

特集 2 : 第 23 回公衆衛生情報研究協議会発表から

<総説>

ナノ材料の健康影響

中江大

東京都健康安全研究センター環境保健部

Influence of Nanomaterials on Human Health

Dai NAKAE

Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

抄録 ナノ材料は、ナノテクノロジーの爆発的発展によりもたらされたもので、少なくとも一次元がナノスケール（約 1-100 nm）であるナノ物体と、内部または表面にナノスケールの構造を有するナノ構造化材料から成る。これらは、サイズ的な特性のみならず、高比表面積に基づく高反応性、また、多彩な修飾による性状・反応特性の変化を制御することによる汎用性などの点から、画期的な新素材として研究開発が活発に為され、さらに、一部で実用化されつつある。一方で、ナノ材料の安全性については、十分な情報が集積されているといえず、加えて、既存の規制体系で対応できない可能性も指摘されている。ナノ材料の安全性を早期に担保することは、この画期的な新素材の社会的受容を健全に進めるために死活的に重要であり、国内外で種々の試みが為されつつある。本稿は、東京都健康安全研究センターにおける研究成果の一部を紹介し、ナノ材料の安全性確保の試みについて述べる。

キーワード：ナノ材料、安全性、リスク評価、リスク管理、多層カーボンナノチューブ、中皮腫

Abstract

Nanomaterials are products of the explosively developing nanotechnology. They include nano-objects (at least one dimension within the nanoscale [approximately 1-100 nm]) and nanostructured materials (internal or surface structure within the nanoscale). Nanomaterials have undergone extensive development and are useful because of their size advantage, high reactivity due to the high specific surface, and high versatility given by the control of the changes of their characteristics and reactivity by a variety of modifications. However, information is still insufficient regarding the safety of nanomaterials, and moreover, there is a possibility that the current regulatory system may not be fully applicable. It is thus really urgent to ensure the safety of nanomaterials in order to achieve their social acceptance, and efforts are being made all over the world to that effect. In this article, we talk about such efforts by introducing our own data.

Keywords: nanomaterial, safety, risk assessment, risk management, multi-wall carbon nanotube, mesothelioma

I. はじめに

近年の爆発的に発展するナノテクノロジーは、画期的な新素材として、所謂ナノマテリアルを続々と産み出しつつある。この新素材の有用性は様々なチャンネルで喧伝され、それ故、「ナノなんか」という言葉は巷間で広く用いら

れるようになった。しかし、例によって意図的・非意図的な便乗者が似て非なるもの（時にまったく似ても似つかぬもの）に「ナノ」の称号を冠するという事情もあり、所謂ナノマテリアルに関する一般社会の理解は、専門家と一部の好事家を除けば、「なんだかよくわからないが、えらく小さなモノができて、それを使った製品は、凄い性能を発

連絡先：中江大

〒169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

3-24-1 Hyakunin'cho, Shinjuku, Tokyo, 169-0073 Japan.

E-mail: Dai_Nakae@member.metro.tokyo.jp

[平成 22 年 8 月 18 日受理]

揮するらしい」程度に留まっているようである。更に言えば、専門家の間でさえ、つい最近まで「少なくとも一次元のサイズが100 nm以下である物質」という暫定定義を用いざるを得ない状態であったのであり、「ナノマテリアルとは何か」という根本的なレベルでのコンセンサスすら、これまではなかなか得られていなかったのである。日本では、現在でもナノマテリアル・ナノ物質・ナノ粒子・ナノ材料などの用語が混乱して用いられている。さらに、上記の暫定定義に従えば、ヒトの生活環境中には、もともと自然界に存在し、永年に渡って使用されている多くの該当する物質がある。しかし、所謂ナノマテリアルとして我々が問題にするのは、もちろんそれらでなく、ナノテクノロジーにより産み出された新素材である。

新素材の開発・製造・応用は、一義的に人々の生活の利便性を向上させることを目的とする。その目的を正しく達成するためには、そうした新素材がヒトの健康に悪影響を及ぼすものでない、少なくとも、コントロールできない悪影響を及ぼさないことを明確にする必要がある。言い換えれば、それら新素材のヒトの健康に対するリスクは、科学的に評価され、適切に管理され、遅滞なく広報されねばならない。所謂ナノマテリアルは、そうした新素材の典型的なものであり、「少なくとも一次元」が極微サイズであるという特性そのもののほか、高比表面積に基づく高反応性や、多彩な修飾による性状・反応特性の変化を制御することによる汎用性などの特徴から、多方面への応用により劇的な効果を顕すものとして期待され、高性能の工業製品や、機能性の高い化粧品・食品の材料・添加物として用いられるほか、革新的な治療を可能にするべく医療分野の応用が進められようとしている。また、所謂ナノマテリアルの普及は、それらに由来する二次物質の、環境中における非意図的発生の増大に繋がると予想される。問題は、所謂ナノマテリアルおよび二次物質がヒト健康に及ぼす影響に関する情報が十分でない点にある。所謂ナノマテリアルは、社会的効用に対する期待が大きいだけに、開発・普及の早い段階からヒトの健康と生活環境に対する影響の大枠を明らかにし、適切なリスク評価・管理・広報を行うことにより、健全な社会受容を図ることが求められている。

II. ナノ材料の分類と定義

国際標準化機構 (ISO) は、概念上のコンセンサスを達成した上で、所謂ナノマテリアルの開発・普及と安全性担保の両者を適切に進めるために、第229技術専門委員会 (TC 229) を設立した¹⁾。ISO TC 229はいくつかのワーキンググループを傘下に持ち、その中のJWG1は「Terminology and Nomenclature」を担当している²⁾。ISO TC 229 JWG1は、まず「おおそ1-100 nmのサイズ領域 (size range from approximately 1 nm to 100 nm)」をナノスケール (nanoscale)、次にナノスケールの物質を操作・制御する技術であるナノテクノロジーの産物の総称をナノ材料 (nanomaterial) と定義し、さらに、ナノ材料

を表1のように分類・定義した。

なお、ISO 定義の「nanomaterial」の和語は、同定義をきちんと踏まえた上であれば、もちろん「ナノマテリアル」であっても差し支えないのであるが、ここまでISO 定義以前の用語として「所謂ナノマテリアル」という表現を用いてきたので、それと混同されないように、「ナノ材料」と表記する。また、国内専門家筋は、公式にというわけではないが、「ナノ材料」という表記を推奨しているようである。

表1 ISO TC 229 によるナノ材料の分類と定義

ナノ材料 (nanomaterial) : ひとつ以上の外形次元、または、内部あるいは表面構造がナノスケールであるもの。

*ナノ物体 (nano-object) : ひとつ以上の外形次元がナノスケールであるもの。

- ・ナノ粒子 (nanoparticle) : 3外形次元がすべてナノスケールであるもの。
- ・ナノファイバ (nanofiber) : 2外形次元のみがナノスケールであるもの。
- ・ナノプレート (nanoplate) : 1外形次元のみがナノスケールであるもの。

*ナノ構造化材料 (nanostructured material) :

内部あるいは表面構造がナノスケールであるもの。

- ・ナノ構造化粉体、集塊および凝集塊 (nanostructured powder, agglomerate and aggregate)
- ・ナノ構造化分散材 (nanostructured dispersion)
- ・表面構造化ナノ材料 (surface structured nanomaterial)
- ・ナノ多孔性材料 (nanoporous material)
- ・ナノ複合材 (nanocomposite)
- ・ナノ構造化コアシェル粒子 (nanostructured core-shell particle)

III. ナノ材料のリスク評価・管理上の問題点

ナノ材料のリスク評価とそれに基づくリスク管理については、世界各極で取り組みが行われつつあり、日本でも関係行政機関や学術界・産業界による対応がはじまっている。リスクを評価するためには、単体で存在する状態と、素材・製品・環境中に存在する状態の双方で、当該ナノ材料を同定・定量せねばならない。さらに、環境中の存在実態を把握するためには、当該ナノ材料由来の二次物質を同定・定量する必要もある。しかし、実は、ナノ材料の同定・定量において、従来の手法をそのまま適用することが困難であることが多く、各方面で適切な方法の開発・検証が鋭意遂行中である。

ナノ材料のリスク評価・管理においては、そのほかにも、解決すべき問題点がある (表2)。中でも特に重要なのは、ナノ材料の静的・動的な形態・存在様式上の変化に応じて、リスクが変化するものと推察されていることである。化学物質のヒト健康に対するリスクは、本来、ヒトが曝露される際に想定される形態・存在様式と同じか、少なくとも十分それに近い状況で評価されねばならない。しかしながら、ナノ材料においては、そもそも、どんな状況がヒト曝露 (近似) であると見なせるかが、なお明確になっていないのである。

ナノ材料のリスク評価・管理においては、このように解決すべき問題点が山積しているが、現実的な当面の対応と

して、問題点解決を目指して行われている各方面の努力の推移を注視しつつも、まず入手できる素材・製品としてあるがままの状態で評価を進め、情報を集積すべきである。

表2 ナノ材料のリスク評価・管理上の問題点

- *ナノ材料は、同一組成であっても、外表面形状・内部構造・スーパーナノスケール部分のサイズ・修飾基や付帯物質の有無と種類などによって、特性・機能が異なり、一括してリスク評価することが困難である。
- *ナノ物体は、凝集しやすく、また、生体内で凝集・再分散を繰り返し、さらに、そうした形態的差異により機能が変化するため、生体内挙動(ADME)の把握が困難であり、また、毒性試験が複雑になるなど、リスク評価に当たって考慮すべき事項が多々ある。
- *既存の規制体系は、化学物質単位で管理しているため、ある物質のナノ材料化による物理特性の変化に対応できない。
- *前項と類似するが、既存の規制体系は、既に使用許可されている物質のナノ材料化による新機能獲得に対応できない。
- *既存の規制体系は、重金属を除いて、元素のみの物質をそもそも管理対象としていない。

IV. ナノ材料のリスク評価・管理に関する国内外の取り組み³⁾

米国においては、2000年前後から、国家ナノテクノロジー・イニシアティブ(NNI)の発足と、そのスキーム下による国家戦略的アプローチにより、ナノ材料の研究・開発が進行した⁴⁾。NNIの管掌範囲は環境・健康・安全性(EHS)に関する研究・対策分野にも及んでいるが、この分野における関与は十分でないと批判された⁵⁾。これを受けて、関係する連邦政府省庁は、それぞれ、ナノ材料に関するEHS研究・対策を進めている。欧州においても、基本的に米国と同様の推移を辿っている。当然ながらEUの役割が大きい^{6,7)}が、英国における王立協会報告⁸⁾と、それを受けた政府の対応⁹⁾は、特筆に値しよう。日本におけるナノ材料に係わる状況では、欧米に比べて開発研究優先傾向が顕著であったため、EHS分野への取り組み開始が時間的に遅れ、最近まで量的にも遙かに劣るものであったことが否めない。しかし、現在では、各省庁(内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省、環境省等)および一部自治体とそれらの傘下機関など行政系組織が、大学等の教育研究機関や関係業界団体などと連携しつつ、EHS研究・対策を進めている¹⁰⁾。

ナノ材料のEHS研究・対策は、国家レベルに留まらず、各種の国際機関でも行われている。たとえば、経済協力開発機構(OECD)は、化学委員会の下に、工業ナノ材料に関する作業部会(WPMN)を設置して、加盟各国の分担と協力を得て、EHS研究・対策を進めている^{11,12)}。OECD WPMNでは、表3に示す8つのSteering Group(SG)を設置し、それぞれの分野で検討を行っている。この内、SG3では、普及の現状などに鑑み、当面の有害性試験の対象として、フラーレン・単層カーボンナノチューブ・多

層カーボンナノチューブ・銀ナノ粒子・鉄ナノ粒子・カーボンブラック・二酸化チタン・酸化アルミニウム・酸化セリウム・酸化亜鉛・二酸化ケイ素・ポリスチレン・デンドリマー・ナノクレイの14種類のナノ材料を選択し、リスク評価・管理を試みている。日本は、SG3において、フラーレン・単層カーボンナノチューブ・多層カーボンナノチューブのリードスポンサーを務めている。

ナノ材料のEHS対策には、製造・加工等の作業環境における職業曝露を見据えた労働安全衛生上の観点が必要でない。米国では国立労働安全衛生研究所(NIOSH)¹³⁾、欧州では欧州委員会¹⁴⁾が、それぞれ、この分野のポリシーを示している。日本では、各省庁が検討と報告等を行っているが、厚生労働省より、暫定的ながら正式な通知として、「ナノマテリアル製造・取扱い作業現場における当面のばく露防止のための予防的対応について」が出されている¹⁵⁾。

ナノ材料のEHS研究・対策、そしてリスク評価・管理の動向に関する詳細と最新情報については、各組織のサイトのほか、関連情報を収集公開しているポータルサイト(たとえば、独立行政法人産業技術総合研究所の「ナノテクノロジー社会受容ポータルサイト」¹³⁾)を参照されたい。

表3 OECD WPMNにおけるSteering Group(SG)

- SG 1: データベース開発
- SG 2: HSEに関する研究戦略
- SG 3: 優先検討物質、データセット等
- SG 4: 試験ガイドライン
- SG 5: 自主的及び規制プログラム
- SG 6: リスク評価における協働
- SG 7: 代替手法の役割
- SG 8: ばく露量調査、ばく露回避

V. 多層カーボンナノチューブに関するリスク評価の試み

カーボンナノチューブは、炭素によって作られる6員環ネットワーク(グラフェンシート)が単層あるいは多層で0.4-50 nmの直径を持つ同軸管状を成すナノ材料で、5/7/8員環などを適度に混在させて部分的に異なる太さや枝分かれ構造を持たせたり、チューブ内に様々な物質を取り込ませたり、条件設定によって半導体として振る舞わせたりすることができる。カーボンナノチューブは、エレクトロニクス分野において電界放出ディスプレイ・平面蛍光管・冷陰極管陰極デバイス・X線発生源・集積回路・高速スイッチング素子・燃料電池・高感度ガスセンサー・原子間力顕微鏡の探針やナノピンセット・ナノ光ディスクなどへの応用を目指した開発が進められている。また、その優れた軽さ・強度・弾性・導電性の点からは、構造材料としても注目され、複合材として用いる事で大型橋梁用ケーブル・自動車・民生および軍用航空機・宇宙船などへの利用が有望視されるほか、軌道エレベータのように従来の材料で建造

不可能な構造物への応用も考えられており、既に一部のスポーツ製品や自転車などの材料として利用されはじめている。カーボンナノチューブは、もっとも注目され積極的に開発されているナノ材料のひとつであるが、同時に細長硬線維状というアスベストに類似した構造的特徴から、その健康リスクについても早くから懸念されてきた。カーボンナノチューブのリスク評価については、OECD WPMN SG3の活動や、国内各省庁によるナノ材料に対するEHS研究・対策の一環として、日本の多くのグループが関与している。我々もまたその一端を担い、特に多層カーボンナノチューブ(MWCNT)のリスク評価に取り組んでいる。

MWCNTの健康影響に関する疫学的情報は、その社会的普及がなお進んでいないことから、ほとんど得られていない。一方、その*in vivo*毒性については、最近まで比較的短期間の動物実験における炎症誘発作用が報告されるのみであったが、2008年に国立医薬品食品衛生研究所毒性部の菅野 純 部長らのグループが、我々との共同研究下に、発がん感受性の高い*p53* 遺伝子ヘテロノックアウトマウスに多層カーボンナノチューブ(MWCNT)を単回腹腔内投与することにより、高率に腹膜中皮腫が誘発されることを報告した¹⁷⁾。さらに、我々は、独自に、菅野グループが用いたものと同じ製造者・ロットのMWCNTを、遺伝子を改変していない通常ラットの陰嚢腔内に単回投与し、腹膜中皮の全般的な肥大を背景に中皮過形成および中皮腫が高率に発生することを見出した¹⁸⁾。したがって、MWCNTの中皮腫誘発作用は、遺伝子改変動物に特有のものでなく、また、同じ齧歯類であっても種を超えて発現するものであり、ヒトへも外挿できる可能性がある。すなわち、MWCNTは、少なくとも一定の条件下で、アスベストに類似した発がんハザードを持つものと判明したわけである。

ただし、判明したのは、MWCNTに発がんハザードがあることであって、実際にヒトの健康に対する現実的リスクがあるか否かに直結する情報でないことに留意すべきである。リスクの有無を明らかとするためには、用量相関性と背景機構の解析・ヒトに類似した曝露条件下での検討・曝露後体内動態の検索・ヒト環境における曝露実態の調査など、既に確立された手法による評価を粛々と進めることが必要で、我々を含む多くのグループがこれらのことに取り組んでおり、新たな知見も得られつつある。用量相関性の存在については、*p53* 遺伝子ヘテロノックアウトマウスについて菅野グループが、通常ラットについて我々が、それぞれ、学術集会レベルの報告を行い、現在、論文を準備中である。背景機構については、MWCNTの直接作用と慢性炎症を介した間接作用の双方が関与することや、酸化ストレスが重要な役割を果たすことなどが指摘されており¹⁹⁾、現在、精力的な研究が為されつつある。たとえば、我々は、MWCNTによる中皮増殖性変化の発生・進展過程で、過形成レベルの早期段階から、中皮組織におけるexpressed in renal carcinoma (ERC)/mesothelinという蛋白の生産と、循環血液中への分泌が亢進し、その程度

が腫瘍化とその進展・悪性化によりさらに増強することを見出した²⁰⁾。このことは、ERC/mesothelinがMWCNTによる中皮腫発生の背景機構に関与していることのみならず、血清中のバイオマーカーとして中皮腫の発生前診断に利用できる可能性をも示している。ヒトに類似した曝露条件下での検討・曝露後体内動態の検索・ヒト環境における曝露実態の調査については、我々を含む複数の施設において、様々なモデルと手法を用いた実験が遂行されている。

一方、最近の研究は、MWCNTの毒性・発がん性の発現に、その形状が大きく影響することを明らかとした。たとえば、Mullerらは、我々と類似した実験条件でMWCNTが中皮腫を誘発しなかったと報告したが、その原因として使用したMWCNTが短かったことを挙げている²¹⁾。MWCNTの毒性・発がん性の発現に一定の長さが必要であることは、以前から指摘されている²²⁾。また、我々は、製造者の異なるMWCNTの形状・存在状態が電子顕微鏡的にまったく異なり、同一の条件で動物に投与した時の作用も異なる可能性があることを見出しつつある。一般に、ナノ材料の作用はそれらの静的・動的な形態や存在状態に大きく左右され、特に、生体内では集塊や凝集塊が生成され、さらに(凝)集塊状態と分散状態との平衡移行が成立する場合もあるとされている。このことは、MWCNTについても同様なので、リスク評価・管理に当たって留意すべき点である。

Ⅵ. ナノ材料のリスク評価に関する東京都健康安全研究センターの取り組み

東京都健康安全研究センターにおいては、生活の中にすでに使用されているナノ材料のリスクについて総合的に評価することが、地方衛生研究所として、また、自治体の試験研究機関として喫緊の責務であると考え、「カーボンナノチューブ等ナノ物質の健康影響に関する調査研究」と題し、(1)化粧品・食品・医療材料等の製品に含まれるナノ材料の存在状態や含有量についての定量分析法の確立と実態調査、(2)大気・室内領域・水等の環境中に放出されるナノ物質の定量分析法の確立と実態調査、(3)ナノ材料の生体内分布および生体影響の特定・確認を目標とした事業を実施している(表4)。本事業においては、前述のMWCNTに関するものを含み、一部で予備的な結果も出つつあり、将来的にナノ材料のリスク評価・管理・広報に有用な情報を与え得るものと期待されている。

表4 ナノ材料のリスク評価に関する東京都健康安全研究センターの取り組み

・製品(化粧品・食品等)中に含まれるナノ材料の存在状態や含有量に関する分析法開発と実態調査
・環境(大気・室内空気・水)中に存在するナノ材料に関する分析法開発と実態調査
・ナノ材料の生体影響試験

VII. おわりに

ナノ材料は、人々の生活を豊かにし利便性を高める上できわめて有望な素材であり、それ故に、今後急速に普及することが予想される。しかし、我々はかつてアスベストを理想的な素材として認識し、特に日本においては欧米で危険性が指摘された後でさえ多用し続けた歴史体験がある。そのことが今どういう状況を引き起こし、もたらされた損失がいかに深刻であるかを考えれば、できるだけ早い段階でナノ材料のリスクを正確に評価し、適切に管理・広報することがいかに重要であるかは、本来、言うまでもないことである。ナノ材料が第2のアスベストに墮することなく、本来の期待通りの役割を果たすためには、ナノ材料の円滑な社会的受容を図り、将来の危険を回避することが必要で、すべてのステークホルダーが、近視眼的な利害に左右されず連携し、冷静かつ客観的な態度で、科学的知見に裏打ちされた対応を取ることが死活的に重要である。

VIII. 謝辞

本稿は、基本的に第23回公衆衛生情報研究協議会（埼玉県和光市）において行った特別講演に基づいたものである。同講演に倣って筆者単名で作成した。しかしながら、東京都健康安全研究センターの成果として言及したものは、当センター環境保健部の小縣昭夫 参事・坂本義光 主任・前野智和 主任をはじめとする多くの職員各位と、外部共同研究者である広瀬明彦・西村 哲治（国立医薬品食品衛生研究所）・樋野興夫（順天堂大学）・萩原良明（免疫生物研究所）・津田洋幸・深町勝巳（名古屋市立大学）各博士ほか関係する多くの方々の御尽力の賜であり、この場を借りて厚くお礼申し上げる次第である。

参考文献

- 1) International Organization for Standardization. TC 229. http://www.iso.org/iso/iso_technical_committee?commid=381983 (accessed 2010-06-30)
- 2) International Organization for Standardization. ISO/TS 27687:2008. http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=44278 (accessed 2010-06-30)
- 3) Thomas K, Aguar P, Kawasaki H, Morris J, Nakanishi J, Savage N. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, Part VIII. International efforts to develop risk-based safety evaluations for nanomaterials. *Toxicol Sci* 2006; 92: 23-32.
- 4) National Nanotechnology Initiative. History. <http://www.nano.gov/html/about/history.html> (accessed 2010-06-30)
- 5) Committee for Review of the Federal Strategy to Address Environmental, Health, and Safety Research Needs for Engineered Nanoscale Materials, Committee on Toxicology, National Research Council. Review of federal strategy for nanotechnology - related environmental, health, and safety research. Washington (DC): The National Academies Press; 2009.
- 6) European Commission. Nanotechnology homepage. <http://cordis.europa.eu/nanotechnology/> (accessed 2010-06-30)
- 7) Nanoforum. European nanotechnology gateway. <http://www.nanoforum.org/> (accessed 2010-06-30)
- 8) Royal Commission on Environmental Pollution. Novel materials in the environment. The case of nanotechnology. <http://www.official-documents.gov.uk/document/cm74/7468/7468.pdf> (accessed 2010-06-30)
- 9) United Kingdom Government. UK Government response to the Royal Commission on Environmental Pollution (RCEP) report "Novel materials in the environment. The case of nanotechnology". <http://www.official-documents.gov.uk/document/cm76/7620/7620.pdf> (accessed 2010-06-30)
- 10) 石津さおり, 関谷瑞木, 安順花. ナノテクノロジーの社会受容について. *エアロゾル研究* 2009;24:159-62.
- 11) Organization for Economic Co-operation and Development. Safety of manufactured nanomaterials. http://www.oecd.org/topic/0,3373,en_2649_37015404_1_1_1_1_37465,00.html (accessed 2010-06-30)
- 12) Environment, Health and Safety Division, Environment Directorate, Organization for Economic Co-operation and Development. OECD work on the safety of manufactured nanomaterials. <http://www.oecd.org/dataoecd/63/11/44622852.ppt> (accessed 2010-06-30)
- 13) National Institute for Occupational Safety and Health. Approaches to safe nanotechnology managing the health and safety concerns associated with engineered nanomaterials. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-125/pdfs/2009-125.pdf> (accessed 2010-06-30)
- 14) European Commission. Commission recommendation on a code of conduct for reasonable nanosciences and nanotechnologies research and council conclusions on responsible nanosciences and nanotechnologies research. http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/nanocode-apr09_en.pdf (accessed 2010-06-30)
- 15) 厚生労働省. ナノマテリアル製造・取扱い作業現場における当面のばく露防止のための予防的対応について. <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/200207-a00.pdf> (accessed 2010-06-30)
- 16) 独立行政法人 産業技術総合研究所. ナノテクノロジー社会受容ポータルサイト. http://unit.aist.go.jp/ripo/ci/nanotech_society/portal_j.html (accessed 2010-06-30)

- 17) Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, Kitajima S, Kanno J. Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci* 2008;33:105-16.
- 18) Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, Tayama K, Maekawa A, Imai K, Hirose A, Nishimura T, Ohashi N, Ogata A. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. *J Toxicol Sci* 2009;34:65-76.
- 19) Pacurari M, Castranova V, Vallyathan V. Single- and multi-wall carbon nanotubes versus asbestos: are the carbon nanotubes a new health risk to humans ? *J Toxicol Environ Health A* 2010;73:378-95.
- 20) Sakamoto Y, Nakae D, Hagiwara Y, Satoh K, Ohashi N, Fukamachi K, Tsuda H, Hirose A, Nishimura T, Hino O, Ogata A. Serum level of expressed in renal carcinoma (ERC)/mesothelin in rats with mesothelial proliferative lesions induced by multi-wall carbon nanotube(MWCNT). *J Toxicol Sci* 2010;35:265-70.
- 21) Muller J, Delos M, Panin N, Rabolli V, Huaux F, Lison D. Absence of carcinogenic response to multiwall carbon nanotubes in a 2-year bioassay in the peritoneal cavity of the rat. *Toxicol Sci* 2009;110:442-8.
- 22) Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WA, Seaton A, Stone V, Brown S, Macnee W, Donaldson K. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol* 2008;3:423-8.