

厚生労働科学研究費補助金

化学物質リスク研究事業

H24 - 化学 - 一般 - 004

**「ヒトへの外挿を目指したナノマテリアルの健康影響評価手法の開発」
に関する研究**

平成 24 年度～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 武田 健

平成 27 年 5 月

目 次

| | |
|-----------------------|----|
| 1. 総合研究報告 | |
| 研究成果の概要 | 1 |
| 別紙 1 - 論文発表、学会発表、招待講演 | 4 |
| 別紙 2 - 書籍 | 11 |
| 研究成果の刊行物・別刷 | 12 |

「ヒトへの外挿を目指したナノマテリアルの健康影響評価手法の開発」に関する研究
(H24-化学-一般-004)

研究代表者 武田 健 東京理科大学 総合研究機構 教授

研究要旨

本プロジェクトではげっ歯類ならびに霊長類モデルを用いて、ナノマテリアルの妊娠期曝露による次世代の免疫系、中枢神経系、雄性生殖系に生じる影響の詳細を検証した。これにより、ナノマテリアル(低用量曝露を含む)の次世代影響に焦点を当てたリスク評価法を確立することを目指した。具体的には、低用量のナノマテリアルによる次世代雄性生殖系への影響評価、ナノマテリアルの妊娠期曝露による次世代免疫系・中枢神経系への影響評価指標探索、ナノマテリアルによる霊長類リンパ節・中枢神経系への影響評価指標探索を目的として研究を進めた。最終年度に二年度目までの結果を総括しながら、In vivo だけでなく ex vivo のナノマテリアル健康影響評価系の構築を目指した。

研究分担者

グループ1

梅澤雅和 東京理科大学 講師
新海雄介 東京理科大学 研究員
立花 研 日本薬科大学 講師
菅又昌雄 栃木臨床病理研究所 所長
井原智美 栃木臨床病理研究所 部長

グループ2

光永総子 NPO プライマイトコーラ 部長

A. 研究目的

本研究課題は、ナノマテリアルの健康影響について特に、1)低用量曝露による次世代雄性生殖系への影響、2)次世代の免疫系・中枢神経系への影響、3)霊長類免疫系・中枢神経系に対する影響を明らかにしようとしたものである。1)では妊娠期におけるナノマテリアルの低用量曝露が次世代に及ぼす影響について、次世代の雄性生殖系機能をマーカーとしたげっ歯類の影響評価系の確立を目指した。2)3)を通して、ナノマテリアルが免疫系に及ぼす影響について、ヒトに外挿できる霊長類及びげっ歯類の評価系を確立することを目指した。

B. 研究方法

げっ歯類:

妊娠マウス(ICR系、C57BL/6系)にナノマテリアルを投与した。材料は、生産量が多く汎用されているものうち、カーボンブラックおよび酸化チタンを用いた。とくに酸化チタンは、アルミナコーティングにより表面性状の異なるものの影響を比較検討した。酸化チタンナノ粒子は懸濁液を皮下、炭素(カーボンブラック)ナノ粒子は懸濁液を気道(点鼻)に投与した。なお、懸濁媒中でのナノ粒子の存在状態は透過及び走査型電子顕微鏡、ならびに動的光散乱法(DLS)により解析した。その結果、とくに低濃度(低用量

投与)のナノ粒子懸濁液については、マテリアルが二次粒子径も100nm未満というスケールに収まっていることを確認した。投与したナノ粒子の動態については、とくに胎仔への移行を透過型電子顕微鏡ならびに走査型電子顕微鏡・エネルギー分散型X線スペクトロ測定装置(FE-SEM/EDS)により解析した。

解析対象は、とくに次世代中枢神経系、免疫系、雄性生殖系とした。

霊長類:

胎仔の脳・神経系への影響:妊娠アカゲザルに、ナノマテリアルとしてディーゼル排気ナノ粒子(DEP)、非金属ナノ粒子(カーボンブラック:CB)および金属ナノ粒子(酸化チタン:TiO₂)を、7~10日間隔で投与し、経胎盤的に胎仔に達したナノマテリアルの脳・神経系への影響を解析した。胎仔脳での遺伝子発現変動を網羅的に解析すると共に、生化学・免疫組織化学的解析も加え、脳神経機能への影響を評価した。

免疫系への影響:アカゲザル新生仔及び成獣に対して、背部皮内に各種ナノマテリアルを7~10日間隔で投与し、投与部位、リンパ節、主要組織での遺伝子発現変動を網羅的に解析した。併せて組織化学的観察も実施し、免疫機能への影響を検討した。また、投与3年後の解析・観察を行い長期影響についても検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験に伴う倫理・福祉については、機関の動物委員会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

ナノマテリアルの妊娠期曝露が次世代中枢神経系に及ぼす影響は、出生後個体の脳のPAS-GFAP(IHC)二重染色により、最も鋭敏かつ定量的に検出できることが見出された。また、大脳皮質

前頭野の GFAP や AQP4 のタンパク質発現定量解析により、発達毒性検出の定量性が確認できた。また、ナノマテリアルの妊娠期経気道投与により次世代中枢神経系に及ぶ影響を、遺伝子発現を制御するDNAメチル化プロファイルから検証した。その結果、Pcdh9などの複数の遺伝子を標的として、プロモーター領域のDNA脱メチル化に伴う遺伝子発現亢進が認められた。ナノマテリアルの妊娠期曝露が次世代免疫系・ならびに次世代雄性生殖系に及ぼす影響についても、それぞれ胸腺リンパ球新生に関わる遺伝子群の発現定量解析、ならびに精子産生量により各々定量的に、低濃度ナノマテリアルによる影響を検出できることを見出し報告した。新たなリスク・コミュニケーション手法も見出し、web上に公開した。

さらに、サル類とげっ歯類との比較発現解析から、リンパ節/免疫系ならびに中枢神経系への影響の分子機序を検討した。さらに、霊長類(ヒトを含む)での*ex vivo*あるいは*semi-in vitro*でのナノマテリアル影響評価系についても予備検討した。その結果、ナノマテリアル投与が免疫系において2型マクロファージ(M2マクロファージ)のマーカー遺伝子であるキチナーゼ(Chitinase 1, CHIT1)或いはCCL18(霊長類特異的ケモカイン)の遺伝子発現亢進が確認された。それらの遺伝子発現亢進は少なくとも3年間継続していた。また、サル・ラット双方において、ナノマテリアルがDendritic cell /MacrophageのT-cell活性化制御因子であるDC-Hil/GPNMBを顕著に発現亢進することを新たに見出した。ナノマテリアルがT-Cellレベルの免疫応答にも影響することが明らかになった。

前述のげっ歯類のデータを踏まえ、ナノマテリアル投与がリンパ節だけでなく中枢神経系(大脳皮質前頭野、小脳、海馬)に及ぼす影響を遺伝子発現変動プロファイリングにより検証した。その結果、胎仔期にナノマテリアルに暴露された新生仔の中枢神経系において複数のナノマテリアル・複数の脳領域に共通する変動パスウェイとして、ヘモグロビン代謝経路が見出された。

さらに、上記霊長類免疫系で得られたデータに基づき、ヒト細胞株を用いたナノマテリアルの影響評価系の確立を目指している。免疫系に及ぶ影響評価については、単球ならびにリンパ球の単培養では *in vivo*で認められるCHIT1或いはCCL18の発現変動が生じなかった。これはM2マクロファージ分化誘導について調べるためには、貪食能をある程度高めたマクロファージを用いて実験する必要性を示唆している。

生体では、貪食能を持つDendritic cell等マクロファージ系細胞がナノマテリアルを取り込み、多種類の細胞が相互作用しながら応答していると考えられる。ナノマテリアルの免疫系への影響

を検討する際には、*in vivo*の状態を部分的にでも模倣するモデル系を作製する必要がある。そのため、サイトカイン或いはフォルボールエステルのような化学物質で刺激した単球系細胞を用いたナノマテリアル影響評価系の検討しているが、課題が残った。

D. 考察

次世代雄性生殖系への影響についての結果は、投与時期(出生前=妊娠期/出生後)により銀ナノ粒子の影響する細胞種が異なる可能性を示唆している。また、銀ナノ粒子の毒性発現(とくに発達毒性)は二次粒子径に依存しなかった。ナノマテリアルの体内動態は、凝集状態が変わり二次粒子径が異なれば体内動態が異なるが、少なくとも溶解性のあるナノマテリアルについては、毒性発現プロファイルに対する体内動態の寄与がそれほど大きくない可能性がある。ナノマテリアルの毒性を考える上で、細胞への取り込みを介した直接的な細胞毒性以外によらない間接的なメカニズムの考慮が、ナノマテリアルの曝露によるヒト健康影響評価において重要であると考えられる。次世代免疫系・中枢神経系への影響についての結果は、ナノマテリアルの妊娠前期により次世代免疫系に生じる影響は、一般急性毒性の認められる用量に限られることから、ヒト健康影響防止を考える上で考慮に入れなくていいものと考えられる。ただし、ナノマテリアル曝露により次世代に生じ得る健康影響は、妊娠中の曝露時期により大きく異なる可能性があることには注意が必要である。

ナノマテリアル経気道投与により次世代中枢神経系に生じる影響については、前述のとおり感受性高くかつ定量性のある影響評価指標の存在を明らかにすることができた。また、脳に生じる遺伝子発現変動が、げっ歯類と霊長類との間で保存性の高いプロモーター領域のDNAメチル化変動により制御されることが明らかになり、げっ歯類を用いた試験系によりヒトへの外挿性も高く評価できる健康影響評価系と言える。

本研究の大きな特色は、ヒトに外挿可能なリスク評価系を確立するために、霊長類モデルを活用した点である。実験(3)では、ナノマテリアル投与により免疫系でM2マクロファージマーカー遺伝子発現亢進することが示された。更に、投与から3年を経てもなおナノマテリアルがリンパ節に蓄積したままであり、これらの遺伝子発現が継続的に亢進していることが明らかとなった。M2マクロファージはアレルギー応答に関与していることが知られている。このため、ナノマテリアルに暴露されたヒトが、長期的にアレルギー疾患発症或いは増悪のリスクを負う危険性が示唆された。リンパ節において変動した遺伝子は、霊長類特異的であるものが多かったが、中枢神経系においてはげっ歯類と共通する点が見出される傾向がある。霊長類の妊娠期ナノマテリアル曝露による産仔中枢神経系におけるヘモグロビン遺伝子発現亢進は、胎仔脳が酸化ストレス或いは低酸素状態に応答していることを示すものである。ヘモグロビン亢進は細胞障害を起こすことが知られているため、ナノマテリアルによる胎仔中枢神経系発達障害、高次脳機能障害の危険性を示唆している。

霊長類胎盤透過性はげっ歯類のそれよりも高く、母子間の物質交換は密であり、妊娠期間も長い。よって霊長類におけるナノマテリアル暴露影響はより重篤であることも推察されるが、げっ歯類モデルにおいても胎仔期ナノマテリアル暴露による中枢神経系のアポトーシスが報告されている。これらのことから、霊長類モデル及びげっ歯類モデルのそれぞれの特長を踏まえ、双方よりヒトへの外挿性を検討することが重要である。中枢神経系への着目は、本プロジェクトの後半からであったためトランスクリプトームデータを検証し切れていないが、このデータの検証を完了させることにより、マウスとサルにおいて妊娠期ナノマテリアル投与により変動した遺伝子群の同一性を検証することにより、げっ歯類の脳のデータのヒト外挿性についての結論が得られると期待している。

E . 結論

本研究により、ナノマテリアルの次世代影響（発達毒性）について中枢神経系、免疫系、雄性生殖系を対象に、**鋭敏かつ定量的な影響評価指標とその検出方法**を見出した。ヒト細胞株を用いた実験では、in vivo（サル）で認められるナノマテリアル曝露の影響が検出できなかった。免疫系影響評価のためには**貪食能を高めたマクロファージ系細胞を用いた評価系の有用性**が示唆された。

一方で、発達精巣毒性をはじめとするナノマテリアルの次世代影響は、細胞への取り込みを介した直接的な細胞毒性以外によらない間接的なメカニズムが大きいようである。次には例えば、ナノマテリアルにより生じるタンパク質の高次構造変化と、それに起因する間接的生体影響評価系の構築を指向した研究などが、培養細胞系もしくはcell-free systemでのナノマテリアル健康影響評価系の構築に力を発揮するであろうと期待される。

本プロジェクトの成果を考慮に入れた、ナノマテリアルのヒト健康影響評価（胎児や新生児という高感受性集団への影響評価を含む）法は、国民の健康・安全を守ることとナノテクノロジー産業の健全な発展との両立に貢献できると期待している。

F . 研究発表（別紙1参照）

1. 論文発表
2. 学会発表

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

F. 研究発表 (2012～2014年度)

1. 論文発表

1. Tachibana K, Takayanagi K, Akimoto A, Ueda K, Shinkai Y, Umezawa M, Takeda K. (2015) Prenatal diesel exhaust exposure disrupts the DNA methylation profile in the brain of mouse offspring. *J, Toxicol, Sci.* 40(1)1 – 11. (査読有)
2. El-Sayed YS, Shimizu R, Onoda A, Takeda K, Umezawa M. (2015) Carbon black nanoparticle exposure during middle and late fetal development induces immune activation in male offspring mice. *Toxicology.* 327.53 – 61. (査読有)
3. 梅澤雅和、武田健、(2014)トキシコロジーからナノ規制ガバナンスへの提言 予防原則の最適化、日本リスク研究学会年次大会講演論文集、27巻A-2-5頁 (査読有)
4. Shimizu R, Umezawa M, Okamoto S, Onoda A, Uchiyama M, Tachibana K, Watanabe S, Ogawa S, Abe R, Takeda K. (2014) Effect of maternal exposure to carbon black nanoparticle during early gestation on the splenic phenotype of neonatal mouse. *J, Toxicol, Sci.* 39(4) 571-578. (査読有)
5. Kojima S, Negishi Y, Tsukimoto M, Takenouchi T, Kitani H, Takeda K. (2014) Purinergic signaling via P2X7 receptor mediates IL-1 β production in Kupffer cells exposed to silica nanoparticle. *Toxicology.* 321,13-20. (査読有)
6. Nagakura C, Negishi Y, Tsukimoto M, Ito S, Kondo T, Takeda K, Kojima S. (2014) Involvement of P2Y11 receptor in silica nanoparticles 30-induced IL-6 production by human keratinocytes. *Toxicology.* 322, 61-68. (査読有)
7. 梅澤雅和、大気中の小さな粒子 (PM2.5) による健康影響を防ぐために、日本幼少児健康教育学会第32回大会 (春季 : 千葉大会) 発表抄録集, 14-15, 2014 (査読無)
8. 梅澤雅和、難波美帆、石村源生、リスクコミュニケーション手法の改善の取り組みと教育プロセス、日本幼少児健康教育学会第32回大会 (春季 : 千葉大会) 発表抄録集, 72-73, 2014 (査読有)
9. Onoda A, Umezawa M, Takeda K, Ihara T, Sugamata M. (2014) Effects of maternal exposure to ultrafine carbon black on brain perivascular macrophages and surrounding astrocytes in offspring mice. *PLoS One*, 9(4): e94336 (査読有)
10. Kubo-Irie, M., Uchida, H., Mastuzawa, S., Yoshida, Y., Shinkai, Y., Suzuki, K., Yokota, S., Oshio, S., Takeda, K. (2014) Dose-dependent biodistribution of prenatal exposure to rutile-type titanium dioxide nanoparticles on mouse testis. *J. Nanoparticle Res.* 16 : 2284
11. Suzuki, K., Adigüzel, D., Shinotsuka, T., Ishibashi, R., Eguchi, I., Oshima, H., Taniguchi, R., Thalhammer, S., Takeda, K. (2014) Tunable plasma lipoprotein uptake/transport across the blood-brain barrier. *Colloids and Surfaces A.* 442:157-163
12. Umezawa M, Sekita K, Suzuki K, Kubo-Irie M, Niki R, Ihara T, Sugamata M, takeda K. (2013) Effect of aerosol particles generated by ultrasonic humidifiers on the lung in mouse. *Part Fibre Toxicol* 10: 64
13. Yokota, S., Hori, H., Umezawa, M, Kubota, N., Niki, R., Yanagita, S., Takeda, K. (2013) Gene expression changes in the olfactory bulb of mice induced by exposure to diesel exhaust are dependent on animal rearing environment. *PLOS ONE.* 8(8):e70145.
14. Okada, Y., Tachibana, K, Yanagita, S., Takeda, K. (2013) Prenatal exposure to zinc oxide particles alters monoaminergic neurotransmitter levels in the brain of mouse offspring. *Journal of Toxicological Sciences*, 38(3):363-370.

15. 梅澤雅和 (2013) ナノ粒子の健康リスク(2) 私たちはいかにリスクを回避できるのか 市民研通信(市民科学研究室・上田昌文ら編)、第17号=通巻145号
16. 梅澤雅和 (2013) 薬学・情報学・社会学をつないで切り拓く次世代健康科学、東京理科大学 科学フォーラム2013(6)14-17
17. 立花研 (2013) 小さなRNAから環境化学物質と次世代の健康を考える、東京理科大学 科学フォーラム2013(6)18-21
18. 梅澤雅和、武田 健 (2013) PM2.5の健康影響について 私たちが注意したいこと(科学2013年4月号) 岩波書店、Vol.83.NO.4. 424-427.
19. Yokota S, Moriya N, Iwata M, Umezawa M, Oshio S, Takeda K. (2013) Exposure to diesel exhaust during fetal period affects behavior and neurotransmitters in male offspring mice. Journal of Toxicological Sciences, 38(1): 13-23.
20. Umezawa M, Tainaka H, Kawashima N, Shimizu M, Takeda K. (2012) Effect of fetal exposure to titanium dioxide nanoparticle on brain development – Brain region information. Journal of Toxicological Sciences, 37(6): 1247-1252.
21. 梅澤雅和、難波美帆、武田 健 (2012) ナノ粒子の次世代健康影響 - リスクコミュニケーション課題の事例として、日本科学教育学会年会論文集 36: 221-222.
22. 難波美帆、梅澤雅和、石村源生 (2012) 情報提供者の懸念に応える「リスクコミュニケーション・パターン集」の開発、日本リスク研究学会年次大会講演論文集 25: 175-178.
23. 梅澤雅和、難波美帆、石村源生、武田 健 (2012) ナノ材料のリスクの情報提供に際する問題と対処法の抽出、日本リスク研究学会年次大会講演論文集 25: 257-259.
24. 武田 健 (2012) 母子伝達されるナノ粒子 : 次世代健康影響を考える(科学2012年10月号)、岩波書店、1093-1098.
25. 梅澤雅和 (2012) ナノ材料による次世代健康影響とリスク管理への課題(科学2012年10月号)、岩波書店、1098-1103.

2. 学会発表

1. 中村仁幸、El-Ghoneimy Ashraf A、新海雄介、Shaheen Hazem ME、小野田淳人、武田健、梅澤雅和、N-3系多価不飽和脂肪酸欠乏食を摂取したマウスに対するディーゼル排ガス曝露の影響、日本薬学会第135年会、神戸、2015年3月26日～3月28日
2. 福田紗希、田畑真佐子、萩原伸、吉川洋一郎、二木力夫、武田健、梅澤雅和、銀ナノ粒子経口曝露による高脂肪食摂取マウス肝臓への影響、日本薬学会第135年会、神戸、2015年3月26日～3月28日
3. 梅澤雅和、El-Sayed Yasser S、小野田淳人、清水隆平、武田健、妊娠中期及び後期におけるカーボンブラックナノ粒子の経気道曝露が次世代免疫系に及ぼす影響、日本薬学会第135年会、神戸、2015年3月26日～3月28日
4. 小野田淳人、Shaheen Hazem ME、中村仁幸、新海雄介、El-Ghoneimy Ashraf A、武田健、梅澤雅和、ディーゼル排ガスの低用量曝露が呼吸器系の酸化ストレス応答とセラミド代謝に及ぼす影響、日本薬学会第135年会、神戸、2015年3月26日～3月28日
5. Sugamata M, Ihara T, Umezawa M, Takeda K. Maternal exposure to diesel exhaust nanoparticles enhances the risk of Alzheimer's disease by promote beta-amyloid fibrillation in offspring. 12th International

Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Nice, France. 2015年3月18日 ~ 3月22日

6. 吉川洋一郎、入江美代子、萩原伸、福田紗希、武田健、梅澤雅和、胎児期及び思春期の銀ナノ粒子投与によるマウス雄性生殖器への影響、第17回環境ホルモン学会研究発表会、東京、2014年12月9日 ~ 12月10日
7. Yanagita S, Kubota N, Takano Y, Matsuzawa T, Ishiwata T, Takeda K. Monoamine precursor injections influence individual difference of spontaneous physical activity in rats. Society for Neuroscience, 44th Annual Meeting. Washington DC (USA). 2014年11月15日 ~ 11月19日
8. Takano Y, Yanagita S, Kubota N, Matsuzawa T, Takeda K. Effects of prenatal music on the emotional behavior and neuronal activity in offspring. Society for Neuroscience, 44th Annual Meeting. Washington DC (USA). 2014年11月15日 ~ 11月19日
9. Umezawa M, Onoda A, Shimizu R, Okamoto S, Yoshida A, Takeda K. Effect of maternal exposure to carbon black nanoparticle on the thymus and spleen of neonatal mouse. PPTOXIV – the 4th International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity, Endocrine Society. Boston. 2014年10月28日 ~ 10月31日
10. Kawazoe S, Tachibana K, Takeda K, Umezawa M. Effects of prenatal exposure to titanium dioxide nanoparticle on DNA methylation and gene expression profile in the brain of mouse. PPTOXIV – the 4th International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity, Endocrine Society. Boston. 2014年10月28日 ~ 10月31日
11. 梅澤雅和、立花研、岡本沙紀、武田健、幼児期マウスの脾臓mRNAならびにmiRNA発現プロファイルに認められる性差の機能的特徴、第87回日本生化学会大会、京都、2014年10月15日 ~ 10月18日
12. 小番美鈴、立花研、川副翔太郎、上田剛司、新海雄介、梅澤雅和、武田健、二酸化チタンナノ粒子の胎仔期曝露により神経幹細胞に生じる遺伝子発現変動、フォーラム2014 衛生薬学・環境トキシコロジー、つくば、2014年9月19日 ~ 9月20日
13. 中村仁幸、堀寛、田畑真佐子、久保田夏子、武田健、梅澤雅和、カーボンブラックナノ粒子曝露がN-3系多価不飽和脂肪酸欠乏食を摂取したマウスに及ぼす影響、フォーラム2014 衛生薬学・環境トキシコロジー、つくば、2014年9月19日 ~ 9月20日
14. 吉田英美果、小野田淳人、吉川洋一郎、武田健、梅澤雅和、妊娠期カーボンブラックナノ粒子曝露による母体の肺と出生仔脾臓への影響、第21回日本免疫毒性学会学術年会、徳島、2014年9月11日 ~ 9月12日
15. 中村仁幸、堀寛、二木力夫、武田健、梅澤雅和、n-3系多価不飽和脂肪酸欠乏食を摂取したマウスに対するナノ粒子曝露の影響、第41回日本毒性学会学術年会、神戸、2014年7月2日 ~ 7月4日
16. 梅澤雅和、菅又昌雄、武田健、微小粒子の次世代影響とヒト健康影響評価への課題、第41回日本毒性学会学術年会、神戸、2014年7月2日 ~ 7月4日
17. 梅澤雅和、横田理、森家望、岩田麻里、押尾茂、武田健、胎仔期ディーゼル排ガス曝露が次世代マウスの行動及び神経伝達物質に及ぼす影響、第41回日本毒性学会学術年会、神戸、2014年7月2日 ~ 7月4日
18. 小野田淳人、梅澤雅和、井原智美、菅又昌雄、武田健、ナノ粒子の胎仔期曝露が出生仔の脳血管周辺細胞へ及ぼす影響、第41回日本毒性学会学術年会、神戸、2014年7月2日 ~ 7月4日
19. El-Said YS, Umezawa M, Shimizu R, Onoda A, Takeda K. Carbon black nanoparticle exposure during middle and late fetal development induces immune activation in male offspring mice. The 7th International Conference on Nanotoxicology, Nanotoxicology 2014. Antalya, Apr 23-26.2014

20. Umezawa M, Ishinabe T, Okamoto S, Shimizu R, Onoda A, Takeda K. Effects of prenatal exposure to carbon black and titanium dioxide nanoparticle on thymic and splenic phenotypes of neonatal mouse. The 7th International Conference on Nanotoxicology, Nanotoxicology 2014. Antalya, Apr 23-26.2014
21. Onoda A, Umezawa M, Ihara T, Sugamata M, Takeda K. Effects of maternal exposure to carbon black and titanium dioxide nanoparticle on perivascular macrophages and surrounding astrocytes in the brain of offspring mouse. The 7th International Conference on Nanotoxicology, Nanotoxicology 2014. Antalya, Apr 23-26.2014
22. 小野田淳人、梅澤雅和、武田健、井原智美、菅又昌雄、炭素ナノ粒子の胎仔期曝露が脳血管周囲マクロファージ及びアストロサイトに及ぼす影響、日本薬学会第134年会、熊本、2014年3月27日～30日
23. 立花研、高柳皓平、秋本純芽、上田剛司、新海雄介、梅澤雅和、武田健、ディーゼル排ガス胎仔期曝露により脳に生じるDNAメチル化異常の解析、日本薬学会第134年会、熊本、2014年3月27日～30日
24. 梅澤雅和、岡本沙紀、小野田淳人、清水隆平、小川修平、渡辺志帆、安部良、武田健、カーボンブラックナノ粒子が次世代免疫系に及ぼす影響の投与時期による違い、日本薬学会第134年会、熊本、2014年3月27日～30日
25. Umezawa M, Shimizu M, Tainaka H, Takeda K. Maternal exposure to titanium dioxide nanoparticle affects gene expression in the brain development 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOEH) (Nagoya, Japan), October29-31,2013
26. Okamoto S, Umezawa M, Shimizu R, Onoda A, Uchiyama M, Watanabe S, Ogawa S, Abe R, Takeda K. Effect of treatment of pregnant mice with carbon black nanoparticle on the neonatal immune system. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOEH) (Nagoya, Japan), October29-31,2013
27. Onoda A, Umezawa M, Takeda K, Ihara T, Sugamata M. Maternal exposure to carbon black nanoparticle affects perivascular cells in the brain of offspring. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOEH) (Nagoya, Japan), October29-31,2013
28. Tachibana K, Kojima T, Kuroiwa N, Yuasa T, Umezawa M, Takeda K. Effect of prenatal exposure to titanium dioxide nanoparticle on miRNA expression in mouse embryo 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOEH), Session “Health effects and toxicity - in vivo” (Nagoya, Japan), October29-31,2013
29. 梅澤雅和、ナノ材料の次世代健康影響 - 疾病予防を目指した研究と取り組み、知の市場、ナノ材料総合管理、東京、2013年10月24日
30. Sugamata M, Ihara T, Sugamata M, Ying Ji Li, Yamamoto M, Takeda K, Nrf2 Lowers Risk for Neurodegenerative Diseases Caused by Oxidative Stresses Induced by Diesel Exhaust. American Neurological Association. New Orleans, October13-15,2013
31. 梅澤雅和、鈴木智晴、押尾茂、武田健、ディーゼル排ガスの妊娠期曝露が次世代マウスの自発運動量及びドーパミン系神経伝達に及ぼす影響、第54回大気環境学会年会、新潟、2013年9月18～20日
32. 梅澤雅和、岡本沙紀、清水隆平、武田健、カーボンブラックナノ粒子の妊娠期曝露が次世代リンパ組織に及ぼす影響、フォーラム2013衛生薬学・環境トキシコロジー、福岡、2013年9月13日～14日
33. 上田剛司、立花研、高柳皓平、秋本純芽、新海雄介、武田健、ディーゼル排ガス胎仔期曝露によるDNAメチル化状態の網羅的解析、フォーラム2013衛生薬学・環境トキシコロジー、福岡、2013年9月13日～14日

34. 曾我勇介、新海雄介、荒船亮、入江美代子、武田健、妊娠マウスへの銀ナノ粒子経口投与が産仔精子形態に及ぼす影響、フォーラム2013衛生薬学・環境トキシコロジー、福岡、2013年9月13日～14日
35. Umezawa M, Shimizu M, Tainaka H, Takeda K. Estimation of brain regions targeted by nanoparticle based on transcriptomics data. FENS Featured Regional Meeting, Prague, Czech Republic (2013年9月11日～14日)
36. Yoshida A, Yoshikawa Y, Umezawa M, Suzuki K, Takeda K. GLI2-activation by apolipoprotein B regulates gliogenesis in the postnatal cerebral cortex. FENS Featured Regional Meeting, Prague, Czech Republic (2013年9月11日～14日)
37. Yoshikawa Y, Yoshida A, Umezawa M, Suzuki K, Takeda K. Methodological development of isolation and culture of protoplasmic astrocytes. FENS Featured Regional Meeting, Prague, Czech Republic (2013年9月11日～14日)
38. Yanagita S, Kubota N, Ochiai H, Takano Y, Takeda K. Differential regulation between spontaneous wheel running and locomotor activity on brain monoamine levels in rats. 45th meeting of the European Brain and Behaviour Society Meeting, Munich, Germany. September 7-9, 2013.
39. Taniguchi R, Suzuki K, Yoshida A, Yoshikawa Y, Umezawa M, Takeda K. Novel fabrication method of biocompatible nanoparticles for theranostic applications. 27th Conference of ECIS (European Colloid and Interface Society), Sofia, Bulgaria (2013年9月1日～6日)
40. 湯浅珠恵、立花研、小島稔郁、武田健、妊娠期の酸化チタンナノ粒子曝露による羊水中マイクロRNA 発現変動の解析、第5回日本RNAi研究会、広島、2013年8月29日～31日
41. 小島稔郁、立花研、黒岩法子、新海雄介、武田健、妊娠期の酸化チタンナノ粒子曝露による胎盤のマイクロRNA 発現量の変動の解析、第5回日本RNAi研究会、広島、2013年8月29日～31日
42. 落合紘子、柳田信也、久保田夏子、高野由莉香、武田健、ディーゼル排ガス胎仔期曝露が大脳皮質発達過程に影響を及ぼす。Neuro2013(第36回日本神経科学大会、第56回日本神経化学会大会、第23回日本神経回路学会大会、合同大会)、京都、2013年6月20日～23日
43. Umezawa M, Shimizu R, Okamoto S, Takeda K. Effect of prenatal exposure to carbon black nanoparticle on gene expression in the thymus of offspring mouse during neonatal period. 10th International Particle Toxicology Conference (IPTC2013), Düsseldorf, Germany (2013年6月4日～7日)
44. Tachibana K, Kawazoe S, Umezawa M, Takeda K. Effect of prenatal exposure to titanium dioxide nanoparticle on the gene expression in the brain of mouse offspring. 10th International Particle Toxicology Conference (IPTC2013), Düsseldorf, Germany (2013年6月4日～7日)
45. 吉川洋一郎、鈴木健一郎、武田健、リン脂質被覆ナノ粒子表面に結合する血漿中タンパク質の同定、第73回分析化学討論会、函館、2013年5月18～19日
46. 梅澤雅和、難波美帆、石村源生、武田健、現代のリスクに対処するためのリスクコミュニケーション、日本薬学会第133年会、横浜、2013年3月28～31日
47. 清水隆平、梅澤雅和、岡本沙紀、小野田淳人、二木力夫、小川修平、渡辺志帆、安部良、武田健、カーボンブラックナノ粒子の胎仔期曝露が新生児期の免疫系に及ぼす影響、日本薬学会第133年会、横浜、2013年3月28～31日
48. 梅澤雅和、ナノ粒子の健康リスク 私たちはいかにリスクを回避できるのか、市民科学研究室、特別シンポジウム「ナノ粒子の健康リスク～母子伝達と次世代影響、リスク管理を軸に～」東京、2013年2月23日
49. Irie, M. Kosuge, K. Shida, K. Kubo-Irie, M. Takeda K. Monitoring technique for the acute effect of TiO₂ nanoparticles from the behaviour of rice fish orizias latipes in vivo. NANOSAFE MINATEC Grenoble.

November 13-15,2012.

50. 梅澤雅和、難波美帆、石村源生、武田健、ナノ材料のリスクの情報提供に際する問題の対処法の抽出、第25回日本リスク研究学会年次大会、彦根、2012年11月9～11日
51. 関田啓佑、梅澤雅和、鈴木健一郎、武田健、超音波式加湿器から放出される微粒子のキャラクタリゼーション、フォーラム2012 衛生薬学・環境トキシコロジー、名古屋、2012年10月25～26日
52. 小野田淳人、梅澤雅和、二木力夫、武田健、井原智美、菅又昌雄、炭素ナノ粒子の胎仔期曝露が脳血管周囲マクロファージに与える影響、フォーラム2012 衛生薬学・環境トキシコロジー、名古屋、2012年10月25～26日
53. 梅澤雅和、清水隆平、岡本沙紀、渡辺志帆、小川修平、安部良、武田健、カーボンブラックナノ粒子の胎仔期曝露が新生児期の脾臓遺伝子発現に及ぼす影響、第19回日本免疫毒性学会学術大会、東京、2012年9月15～16日
54. 清水隆平、梅澤雅和、岡本沙紀、二木力夫、小川修平、渡辺志帆、安部良、武田健、カーボンブラックナノ粒子の胎仔期曝露が免疫の発達に及ぼす影響、第19回日本免疫毒性学会学術大会、東京、2012年9月15～16日
55. Umezawa, M. Suzuki, K. Kubo-Irie, M. Shimizu, M. Oyabu, T. Tainaka, H. Yanagita, S. Takeda, K. Effect of titanium dioxide nanoparticle transferred from pregnant mice to their offspring on urinary and cranial nerve systems. The 6th International Conference on Nanotoxicology (Nanotoxicology 2012) Beijing, China. September 4-7,2012.
56. Tachibana, K. Takahashi, Y. Kuroiwa, N. Oba, T. Umezawa, M. Takeda, K. Effects of prenatal exposure to titanium dioxide nanoparticles on dopaminergic systems in mice. The 6th International Conference on Nanotoxicology (Nanotoxicology 2012) Beijing, China. September 4-7,2012.
57. 小平伊織、立花研、卯月諒、黒岩法子、新海雄介、武田健、血中マイクロRNA をバイオマーカーとする化学物質の新規安全性評価手法開発の試み、第4回日本RNAi研究会、広島、2012年8月30～9月1日
58. 小島稔郁、立花研、黒岩法子、新海雄介、武田健、妊娠期の酸化チタンナノ粒子曝露による胎仔、胎盤のマイクロRNA発現量の変動の解析、第4回日本RNAi研究会、広島、2012年8月30～9月1日
59. 梅澤雅和、難波美帆、武田健、ナノ粒子の次世代健康影響 - リスクコミュニケーション課題の事例として(課題研究“情報提供者の懸念に応えるリスク・コミュニケーションの開発とそのプロセス”)日本科学教育学会第36回年会 東京大会、東京、2012年8月27～29日
60. Umezawa M. Oyabu T, Suzuki K, Kubo-Irie M, Kudo S, Uchiyama M, Niki R, Tachibana K. Takeda K. Effect of prenatal exposure to titanium dioxide nanoparticle on collagen expression in the kidney of offspring. The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology (AsiaTox VI). Sendai, Japan. July 17-20,2012.
61. Umezawa M. Oyabu T, Kudo S, Yanagita S, Niki R, Ihara T. Sugamata M. Takeda K. Effect of prenatal exposure to carbon and titanium dioxide nanoparticle on gene expression in the kidney of offspring. 23rd European Congress on Perinatal Medicine (XXIII ECPM) .Paris, France. Jun13-16,2012.
62. Hori H, Umezawa M. Uchiyama M, Niki R, Yanagita S, Takeda K. Effect of pre-pregnancy diet on hepatic gene expression related to maternal high-fat diet feeding. 23rd European Congress on Perinatal Medicine (XXIII ECPM).Paris, France. Jun13-16,2012.
63. Umezawa M. Tainaka H, Kawashima N, Shimizu M, Takeda K. Effect of fetal exposure to titanium dioxide nanoparticle on brain development -- Brain region information. PPTOXIII (the 3rd International Conference on Prenatal Programming and Toxicology), CCT (Contemporary Concepts in Toxicology) Meeting, SOT (Society of Toxicology) .Paris, France. May14-16,2012.

64. Shimizu R, Umezawa M, Uchiyama M, Okamoto S, Niki R, Ogawa S, Watanabe S, Abe R, Takeda K. Fetal exposure to carbon nanoparticle altered development of the neonatal immune system. PPTOXIII (the 3rd International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity), CCT (Contemporary Concepts in Toxicology) Meeting, SOT (Society of Toxicology). Paris, France. May14-16,2012.

3 . 招待講演

1. 梅澤雅和、武田健、トキシコロジーからナノ規制ガバナンスへの提言 予防原則の最適化、第27回日本リスク研究学会年次大会、企画セッションA-2「規制ガバナンスの核心—根拠に基づく意思決定プロセスの事例と潮流」、京都、2014年11月28日～11月29日
2. 梅澤雅和、武田健、井原智美、菅又昌雄、ディーゼル排ガス微粒子及びナノ材料の次世代健康影響、日本学術会議トキシコロジー分科会シンポジウム「PM2.5とナノ粒子—微小粒子の健康影響とその対策を考える—」、2014年9月6日
3. 梅澤雅和、菅又昌雄、武田健、微小粒子の次世代影響とヒト健康影響評価への課題、第41回日本毒性学会学術年会、神戸、2014年7月2日～7月4日
4. 梅澤雅和、ナノ材料の次世代健康影響 - 疾病予防を目指した研究と取り組み、知の市場、ナノ材料総合管理、東京、2013年10月24日
5. 梅澤雅和、ディーゼル排ガス・大気中の微小な粒子と子どもの健康、大気汚染測定運動東京連絡会 第72回報告集会、東京、2013年10月5日
6. Umezawa M, Takeda K. From toxicology to sociology – effects of nanoparticles on children’s health and the next generation 2nd International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS 2013), Session "Pharmaceutical Chemistry" (Universiti Teknologi MARA (UiTM), Puncak Alam, Selangor, Malaysia), September 2013.
7. 梅澤雅和、網羅的遺伝子発現データの機能的解析によるカーボンブラックナノ粒子の次世代免疫系への影響評価、フォーラム2013衛生薬学・環境トキシコロジー、福岡、2013年9月13日～14日
8. Umezawa M, Takeda K. From toxicology to sociology -- Effects of nanoparticles on children’s health and the next generation. iPoPS 2013 (2nd International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences), Puncak Alam Campus, UiTM, Malaysia (2013年9月4日～5日)
9. 武田健、早稲田大学夏期集中ワークショップ「リスク評価」、平成24年8月11日、早稲田大学「ナノ粒子の次世代健康影響」
10. 武田健、知の市場～アスベストとナノ材料のリスク管理の比較研究、平成24年12月6日、早稲田大学「ナノ材料の次世代健康影響—評価とその対策」
11. 武田健、第51回 市民科学講座 <特別シンポジウム> ナノ粒子の健康リスク～母子伝達と次世代影響、リスク管理を軸に～、平成25年2月23日、東京「ナノ粒子の健康リスク～母子伝達と次世代影響」
12. Tachibana K, Takayanagi K, Akimoto A, Ueda K, Shinkai Y, Takeda K. Prenatal exposure to diesel exhaust affects central nervous system of offspring in mice. 1st International Postgraduate Conference 2012, Malaysia, Jun. 2012.
13. 梅澤雅和、ナノ粒子の健康リスク 私たちはいかにリスクを回避できるのか、市民科学研究室：特別シンポジウム「ナノ粒子の健康リスク～母子伝達と次世代影響、リスク管理を軸に～」、東京、2013

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | 総頁数 |
|---------------------------------------|--|--|--|-----------------------|----------|------|-----|
| Umezawa M, Onoda A, Takeda K | Chapter 13: Findings Regarding the Hazard Assessment of Nanoparticles and Their Effects on the Next Generation. | Ying-li Li ,Masakazu Umezawa,Hajime Takizawa, Ken Takeda,Tomoyuki Kawada | PM2.5 - Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy | Nova Science Publ Inc | NY (USA) | 2015 | 264 |
| Kojima S, Tsukimoto M, Takeda K | Chapter 14: Silica Nanoparticles Induce Production of Inflammatory Cytokines through ATP Signaling via Purine Receptors. | Ying-li Li ,Masakazu Umezawa,Hajime Takizawa, Ken Takeda,Tomoyuki Kawada | PM2.5 - Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy | Nova Science Publ Inc | NY (USA) | 2015 | 264 |
| Onoda A, Umezawa M, Takeda K | Chapter 15: The Potential Protective Effects of Antioxidants on Nanoparticle Toxicity | Ying-li Li ,Masakazu Umezawa,Hajime Takizawa, Ken Takeda,Tomoyuki Kawada | PM2.5 - Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy | Nova Science Publ Inc | NY (USA) | 2015 | 264 |
| Umezawa M, Namba M | Chapter 17: Fine and Ultrafine Particle Risk Management: Problems to be Solved. | Ying-li Li ,Masakazu Umezawa,Hajime Takizawa, Ken Takeda,Tomoyuki Kawada | PM2.5 - Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy | Nova Science Publ Inc | NY (USA) | 2015 | 264 |