

- (350) Zhang, L.; Alizadeh, D.; Badie, B. *Methods Mol. Biol.***2010**, 625, 55.
- (351) Nygaard, U. C.; Hansen, J. S.; Samuelson, M.; Alberg, T.; Marioara, C. D.; Løvik, M. *Toxicol. Sci.***2009**, 109, 113.
- (352) Inoue, K.; Takano, H.; Koike, E.; Yanagisawa, R.; Sakurai, M.; Tasaka, S.; Ishizaka, A.; Shimada, A. *Exp. Biol. Med. (Maywood)***2008**, 233, 1583.
- (353) Ryman-Rasmussen, J. P.; Tewksbury, E. W.; Moss, O. R.; Cesta, M. F.; Wong, B. A.; Bonner, J. C. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.***2009**, 40, 349.
- (354) Bihari, P.; Holzer, M.; Praetner, M.; Fent, J.; Lerchenberger, M.; Reichel, C. A.; Rehberg, M.; Lakatos, S.; Krombach, F. *Toxicology***2010**, 269, 148.
- (355) Salvati, A.; Pitek, A. S.; Monopoli, M. P.; Prapainop, K.; Bombelli, F. B.; Hristov, D. R.; Kelly, P. M.; Åberg, C.; Mahon, E.; Dawson, K. A. *Nat. Nanotechnol.***2013**, 8, 137.
- (356) Mirshafiee, V.; Mahmoudi, M.; Lou, K.; Cheng, J. Kraft, M. L. *Chem. Commun. (Camb.)***2013**, 49, 2557.
- (357) Guo, L.; Von Dem Bussche, A.; Buechner, M.; Yan, A.; Kane, A. B.; Hurt, R. H. *Small***2008**, 4, 721.
- (358) Raven, K. *Nat. Med.***2012**, 18, 998.
- (359) Wekerle, H.; Flugel, A.; Fugger, L.; Schett, G.; Serreze, D. *Nat. Med.***2012**, 18, 66.
- (360) Seok, J.; Warren, H. S.; Cuenca, A. G.; Mindrinos, M. N.; Baker, H. V.; Xu, W.; Richards, D. R.; McDonald-Smith, G. P.; Gao, H.; Hennessy, L.; Finnerty, C. C.; López, C. M.; Honari, S.; Moore, E. E.; Minei, J. P.; Cuschieri, J.; Bankey, P. E.; Johnson, J. L.; Sperry, J.; Nathens, A. B.; Billiar, T. R.; West, M. A.; Jeschke, M. G.; Klein, M. B.; Gamelli, R. L.; Gibran, N. S.; Brownstein, B. H.; Miller-Graziano, C.; Calvano, S. E.; Mason, P. H.; Cobb, J. P.; Rahme, L. G.; Lowry, S. F.; Maier, R. V.; Moldawer, L. L.; Herndon, D. N.; Davis, R. W.; Xiao, W.; Tompkins, R. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.***2013**, 110, 3507.
- (361) Muller, J.; Huaux, F.; Moreau, N.; Misson, P.; Heilier, J. F.; Delos, M.; Arras, M.; Fonseca, A.; Nagy, J. B.; Lison, D. *Toxicol. Appl. Pharmacol.***2005**, 207, 221.

- (362) Fenoglio, I.; Greco, G.; Tomatis, M.; Muller, J.; Raymundo-Piñero, E.; Béguin, F.; Fonseca, A.; Nagy, J. B.; Lison, D.; Fubini, B. *Chem. Res. Toxicol.***2008**, *21*, 1690.
- (363) Li, N.; Xia, T.; Nel, A. E. *Free Radic. Biol. Med.***2008**, *44*, 1689.
- (364) Mercer, R. R.; Scabilloni, J.; Wang, L.; Kisin, E.; Murray, A. R.; Schwegler-Berry, D.; Shvedova, A. A.; Castranova, V. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.***2008**, *294*, L87.
- (365) Shvedova, A. A.; Kisin, E.; Murray, A. R.; Johnson, V. J.; Gorelik, O.; Arepalli, S.; Hubbs, A. F.; Mercer, R. R.; Keohavong, P.; Sussman, N.; Jin, J.; Yin, J.; Stone, S.; Chen, B. T.; Deye, G.; Maynard, A.; Castranova, V.; Baron, P. A.; Kagan, V. E. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.***2008**, *295*, L552.
- (366) Foucaud, L.; Wilson, M. R.; Brown, D. M.; Stone, V. *Toxicol. Lett.***2007**, *174*, 1.
- (367) Bihari, P.; Vippola, M.; Schultes, S.; Praetner, M.; Khandoga, A. G.; Reichel, C. A.; Coester, C.; Tuomi, T.; Rehberg, M.; Krombach, F. *Part. Fibre Toxicol.***2008**, *5*, 14.
- (368) Cheng, C.; Muller, K. H.; Koziol, K. K.; Skepper, J. N.; Midgley, P. A.; Welland, M. E.; Porter, A. E. *Biomaterials***2009**, *30*, 4152.
- (369) Hirano, S.; Fujitani, Y.; Furuyama, A.; Kanno, S. *Toxicol. Appl. Pharmacol.***2010**, *249*, 8.
- (370) Holt, B. D.; Dahl, K. N.; Islam, M. F. *Small***2011**, *22*, 2348.
- (371) Kim, J. S.; Song, K. S.; Lee, J. H.; Yu, I. J. *Arch. Toxicol.***2011**, *85*, 1499.
- (372) Dutta, D.; Sundaram, S. K.; Teegarden, J. G.; Riley, B. J.; Fifield, L. S.; Jacobs, J. M.; Addleman, S. R.; Kaysen, G. A.; Moudgil, B. M.; Weber, T. J. *Toxicol. Sci.***2007**, *100*, 303.
- (373) Porter, D. W.; Sriram, K.; Wolfarth, M. G.; Jefferson, A. M.; Schwegler-Berry, D.; Andrew, M. E.; Castranova, V. *Nanotoxicology***2008**, *2*, 144.
- (374) Konduru, N. V.; Tyurina, Y. Y.; Feng, W.; Basova, L. V.; Belikova, N. A.; Bayir, H.; Clark, K.; Rubin, M.; Stolz, D.; Vallhov, H.; Scheynius, A.; Witasz, E.;

Fadeel, B.; Kichambare, P. D.; Star, A.; Kisin, E. R.; Murray, A. R.; Shvedova, A. A.; Kagan, V. E. *PLoS One***2009**, *4*, e4398.

(375) Worle-Knirsch, J. M.; Pulskamp, K.; Krug, H. F. *Nano Lett.***2006**, *6*, 1261.

(376) Casey, A.; Herzog, E.; Davoren, M.; Lyng, F. M.; Byrne, H. J.; Chambers, G. *Carbon***2007**, *45*, 1425.

(377) Monteiro-Riviere, N. A.; Inman, A. O.; Zhang, L. W. *Toxicol. Appl. Pharmacol.***2009**, *234*, 222.

(378) Shvedova, A. A.; Kisin, E. R.; Mercer, R.; Murray, A. R.; Johnson, V. J.; Potapovich, A. I.; Tyurina, Y. Y.; Gorelik, O.; Arepalli, S.; Schwegler-Berry, D.; Hubbs, A. F.; Antonini, J.; Evans, D. E.; Ku, B. K.; Ramsey, D.; Maynard, A.; Kagan, V. E.; Castranova, V.; Baron, P. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.***2005**, *289*, L698.

(379) Mukherjee, S.; Ghosh, R. N.; Maxfield, F. R. *Physiol. Rev.***1997**, *77*, 759.

(380) Marsh, M.; McMahon, H. T. *Science***1999**, *285*, 215.

(381) Cherukuri, P.; Bachilo, S. M.; Litovsky, S. H.; Weisman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.***2004**, *126*, 15638.

(382) Pantarotto, D.; Briand, J. P.; Prato, M.; Bianco, A. *Chem. Commun. (Camb.)***2004**, *1*, 16.

(383) VanHandel, M.; Alizadeh, D.; Zhang, L.; Kateb, B.; Bronikowski, M.; Manohara, H.; Badie, B. *J. Neuroimmunol.***2009**, *208*, 3.

(384) Shi, X.; von dem Bussche, A.; Hurt, R. H.; Kane, A. B.; Gao, H. *Nat. Nanotechnol***2011**, *6*, 714.

(385) Haniu, H.; Saito, N.; Matsuda, Y.; Kim, Y. A.; Park, K. C.; Tsukahara, T.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Takanashi, S.; Okamoto, M.; Ishigaki, N.; Nakamura, K.; Kato, H. *Int. J. Nanomedicine***2011**, *6*, 3295.

(386) Haniu, H.; Saito, N.; Matsuda, Y.; Kim, Y. A.; Park, K. C.; Tsukahara, T.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Takanashi, S.; Okamoto, M.; Ishigaki, N.; Nakamura, K.; Kato, H. *Int. J. Nanomedicine***2011**, *6*, 3487.

(387) Yaron, P. N.; Holt, B. D.; Short, P. A.; Lösche, M.; Islam, M. F.; Dahl, K. N. *J. Nanobiotechnology***2011**, *9*, 45.

- (388) Gao, H.; Shi, W.; Freund, L. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 9469.
- (389) Tabet, L.; Bussy, C.; Amara, N.; Setyan, A.; Grodet, A.; Rossi, M. J.; Paireon, J. C.; Boczkowski, J.; Lanone, S. *J. Toxicol. Environ. Health A* **2009**, *72*, 60.
- (390) Raffa, V.; Gherardini, L.; Vittorio, O.; Bardi, G.; Ziaei, A.; Pizzorusso, T.; Riggio, C.; Nitodas, S.; Karachalios, T.; Al-Jamal, K. T.; Kostarelos, K.; Costa, M.; Cuschieri, A. *Nanomedicine (Lond)* **2011**, *6*, 1709.
- (391) Al-Jamal, K. T.; Kostarelos, K. *Methods Mol. Biol.* **2010**, *625*, 123.
- (392) Lamm, M. H.; Ke, P. C. *Methods Mol. Biol.* **2010**, *625*, 135.
- (393) Schrand, A. M.; Schlager, J. J.; Dai, L.; Hussain, S. M. *Nat. Protoc.* **2010**, *5*, 744.
- (394) Murr, L. E.; Garza, K. M.; Soto, K. F.; Carrasco, A.; Powell, T. G.; Ramirez, D. A.; Guerrero, P. A.; Lopez, D. A.; Venzor, J., *3rd Int. J. Environ. Res. Public Health* **2005**, *2*, 31.
- (395) Mahmoudi, M.; Laurent, S.; Shokrgozar, M. A.; Hosseinkhani, M. *ACS Nano* **2011**, *5*, 7263.
- (396) Mahmoudi, M.; Saeedi-Eslami, S. N.; Shokrgozar, M. A.; Azadmanesh, K.; Hassanlou, M.; Kalhor, H. R.; Burtea, C.; Rothen-Rutishauser, B.; Laurent, S.; Sheibani, S.; Vali, H. *Nanoscale* **2012**, *4*, 5461.
- (397) Laurent, S.; Burtea, C.; Thirifays, C.; Häfeli, U. O.; Mahmoudi, M. *PLoS One* **2012**, *7*, e29997.
- (398) Bianco, A.; Kostarelos, K.; Partidos, C. D.; Prato, M. *Chem. Commun. (Camb.)* **2005**, *5*, 571.
- (399) Bottini, M.; Bruckner, S.; Nika, K.; Bottini, N.; Bellucci, S.; Magrini, A.; Bergamaschi, A.; Mustelin, T. *Toxicol. Lett.* **2006**, *160*, 121.
- (400) Shvedova, A. A.; Castranova, V.; Kisin, E. R.; Schwegler-Berry, D.; Murray, A. R.; Gandelsman, V. Z.; Maynard, A.; Baron, P. *J. Toxicol. Environ. Health A* **2003**, *66*, 1909.

- (401) Kagan, V. E.; Tyurina, Y. Y.; Tyurin, V. A.; Konduru, N. V.; Potapovich, A. I.; Osipov, A. N.; Kisin, E. R.; Schwegler-Berry, D.; Mercer, R.; Castranova, V.; Shvedova, A. A. *Toxicol. Lett.* **2006**, *165*, 88.
- (402) Herzog, E.; Casey, A.; Lyng, F. M.; Chambers, G.; Byrne, H. J.; Davoren, M. *Toxicol. Lett.* **2007**, *174*, 49.
- (403) Balavoine, F.; Schultz, P.; Richard, C.; Mallouh, V.; Ebbesen, T. W.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Intl. Ed.* **1999**, *38*, 1912.
- (404) Muller, J.; Decordier, I.; Hoet, P. H.; Lombaert, N.; Thomassen, L.; Huaux, F.; Lison, D.; Kirsch-Volders, M. *Carcinogenesis* **2008**, *29*, 427.
- (405) Haniu, H.; Saito, N.; Matsuda, Y.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Takanashi, S.; Okamoto, M.; Nakamura, K.; Ishigaki, N.; Tsukahara, T.; Kato, H. *J. Nanotechnology* **2012**, *2012*, 937819.
- (406) Isobe, H.; Tanaka, T.; Maeda, R.; Noiri, E.; Solin, N.; Yudasaka, M.; Iijima, S.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 6676.
- (407) Pumera, M.; Miyahara, Y. *Nanoscale* **2009**, *1*, 260.
- (408) Ambrosi, A.; Pumera, M. *Chemistry (Easton)* **2010**, *16*, 1786.
- (409) Brown, D. M.; Donaldson, K.; Stone, V. J. *Biomed. Nanotechnol.* **2010**, *6*, 224.
- (410) Donaldson, K.; Murphy, F. A.; Duffin, R.; Poland, C. A. *Part. Fibre Toxicol.* **2010**, *7*, 5.
- (411) Murphy, F. A.; Schinwald, A.; Poland, C. A.; Donaldson, K. *Part. Fibre Toxicol.* **2012**, *9*, 8.
- (412) van Berlo, D.; Clift, M. J.; Albrecht, C.; Schins, R. P. *Swiss Med. Wkly.* **2012**, *142*, w13698.
- (413) Petersen, E. J.; Tu, X.; Dizdaroglu, M.; Zheng, M.; Nelson, B. C. *Small* **2013**, *9*, 205.
- (414) Ali-Boucetta, H.; Nunes, A.; Sainz, R.; Herrero, M. A.; Tian, B.; Prato, M.; Bianco, A.; Kostarelos, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 2274.

- (415) Chiaretti, M.; Mazzanti, G.; Bosco, S. B., S.; Cucina, A.; Le Foche, F. G.; Carru, A.; Mastrangelo, S.; Di Sotto, A.; Masciangelo, R.; Chiaretti, A. M.; Balasubramanian, C.; De Bellis, G.; Micciulla, F.; Porta, N.; Deriu, G.; Tiberia, A. *J. Phys. Condens. Matter***2008**, *20*, 474203.
- (416) Palomäki, J.; Karisola, P.; Pyykkänen, L.; Savolainen, K.; Alenius, H. *Toxicology***2010**, *267*, 125.
- (417) Zhang, Q.; Zhou, H.; Yan, B. *Methods Mol. Biol.***2010**, *625*, 95.
- (418) Johnston, H. J.; Hutchison, G. R.; Christensen, F. M.; Peters, S.; Hankin, S.; Aschberger, K.; Stone, V. *Nanotoxicology***2010**, *4*, 207.
- (419) Rauch, J.; Kolch, W.; Mahmoudi, M. *Sci. Rep.***2012**, *2*, 868.
- (420) Pantarotto, D.; Partidos, C. D.; Graff, R.; Hoebeke, J.; Briand, J. P.; Prato, M.; Bianco, A. *J. Am. Chem. Soc.***2003**, *125*, 6160.
- (421) Zhang, Y. B.; Kanungo, M.; Ho, A. J.; Freimuth, P.; van der Lelie, D.; Chen, M.; Khamis, S. M.; Datta, S. S.; Johnson, A. T.; Misewich, J. A.; Wong, S. S. *Nano Lett.***2007**, *7*, 3086.
- (422) Salvador-Morales, C.; Flahaut, E.; Sim, E.; Sloan, J.; Green, M. L.; Sim, R. B. *Mol. Immunol.***2006**, *43*, 193.
- (423) Ge, C.; Du, J.; Zhao, L.; Wang, L.; Liu, Y.; Li, D.; Yang, Y.; Zhou, R.; Zhao, Y.; Chai, Z.; Chen, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.***2011**, *108*, 16968.
- (424) Cedervall, T.; Lynch, I.; Lindman, S.; Berggård, T.; Thulin, E.; Nilsson, H.; Dawson, K.; A.; Linse, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.***2007**, *104*, 2050.
- (425) Mahmoudi, M.; Lynch, I.; Ejtehadi, M. R.; Monopoli, M. P.; Bombelli, F. B.; Laurent, S. *Chem. Rev.***2011**, *111*, 5610.
- (426) Rauch, J.; Kolch, W.; Laurent, S.; Mahmoudi, M. *Chem. Rev.***2013**, *113*, 3391.
- (427) Walczyk, D.; Bombelli, F. B.; Monopoli, M. P.; Lynch, I.; Dawson, K. A. *J. Am. Chem. Soc.***2010**, *132*, 5761.
- (428) Monopoli, M. P.; Walczyk, D.; Campbell, A.; Elia, G.; Lynch, I.; Bombelli, F. B.; Dawson, K. A. *J. Am. Chem. Soc.***2011**, *133*, 2525.

- (429) Mahmoudi, M.; Abdelmonem, A. M.; Behzadi, S.; Clement, J. H.; Dutz, S.; Ejtehadi, M. R.; Hartmann, R.; Kantner, K.; Linne, U.; Maffre, P.; Metzler, S.; Moghadam, M. K.; Pfeiffer, C.; Rezaei, M.; Ruiz-Lozano, P.; Serpooshan, V.; Shokrgozar, M. A.; Nienhaus, G. U.; Parak, W. J. *ACS Nano***2013**, *7*, 6555.
- (430) Shannahan, J. H.; Brown, J. M.; Chen, R.; Ke, P. C.; Lai, X.; Mitra, S.; Witzmann, F. A. *Small***2013**, *9*, 2171.
- (431) Riehemann, K. *Small***2012**, *8*, 1970.
- (432) Kagan, V. E.; Bayir, H.; Shvedova, A. A. *Nanomedicine***2005**, *1*, 313.
- (433) Donaldson, K.; Aitken, R.; Tran, L.; Stone, V.; Duffin, R.; Forrest, G.; Alexander, A. *Toxicol. Sci.***2006**, *92*, 5.
- (434) Roco, M. C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.***2006**, *1093*, 1.
- (435) Singh, S.; Nalwa, H. S. *J. Nanosci. Nanotechnol.***2007**, *7*, 3048.
- (436) Zhu, L.; Chang, D. W.; Dai, L.; Hong, Y. *Nano Lett.***2007**, *7*, 3592.
- (437) Szendi, K.; Varga, C. *Anticancer Res.***2008**, *28*, 349.
- (438) Di Sotto, A.; Chiaretti, M.; Carru, G. A.; Bellucci, S.; Mazzanti, G. *Toxicol. Lett.***2009**, *184*, 192.
- (439) Singh, N.; Manshian, B.; Jenkins, G. J.; Griffiths, S. M.; Williams, P. M.; Maffeis, T. G.; Wright, C. J.; Doak, S. H. *Biomaterials***2009**, *30*, 3891.
- (440) Naya, M.; Kobayashi, N.; Mizuno, K.; Matsumoto, K.; Ema, M.; Nakanishi, J. *Regul. Toxicol. Pharmacol.***2011**, *61*, 192.
- (441) Thurnherr, T.; Brandenberger, C.; Fischer, K.; Diener, L.; Manser, P.; Maeder-Althaus, X.; Kaiser, J. P.; Krug, H. F.; Rothen-Rutishauser, B.; Wick, P. *Toxicol. Lett.***2011**, *200*, 176.
- (442) Kisin, E. R.; Murray, A. R.; Keane, M. J.; Shi, X. C.; Schwegler-Berry, D.; Gorelik, O.; Arepalli, S.; Castranova, V.; Wallace, W. E.; Kagan, V. E.; Shvedova, A. A. *J. Toxicol. Environ. Health A***2007**, *70*, 2071.

- (443) Jacobsen, N. R.; Pojana, G.; White, P.; Møller, P.; Cohn, C. A.; Korsholm, K. S.; Vogel, U.; Marcomini, A.; Loft, S.; Wallin, H. *Environ. Mol. Mutagen.***2008**, *49*, 476.
- (444) Wurnitzer, U.; Herbold, B.; Voetz, M.; Ragot, J. *Toxicol. Lett.***2009**, *186*, 160.
- (445) Asakura, M.; Sasaki, T.; Sugiyama, T.; Takaya, M.; Koda, S.; Nagano, K.; Arito, H.; Fukushima, S. *J. Occup. Health***2010**, *52*, 155.
- (446) Lindberg, H. K.; Falck, G. C.; Suhonen, S.; Vippola, M.; Vanhala, E.; Catalan, J.; Savolainen, K.; Norppa, H. *Toxicol. Lett.***2009**, *186*, 166.
- (447) Yang, H.; Liu, C.; Yang, D.; Zhang, H.; Xi, Z. *J. Appl. Toxicol.***2009**, *29*, 69.
- (448) Cveticanin, J.; Joksic, G.; Leskovac, A.; Petrovic, S.; Sobot, A. V.; Neskovic, O. *Nanotechnology***2010**, *21*, 015102.
- (449) Migliore, L.; Saracino, D.; Bonelli, A.; Colognato, R.; D'Errico, M. R.; Magrini, A.; Bergamaschi, A.; Bergamaschi, E. *Environ. Mol. Mutagen.***2010**, *51*, 294.
- (450) Fadeel, B.; Kagan, V. E. *Redox Rep.***2003**, *8*, 143.
- (451) Pacurari, M.; Yin, X. J.; Zhao, J.; Ding, M.; Leonard, S. S.; Schwegler-Berry, D.; Ducatman, B. S.; Sbarra, D.; Hoover, M. D.; Castranova, V.; Vallyathan, V. *Environ. Health Perspect.***2008**, *116*, 1211.
- (452) Vittorio, O.; Raffa, V.; Cuschieri, A. *Nanomedicine***2009**, *5*, 424.
- (453) Haniu, H.; Matsuda, Y.; Takeuchi, K.; Kim, Y. A.; Hayashi, T.; Endo, M. *Toxicol. Appl. Pharmacol.***2010**, *242*, 256.
- (454) Vinzents, P. S.; Møller, P.; Sørensen, M.; Knudsen, L. E.; Hertel, O.; Jensen, F. P.; Schibye, B.; Loft, S. *Environ. Health Perspect.***2005**, *113*, 1485.
- (455) Patlolla, A. K.; Hussain, S. M.; Schlager, J. J.; Patlolla, S.; Tchounwou, P. B. *Environ. Toxicol.***2010**, *25*, 608.
- (456) Sargent, L. M.; Reynolds, S. H.; Castranova, V. *Nanotoxicology***2010**, *4*, 396.
- (457) Karlsson, H. L.; Cronholm, P.; Gustafsson, J.; Möller, L. *Chem. Res. Toxicol.***2008**, *21*, 1726.

- (458) Deng, Z. J.; Liang, M.; Monteiro, M.; Toth, I.; Minchin, R. F. *Nat. Nanotechnol.***2011**, *6*, 39.
- (459) Sarkar, S.; Sharma, C.; Yog, R.; Periakaruppan, A.; Jejelowo, O.; Thomas, R.; Barrera, E. V.; Rice-Ficht, A. C.; Wilson, B. L.; Ramesh, G. T. *J. Nanosci. Nanotechnol.***2007**, *7*, 584.
- (460) He, X.; Young, S. H.; Schwegler-Berry, D.; Chisholm, W. P.; Fernback, J. E.; Ma, Q. *Chem. Res. Toxicol.***2011**, *24*, 2237.
- (461) Witzmann, F. A.; Monteiro-Riviere, N. A. *Nanomedicine***2006**, *2*, 158.
- (462) Yuan, J.; Gao, H.; Ching, C. B. *Toxicol. Lett.***2011**, *207*, 213.
- (463) Haniu, H.; Matsuda, Y.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Okamoto, M.; Takanashi, S.; Ishigaki, N.; Nakamura, K.; Kato, H.; Saito, N. *J. Proteomics***2011**, *74*, 2703.
- (464) Snyder-Talkington, B. N.; Pacurari, M.; Dong, C.; Leonard, S. S.; Schwegler-Berry, D.; Castranova, V.; Qian, Y.; Guo, N. L. *Toxicol. Sci.***2013**, *133*, 79.
- (465) Lacerda, L.; Herrero, M. A.; Venner, K.; Bianco, A.; Prato, M.; Kostarelos, K. *Small***2008**, *4*, 1130.
- (466) Helfenstein, M.; Miragoli, M.; Rohr, S.; Muller, L.; Wick, P.; Mohr, M.; Gehr, P.; Rothen-Rutishauser, B. *Toxicology***2008**, *253*, 70.
- (467) ISO 10993. Biological Evaluation of Medical Devices. 2000-2012.
- (468) Shi, H.; Magaye, R.; Castranova, V.; Zhao, J. *Part. Fibre Toxicol.***2013**, *10*, 15.
- (469) Kashuk, K. B.; Haber, E. *Clin. Podiatry***1984**, *1*, 131.
- (470) Parsons, J. R.; Weiss, A. B.; Schenk, R. S.; Alexander, H.; Pavlisko, F. *Foot Ankle***1989**, *9*, 179.
- (471) Moreira-Gonzalez, A.; Jackson, I. T.; Miyawaki, T.; DiNick, V.; Yavuzer, R. *Plast. Reconstr. Surg.***2003**, *111*, 1808.
- (472) Tamimi, F.; Torres, J.; Bassett, D.; Barralet, J.; Cabarcos, E. L. *Biomaterials***2010**, *31*, 2762.
- (473) Goff, T.; Kanakaris, N. K.; Giannoudis, P. V. *Injury***2013**, *44 Suppl 1*, S86.

- (474) Ciftcioglu, N.; Aho, K. M.; McKay, D. S.; Kajander, E. O. *Lancet***2007**, *369*, 2078.
- (475) Jacobsen, E.; Tønning, K.; Pedersen, E.; Serup, J.; Nielsen, E. *Chemical Substances in Tattoo Ink. Survey of chemical substances in consumer products no.116*. Miljøstyrelsen: København, 2012.
- (476) Lehman, J. H.; Terrones, M.; Mansfield, E.; Hurst, K.; Muenier, V. *Carbon***2011**, *49*, 2581.
- (477) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of the Commissioner. Considering whether an FDA-regulated product involves the application of nanotechnology: guidance for industry. Regulatory Information. 2011.
- (478) ISO/TS 27687: 2008, Nanotechnologies - Terminology and definitions for nano-objects -nanoparticle, nanofibre and nanoplate. 2008.
- (479) Chen, Z.; Mao, R.; Liu, Y. *Curr. Drug Metab.***2012**, *13*, 1035.
- (480) Mao, H. Y.; Laurent, S.; Chen, W.; Akhavan, O.; Imani, M.; Ashkarran, A. A.; Mahmoudi, M. *Chem. Rev.***2013**, *113*, 3407.
- (481) Misra, R. D.; Chaudhari, P. M. *J. Biomed. Mater. Res. A***2013**, *101*, 528.
- (482) Ando, K.; Saitoh, A.; Hino, O.; Takahashi, R.; Kimura, M.; Katsuki, M. *Cancer Res.***1992**, *52*, 978.
- (483) Long, G. G.; Morton, D.; Peters, T.; Short, B.; Skydsgaard, M. *Toxicol. Pathol.***2010**, *38*, 43.
- (484) Boverhof, D. R.; Chamberlain, M. P.; Elcombe, C. R.; Gonzalez, F. J.; Heflich, R. H.; Hernandez, L. G.; Jacobs, A. C.; Jacobson-Kram, D.; Luijten, M.; Maggi, A.; Manjanatha, M. G.; Benthem, J.; Gollapudi, B. B. *Toxicol. Sci.***2011**, *121*, 207.
- (485) Urano, K.; Tamaoki, N.; Nomura, T. *Vet. Pathol.***2012**, *49*, 16.
- (486) Urano, K.; Suzuki, S.; Machida, K.; Sawa, N.; Eguchi, N.; Kikuchi, K.; Fukasawa, K.; Taguchi, F.; Usui, T. *J. Toxicol. Sci.***2006**, *31*, 407.
- (487) Urano, K.; Suzuki, S.; Machida, K.; Eguchi, N.; Sawa, N.; Kikuchi, K.; Hattori, Y.; Usui, T. *J. Toxicol. Sci.***2007**, *32*, 367.

- (488) Palazzi, X.; Kergozien-Framery, S. *Exp. Toxicol. Pathol.***2009**, *61*, 433.
- (489) Madani, S. Y.; Naderi, N.; Dissanayake, O.; Tan, A.; Seifalian, A. M. *Int. J. Nanomedicine***2011**, *6*, 2963.
- (490) Heister, E.; Brunner, E. W.; Dieckmann, G. R.; Jurewicz, I.; Dalton, A. B. *ACS Appl. Mater. Interfaces***2013**, *5*, 1870.
- (491) Madani, S. Y.; Shabani, F.; Dwek, M. V.; Seifalian, A. M. *Int. J. Nanomedicine***2013**, *8*, 941.
- (492) Tang, S.; Tang, Y.; Zhong, L.; Murat, K.; Asan, G.; Yu, J.; Jian, R.; Wang, C.; Zhou, P. *J. Appl. Toxicol.***2012**, *32*, 900.
- (493) The Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Six years of OECD work on the safety of manufactured nanomaterials: Achievements and future opportunities. OECD brochure: Overview. 2012.
- (494) Jia, G.; Wang, H.; Yan, L.; Wang, X.; Pei, R.; Yan, T.; Zhao, Y.; Guo, X. *Environ. Sci. Technol.***2005**, *39*, 1378.
- (495) Nerl, H. C.; Cheng, C.; Goode, A. E.; Bergin, S. D.; Lich, B.; Gass, M.; Porter, A. E. *Nanomedicine (Lond)***2011**, *6*, 849.
- (496) Qu, G.; Bai, Y.; Zhang, Y.; Jia, Q.; Zhang, W.; Yan, B. *Carbon***2009**, *47*, 2060.
- (497) Buford, M. C.; Hamilton, R. F., Jr.; Holian, A. *Part. Fibre Toxicol.***2007**, *4*, 6.
- (498) Snyder-Talkington, B. N.; Qian, Y.; Castranova, V.; Guo, N. L. *J. Toxicol. Environ. Health. B Crit. Rev.***2012**, *15*, 468.
- (499) Donaldson, K. *Nanomedicine (Lond)***2006**, *1*, 229.
- (500) Lam, C. W.; James, J. T.; McCluskey, R.; Arepalli, S.; Hunter, R. L. *Crit. Rev. Toxicol.***2006**, *36*, 189.
- (501) Wang, L.; Castranova, V.; Mishra, A.; Chen, B.; Mercer, R. R.; Schwegler-Berry, D.; Rojanasakul, Y. *Part. Fibre Toxicol.***2010**, *7*, 31.
- (502) Palomäki, J.; Välimäki, E.; Sund, J.; Vippola, M.; Clausen, P. A.; Jensen, K. A.; Savolainen, K.; Matikainen, S.; Alenius, H. *ACS Nano***2011**, *5*, 6861.

- (503) Patlolla, A. K.; Berry, A.; Tchounwou, P. B. *Mol. Cell. Biochem.***2011**, *358*, 189.
- (504) Sanchez, V. C.; Weston, P.; Yan, A.; Hurt, R. H.; Kane, A. B. *Part. Fibre Toxicol.***2011**, *8*, 17.
- (505) Teegarden, J. G.; Webb-Robertson, B. J.; Waters, K. M.; Murray, A. R.; Kisin, E. R.; Varnum, S. M.; Jacobs, J. M.; Pounds, J. G.; Zanger, R. C.; Shvedova, A. A. *Toxicol. Sci.***2011**, *120*, 123.
- (506) Patlolla, A. K.; Berry, A.; May, L.; Tchounwou, P. B. *Int. J. Environ. Res. Public Health***2012**, *9*, 1649.
- (507) Atkins, G. J.; Haynes, D. R.; Howie, D. W.; Findlay, D. M. *World J. Orthop.***2011**, *2*, 93.
- (508) Blumenfeld, T. J.; McKellop, H. A.; Schmalzried, T. P.; Billi, F. J. *Arthroplasty***2011**, *26*, 666 e5.
- (509) Furmanski, J.; Kraay, M. J.; Rimnac, C. M. *J. Arthroplasty***2011**, *26*, 796.
- (510) Goldstein, M. J.; Ast, M. P.; Dimaio, F. R. *Orthopedics***2012**, *35*, e1119.
- (511) Waewsawangwong, W.; Goodman, S. B. *J. Arthroplasty***2012**, *27*, 323 e1.
- (512) Pruitt, L. A.; Ansari, F.; Kury, M.; Mehdizah, A.; Patten, E. W.; Huddleston, J.; Mickelson, D.; Chang, J.; Hubert, K.; Ries, M. D. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.***2013**, *101*, 476.
- (513) Regis, D.; Sandri, A.; Bartolozzi, P. *Orthopedics***2008**, *31*.
- (514) Lee, Y. K.; Yoo, J. J.; Koo, K. H.; Yoon, K. S.; Kim, H. J. *J. Orthop. Res.***2011**, *29*, 218.
- (515) Lopes, R.; Philippeau, J. M.; Passuti, N.; Gouin, F. *Clin. Orthop. Relat. Res.***2012**, *470*, 1705.
- (516) Traina, F.; De Fine, M.; Bordini, B.; Toni, A. *Hip Int.***2012**, *22*, 607.
- (517) Kawano, S.; Sonohata, M.; Shimazaki, T.; Kitajima, M.; Mawatari, M.; Hotokebuchi, T. *J. Arthroplasty***2013**, InPress.

- (518) Koo, K. H.; Ha, Y. C.; Kim, S. Y.; Yoon, K. S.; Min, B. W.; Kim, S. R. *J. Arthroplasty***2013**, InPress.
- (519) Kulkarni, A. G.; Hee, H. T.; Wong, H. K. *Spine J.***2007**, *7*, 205.
- (520) Kurtz, S. M.; Devine, J. N. *Biomaterials***2007**, *28*, 4845.
- (521) Yang, J. J.; Yu, C. H.; Chang, B. S.; Yeom, J. S.; Lee, J. H.; Lee, C. K. *Clin. Orthop. Surg.***2011**, *3*, 16.
- (522) Le, T. V.; Baaj, A. A.; Dakwar, E.; Burkett, C. J.; Murray, G.; Smith, D. A.; Uribe, J. S. *Spine (Phila Pa 1976)***2012**, *37*, 1268.
- (523) Olivares-Navarrete, R.; Gittens, R. A.; Schneider, J. M.; Hyzy, S. L.; Haithcock, D. A.; Ullrich, P. F.; Schwartz, Z.; Boyan, B. D. *Spine J.***2012**, *12*, 265.
- (524) Barz, T.; Lange, J.; Melloh, M.; Staub, L. P.; Merk, H. R.; Kloting, I.; Follak, N. *Spine (Phila Pa 1976)***2013**, *38*, E263.
- (525) Chen, L.; Hu, J.; Shen, X.; Tong, H. *J. Mater. Sci. Mater. Med.***2013**, *24*, 1843.
- (526) Gupta, A.; Woods, M. D.; Illingworth, K. D.; Niemeier, R.; Schafer, I.; Cady, C.; Filip, P.; El-Amin, S. F., 3rd *J. Orthop. Res.***2013**, *31*, 1374.
- (527) European Commission. Proposal for a regulation of the european parliament and of the council on medical devices, and amending directive 2001/83/ec, regulation (ec) no 178/2002 and regulation (EC) No 1223/2009. COM 2012, 542 final.
- (528) Vardharajula, S.; Ali, S. Z.; Tiwari, P. M.; Eroğlu, E.; Vig, K.; Dennis, V. A.; Singh, S. R. *Int. J. Nanomedicine***2012**, *7*, 5361.

Table 1 Proteins of human monoblastic leukemia cells (THP-1) changed by exposure to CNTs as determined by proteomic analysis^a

Gene ontology term	Proteins
Biosynthetic process	Heat shock protein β -1, elongation factor 1- δ , DNA mismatch repair protein Msh2, 6-phosphogluconate dehydrogenase decarboxylating, triosephosphate isomerase
Signal transduction/cell communication	Elongation factor 1- δ , DNA mismatch repair protein Msh2, 14-3-3 protein γ , serine/threonine-protein phosphatase 2A 55 kDa regulatory subunit B α isoform, protein DJ-1
Carbohydrate metabolic process	6-phosphogluconate dehydrogenase decarboxylating, triosephosphate isomerase, serine/threonine-protein phosphatase PP1- α catalytic subunit, α -ketoglutarate dehydrogenase, neutral α -glucosidase AB
Nucleobase, nucleoside, nucleotide and nucleic acid metabolic process	DNA mismatch repair protein Msh2, 6-phosphogluconate dehydrogenase decarboxylating, triosephosphate isomerase, DNA damage-binding protein 1
Protein metabolic process	Actin related protein 2/3 complex subunit 2, serine/threonine-protein phosphatase PP1- α catalytic subunit, serine/threonine-protein phosphatase 2A 55 kDa regulatory subunit B α isoform, DNA damage-binding protein 1
Catalytic process	6-phosphogluconate dehydrogenase decarboxylating, triosephosphate isomerase, α -ketoglutarate dehydrogenase, DNA

	damage-binding protein 1
Multicellular organismal development	DNA mismatch repair protein Msh2, triosephosphate isomerase, 14-3-3 protein γ , serine/threonine-protein phosphatase PP1- α catalytic subunit
Response to stress	Heat shock protein β -1, DNA mismatch repair protein Msh2, DNA damage-binding protein 1, protein DJ-1
Cell differentiation	Heat shock protein β -1, DNA mismatch repair protein Msh2, 14-3-3 protein γ
Cell cycle	DNA mismatch repair protein Msh2, serine/threonine-protein phosphatase PP1- α catalytic subunit, DNA damage-binding protein 1
Transport	14-3-3 protein γ , protein DJ-1
Cell death	Heat shock protein β -1, DNA mismatch repair protein Msh2
Organelle organization and biogenesis	Actin related protein 2/3 complex subunit 2, DNA mismatch repair protein Msh2
Translation	Heat shock protein β -1, elongation factor 1- δ
Lipid metabolic process	Triosephosphate isomerase

^aAdapted with permission from ref. 463. Copyright 2011 Elsevier.

Table 2 Comparison of characteristics of CNTs and carbon black

Characteristic	CNT	Carbon Black
Composition	High-purity carbon	High-purity carbon
Size	Nano-sized	Nano-sized
Shape	Fibrous particle	Spherical particle
Surface chemistry	Hydrophobic	Hydrophobic

Table 3 Neoplastic changes in rasH2 mice implanted with CNT, carbon black, solvent or N-methyl-N-nitrosourea (MNU) solution^a

Organ	Diagnosis/total number	control	carbon black	CNT	MNU
		10	10	10	10
Skin (back area)	Papilloma	0	0	0	2
	Keratoacanthoma	0	0	0	0
Skin (face)	Papilloma	0	0	0	3
	Keratoacanthoma	0	0	0	0
Skin (thigh)	Papilloma	0	0	0	1
	Keratoacanthoma	0	0	0	0
Spleen	Inflammatory pseudotumor	0	0	1	0
	Hemangioma	0	1	0	0
Hematopoietic system	Malignant lymphoma	0	0	0	2
	Epithelial thymoma	0	0	0	0
Kidneys	Hemangioma	0	0	0	0
Pancreas	Hemangioma	0	0	0	0
Lungs	Adenocarcinoma	0	0	0	0
	Adenoma	0	1	0	1
	Hemangioma	0	0	0	0
Forestomach	Papilloma	0	0	0	10*
	Basal cell tumor	0	0	0	0
	Squamous cell carcinoma	0	0	0	0

Perineal	Papilloma	0	0	0	5**
----------	-----------	---	---	---	-----

*,** : significant differences at $p=0.0000054125$ and $p=0.016254$, respectively (Fisher's direct method).

^aAdapted with permission from ref. 98. Copyright 2012 Nature Publishing Group.

Table 4 Stages of clinical application of CNT-based biomaterials*

Stage	Nature of the biomaterial	Site of use	Degree of in vivo exposure	Risk	Example of use
Stage 1	Composite	Topical	None/low	None/low	Artificial joints and interbody fusion materials
Stage 2	Particulate	Topical	Intermediate	Low/intermediate	DDSs and imaging for cancer treatment
Stage 3	Particulate	Topical	Intermediate	Low/intermediate	Regenerative medicine scaffolds and DDS for topical treatments
Stage 4**	Particulate	Systemic	High	High	DDSs and imaging that circulate via bloodstream

*: Clinical application of CNTs to biomaterials should progress demonstrating the safety at each stage.

** : The decision of proceed to Stage 4 requires extremely careful consideration.

図の説明

図 1

CNTsを生体材料に応用する研究の論文数が急増している。PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) (accessed 10 May 2013)で、“carbon nanotubes”と“biomaterials”をキーワードにして検索した結果の英語論文数の推移。CNTsを生体材料に応用する研究が、2005年ころから右肩上がりに増加し、ここ1、2年で世界的に激的な競争分野になってきたことを示す。このグラフは研究の増加を示すだけであり、この2つのキーワードで捉えきれない、CNTsを生体材料に応用する研究論文が他にも多数ある。

図 2

CNTsの生体応用は多岐にわたり、しかも癌治療や再生医療など現在の臨床医学において最重要課題となっている分野への応用が多い。

図 3

CNTsは本来相互に結合させることができない分子である抗癌剤などの薬物、モノクローナル抗体などのタンパクやペプチド、高分子ポリマーなどを同時に結合させるためのプラットフォームになる。このため、薬物運搬、生体膜通過、ターゲット部位での放出など、従来共存することができなかった複数の機能を、同時にCNTsに付加することができる。

図 4

MWCNTsはrhBMP-2とコラーゲンによる異所性骨形成を促進する。

a. マウス背筋内にrhBMP-2/コラーゲン/MWCNT複合体(上段)またはrhBMP-2/コラーゲン複合体(下段)を埋め込んで、2週間後に摘出した新生骨の軟X線写真。MWCNTsをコラーゲンに複合すると、MWCNTsを複合しない場合に比べて骨陰影が濃く、大きな骨が形成された。

b. 2週間後に形成された骨のBone mineral content (BMC)。MWCNTsをコラーゲンに複合すると、MWCNTsを複合しないものに比べて2週間後に形成された骨のBMCが有意に高値を示した。Error bars indicated standard deviation of the mean, n=8. Asterisk, P=0.016 between samples treated with carbon nanotubes and without them (unpaired Student's t test).

c. 2週間後に摘出した骨の組織像。コラーゲンのみに比べて、MWCNTsを複合した方が、骨梁が太く密であった。MWCNTsをコラーゲンに複合した組織には、MWCNTsが骨梁および骨髄に均一に取り込まれていた。骨梁内には、MWCNTs