

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20406015

研究課題名（和文） 工業的ナノ素材の心肺機能への影響に関する調査研究

研究課題名（英文） Physiological status depending on particle size in workers at the nano-handling factor

研究代表者

市原 佐保子（Sahoko Ichihara）

三重大学・大学院地域イノベーション学研究所・准教授

研究者番号：20378326

研究成果の概要（和文）： 中国の上海市にあるナノ酸化チタン取扱い工場に働く労働者を対象に、健康診断を実施し、労働現場の調査では、粒子数の計測をした。作業現場で労働者に装着したholter心電図の結果を解析し、粒子数や重量濃度と心拍数との関連を検討した結果、労働者によっては、ナノ粒子数と心拍数に有意な関連が認められた。また、粒子数計測の結果より、肉眼的埃っぽさは凝集体によるものと考えら、ナノ素材のヒトへの健康影響を考える上では、凝集体の影響も検討する必要があることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）： The present study investigated possible respiratory and cardiovascular effects of titanium dioxide on the workers in Shanghai. The present study generated hypotheses that aggregation of particles might reduce nano-scaled particles by an absorption mechanism and that exposure to particle might increase the heart rate in workers handling titanium dioxide.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2009年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2010年度	3,100,000	930,000	4,030,000
年度			
年度			
総計	13,100,000	3,930,000	17,030,000

研究分野：ナノ毒性学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：ナノ粒子・循環器疾患・心拍数・リスク評価

## 1. 研究開始当初の背景

ナノサイズ（100ナノメートル以下）に物質のサイズを制御することが可能となり、多種のナノ素材が開発されている。中でも酸化チタンは既に大量生産段階にある。我々の予備調査により中国浙江省杭州市に100を超えるナノ素材製造工場があることがわかった。ここではナノサイズの酸化チタン、酸化鉄、酸化ケイ素、炭酸カルシウム等の生産が行わ

れている。これまでの報告では、20nmの酸化チタン吸入曝露の呼吸器系への影響は小さいとされる。しかし、吸入曝露実験で、2-5nmの酸化チタンは呼吸器に中程度の炎症性応答を引き起こすことが示された。最近の動物実験では、酸化チタン曝露が血管拡張を阻害することを示しており、ヒト循環器系への影響評価が必要であるが、ここに焦点をあてた疫学研究はまだ存在しない。

## 2. 研究の目的

ナノ素材の安全性に社会的関心が集まっているが、関連研究の多くは *In vitro* 研究または気管内投与動物実験である。最近、吸入曝露による動物実験の成果が一部で出始めているが限定的である。こうした中、ヒトに対する健康影響を調べた研究はほとんど無いのが現状である。本研究では中国におけるナノ素材製造・取扱い職場に働く労働者の心肺機能を中心とした健康への影響とナノ素材曝露との関連を調べ、ナノ素材リスク評価のための科学的基礎資料を作成する。

## 3. 研究の方法

中国の上海市・杭州市にあるナノ酸化チタン製造・取扱工場に働く労働者を対象に、問診・理学的検査や通常の検診項目である心電図や胸部 X 線撮影に加え、循環器系の影響を検討するために、血圧脈波検査と心臓超音波検査を実施する。また、職場において携帯型心電図を装着し、労働中の心拍変化を評価する。対照群として複数の食品工場の労働者から性、年齢、学歴をマッチングさせ、ナノ粒子曝露群と同数の対照労働者を抽出する。労働現場のナノ曝露環境測定としては、各職場において、CPC (Condensation Particle Counter) と OPC (Particle Counter) による粒子数を計測し、CPC と OPC の測定値の差を用いてナノ粒子数を理論的近似値として推定する。さらに、ナノ粒子表面積モニターで、ナノ粒子の表面積を計測する。労働環境中のナノ粒子数と表面積の値と循環器系の健康指標との関連を統計学的に検討する。

## 4. 研究成果

中国の上海市にあるナノ酸化チタン取扱工場に働く労働者男性12人を対象に、問診、理学的検査、胸部X線撮影、スパイロメーター、心電図、心エコーによる評価を行った。労働現場の調査では、職場において事務室を含む5-10箇所のポイントを決め、CPC、OPCを用いて、ミクロン領域のサイズ別分布および、100ナノメートル以下粒子数の計測をした。またLow Pressure Impact Separatorを3人の労働者に装着し、粒子サイズ別の重量濃度を測定した。健康調査の結果、1人の労働者の胸部X線写真に粒状影が見つかり、もう1人は心エコーにより、大動脈弁狭窄が見つかったが、酸化チタン曝露との関連ははっきりしなかった。また、肺が線維化をおこしている労働者や、スパイロメーターで、呼吸器の機

能的異常がある労働者はいなかった。CPCで測定した粒子の数は、計測場所の見た目の埃っぽさとは関係がないことがわかり、肉眼的埃っぽさは凝集体によるものと考えられた。本調査により、ナノマテリアルは、高濃度では凝集しやすいため、ヒトへの健康影響を考える上では、凝集体の影響も検討する必要があることが明らかになった。

曝露調査において採取したナノ粒子サンプルを、電子顕微鏡にて観察し、一次粒径と二次粒径を分析した。また、無機元素分析に関しては、日本環境衛生センターに委託し、14サンプルにつき、ICP-MS分析をし、サンプル中の含有金属の分析を実施した。さらに、中国上海近郊にある酸化チタン工場での曝露調査において、CPCおよびOPCにて計測した粒子数と重量濃度を算出し、作業前と作業後における時間経過による粒径の変化を解析した。労働者が装着していたマスクのフィルターに関しては、産業安全技術協会に依頼し、フィルターの性能の測定を実施した。酸化チタン工場労働者の健康診断データをまとめ、さらに、作業現場で労働者に装着したholter心電図の結果を解析し、粒子数や重量濃度と心拍数との関連を検討し、労働者によっては、ナノ粒子数と心拍数に有意な関連が認められた。以上の検討結果として、曝露調査における粒子数や重量濃度の結果および、粒子数や重量濃度と心拍数との相関関係をまとめ、国内学会や国際学会で発表した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

1. Tanimura D, Shibata R, Izawa H, Hirashiki A, Asano H, Murase Y, Miyata S, Nakatochi M, Ouchi N, Ichihara S, Yasui K, Yoshida T, Naruse K, Matsubara T, Yokota M. Relation of a common variant of the adiponectin gene to serum adiponectin concentration and metabolic traits in an aged Japanese population. *Eur J Hum Genet* 2011 Mar;19(3):262-9. 査読有

2. Li W, Shibata E, Zhou Z, Ichihara S, Wang H, Wang Q, Li J, Zhang L, Wakai K, Takeuchi Y, Ding X, Ichihara G. Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. *J Occup Environ Med* 2010 Aug; 52(8):769-77. 査読有

3. Ichihara S, Yamada Y, Liu F, Murohara T, Itoh K, Yamamoto M, Ichihara G. Ablation of the transcription factor Nrf2 promotes ischemia-induced neovascularization by enhancing the inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 Aug; 30(8):1553-61. 査読有

4. Liu F, Ichihara S, Valentine WM, Itoh K, Yamamoto M, Mohideen SS, Sai U, Kitoh J, Ichihara G. Increased susceptibility of Nrf2-null mice to 1-bromopropane induced hepatotoxicity *Toxicol Sci* 2010 Jun;115(2): 596-606. 査読有

5. Kato Y, Iwase M, Ichihara S, Kanazawa H, Hashimoto K, Noda A, Nagata K, Koike Y, Yokota M. Beneficial effects of growth hormone-related peptide on myocardial oxidative stress and left ventricular dysfunction in dilated cardiomyopathic hamsters. *Circ J* 2010 Jan;74(1):163-70. 査読有

6. Liu F, Ichihara S, Mohideen SS, Sai U, Kitoh J, Ichihara G. Comparative study on susceptibility to 1-bromopropane in three mice strains. *Toxicol Sci* 2009 Nov;112(1): 100-10. 査読有

7. Mohideen SS, Ichihara S, Banu S, Liu F, Kitoh J, Ichihara G. Changes in neuro transmitter receptor expression levels in rat brain after 4-week exposure to 1-bromopropane. *Neurotoxicology* 2009 Nov; 30(6):1078-83. 査読有

8. Ichihara S, Yamada Y, Gonzalez FJ, Nakajima T, Murohara T, Ichihara G. Inhibition of ischemia-induced angiogenesis by benzo[a]pyrene in a manner dependent on the aryl hydrocarbon receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 Mar 27;381(1):44-9. 査読有

9. Ichihara S, Yamada Y, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Matsuo H, Kojima T, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Yasunaga A, Park H, Tanaka M, Nozawa Y. Association of polymorphism of *ABCB1* with obesity in Japanese individuals. *Genomics* 2008 Jun;91(6): 512-516. 査読有

[学会発表] (計 15 件)

1. Sahoko Ichihara, Weihua Li, Takahiro Kobayashi, Seiichi Omura, Yusuke Hiraku, Xuncheng Ding, Gaku Ichihara. The occupational health survey on workers and nanoparticle numbers in the factory handling nano-titanium dioxide. The 50th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Washington DC, USA, March 7, 2011. 一般演題

2. Jie Chang, Shinji Oikawa, Chisa Ando, Kentaro, Kuzuya, Gaku Ichihara, Sahoko Ichihara. Genomics and proteomics analysis identified the proteins associated with adipocyte lipolysis as a key regulator for the pathogenesis or progression of metabolic syndrome. The 50th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Washington DC, USA, March 7, 2011. 一般演題

3. Yuka Suzuki, Sahoko Ichihara, Ai Kato, Takahiro Yamaguchi, Yoshiji Yamada, Gaku Ichihara. Hyperphosphatemia and hypozincemia affect peripheral nervous system in SHR/NDmcr-cp, a model of metabolic syndrome. The 50th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Washington DC, USA, March 6, 2011. 一般演題

4. Gaku Ichihara, Fang Liu, Junzoh Kitoh, Sahoko Ichihara, Yasuhiro Takeuchi. Involvement of oxidative stress in toxicity of 1-bromopropane, an alternative to ozone-depleting solvents. The 6th International Forum on "Oxidative Stress and Aging", Nagoya, Japan, September 6, 2010.

5. Gaku Ichihara, Weihua Li, Eiji Shibata, Zhijun Zhou, Sahoko Ichihara, Hailan Wang, Qiangyi Wang, Jefe Li, Lingyi Zhang, Yoshihiro Takeuchi, Xuncheng Ding. Dose-dependent neurologic abnormalities in workers exposed to 1-bromopropane. The XII International Congress of Toxicology, Barcelona, Spain, July 11, 2010. 一般演題

6. Fen Liu, Sahoko Ichihara, S Sheik Mohideen, Ken Itoh, Masayuki Yamamoto, William M Valentine, Gaku Ichihara. Nrf2 null mice are more susceptible to 1-bromopropane-induced hepatotoxicity. The 49th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Salt lake city, USA, March 8, 2010. 一般演題

7. Yuka Suzuki, Sahoko Ichihara, Ai Kato,

Tonomori Yamaguchi, Yoshiji Yamada, Gaku Ichihara. N-acetyl-L-cysteine prevents the toxic effects of hyperphosphatemia and hypozincemia on the testicular function in WKY, but not in SHR/NDmcrp, a model of metabolic syndrome. The 49th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Salt lake city, USA, March 8, 2010. 一般演題

8. Gaku Ichihara, Weihua Li, Yuji Fujitani, Sahoko Ichihara, Xuncheng Ding, Ying Liu, Qiangyi Wang, Uka Sai, Natsumi Hata, Takahiro Kobayashi. Exposure assessment and evaluation of health status in workers handling titanium dioxide. The 4th International Conference on Nanotechnology Helsinki, Finland, August 27, 2009. 一般演題

9. Sahoko Ichihara, Takahiro Kobayashi, Weihua Li, Xuncheng Ding, Yuji Fujitani, Gaku Ichihara. Occupational health survey on workers handling titanium dioxide. The 29th International Congress of Occupational Health, Cape town, South Africa, March 23, 2009. 一般演題

10. Gaku Ichihara, Weihua Li, Takahiro Kobayashi, Xuncheng Ding, Yuji Fujitani, Ying Liu, Uka Sai, Natsumi Hata, Qiangyi Wang, Sahoko Ichihara. Dose-dependent neurological and hematological effects of 1-bromopropane exposure on workers. The 29th International Congress of Occupational Health, Cape town, South Africa, March 23, 2009. 一般演題

11. Gaku Ichihara, Weihua Li, Takahiro Kobayashi, Xuncheng Ding, Yuji Fujitani, Ying Liu, Uka Sai, Natsumi Hata, Qiangyi Wang, Sahoko Ichihara. Exposure assessment and health examination on workers handling titanium dioxide. The 48th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Baltimore, USA, March 17, 2009. 一般演題

12. Sahoko Ichihara, Yoshiji Yamada, Gaku Ichihara, Tamie Nakajima, Frank J Gonzalez, Toyooki Murohara. Inhibition of ischemia-induced angiogenesis by benzo[a]pyrene in a manner dependent on the aryl hydrocarbon receptor. The 48th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Baltimore, USA, March 17, 2009. 一般演題

13. Sahoko Ichihara, Gaku Ichihara, Fang Liu, Toyooki Murohara, Yoshiji Yamada.

Ablation of Nrf2 resulted in enhancement of ischemia-induced angiogenesis. The 81st Scientific Sessions of American Heart Association, New Orleans, USA, November 9, 2008. 一般演題

14. Gaku Ichihara, Weihua Li, Takahiro Kobayashi, Xuncheng Ding, Yuji Fujitani, Ying Liu, Qiangyi Wang, Uka Cui, Natsumi Hata, Sahoko Ichihara. Occupational Health Survey on workers handling titanium dioxide. The 45th Congress of the European Societies of Toxicology, Greece, October 6, 2008. 一般演題

15. Sahoko Ichihara. Research strategy for cardiovascular effects of manufactured nanomaterials. China-Japan Collaboration Workshop, Shanghai, China, July 31, 2008. ワークショップ

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

市原 佐保子 (Sahoko Ichihara)  
三重大学・大学院地域イノベーション学  
研究科・准教授  
研究者番号：20378326

### (2) 研究分担者

平工 雄介 (Yusuke Hiraku)  
三重大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：30324510

市原 学 (Gaku Ichihara)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：90252238

小林 隆弘 (Takahiro Kobayashi)  
東京工業大学・統合研究院・特任教授  
研究者番号：50124342

尾村 誠一 (Seiichi Omura)  
東京工業大学・統合研究院・ソリューション研究員  
研究者番号：80462480

### (3) 連携研究者

久永 直見 (Naomi Hisanaga)  
愛知教育大学・保健環境センター・教授  
研究者番号：90111856

柴田 英治 (Eiji Shibata)  
愛知医科大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：90206128