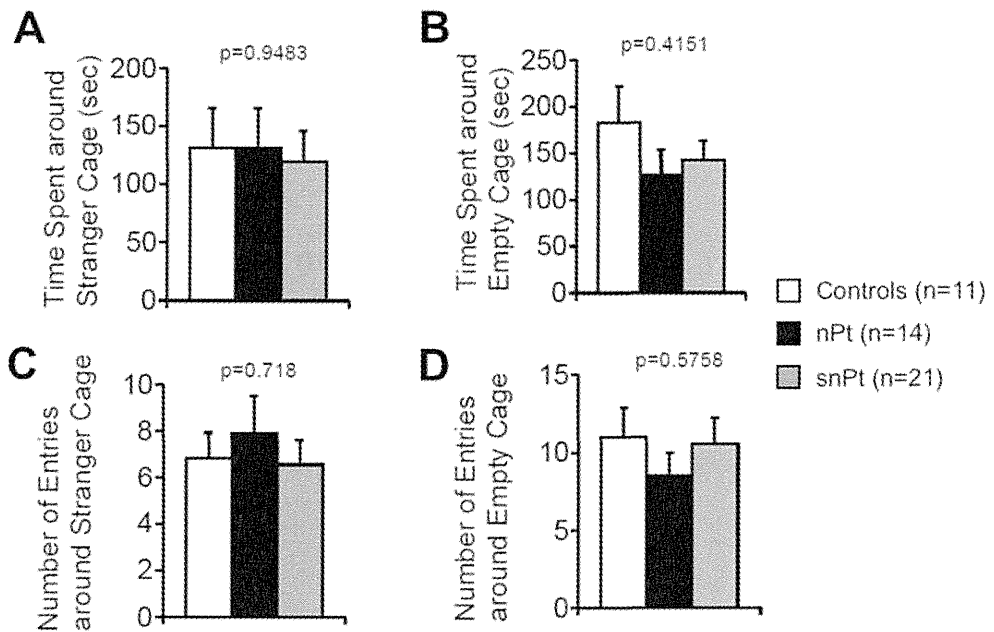
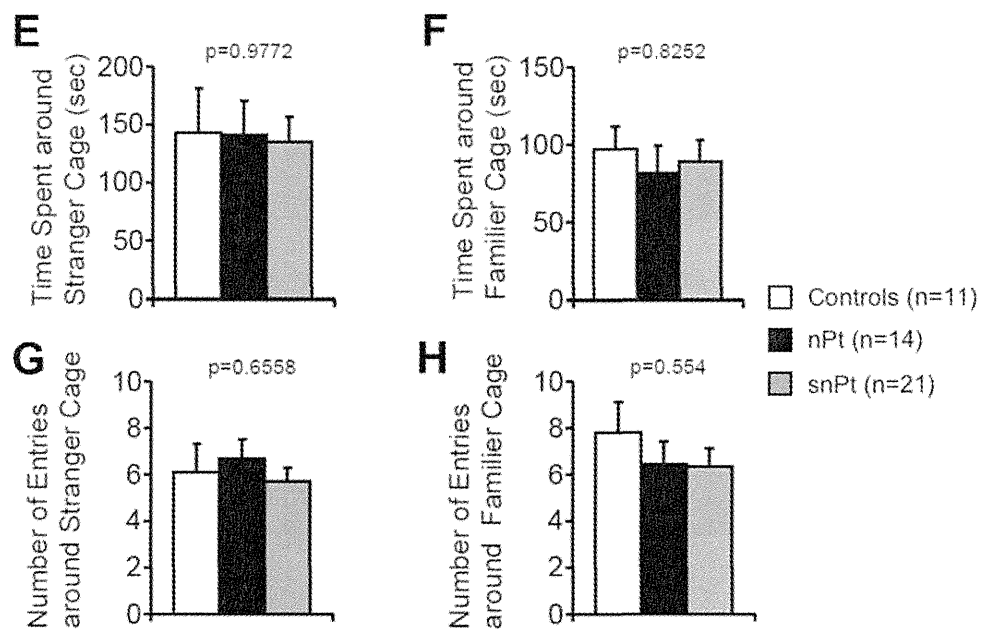


図118. 新奇環境場面における社会的行動の増加。生理食塩水で懸濁したnPt溶液あるいはsnPt溶液（それぞれ10mg/kg）を妊娠16、17日目のBALB/c系雌マウスに尾静脈投与した。出生した仔は成体期に、別ケージで飼育され同一群に割り当てられ、かつ同程度の体重の他個体と新奇環境場面で出会わせ、その時に示した社会的行動（A：総接触時間（sec）、B：総接触頻度、C：1回の接触における平均接触時間（sec）、D：活発な活動に基づく総接触時間（sec）、E：総移動距離（cm））を10分間記録した。nPtに暴露された経験がある仔は、対照群に比べて成長後の新奇環境場面における社会的行動が多かった。

## 第1実験



## 第2実験



**図119. 社会的新奇刺激に対する選好性。** 生理食塩水で懸濁したnPt溶液あるいはsnPt溶液（それぞれ10mg/kg）を妊娠16、17日目のBALB/c系雌マウスに尾静脈投与した。出生した仔は成体期に、縦に連なった3つの部屋から構成される装置中央の部屋に入れ、10分間行動を記録した。この時、両側の部屋の一つには空のカゴを、もう一方にはC57BL/6J系雄マウスが入ったカゴを置いた（第1実験）。終了後、被験体を装置から取り出し、空のカゴには新しいC57BL/6J系雄マウスを入れ、第1実験から置いていたC57BL/6J系雄マウスが入ったカゴはそのままにした。再び被験体を装置中央の部屋に入れ、10分間行動を記録した（第2実験）。第1および第2実験で新奇な個体あるいは見慣れた個体がいる部屋あるいはカゴの近接領域に滞在した時間（sec）および進入した頻度を測定し、社会的新奇刺激に対する選好性を評価したが、妊娠期nPtおよびsnPt暴露による社会的行動への影響は認められなかった。