

平成 2 8 年度厚生労働科学研究費補助金
(化学物質リスク研究事業)

・ 総括研究報告書

研究課題名:カーボンナノチューブ等の肺、胸腔及び全身臓器における有害性並びに発癌リスクの
新規高効率評価手法の開発

研究代表者:津田 洋幸

名古屋市立大学津田特任教授研究室 特任教授

研究要旨

カーボンナノチューブ (CNT) は生体内で難分解性であるために吸入されると肺・胸膜等に沈着して異物炎症を誘発する。このような粉体・線維状物質の有害作用の評価には吸入曝露試験が要求されている。しかし、現状ではその専用設備と高額な稼働費用のために、世界で唯一 MWCNT-7 の吸入曝露試験が実施され、その肺発がん性が報告されたのみである。本研究では、経気管肺内噴霧投与 (TIPS) によって、多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の肺胞 M₁ を介する肺障害と細胞増殖刺激作用の評価、胸腔洗浄液による胸膜病変の把握、短期 (投与終了後 1 日～4 週) 及び長期 (52 週と 104 週) 観察による発がんの早期病変と発がん性の検証を行った。検体は、既に発がん性が明らかにされている MWCNT-7 (吸入曝露試験・日本バイオアッセイ研究センターで実施)、および申請者らが TIPS 投与後 2 年の観察にて発がん性を明らかにした MWCNT-N (Cancer Science, 2016) を陽性対照として、長さ・形状・層数の異なるいくつかの MWCNT とチタニウム化合物について解析を進め、普遍性のある高効率の気管内投与評価系を確立しつつある。

津田は、① 2 週間 TIPS 投与ラットの肺胞・細気管支中の M₁ の培養上清および胸腔洗浄液について、肺胞と胸膜中皮由来の不死化細胞等に対する増殖活性とその因子の把握を行っている。また投与物質の分散性のさらなる向上のために、凝集体・凝固体を除去し単繊維成分のみを高度に分散した乾燥検体を得る方法 (Taquann 法を) を改良している。

② 同様の 2 週間 TIPS 投与・無処置観察試験: 2 週間の TIPS 投与後に無処置にて 2 年までの経時的観察を行い、発がん性の簡易スクリーニング法の開発とその早期病変の把握を試みた。その結果、発がん陽性検体の MWCNT-7 と MWCNT-N を含めて幾つかの MWCNT を貪食させた M₁ 初代培養上清の肺胞と胸膜中皮細胞等に対する増殖活性試験が観察され、胸腔洗浄液等の解析とほぼ同じ結果が得られた。この系において 2 層カーボンナノチューブ (DWCNT) について上記の方法にて解析を進めている (津田)。

内木は、フラーレン分子 (FL) およびフラーレンから構成され鉄を全く含まないフラーレンウィスカー (FLW)、発がん性において陽性対照の MWCNT-7 による肺、胸膜中皮の細胞障害性、増殖活性および発がん性に対する酸化ストレスの役割についての解析を津田と同じ①、②の結果を解析中、③の実験は経過中である

菅野は、Taquann 法の超音波の出力を上げることによって MWCNT-N について検討したところ、2.5 mm 以下の繊維は 14.7%、5 mm 以上は 85.7%、10 mm 以上は 52.0%、平均繊維径は 70nm であり、中皮腫発がんに寄与する可能性のある繊維が高率に含まれていると考えられた。

山村は、TIPS 法にて投与した MWCNT-7 の気道および肺での異物排除機構を担う気道上皮繊毛細胞と肺胞マクロファージに注目して、蛍光ビーズを用いた気道クリアランス評価系にて曝露により細気管支の炎症によって閉塞するため、肺への異物侵入が少なかったが、MWCNT-L (針状) 曝露によって、肺胞マクロファージの生存率は有意に減少した。一方、MWCNT-S (毛玉状) の肺胞マクロファージに対する毒性は弱いことが分かった。

研究分担者

- 内木 綾 名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学 講師
- 菅野 純 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員
独立行政法人労働者健康安全機構
日本バイオアッセイ研究センター
所長
- 山村 寿男 名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞分子薬効解析学分野 准教授

研究協力者

- 徐 結苟 名古屋市立大学特任教授
- David B. Alexander 名古屋市立大学特任教授
- 沼野 琢旬 名古屋市立大学津田特任教授研究室研究員
- 飯郷 正明 名古屋市立大学大学院医学研究科研究員
- William T. Alexander 名古屋市立大学津田特任教授研究室 研究員
- Mohamed Ahmed Mahmoud Abdelgied 名古屋市立大学大学院医学研究科院生
- Ahmed Maher Mahmoud Elgazzar 名古屋市立大学大学院医学研究科研究員
- 高橋 祐次 国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター
毒性部 室長
- 神藤 秀基 名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞分子薬効解析学分野
- 山田 茜 名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞分子薬効解析学分野
- 鈴木 良明 名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞分子薬効解析学分野 助教
- 今泉 祐治 名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞分子薬効解析学分野 教授

A. 研究目的

金属粒子、炭素線維等は生体内で分解されないために、肺内に吸引されたCNTは肺胞・肺胞壁、胸膜等に沈着して異物炎症を誘発するために発がん性

が疑われてきた。事実、MWCNTのひとつであるMWCNT-7は全身暴露吸入曝露試験によって肺発がん性が見出された（労働者安全機構・日本バイオアッセイ研究センター）が、MWCNTは事業者によって形状・物性が異なるために、この結果をほかのすべてのMWCNTに適用することはできない。MWCNTの年間生産量は本邦で100t、世界で300t程度であるが（経済産業省ナノマテリアル情報提供シート等）、吸入曝露試験には高額な専用設備と稼働費用が要求されるために、多くは毒性・発がん性試験が実施され無のままに上市されようとしている（IARC Group 3の状態）。最近では2層のDWCNTが多く生産されるようになった。

申請者らは、MWCNTのTIPS投与による胸腔の顕著な炎症と胸膜中皮増殖、それに対するM 分泌サイトカインの関与（Cancer Sci, 2010）を見出し、MWCNT-N（N社製、MWCNT-7とは別の事業者）投与後の観察によって胸膜中皮の持続増殖（Cancer Sci, 2012）が誘導されて2年後にはがんの発生に至ることを見出した（Suzui, Cancer Sci, 2016）。この知見に基づき、本研究では、津田らが開発した経気管肺内噴霧投与（TIPS）法によってラットを用いて生産量の最も多い多層カーボンナノチューブ（MWCNT）について、特にM による検体の貪食によって分泌される肺胞、気管・気管支、胸膜組織におけるサイトカインおよび酸化ストレス（ROS）に注目した有害性・発がん性について、安価にして信頼性の高い評価法の確立と前駆病変の把握についての研究を行った。

B. 研究方法

- 1) ① 短期TIPS投与による炎症・増殖性病変の解析：
MWCNTは気中分散後にt-butyl alcohol（TBA）に懸濁凍結させた状態（Taquann法）（Taquahashi, Toxicology Lett, 2016）にして、投与直前にTBAを凍結乾燥後直ちにPF68コポリマー液含有生食中に分散させて125 µg/0.5mlを15日間に8回（計0.25～1mg/ラット）投与後に屠殺する。肺は、1）メッシュ濾過法または肺胞細気管支洗

浄液にてM を採取し、一定量のM をRPMI 1640 (10% FBS) 培地に移し24時間培養して得られた培養上清のヒトがん細胞A549肺がん・Met5A(中皮細胞)・MESO-1/2(悪性中皮腫細胞上皮型/肉腫型)・CCD34(肺線維芽細胞)等に対する増殖活性を観察する。胸膜洗浄液についても同様の解析を行った。

2) 凍結試料とパラホルムアルデヒド1日固定後病理標本とする。凍結試料からRNA、蛋白を抽出して炎症性サイトカインと酸化損傷マーカーの解析を行い、サイズと形態との関連について相関性を明らかにする。MWCNTの量はB(ghi)P 吸着による定量測定(日本バイオアッセイ研究センター・大西法)を行う予定である。さらに検体のTaquann分散法について、エアロソル分散後TBA分散剤中にてさらに強力な超音波(出力160W)で30秒間の超音波照射を繰り返し、分散状態の向上を図った(津田、内木、菅野)。

② 短期TIPS投与後2年までの経時観察による慢性毒性・発がん性観察:

2週間TIPS投与終了後に無処置にて2年までの無処置群を置いて観察する。各検体について、投与終了時、52週、104週で屠殺して病変の持続性と可逆性並びに最終的な発がんに関して、各検体の特性を考慮しつつ検討する。具体的には、胸腔洗浄液の解析、血清サイトカイン解析、全身臓器の病理組織学的観察及び肺と胸膜中皮の前がん病変を含めた腫瘍病変の発生頻度・個数を解析する。また被検物質の肺、胸腔以外に、肝、腎、脾、リンパ節及び全身臓器への移行について偏光顕微鏡観察にて明らかにする。さらにパラフィンブロックから戻し電顕標本とし、走査・透過電顕により粒子凝集体の組織と細胞内局在の同定を行っている。この長期実験は経過中にある。

以上①②において、MWCNT-7(針状、長さ3.5 μm ・直径30~80nm)及びMWCNT-N(日機装、針状、長さ2~4 μm ・直径30~80nm)(以上発がん陽性対照)を陽性対照として、幾つかのMWCNTについての実験が進行中である(津田、内木)。

2)MWCNTの気道クリアランスの測定をするために、蛍光シリカビーズをマーカーとしてPBS(-)溶液に

懸濁し、ラット気管内に噴霧した後に気管と肺を摘出した。摘出した器官の洗浄液から蛍光ビーズを回収し、蛍光強度を測定した。またラット肺胞マクロファージにMWCNT-S、MWCNT-L、PF68(溶媒)をそれぞれ添加し、細胞生存率をMTT法で測定した。また、細胞障害性は乳酸脱水素酵素(LDH)アッセイで行った(山村)。

倫理面への配慮

本研究における倫理面への配慮については、各職員は「動物の保護及び管理に関する法律(昭和48年10月1日、法律第105)」並びに「実験動物の飼育及び保管等に関する基準(昭和53年3月27日、総理府告示第6号)」を遵守するとともに、当該法令の規程に基づく各施設の動物実験倫理委員会の審査を経た上で研究を実施する。ヒト組織から得た材料を用いる研究は行わない(全員)。

C. 研究結果

1) ①MWCNTを貪食させた培養上清の肺胞と胸膜中皮細胞等に対する増殖活性試験は、層数の少ない(柔らかい)二層CNT(DWCNT)について、陽性対照のMWCNT-7と同様に肺がんと胸膜悪性中皮腫細胞に対する増殖刺激作用がみられた(津田)。また、このモデルにおいてFLとFLWを投与した実験では投与終了1週目の剖検を実施した。肺重量は、無処置群(絶対重量0.96 \pm 0.04g、相対重量0.32 \pm 0.01g)と比較して、対照群(絶対重量1.34 \pm 0.03g、P<0.001、相対重量0.47 \pm 0.01g、P<0.001)、FL群(絶対重量1.40 \pm 0.08g、P<0.001、相対重量0.50 \pm 0.03g、P<0.001)、FLW群(絶対重量1.50 \pm 0.09g、P<0.001、相対重量0.54 \pm 0.04g、P<0.001)、MWCNT-7群(絶対重量1.60 \pm 0.07g、P<0.001、相対重量0.56 \pm 0.03g、P<0.001)、MWCNT-N群(絶対重量1.64 \pm 0.04g、P<0.001、相対重量0.59 \pm 0.01g、P<0.001)で有意な増加を認めた。また、対照群と比較して、FL群では肺の絶対および相対重量に有意な変化はなかったが、FLW、MWCNT-7、MWCNT-N投与により、有意に増加した(いずれもP<0.001)。現在増殖刺激、病理検査等の解析を実施中である(内木)。

検体の分散性において、MWCNT-Nの原末500mg

に 35 ℃ に加温して溶解した TBA 約 250mL を加えて小型ホイッパーで攪拌混合した。次に、混合液を氷冷しながら MWCNT-N と TBA を十分に混和し 1,000 mL 容量のメディウム瓶に移し、-25 ℃ で凍結した。約 60 ℃ に加温した TBA を添加し全量を 1,000mL とした。凍結再融解した MWCNT-N の TBA 懸濁液をサンプル密閉式超音波破碎装置 160W で 30 秒間照射を繰り返して混合液を得た。続いて MWNT-7 と同様に濾過、凍結・固化した。MWCNT-N の平均繊維長は 8.5 ± 5.5 nm (N=279) 最大値 36.4 nm、最小値 0.7 nm であった。繊維長のヒストグラムから、2.5 nm 以下の繊維は 14.7%、5 nm 以上は 85.7%、10 nm 以上は 52.0% であった(菅野)。

② MWCNT を 2 週投与後 2 年観察する長期試験は経過中である(津田・内木)。

2) MWCNT 気道クリアランス評価系の構築

a) ラットに蛍光ビーズを気管内噴霧した。気管では、噴霧 2 時間後に 3.0 μ m ビーズが 69%、500 nm ビーズが 85%、100 nm ビーズが 94% 排泄された。24 時間後では、3.0 μ m ビーズが 95%、500 nm ビーズが 97%、100 nm ビーズが 97% 排泄された。一方、肺では、2 時間後に 3.0 μ m ビーズが 5% 以下、500 nm ビーズが 13%、100 nm ビーズが 62% の排泄率だった。24 時間後でも、3.0 μ m ビーズが 5% 以下、500 nm ビーズが 63%、100 nm ビーズが 67% の排泄率だった。

b) MWCNT 吸入暴露後の気道クリアランスの障害

MWCNT-L、MWCNT-S、溶媒群に蛍光ビーズを気管内噴霧し、気道クリアランスを測定した。噴霧直後に気管内に取り込まれたビーズの蛍光強度は同程度だった。2 時間後には、蛍光ビーズの 80% 以上が排泄され、MWCNT 群の気管クリアランスも溶媒群と同程度だった。一方、噴霧直後に肺内に取り込まれたビーズの蛍光強度は MWCNT 群で約 50% 低下していた。

c) MWCNT 吸入暴露後の肺胞マクロファージ

肺胞マクロファージの細胞生存率は、時間依存的に減少した(2 時間後 52%、1 日後 80%、7 日後 84% 減少)。同様の結果が LDH アッセイによっても認められた(山村)。

D. 考察

1. TIPS 投与では一定量の検体を末梢肺胞腔まで確実に送達できる。吸入暴露が本来であるかも知れないが、毒性試験が容易に実施できないのであれば、事実上、簡便にして低コストの TIPS 法しかないと考える。また実際の暴露経路を考えるとラット・マウスでは複雑な構造の鼻腔でトラップされるので(口腔呼吸はできない)、そのまま人に外挿ルートではない。ヒトは口から直接肺に吸気が入る場合が多々あるので(タバコ等)、気管内投与が現実にはそぐわないとは言い切れない。その意味で、TIPS 投与はリスク評価上妥当性がある。
2. さらに、従来の発がん試験はヒトには起こり得ない腹腔内暴露(投与)であることに較べて、リスク評価への外挿において合理性がある。
3. 検体の分散性において Taquann 法にて分散後のものを使用することによって分散性に改良が加えられた。
4. 胸腔洗浄液の解析は線維状物質に特異的とも言える胸膜病変の発生について多くの有用な情報が得られつつある。
5. MWCNT に対する M 1 の動態に注目した解析法は、肺胞上皮細胞と胸膜中皮の増殖の機序の解析として有効であり、早期病変の検出法の開発につながると考える。WHO/ IARC 発がん性モノグラフでは、発がん機序が動物とヒトで共通して作動するという知見によって、今までに 62 物質が再評価され、そのうち 5 物質は G2A (おそらくヒト発がん要因) から G1 (ヒト発がん要因) 評価になった。こうした意味でも本法による M 1 活性の解析による発がん機序解析手法は有用である。
6. 厚生労働省の有害物質リスク対策における「職場で使用される化学物質の発がん性評価の加速化」作業では「前がん病変を指標とした中期発がん性試験」が通例の 2 年発がん性試験の代替法として採用されている。本法における経時観察によって前がん病変を把握できれば、中

期検索法として評価スキームに組み込むこと
によって、発がん性リスク評価の高速化に大いに
貢献できる。また、発がん性の有無を重視する
場合でも「2週TIPS投与-2年無処置観察モ
デル」は、2年吸入曝露法に比べ圧倒的に低コ
ストであり、MWCNTの有害・発がんリスク評価
の加速化が可能となる。また多種のMWCNTにつ
いて試験を実施することによって、提案の試験
方法の普遍性を検証出来る。

E. 結論

1. H28度の申請の①検体をTIPS法にて2週間の
短期に投与したラットについて、1) ①肺、気
管、胸腔、胸腔洗浄液等の炎症/毒性/増殖病変と
その作用因子解析にける炎症反応の解析と、2) ②
②投与後2年までの経時観察による慢性毒性・発
がん性観察の試験系において、現在①について結
果が得られつつある。②についてはMWCNT-Nにつ
いてすでに肺と胸膜中皮に発がん性が見出され
おり(Cancer Sci. 2014) 現在進行中の長期実験
で同様の結果が観察されれば、短期試験の病変と
の関連を明らかにして、試験期間の短縮に利用す
ることが出来る。

2. TIPS投与では一定量の検体を末梢肺胸腔まで
確実に送達できる。また腹腔内投与法に較べてヒ
トのリスク評価への外挿において合理性がある。
さらに、胸腔洗浄液の解析は線維状物質に特異的
とも言える胸膜病変について多くの有用な情報が
得られる。

3. この方法「TIPS投与2週直後-2年無処置観察
モデル」は、2年吸入曝露法に比べ圧倒的に低コ
ストであり、MWCNTの有害・発がんリスク評価の加
速化が可能となる。また多種のMWCNTについて試験
を実施することによって、提案の試験方法の普遍
性を検証できる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 津田洋幸 カーボンナノチューブの肺と胸膜
中皮に対する毒性と発がん性の簡易
評価法, 医学のあゆみ, vol.259 No. 3,
223-227, 2016
2. Suzui M, Futakuchi M, Fukamachi K,
Numano T, Abd Elgied M, Takahashi S,
Ohnishi M, Omori T, Tsuruoka S,
Hirose A, Kanno J, Sakamoto Y,
Alexander DB, Xu J, Tsuda H.
Multiwalled carbon nanotubes
intratracheally instilled into the rat
lung induce development of pleural
malignant mesothelioma and lung
tumors. Cancer Sci, doi:10.1111/cas.
12954, 2016.
3. Suzuki S, Mori Y, Nagano A, Naiki-Ito
A, Kato H, Nagayasu Y, Kobayashi M,
Kuno T, Takahashi S. Pioglitazone, a
Peroxisome Proliferator-Activated
Receptor γ Agonist, Suppresses Rat
Prostate Carcinogenesis. Int J Mol Sci.
17:pii: E2071, 2016
4. Kuno T, Nagano A, Mori Y, Kato H,
Nagayasu Y, Naiki-Ito A, Suzuki S,
Mori H, Takahashi S. Preventive effects
of fermented brown rice and rice bran
against prostate carcinogenesis in
TRAP rats. Nutrients. 8:421, 2016.
5. Sato S, Katsushima K, Shinjo K,
Hatanaka A, Ohka F, Suzuki S,
Naiki-Ito A, Soga N, Takahashi S,
Kondo Y. Histone deacetylase
inhibition in prostate cancer triggers
miR-320-mediated suppression of the
androgen receptor. Cancer Res.
76:4192-4204, 2016
6. Naiki-Ito A, Kato H, Sato S, Suzuki S,
Yamashita Y, Kuno T, Takahashi S.
Dysfunction of gap-junctional
intercellular communication promotes
hepatocarcinogenesis. 現代医学,
64:103-108, 2016
7. 菅野 純、ナノマテリアル毒性のと
らえ方とその難しさ、医学のあゆみ、
259巻3号、217-222、2016
8. 高橋祐次、高分散型小型全身曝露吸
入システムによるマウス吸入毒性-
ヒトの現実的な曝露シナリオに基づ
いたナノマテリアルの吸入毒性評価
の迅速化と効率化に向けて-、医学の
あゆみ、259巻3号、234-240、2016

2. 学会発表

国内学会

1. 津田洋幸、徐結荀、William
Alexander, David Alexander,
Mohamed AbdelGied, 沼野琢旬、
酒々井真澄、二口充、深町勝美、広
瀬昭彦、菅野純 機序に基づくナノ

- マテリアルの発がん性評価法の開発, 第 43 回日本毒性学会学術年会、6 月 29 日、名古屋
2. 内木綾、加藤寛之、佐藤慎哉、鈴木周五、山下依子、久野壽也、高橋智. 去勢抵抗性前立腺癌に対する luteolin の治療効果、第 105 回日本病理学会総会、仙台 (2016 年 5 月)
 3. Aya Naiki-Ito, Taku Naiki, Hiroyuki Kato, Shugo Suzuki, Yoriko Yamashita, Toshiya Kuno, Satoru Takahashi. Chemotherapeutic effect of luteolin on castration-resistant prostate cancer, 第 75 回日本癌学会学術総会、横浜 (2016 年 10 月)
 4. 内木綾、加藤寛之、久野壽也、高橋智. ラット前立腺発がんに対する angiotensin II receptor type 2 アンゴニストの化学予防効果、第 33 回日本毒性病理学会、大阪 (2017 年 1 月)
 5. 高橋祐次、小川幸男、高木篤也、辻昌貴、森田 紘一、今井田 克己、菅野 純, MWCNT のマウス全身暴露吸入における原末と高分散処理検体 (Taquan 法) の肺沈着量の比較、第 34 回日本毒性学会、名古屋、(2016.7.1)、一般演題 (口演)
 6. 相磯成敏、梅田ゆみ、笠井辰也、妹尾英樹、高信健司、斎藤美佐江、福島昭治、菅野純、MWNT-7 吸入暴露で誘発されたラット肺病変の経時的解析、第 31 回発癌病理研究会 (2016.8.23)、長野、口演
 7. 野田さゆり、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治. マウス気管支平滑筋における Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネル修飾サブユニット $\gamma 1$ の生理機能解明。生体機能と創薬シンポジウム 2016、2016 年 8 月 25-26 日、仙台。
 8. 山越大槻、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治. 2 ポドメイン K^+ チャネルによるマウス腹腔マクロファージの膜電位形成。第 38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2016 年 11 月 17 日、名古屋。
 9. 野田さゆり、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治. 気管支平滑筋細胞における BK_{Ca} チャネル $\gamma 1$ サブユニットの生理機能解明。第 90 回日本薬理学会年会、2017 年 3 月 15 日、長崎。
 10. 山越大槻、鈴木良明、山村寿男、今泉祐治. 2 ポドメイン K^+ チャネルによるマウス腹腔マクロファージの膜電位形成。第 90 回日本薬理学会年会、2017 年 3 月 17 日、長崎。

国際学会

1. Tsuda H, Xu J, Alexander DB, Alexander WT, Mohamed Abd El-gied, Suzui M, Futakuchi M, Fukamachi K, Numano T, Takahashi S, Ohnishi M, Hirose A, Kanno J,

Development of a series of assay model of toxicity and carcinogenicity of carbon nanotubes. 2016 Korean Association for Laboratory Animal Science, 慶州, Korea, Aug. 24-26, 2016

2. Tsuda H, Alexander DB, Alexander WT, AbdElgied M, ELGazzar A, Xu J, Numano T, Suzui M, Futakuchi M, Fukamachi K, Hirose A, Kanno J, Development of a Mechanism Based Short-term Assay Protocol to Test Carcinogenicity of Multiple Wall Carbon Nanotubes (MWNCTs) in the Rat. XIV International Congress of Toxicology, Merida, Mexico, Oct. 2-6, 2016.
3. Jun Kanno, Nanomaterials safety: Predicting their long-term effects by in vivo studies., The 14th International Nanotech Symposium & Nano-Convergence Expo (NANO KOREA 2016) (2016.7.14), Korea, 基調講演
4. Yuhji Kanno J, Taquahashi Y, Introduction to Nanomaterials safety: Predicting the chronic effects. XIV International Congress of Toxicology (ICT2016) Merida-Mexico, (2016.10.3), Symposium
5. Taquahashi1, Atsuya Takagi, Yukio Ogawa, Koichi Morita, Masaki Tsuji, Katsumi Imaida, Jun Kanno, Level of dispersion of MWCNT aerosol affects the lung burden and lung lesion in whole body inhalation study, XIV International Congress of Toxicology Merida-Mexico, (2016.10.5), Oral
6. Jun Kanno, Yuhji Taquahashi1, Atsuya Takagi1, Masaki Tsuji1, Koichi Morita1, Yukio Ogawa, Shigetoshi Aiso, Yumi Umeda, Tatsuya Kasai, Hideki Senoh, Kenji Takanobu, Misae Saito, Shoji Fukushima, Nanomaterials safety: Predicting their long-term effects by in vivo studies., Inhalation Toxicity Test Advisory Council, Korea Occupational Safety and Health Agency (KOSHA). Seoul, Korea, Invited

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

- 1) 菅野純、高橋祐次、「高分散性ナノマテリアルの調製方法」、特願 2012-158343、登録番号: 第 6051427 号 (2016.12.9)
- 2) 今泉祐治、山村寿男、鈴木良明、川崎桂輔、成田寛。イオンチャンネルに作用する化合物のスクリーニング用材料及びその利用。特願 2016-214685、2016 年 11 月 1 日。

2. 実用新案登録

なし

3 . その他

ISO TC 229/SC /WG 3

Nanotechnologies- Aerosol generation for NOAA
(nano-objects and their aggregates and agglomerates)
air exposure studies. 6.5 Liquid Phase
Filtration/Dispersion – Critical Point Drying (Tertiary
Butyl Alcohol Sublimation) and Direct Injection
System for whole body inhalation studies