

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19510036

研究課題名（和文）ナノ粒子の特性に基づいた健康影響評価に関する研究

研究課題名（英文）Health effect evaluation based on characteristics of nanoparticles

研究代表者

石原 陽子 (ISHIHARA YOKO)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：50203021

研究成果の概要（和文）：

ナノ粒子の神経系への影響に重点をおいて粒子特性に基づいた健康影響評価を適切に行うための方法について検討した。①嗅球や脳組織に取り込まれたナノ粒子は、neuron よりも astrocyte や microglia との関連性が高く、細胞に取り込まれて速やかに局所でクリアランスされている可能性がある。従って、ナノ粒子の安全性試験では、心肺への影響と共に神経系を介した嗅球や脳組織への影響も検討する必要がある。②ナノ粒子の体内動態は、ナノ粒子の物理的特性と化学的特性により強く影響を受ける可能性がある。③ナノマテリアルの安全性評価は、in vitro 実験と同様に in vivo 実験で代謝臓器への影響も十分に検討する必要がある。以上の結果から、ナノ粒子の健康影響評価は、粒子の特性に基づいた in vitro と in vivo 両試験で評価する、神経組織への評価も加えた新試験法の確立が求められる。

研究成果の概要（英文）：

This experiment was conducted to clarify the appropriate assessment for health effect based on the nanoparticles characteristics with emphasis on neurological effects. 1. Nanoparticles incorporated into the olfactory bulb and brain tissue is highly relevant astrocytes and micoglia cells rather than neurons. Nanoparticles may be immediately taken up by phagocyte cells and clearance in the local. Therefore, the safety evaluation of nanoparticles is necessary to examine in the olfactory bulb and/or brain as well as the heart and lung. 2. The pharmacokinetics of nanoparticles may be affected by the chemical characteristics and the physical properties. 3. The safety evaluation of nanomaterials needs to test fully the toxicity on organ metabolism in vivo experiment. In conclusion, the health assessment of nanoparticles must be evaluated by both in vitro and in vivo studies based on its chemical and physical characteristics, and requiring the establishment of a new test methods including evaluation of toxicity in the nerve tissues.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学・環境影響評価・環境政策

キーワード：健康影響評価、ナノ粒子、ナノマテリアル、ナノテクノロジー、神経作用、ミクログリア、アストロサイト

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

粒子の研究動向：1990年中頃に欧米から相次いで報告された大気中微小粒子状物質の短期曝露と心不全死亡率の関係は、微小粒子の肺局所のみならず循環器系を介した全身影響評価と、これまで重視されなかったナノ粒子の生体影響評価の必要性を示唆するものであった。これに端を発し、各種粒子を用いた *in vivo*、*in vitro* 実験が国内外で行われ、粒径が小さいほど肺の炎症反応が強くなること、粒子濃度と共に粒子表面積、粒子成分など化学的・物理的特性がリスク評価を行う上で重要であること、吸入ナノ粒子が肺、肝臓、腎臓に沈着するのみならず、経皮からリンパ管へ、あるいは循環血液中から脳関門を通過して脳内にも移行することが示唆された (Oberdorster G, et al: Environ Health Perspect, 113:823-839, 2005)。

このような微小粒子と健康影響に関する一連の動きは、日欧米のナノテクノロジー、ナノサイエンスの領域にも波及し、ナノマテリアルの毒性研究の必要性に目が向けられるようになった。ナノテクノロジーを利用した抗アルツハイマー治療薬など各種治療薬や化粧品が開発されているが、ナノマテリアル単体のみならずその化学的修飾による粒子動態、薬効及びその副作用についての知見は未だ十分に蓄積されていない。現状では一般的な安全性試験が先行し、その試験法の妥当性についても十分に検討されておらず、適切な健康影響評価手法の確立が急務とされる (Oberdorster E: Environ Health Perspect, 112:1058-1062, 2004)。

最近、Oberdorster らは、ラットへのナノ粒子吸入試験から、粒子が嗅球、大脳、小脳に移行する可能性を報告している。彼らは体内取り込み経路として、鼻部に沈着した微小粒子が嗅覚器官である嗅球を介して大脳・小脳に移行する可能性を示したが、ナノ粒子の脳内移行速度が速すぎる点や経口取り込みによる消化管系を介した脳内移行も無視できない。そこで、申請者らは粒径 14nm の難溶解性カーボン粒子を用いて、マウスで点鼻と気管内投与により体内動態について検討した。その結果、電顕像では投与 3 日目にナノ粒子の肺胞腔、肺胞 I 型細胞ライソソーム、基底膜、血管内皮細胞、血管腔内への取り込みを、投与 10 日目に肝クッパー細胞ライソソームと嗅球の神経線維層より内部のベジクル様構造物内でナノ粒子を認め、僧帽細胞を介した嗅皮質への移行と肝臓への移行を確認した。しかしながら、嗅球に移行した粒子のほとんどが神

経線維層上位で消失しており、そのクリアランスの機序は不明である。

2. 研究の目的

これまで得られた結果を基に、ナノ粒子の神経系への影響に重点をおいて粒子特性に基づいた健康影響評価を適切に行うための方法について *in vitro*、*in vivo* 実験系で研究を行い、下記の点を明らかにすることとした。

(1) *in vivo* 実験

①小動物でのナノ粒子の体内取り込みによる影響評価を行うために、気管内投与、静注投与、吸入暴露の *in vivo* 実験方法を確立し、その手法の妥当性や問題点を明確にする。

②ナノ粒子を用いて粒子特性に基づいた体内移行とクリアランスについて検討する。

③ナノ粒子沈着部位の組織試料を用いて、ナノ粒子の特性に基づいた安全性試験の指標を探索する。

(2) *in vitro* 実験

①マウス脳細胞を用いてプライマリー培養系を確立する。

②マクロファージ、線維芽細胞など培養細胞でナノ粒子の特性に基づいた安全性評価法について検討する。

③ナノ粒子の神経細胞障害機序を明確にする。

④ナノ粒子の神経系を介した移行による生理機能の変容を明確にする。

3. 研究の方法

(1) *in vivo* 曝露実験

①動物実験用ナノ粒子曝露装置が未だ市販されていないことから、吸入曝露装置を開発する。開発した機器の有用性は、粒子重量、粒子個数などを測定することにより評価する。

②ナノ粒子の生体内 (特に中枢神経系) への進入経路を明らかにするために、マウスに蛍光ナノ粒子を気管及び尾静脈から注入し、オリンパス蛍光イメージングアナライザーシステムを用いてリアルタイムで体内動態を検討する。

③ナノ粒子表面構造と体内クリアランスの関係を検討するために、粒子を静注してアロカ社の軟 X 線 CT スキャン装置 LCT-100 (ラシータ) を用いて画像解析を行なう。

④遺伝子解析: ナノ粒子を気管内投与したマウスの嗅球組織を用いて、遺伝子発現量を検討する。

(2) *in vitro* 実験

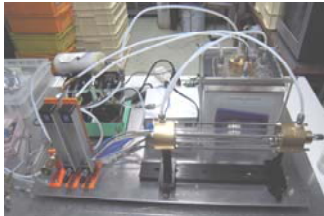
①1-2 日齢のマウスから嗅球と大脳皮質を摘出して、自己回帰性シナプスを形成した培養嗅球 neuron を作成する。ガラス管のパッチガラス電極を作成し、電極抵抗 6-10 M Ω 、保持電位 -60 mV で記録する。電流記録開始時に持続時間の短い脱分極矩形波 (+10 mV, 2 ms) を与え、活動

- 電位誘起性シナプス後電流を記録し、自己回帰性シナプスが形成されていることを確認する。粒径 20nm の TiO₂ と 14nm の Printex を用いて、興奮性・抑制性受容体の応答性と伝達物質放出機構に対する影響を検討する。
- ②①と同様な方法で分離培養した microglia、astrocyte を用いて、組成、粒径の異なるナノ粒子の影響について評価する。
- ③各種培養細胞を用いてナノ粒子の細胞毒性評価を行い、神経細胞と比較する。

4. 研究成果

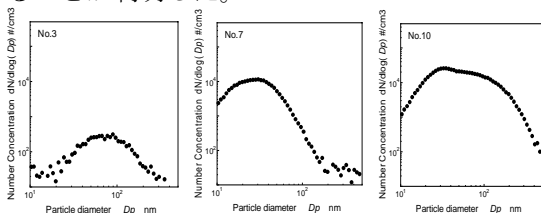
(1) 小型動物用ナノ粒子供給装置の製作

①開発した軽油用プールの拡散燃焼装置は、ディーゼル機関と同様な拡散モードの火炎形状を示し、火炎末端から排出される粒子はナノ粒子であった。



②ナノ粒子供給装置の性能評価(図)

1) 水に溶解した金属酸化物粉末を、微粒化空気 0.5L/min, 搬送空気 2L/min とし、微粒化装置を通常の微粒化モードで作動させた場合である。発生個数は 310 個/cm³ と少ないが、ピーク粒径が 89.8nm と凝集モードのナノ粒子が得られた (No.3)。微粒化空気 0.5 L/min, 搬送空気 2L/min とし、微粒化装置全体を液面以下に水没させ、バブリングをさせた場合である。気泡を覆う薄い液膜が形成されたのちにミストが発生するために、個々の液滴が小さくなり、単一モードの粒子が増加した。発生個数は 1.14 × 10⁴ 個/cm³ となるが、ピーク径は 30.5 nm であった (No. 7)。No.10 は、微粒化空気 0.5 L/min, 搬送空気 2L/min で、HEPA フィルタを通過させた清浄空気の代わりにコンプレッサー空気を直接供給した場合である。粒子個数は増加するが、これは空気中の埃を計測していると推定された。実験結果から、水に懸濁させる金属酸化物の濃度を高めれば、期待する濃度のナノ粒子の個数が得られる可能性があるが、微粒化法の手技により生成する粒子が凝集することもあることが判明した。

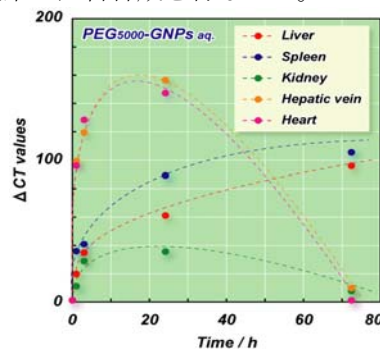


2) カーボンブラック粒子を用いた検討
平均粒径 70nm のカーボンブラックを用いて実験を行った。分散促進のために、界面活性剤を加えた。流量条件は微粒化空気 0.5L/min, 搬送空気 2L/min で、バブリングを行い、ナノ粒子の生成が確認できた。

本小型動物用ナノ粒子供給装置で、種々の懸濁液から固体ナノ粒子を安定して発生させることができることを確認したが、操作性や粒子の発生個数濃度が不安定であり、信頼性が高いナノ粒子の長時間発生には更なる改良が必要であると考えられた。現時点では、本装置を用いた小動物暴露実験で得られるデータの信頼性が乏しいことが推測されたため、気管内投与と尾静脈投与による in vivo 実験法を用いてナノ粒子の体内動態を検討することにした。

(2) Au ナノ粒子の尾静脈内投与による体内動態の検討: 5nm の Au 粒子の表面形状が異なる粒子を作成して、軟 X 線 CT スキャン装置を用いて検討した。粒子は、マウス尾部より自動注入装置で静注し、麻酔下で画像解析を行なった。

①PEG5000 (水溶系合成) 修飾した Au 粒子: 83.12 mg/ml で試料を静注した場合は、注入 1 時後から右心室, 左心室に粒子が確認され 24 時間まで経時的に増加し, 72 時間後には血中から消失した。心臓での蓄積は観察されなかった。肝臓では、静注 1 時間で粒子が確認され, 24 時間後まで経時的に増加し, 72 時間後には血中から消失したが、肝組織では経時的な粒子沈着が観察された。脾臓では、静注後 1 から 72 時間後まで継続して粒子の組織沈着が見られた。腎臓では顕著な変化は観察されなかった。まとめのグラフを下記に示した。Au 粒子の血液中濃度は 24 時間で最大となり、以後速やかに衰退し、肝・脾臓では蓄積が観察された。水溶系合成物は、高濃度の試料作製が難しいために、以後は有機溶媒系で試料合成を行なった。



②PEG5000 (有機溶媒系合成) で修飾した Au 粒子: 28.45 mg/ml で静注した場合、投与 1 ヶ月後でも肝・脾臓には顕著な蓄積を認め、脾臓では肝臓より蓄積性が高い傾向を認めた。

③PEG2000 (有機溶媒系合成) で修飾した Au 粒子: 90.20 mg/ml で静注した場合、肝及び脾臓に蓄積

した Au 粒子の速やかな減少は認めず、腎臓には一時的に集積した。

④AET マイナス電荷付加の Au 粒子: 34.68 mg/ml で静注後 3 時間でマウスが死亡した。死因は不明で、体内拡散は試料の中で一番良好であった。

⑤MSA プラス電荷付加 Au 粒子: 42.33 mg/ml で静注。注入した尾部に蓄積して拡散せず、投与直後に死亡。濃度を 4.65 mg/ml に下げると死亡はしないが、拡散しないため体内動態の検討はできなかった。

⑥Rod 型 PEG5000 の Au 粒子: 72.64 mg/ml で静注した場合、3 日後に死亡したが、血中からの Au 粒子の消失は認めなかった。

以上の成績から、表面を PEG で修飾した Au ナノ粒子は肝臓に蓄積し、体外への排泄も認められたが脾臓での蓄積性が高いことが示された。体外排泄に関しては、さらに尿管、膀胱の CT 画像での解析が必要がある。金属ナノ粒子表面の形状や極性などにより臓器蓄積性や体外排泄速度が影響されることから、ナノマテリアルの体内動態の評価では、軟 X 線 CT スキャン装置の画像解析が有用であることが示された。

(3) Qdot ナノ粒子の気管内及び静脈投与による体内動態の検討: 粒径 17.4 ± 1.2 nm の CdSe/ZnS Qdot 粒子を気管内又は尾静脈に投与し、蛍光イメージングアナライザーシステムを用いて体内動態を検討した。皮下透過型のマイクロ&ズームレンズ型と in vivo レーザ走査型顕微鏡+スティック対物レンズ型で観察したが、両者共に血液中及び臓器での蛍光粒子の検出が不可能であった。本システムで検出するためには、多量の蛍光粒子が必要で、その際には Qdot 核内金属の毒性影響も無視できないものと考えられた。

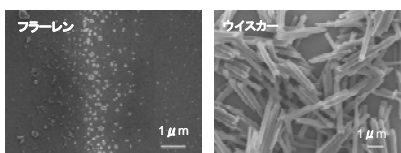
(4) CdSe/ZnS Qdot ナノ粒子の点鼻実験: 上記 Qdot を用いて、マウスに 2 週間点鼻を行い嗅球への移行を蛍光顕微鏡で観察した。その結果、嗅球の神経線維層で蛍光粒子像を認めたが、投与量に比較して検出量はかなり低く、嗅球に移行下粒子は組織で速やかにクリアランスされている可能性が高いと考えられた。

(5) ナノ粒子点鼻マウスの嗅球組織での炎症性サイトカイン遺伝子発現の検討: 以前の研究で、粒径 14nm Printex の点鼻 10 日後以降に、嗅球神経線維層より内部のベジクル様構造物内で粒子を認めたことより、マウスに Printex を 1mg/1 日/匹で点鼻を 3 回を行い、10 日後に嗅球の炎症性サイトカイン mRNA 発現量を測定した。その結果、対照群と比較して、TNF α など炎症性サイトカインで高い発現量を示したものはなかった。Oberdorster らの酸化 Mn ナノ粒子を用いた実験では、嗅球での TNF α と MIP2 mRNA の増加を報告しているが、本実

験では確認できなかった。

(6) C₆₀ (MTR 社、99.95%)、FNW (物質・材料研究機構 宮澤博士より供与)、結晶シリカ、UICC クロシドライトのマウス気管内投与による急性・慢性影響: 結晶シリカ と UICC クロシドライトを対照物質として、C₆₀ と FNW について検討した。気管内への単回投与濃度は、1~1000 μ g/匹で、急性影響は投与 1 週間後に、慢性影響は投与 6 ヶ月後に観察した。

急性影響: 気管支肺胞洗浄液 (BAL) の肺胞マクロファージは、試験試料を活発に貪食していた。対照群と比較して FNW 群で BAL 中のリンパ球と好中球数の軽度な増加が観察されたが、蛋白量には有意差は認めなかった。シリカ群では、BAL 中の蛋白量が対照群と同等であったが、好中球数が約 3 倍に増加した。末梢血の血算及び細胞分画像には、全ての群で影響は認めなかった。慢性影響: 対照群と比較して結晶シリカ群で



BAL 中の好中球数と蛋白量の増加を認めたが、その他の群では対照群と類似した値を示した。末梢血の血算及び細胞分画像には、対照群と比較して全ての群で有意な差は認めなかった。

急性・慢性影響共に、同一素材で形状の異なる C₆₀ と FNW に大きな相違は認めなかった。但し、両者で肺胞マクロファージの活性化を反映する肺胞腔への好中球の遊走を認めたことは、急性炎症マーカーとして BAL 中の細胞分各像や細胞数が指標として有用であることが示唆された。慢性影響として結晶シリカやアスベストなどで観察される肺線維化は、投与 2-3 ヶ月後に病理所見を認める。現在、肺病理所見をまとめているところであるが、投与 6 ヶ月後の BAL 所見では、好中球やリンパ球が C₆₀、FNW 共に増減していないことから、両者共に肺の線維化を誘導している可能性は低い。今後病理所見はもとより、遺伝子レベルでも詳細に検討する予定である。

以上の結果から、ナノ粒子の健康影響を評価するためには、現実にはヒトが暴露されると類似した手法を用いるのが妥当である。現在、ナノ粒子の in vivo 安全性試験法としては、①鼻部吸入試験、②気管内投与試験、③腹腔又は静注試験が挙げられる。一般的にミストや粒子の暴露の際に問題となるのは、暴露粒子の分散と粒径である。特にナノ粒子の物理的特性として挙げられる凝集化は大きな課題である。我々の開発した吸入暴露装置は、ナノ粒子を発生させることはできたが、一定条件下でのナノ粒子の長時間継続発生は困難であった。更なる改良が必

要であることが課題として挙げられる。次によく使用される手法が気管内投与である。この手法は、頸頭部を剥離後、注射針で気管内に拡散させたナノ粒子を直接投与し、左右に体を振動させることで肺の両側に粒子を拡散させることから、身体的負担が軽いという利点がある。多量投与時に、肺組織末梢で凝集した粒子を観察することがあるが、投与量を正確に把握できる。次に、静脈投与であるが、現在のところ吸入後のナノ粒子の循環血液中への移行速度や移行量についての正確なデータはない。循環血液に移行することを想定しての実験法で、血中ナノ粒子の体内動態の研究では有用である。

(2) in vitro 実験

①マウス嗅球培養 neuron の自己回帰性シナプス応答

1) 嗅球 neuron の特性 : 0 電流レベルはコントロールで -60 ± 1.6 mV (n=25) であった。膜電位を -50 mV に固定すると一過性の内向き電流に引き続き、緩徐外向き電流が記録され、テトロドトキシン (TTX; 0.3 μ M) で消失した。短時間の脱分極矩形波電位 ($+10$ mV, 2 ms) を与えると、一過性の内向き電流の誘起に引き続き、内向きシナプス後電流が記録され、内向きシナプス後電流は AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗薬の添加で可逆的に消失した。嗅球 neuron 培養後 8 日を過ぎると、自己回帰性シナプスが形成され、活動電位類似の脱分極矩形波電位を与えると軸索を伝導し、自己回帰性シナプス終末から興奮性伝達物質 (グルタミン酸) の放出を誘起することを示唆していた。 0.3 μ M TTX 存在下に膜電位を -60 mV に保持し、膜電流を記録すると、前述の活動電位誘起内向きシナプス電流の形状に類似したより振幅の低い内向き電流 (mini PSCs) が記録され、CNQX の添加で可逆的に消失したことから、自己回帰性シナプスにおける微小興奮性シナプス後電流と考えられた。

2) 嗅球培養 neuron に対するナノ粒子の効果 : TiO₂ (~ 20 nm) ナノ粒子を $1-10$ μ g/ml で添加すると、24 時間で astrocyte に取り込まれ、粒子の集簇がみられた。neuron 細胞体内には粒子の集簇はみられなかった。嗅球培養 neuron を用いて whole-cell パッチクランプ記録を行うと、ナノ粒子 1 μ g/ml 群では 0 電流レベルは -60 ± 1.5 mV とコントロールと差は無いが、ナノ粒子 10 μ g/ml 群では -45 ± 2.2 mV でコントロールと比較して有意に浅い静止膜電位を示した。膜電位を -50 mV に固定したときに観察される TTX 感受性一過性内向き電流は、ナノ粒子 1 μ g/ml 群で観察された

が、 10 μ g/ml 群では見られなかった。短時間の脱分極矩形波電位固定で誘起される CNQX 感受性内向きシナプス後電流は、粒子 1 μ g/ml 群では観察されたが、 10 μ g/ml 群では見られなかった。これらの結果は、 10 μ g/ml の酸化チタン粒子が neuron の機能障害を引き起こす事を示唆していた。

3) ナノ粒子の mini EPSC に対する作用

TTX 存在下に mini EPSCs を記録し、ナノ粒子の mini EPSCs に対する効果を検討した。TiO₂ 1 μ g/ml 群では、投与 24 時間から 3 日で mini EPSCs の振幅が増大傾向を示したが、有意差は認めなかった。 0.5 μ g/ml では、TiO₂ および Printex 両群で、12 時間培養後においても mini EPSC の振幅と発生頻度に有意差を認めなかった。Printex は 3 時間培養後の mini EPSC の変化についても検討したが、振幅および発生頻度いずれにも有意差は見られなかった。今回使用したマウス嗅球培養 neuron の自己回帰性シナプス (オータプス) では、活動電位誘起内向きシナプス後電流が TTX 存在下でシナプス後電流と類似した mini PSCs を記録した。いずれも 5 μ M CNQX で可逆性に拮抗されることから、これらのシナプス電流は AMPA 型グルタミン酸受容体を介して発生するグルタミン酸作働性 neuron であることが考えられた。TiO₂ 粒子は支持細胞に取り込まれ、取り込みの無い neuron ではその静止電位 (0 電流レベル) が浅いことから、支持細胞に取り込まれた粒子が間接的に neuron に対し障害性を示している可能性がある。つまり、支持細胞から分泌される神経栄養因子の低下が、neuron 障害の一因なりえるかもしれない。また、TiO₂ 投与では、mini EPSCs の振幅が有意差はないものの増加傾向を示した。この振幅の増加は、シナプス後性の受容体感受性の増加や受容体チャネルの開孔確率の増加が一因と考えられた。従って、自己回帰性シナプスを形成している嗅球グルタミン酸作働性 neuron では、グルタミン酸分泌の増加が招来され、分泌されたグルタミン酸が二次的に細胞障害を引き起こす可能性が考えられた。

②ナノ粒子の astrocyte と microglia への影響

①の方法でマウスの astrocyte と microglia 細胞を培養して、前述した C₆₀、FNW、Printex、粒径 20 nm と 200 nm の TiO₂、結晶シリカ、UICC クロシドライトの細胞障害性を検討した。その結果、astrocyte に比べ、マクロファージ系免疫担当細胞である microglia の粒子貪食は活発で、試料添加後に速やかに細胞内取り込みが観察された。UICC クロシドライトを除いては全ての試験試料粒子の粒径は microglia よりも小さい。microglia は多量の粒子を貪食しているが、添加 2 週間でも著しい死細胞は観察されなかった。astrocyte により貪食された粒子量は microglia に比較して少

ないが、針状結晶のクロシドライトでは細胞に突き刺さるような形で細胞に取り込まれていた。astrocyteでは、全ての試験試料で、細胞障害性を示すLDH漏出率の有意な増加は示さなかった。microgliaへの影響については、現在検討中である。

③ナノ粒子の線維芽細胞、上皮細胞、マクロファージ様培養細胞への影響：RAW264, J774.1, THP-1, L929, A549細胞を用いて、C₆₀、FNW、UICCクロシドライト（濃度0.1-10μg/ml）の細胞障害性と細胞増殖能について検討した。UICCクロシドライトは、THP-1を除いた全ての細胞種で細胞障害性を、また全細胞種で細胞増殖能亢進を示した。C₆₀10μg/mlでA549細胞の細胞障害性を認めた他は、C₆₀、FNW共に、細胞障害性や細胞増殖亢進は認めなかった。この結果は、カーボン粒子では粒状、ロッド状でも細胞に取り込まれる大きさや形状であれば、細胞に対しての影響が低い可能性が示された。

5. 主な発表論文等

(1) [雑誌論文] (計20件)

①仲村卓人, 新井雅隆(他2)：層流拡散火炎内におけるPAHおよびPMの生成挙動, 日本機械学会, 75:1363-70, 2009(有)

②山本知恵美, 新井雅隆(他2)：プール燃焼方式のPM発生装置により生成される粒子状物質の特性, 日本機械学会, 75:1182-89, 2009(有)

③小林佳弘, 新井雅隆：プロパンの層流拡散火炎内におけるPAH生成挙動, 日本機械学会, 75:184-191, 2009(有)

④ Hagiwara H, Ishihara Y(他3)：Effects of alkylphenols on bone metabolism in vivo and in vitro. Toxicol Lett 181: 13-18, 2008(有)

⑤ 石原陽子, 柴田彰, 長谷川豪. 微小粒子状物質と心肺疾患：呼吸と循環 56:817-826, 2008(査読無)

⑥新井雅隆：有害大気汚染物質の計測技術自動車研究, 30:1-4, 2008(査読無)

(2) [学会発表] (計10件)

①Koyama S, Hasegawa G, Ishihara Y: Safety evaluation of fullerene nanowhisker as a new nanoprodukt-in vitro experiment. Society for Toxicology Annual Meeting & ToxExpo, Salt Lake City, USA, 2010, March

② Y. Wu, M. Arai(他2)：Effect of Sulfur Content in Liquid Fuel on Particles in a Flue. Gas Exhausted from Spray Combustion Furnace, The 13th Annual Conference on Liquid Atomization and Spray Systems-Asia, October 15-17, 2009, Wuxi, P. R. China

③ Y Kobayashi, K Amagai, T Furuhashi, M Arai:

Behavior of PAHs and PM in a Diffusion Flame of Diesel Fuel, The Seventh International Conference on Modeling and Diagnostics for Advanced Engine Systems (COMODIA-2008), June 28-31, 2008, Sapporo Japan

(39 [図書] (計8件)

①石原陽子, 長谷川豪, 小山哲史: 第2章 ナノ材料の生体への影響 5. ナノ粒子の体内への取り込み経路、標的となる臓器とその影響」ナノ材料のリスク評価と安全性対策、フロンティア出版(2010)印刷中

②新井雅隆：粒子状物質計測に関する全体動向、日本機械学会 No. 09-9 (2009-3 東京), 最新の粒子状物質計測手法, 講習会教材, pp1-10, 2009.

③石原陽子：ナノ粒子・微小粒子の体内への侵入と体内移行メカニズム。技術情報協会(東京), p. 43-58, 2007

④石原陽子：酸化チタン. ナノ粒子の有害性評価とリスク対策。技術情報協会(東京), p. 416-430, 2007

(4) [産業財産権] (計0件)

(5) [その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石原陽子 (ISHIHARA YOKO)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：50203021

(2) 研究分担者

萩原啓実 (HAGIWARA HIROMI)

横浜桐蔭大学・医用工学部・教授

研究者番号：90189465

新井雅隆 (ARAI MASATAKA)

群馬大学・工学部・教授

研究者番号：80112176

田中永一郎 (TANAKA EIICHIRO)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：80188284

長谷川豪 (HASEGAWA GO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：80383751

小山哲史 (KOYAMA SATOSHI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：10549637

西芳寛 (NISHI YOSHIHIRO)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：20352122

村井恵良 (MURAI YOSHINAKA)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：40322820