

平成 22 年 5 月 19 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19390164

研究課題名（和文） インジウム新素材におけるインジウム肺発症の実験的研究

研究課題名（英文） Experimental study concerning the development of indium lung caused by indium new materials

研究代表者

田中 昭代 (TANAKA AKIYO)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号：10136484

研究成果の概要（和文）：種々のインジウム化合物の肺障害について、実験動物を用いた気管内投与による評価を行った。インジウム化合物の中で、肺障害の発現の程度は水酸化インジウムが最も重度であり、次いでインジウム・スズ酸化物（ITO）超微粉、ITO ターゲット研削粉、酸化インジウムの順であった。さらにインジウムを含む太陽電池である銅-インジウム-ガリウム-セレン（CIGS）の気管内投与によって肺障害が惹起されることが初めて認められた。

研究成果の概要（英文）：

Pulmonary toxicity of indium compounds was studied using experimental animals via intermittent intratracheal instillations. The pulmonary toxic potencies of these indium compounds to the respiratory organs were provisionally estimated to be in the following order: indium hydroxide, nano sized-indium tin oxide, indium-tin oxide target, indium oxide. Moreover, copper-indium-gallium-selenium (CIGS) thin film solar cell particles caused pulmonary damages when instilled intratracheally into rats.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
19年度	8,200,000	2,460,000	10,660,000
20年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
21年度	2,600,000	780,000	3,380,000
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：衛生学

キーワード：インジウム、インジウム-スズ酸化物、水酸化インジウム、酸化インジウム、太陽電池、肺障害、気管内投与、ラット

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

インジウムは鉛や亜鉛精錬の副産物として精製され、インジウム国内需要の約 90%がインジウム・スズ酸化物(Indium-tin oxide :ITO)のターゲット材としてノート型パソコン、液晶テレビやプラズマテレビのフラットパネルディスプレイ、携帯電話の液晶用ディスプレイの透明導電膜に用いられている。近年、ITO ターゲット材用のインジウム需要が急拡大しており、2005 年度は 10 年前の約 7 倍に急伸している。さらに、ITO に加えて、先端産業においてはインジウムを構成元素とする薄膜太陽電池が注目されている。近年の地球規模での環境保全や石油代替エネルギー開発の必要性から太陽光発電が大きく期待され、その中でも銅・インジウム・ガリウム・セレン薄膜太陽電池(CIGS)は次世代の太陽電池として、すでに量産化の段階であり、さらなるインジウムの需要増加の拡大が予測される。

今までインジウムの毒性情報が極めて少なかったことから、インジウム取り扱い作業者の健康影響については特段の注意は払われず、逆にインジウムは“安全な金属”として認識されてきた。

ITO 産業でのインジウム取扱量が拡大する中、2001 年に ITO 粒子の吸入に起因すると考えられる間質性肺炎による死亡例が世界で始めてわが国で発生し、申請者らによって報告された。

死亡例発生をふまえて、2003年～2006年までに文部科学省科学研究費助成金基盤研究(B)の研究(研究課題「強い肺炎症惹起粒子インジウム曝露作業者の早期呼吸器症状」および「強い間質性肺障害惹起粒子インジウムの曝露限界設定のための疫学」)の分担者としてITO製造工場、インジウム精錬リサイクル工場の15社19工場においてインジウム曝露による健康影響に関する疫学調査を実施してきた。調査結果から、インジウム取り扱い作業者において、

(1)血清インジウム濃度が曝露指標として有用で

ある。

(2) 肺間質性変化指標である血清中 KL-6 が鋭敏に上昇した。

(3)血清インジウム濃度の高い作業者ほど肺の間質性変化が強く認められた。

(4)作業環境の改善や配置転換を行った場合、血清中インジウム濃度や KL-6 の経年変化ではインジウムの精錬工程作業者では急激に減少するが、ITO および酸化インジウム製造工程作業者ではほとんど減少せず、横ばいである。

(5)精錬リサイクル工程では水酸化インジウムが生成され、作業現場で吸入される可能性が高い。

が明らかになった。

2. 研究の目的

インジウム化合物の毒性発現の程度は溶解性に依存している可能性が強いことが示唆された。先端産業で製造されている ITO 超微粉、ITO ターゲット研削粉と CIGS は難溶性であり、肺内に長期間貯留するため発がん性を含めた慢性影響が危惧される。一方、リサイクル工程で生成される水酸化インジウムは難溶性であるが、わずかに水に溶けるため、急性影響が懸念される。これらのインジウム化合物の化学的性質を踏まえ、本研究では、ITO 超微粉、ITO ターゲット研削粉、CIGS、ITO の原材料である酸化インジウム、水酸化インジウムの経気道性吸入による健康影響を総合的に評価するものである。

3. 研究の方法

実験-1) ITO、酸化インジウム (In_2O_3)、水酸化インジウム ($\text{In}(\text{OH})_3$) をラットの気管内に 2 週間にわたって反復投与し、投与終了後 12 週間後までの各インジウム化合物の肺への影響について評価した。被験粒子には ITO ターゲット研削粉(ITO)、 In_2O_3 、 $\text{In}(\text{OH})_3$ を用いた。1 回投与量は 10 mg In

/kg である。各インジウム化合物は、ラットの気管内に週2回、計5回、2週間にわたって反復投与した。各群最終投与日の翌日(0週)、1週、2週、3週、4週(In(OH)₃群のみ)、12週目(In(OH)₃群を除く3群)に肺障害の進展について検討した。実験-2)粒子径の異なるITO研削粉とITO超微粉をラットの気管内に2週間にわたって反復投与し、投与終了2週間までの各ITO粒子の肺への影響、生体内動態について評価した。実験群は3群設定し、ITO研削粉群、ITO超微粉群および対照群である。各ITO粒子は滅菌蒸留水に懸濁し、1回投与量はITOとして10mg/kgであり、対照群は滅菌蒸留水のみ1ml/kgを投与した。各ITO粒子は、Wistar rat(SLC, メス, 8週齢)の気管内に週2回、計5回、2週間にわたって反復投与した。各群最終投与日の翌日(0週)、1週、2週に血清中インジウム濃度および肺障害の進展について検討した。各時点のラットの血清中の金属濃度について血清を酸で灰化後、ICP-MSを用いて測定した。肺の病理評価は2週目でのみ行った。

実験-3)次世代太陽電池の新素材である銅-インジウム-ガリウム-セレン(Cu-In-Ga-Se:CIGS)のヒトへの健康影響に関する知見が見当たらず、早急に健康リスクについて評価する必要があると考える。そこで、CIGS粒子をラットの気管内に投与し、CIGSの経気道性曝露による呼吸器影響を中心とした評価を行った。1回投与量は粒子量として0.5mg/kg(Inとして0.09mg/kg)、5mg/kg(Inとして0.9mg/kg)、50mg/kg(Inとして9mg/kg)とし、実験群として各CIGS投与量群は3群、ITO投与群1回投与量12mg/kg(Inとして9mg/kg)と対照群を加えた5群、1群15匹~17匹で構成した。ラットは8週齢より投与を初め、週2回、3回にわたって気管内投与を行い、最終投与日の翌日(0週)、1週、3週目に各群5匹~6匹ずつ安楽死

させた。健康影響について評価を行った。

4. 研究成果

実験-1)各群の体重の推移に関し、In(OH)₃群では投与期間中から観察期間中体重増加が著しく抑制され、ITO群、In₂O₃群および対照群に比べて有意に減少した。In(OH)₃群では重度の衰弱のため、観察は4週間で終了した。各時点の各インジウム投与群で対照群と比べて有意に増加した。各時点のITO群およびIn₂O₃群の相対肺重量は、対照群の約2倍で推移した。一方、In(OH)₃群では、ITO群およびIn₂O₃群に比べて有意に増加し、経時的に増加していた。肺の病理学的評価では、各ITO群、In₂O₃群、In(OH)₃群で肺の炎症性変化を主体とする病変が観察され、特に、In(OH)₃群では肺病変の程度がITO群およびIn₂O₃群に比べて重度であった。以上の結果から、In(OH)₃粒子の反復経気道投与によって、ITO粒子やIn₂O₃粒子に比べて肺障害は顕著に発現した。ITOやIn₂O₃粒子だけでなく、In(OH)₃粒子の投与によっても肺障害が引き起こされることが明らかになった。

実験-2)各ITO群の体重の推移に関し、投与期間および観察期間で対照群と同様の推移を示し、有意な差は観察されなかった。各時点でのITO研削粉群およびITO超微粉群の相対肺重量は、対照群に比べて有意に上昇し、さらに、ITO超微粉群はITO研削粉群に比べて、有意に上昇していた。血清中のインジウム濃度に関し、各時点でITO超微粉群はITO研削粉群の約10倍の濃度を示した。両ITO群とも経時的に血清中インジウム濃度は上昇した。肺の病理学的評価では各ITO群で肺の炎症性変化を主体とする病変が観察され、ITO超微粉群はITO研削粉群に比べて肺病変の程度は強く発現した。

今回、同用量の2種類のITOを気管内に

反復投与を行い、その結果、粒子径が小さいITO超微粉がITO研削粉に比べて血清中インジウム濃度が高く、さらに肺病変が強く発現した。ITOの粒子径の違いにより血清中インジウム濃度や肺病変の発現に違いが観察されたことはインジウムによる生体影響には化学形態に加えて、粒子径についても留意する必要があると考えられた。

実験-3)

各CIGSおよびITO群の投与期間および観察期間中の体重変化に関し、各投与群は対照群と同様の体重推移を示した。肺重量に関し、CIGS 0.5 mg 投与群では0週、1週目では対照群と比べて有意な増加は観察されなかったが、3週目では有意に増加した。CIGS 5 mg および 50 mg 投与群およびITO投与群では各評価時点の肺重量が対照群に比べて有意に増加していた。3週目ではCIGS投与群においては量依存性に肺重量が増加し、CIGS 50 mg 群はITO群に比べ肺重量が有意に増加した。肺の病理変化に関し、肺炎、肺胞上皮細胞の増生、肺胞マクロファージによるCIGSやITO粒子の貪食、肺胞腔内に細胞壊死片の沈着が観察された。これらの肺病変は経時的に進展し、肺病変の程度は量依存性に増悪した。以上の結果より、CIGSの気管内投与により肺障害が引き起こされ、急性毒性の発現を認めた。

以上、実験1)-3)の結果より、肺障害の発現の程度は $\text{In}(\text{OH})_3$ が最も重度であり、次いでITO超微粉、ITOターゲット研削粉、 In_2O_3 の順であった。さらにインジウムを含む太陽電池であるCIGSの気管内投与によって肺障害が惹起されることが初めて明らかにされた。

さらに、ITO研削粒子に比べて、ITO超微粒子の肺障害は強く発現することから、インジウム化合物の肺障害の発現は粒子径に強く依存することが明らかになった。ITOの研削作業のみならず、ITO超微粒子製造作業に健康障害予防

の観点から格段の注意を払う必要があると考えられる。さらに、ITOの原材料である In_2O_3 はITO研削粒子と生体影響は類似しているため、ITO製造工程全般でインジウムを含む粉塵対策が重要である。ITOやCIGSを含むインジウム化合物を吸入した場合、肺に長く貯留し、体外排泄が非常に遅いことから、新たなインジウム化合物の曝露が未然に防止されたとしても、過去に吸入したインジウム化合物の影響が長期にわたって持続するもの推測される。今後、インジウム取り扱い職場や太陽電池製造職場での長期的な健康管理体制の確立が必要であると考えられる。

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3件)

1) A.Tanaka, M.Hirata, T.Homma, Y. Kiyohara, Chronic pulmonary toxicity study of indium-tin oxide and indium oxide following intratracheal instillations into the lungs of hamsters. J. Occup. Health, 52, 14-22, 2010 (査読有)

2) A.Tanaka, M. Hirata, Y. Kiyohara, K.Omae, M. Nakano, M.Shiratani, K. Koga, Review of pulmonary toxicity of indium compounds to animals and humans. Thin Solid Films. 518, 2937-2936, 2010 (査読有)

3) 大前和幸, 中野真規子, 田中昭代, 平田美由紀, 化学物質による健康障害と対策---2 インジウム、労働の科学、2008年、pp.51-55.(査読無し)

(学会発表)(計14件)

1) A.Tanaka, M. Hirata, Y. Kiyohara, M. Nakano, K.Omae, M.Shiratani, K. Koga, Health effects of indium compounds: Outcomes of animal and epidemiological studies, and prevention of indium lung. 6th International Symposium on Transparent Oxide Thin Films for

Electronics and Optics. April 16, 2009, Tokyo.

2) 田中 昭代, 平田美由紀, 清原 裕, 古閑一憲, 白谷正治, インジウム系太陽電池 CIGS のラットを用いた経気道性曝露による亜慢性影響評価、第 82 回日本産業衛生学会、2009 年 5 月 22 日、福岡市。

3) 平田 美由紀, 田中昭代, 清原 裕, 大前和幸, 中野真規子, インジウム作業者の尿中インジウム濃度と腎への影響、第 82 回日本産業衛生学会、2009 年 5 月 22 日、福岡市

4) 田中 昭代, インジウム肺:基礎・臨床・疫学研究の協同による因果関係の確立、第 82 回日本産業衛生学会、2009 年 5 月 22 日、福岡市

5) 田中 昭代, 平田美由紀, 動物実験におけるインジウム化合物の肺障害、第 3 回インジウムの健康影響に関する情報交換会、2009 年 5 月 20 日、福岡市

6) 田中 昭代, 平田美由紀, 金属の健康影響 特に、インジウム、第 36 回西日本放電懇談会、2009 年 8 月 2 日、佐世保市

7) K.Koga, S. Iwshita, H. Miyata, M. Shiratani, M. Hirata, Y. Kiyohara, A. Tanaka, Plasma treatment of CIGS to reduce toxicity, AEPSE, September 2009, Korea.

8) K.Koga, S. Iwshita, H. Miyata, M. Shiratani, M. Hirata, Y. Kiyohara, A. Tanaka, Plasma treatment of indium compounds to reduce their adverse health effects, Material Research Society, December 3, 2009, Boston.

9) 田中昭代, 平田美由紀, 清原 裕, インジウム系太陽電池 CIGS のラットを用いた経気道性曝露による生体影響 1.呼吸器影響、第 81 回日本産業衛生学会、2008 年 6 月 26 日、札幌市

10) 平田美由紀, 田中昭代, 清原 裕, インジウム系太陽電池 CIGS のラットを用いた経気道性曝露による生体影響 2.血中金属濃度、第 81 回日本産業衛生学会、2008 年 6 月 26 日、

札幌市

11) 田中昭代, 平田美由紀, 清原 裕, インジウム系化合物太陽電池 CIGS の生体影響 1.呼吸器影響、第 19 回微量元素学会、2008 年 7 月 3 日、東京都

12) 平田美由紀, 田中昭代, 清原 裕, インジウム系化合物太陽電池 CIGS の生体影響 2.血中金属濃度、第 19 回微量元素学会、2008 年 7 月 3 日、東京都

13) 田中昭代, 平田美由紀, インジウム化合物の肺毒性、第 18 回日本微量元素学会、平成 19 年 7 月 5-6 日、福井市

14) Tanaka A, Hirata M, Kiyohara Y, Shiratani M, Koga K, Adverse health effects of CIGS particles after intratracheal instillations into the lung of rats, 17th International Photovoltaic Science and Engineering Conference, December 3-7, 2008, Fukuoka, Japan

[図書](計 1 件)

1) 田中昭代, 平田美由紀, 大前和幸, シーエムシー出版, 透明導電膜の新展開 ITO とその代替材料開発の現状, 2008 年, pp.13-21.

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 昭代(TANAKA AKIYO)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号:10136484

(2)研究分担者

平田 美由紀(HIRARA MIYUKI)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号:30156674

古閑 一憲(KOGA KAZUNORI)

九州大学・システム情報研究院・助教

研究者番号:90315127