

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2010
課題番号：19590393
研究課題名（和文）
ナノサイズ微粒子暴露による発癌リスク評価
研究課題名（英文）
Carcinogenic risk assessment by exposure of nano-sized particles
研究代表者
今井田 克己（IMAIDA KATSUMI）
香川大学・医学部・教授
研究者番号：90160043

研究代表者の専門分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：ナノサイズ粒子、ラット肝中期発癌試験、気管内投与、強制胃内投与、経静脈投与、GST-P positive foci、酸化銅、二酸化チタン

1. 研究計画の概要

近年ナノ粒子を用いた物質に暴露する機会が増えているが、その発癌性については一定の見解が得られていない。本研究では酸化銅(CuO)およびtitanium oxide(TiO)のナノ粒子とマイクロ粒子を異なる経路で投与し、ラット肝中期発癌試験法を用いて肝発癌に対する影響を検討した。被験物質は CuOマイクロ粒子(粒径:5 μ m>)、CuO ナノ粒子(33nm)、TiOマイクロ粒子(5 μ m>)、TiO ナノ粒子(80nm)、quartz(4 μ m>)である。6週齢の F344雄性ラットを6群に分け、全群実験開始時にDENを腹腔内投与し、3週目に2/3肝部分切除を施行した。[実験1]では2週目に1-5群に0.5mg/0.2ml vehicle/rat で被験物質を気管内投与した。[実験2]では2週目から週1回の計6回、10mg/1ml vehicle/ratで強制胃内投与した。[実験3]では2、5週目に2mg/0.2ml vehicle/ratで尾静脈から投与した。8週目に屠殺剖検し肝の前癌病変であるGlutathione S-transferase placental form (GST-P)陽性細胞巢の肝の単位面積あたりの数と面積を解析した。結果、[実験1(気管内投与)]：CuO ナノ粒子投与群では control 群と比べ GST-P陽性細胞巢の数が有意に増加した。[実験2(強制胃内投与)]：TiO ナノ粒子投与群では control 群との比較では有意差がなかったが、TiOマイクロ粒子と比べGST-P陽性細胞巢の数が有意に増加した。[実験3(尾静脈投与)]：CuO、TiO のいずれにおいても、GST-P 陽性細胞巢の数および面積について有意な差は認められなかった。

以上より、気管内投与でナノ粒子は肝発癌を促進する可能性が示唆され、ナノサイズの粒径は発癌の重要なリスク要因である可能性が示唆された。

2. 研究の進捗状況

現在、動物実験は全て終了している。今年度は、得られた結果を詳細に解析することにより、異なる投与経路によるナノ粒子の発がんリスク評価を行うとともに論文投稿への準備を行っている。

3. 現在までの達成度

動物実験は当初の予定どおり順調に推移している。現在、データの解析と最終的なリスク評価、さらに論文投稿を行う予定である。

4. 今後の研究の推進方策

今後はナノサイズ粒子がどのような機序で肝発癌をもたらすのか、遺伝子解析などを行って検討する。さらに各種組成の異なるナノ粒子による発がんリスクの検討が必要である。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計5件)

1) [Yokohira M](#), [Hashimoto N](#), [Imaida K](#), et al. Lack of modifying effects of intratracheal instillation of quartz or dextran sulfate sodium (DSS) in drinking water on lung tumor development initiated with 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butane (NNK) in female A/J mice. *J. Toxicol. Pathol.*, 22: 179-185, 2009.

2) [Yokohira M](#), [Hashimoto N](#), [Imaida K](#), et al. A lung carcinogenic bioassay of CuO and TiO₂ nanoparticles with intratracheal instillation using F344 male rats. *J. Toxicol. Pathol.*, 22: 71-78, 2009.

3) [Yokohira M](#), [Kuno T](#), [Imaida K](#), et al. An intratracheal instillation bioassay system for detection of lung toxicity due to fine particles in F344 rats. *J. Toxicol. Pathol.*, 22: 1-10, 2009.

4) Yokohira M, Hashimoto N, Imaida K, et al. Potassium octatitanate fibers (TISMO) induce pleural mesothelial cell reactions with iron accumulation in female A/J mice. *Oncol. Lett.* 2010 in press.

5) Yokohira M, Hashimoto N, Imaida K, et al. Lack of promoting effects from physical pulmonary collapse in a female A/J mouse lung tumor initiated with 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) with remarkable mesothelial cell reactions in the thoracic cavity by the polymer. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2010 in press.

〔学会発表〕（計 3 件）

1) Hashimoto N, Yokohira M, Imaida K, et al. Intratracheal instillation of CuO nanoparticles promotes liver carcinogenesis in F344 rats. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2008.10

2) 橋本希、横平正直、今井田克己、他：気管内投与によるCuOナノサイズ粒子の急性変化の検討ーマイクロサイズ粒子との比較によるー：第25回日本毒性病理学会：2009.1

3) Hashimoto N, Yokohira M, Imaida K, et al. Comparison of nano- and micro-sized particles by three different route administrations using a medium-term liver carcinogenesis bioassay in F344 rats. American Association for Cancer Resaech 100th Annual Meeting 2009. 2009.4

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕