

二酸化チタンナノ粒子
TiO₂
[CAS No.13463-67-7]
許容濃度 0.3 mg/m³

1. 物理化学的性質・用途・同義語

名称：酸化チタン (IV)
 別名：二酸化チタン, チタニア
 化学式：TiO₂
 分子量：79.9

酸化チタンには、アナターゼ (Anatase; 鋭錐石), ルチル (Rutile; 金紅石), ブルカイト (Brookite; 板チタン石) の3種の結晶形態がある。このうち、工業的に利用されているのはルチルとアナターゼで、ブルカイトは工業面の利用はない。

外観としては、無色～白色の結晶性粉末であり、密度は 3.9～4.3 g/cm³, 沸点 2,500～3,000℃, 融点は 1,855℃, 難溶性の粒子である。

対象とした二酸化チタンナノ粒子は、1次粒径が 1-100 nm までの二酸化チタン粒子である。

2. 体内動態

作業環境・作業状況から考えて、労働者は主に経気道的に曝露される。よって、気管内注入試験や吸入ばく露試験による肺内保持や臓器移行に関する報告を以下に示す。

ナノ粒子の肺内保持量は、従来のミクロン粒子と著明な差がないことが報告されている。Ferinら¹⁾は、F344 ラットに、平均1次粒径が 21 nm と 250 nm の二酸化チタンを各々 23.5 ± 3.2 mg/m³, 23.0 ± 4.1 mg/m³ の濃度で、12 週間にわたり吸入曝露し、肺内沈着量を測定し、両者に著明な差異を認めなかった。排泄に関しては、難溶性の粒子であるため、血中には溶出しにくい。よって、肺胞でマクロファージに貪食後、大半は mucociliary escalator にて気道から排泄され、一部は、リンパ管からリンパ節へと移動する。排泄は、ミクロン粒子と比較してナノ粒子では遅延することが報告されている。Ferinら¹⁾は、上記の2種類のサイズの異なる二酸化チタン吸入曝露試験において、二酸化チタンのクリアランスを計測し、21 nm の粒子の肺内の半減期は 501 日と、250 nm の粒子の半減期の 174 日に比べ、ほぼ3倍に遅延した。よって、肺内滞留性は、ナノ粒子がミクロン粒子より高いことが伺える。

他臓器への移行に関しては、肝臓、腎臓、脾臓、脳などに沈着したことが報告されている。サイズの異なる2種類のナノ TiO₂ (一次粒径: 25 nm または 80 nm) またはファイン TiO₂ (一次粒径: 155 nm) を、雌雄 CD-1

(ICR) マウスに 5 g/kg を単回経口投与した²⁾。投与2週後の雌マウスにおいて、Ti は主に、肝臓、腎臓、脾臓および肺に蓄積し、3群の比較では、80 nm TiO₂ 投与群では肝臓で最も高く、25 nm TiO₂ および 155 nm TiO₂ 投与群では脾臓で最も高かった。

van Ravenzwaayら³⁾は、ナノ TiO₂ (一次粒径: 20-33 nm, 比表面積: 48.6 m²/g) または顔料グレード TiO₂ (粒子サイズ中央値: 200 nm) を各々 88 mg/m³, 274 mg/m³ の重量濃度にて雄性 Wistar ラットに 5 日間連続鼻部吸入曝露を行い、組織内の Ti を測定した。両サイズの TiO₂ とともに、肝臓、腎臓、脾臓および嗅球を含む脳において Ti が検出されなかったが、縦隔リンパ節では、Ti が検出された。Wangら⁴⁾は、ナノ TiO₂ (平均1次粒径: 71 nm, 比表面積: 23 m²/g) またはファイン TiO₂ (平均1次粒径: 155 nm, 比表面積: 10 m²/g) の 500 μg/匹を雌 CD-1 マウスに、隔日に、15 回鼻腔内注入、脳組織における ICP-MS により Ti レベルを測定した。Ti レベルは海馬で最も高く、次いで嗅球で高く、小脳および大脳皮質で検出された。

3. 人の健康影響

1) 致死量

二酸化チタンナノ粒子の致死量に関する報告はない。

2) 症例報告

皮膚刺激性に関する症例報告があり、著明な影響は認めなかった⁵⁾。3種類の二酸化チタンナノ粒子 (T805 (平均一次粒子径: 20 nm), Eusolex T-2000 (一次粒子の平均サイズ: 10-15 nm, 二次凝集体サイズ: 100 nm), Tioveil AQ-10P (サイズ: 100 nm)) を 4% 含有したエマルジョン 4 mg/cm² (TiO₂ として 160 μg/cm²) をボランティアの前腕 11.3 cm² に 6 時間塗布した^{6,7)}。TiO₂ の粒子サイズ、形状および表面修飾は皮膚吸収に影響を及ぼさなかった。微粉末化 TiO₂ は角質層の最も外側面に沈着し、角質層の深部では観察されなかった。二酸化チタンナノ粒子 (T805 (平均直径: 約 20 nm) 3% 含む水/油エマルジョン 2 mg/cm² (TiO₂ として 60 μg/cm²) を、3人の健康な女性ボランティアの上腕部 11.3 cm² に 5 時間塗布した。TiO₂ は皮膚を通過せず、角質層の最外側に蓄積した。

生殖毒性、遺伝毒性、発がん性に関する報告はない。

3) 疫学調査

二酸化チタンナノ粒子の臓器毒性、生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、刺激性、感作性などに関する報告はない。

4. 動物における毒性情報

1) 致死量

経口試験にて LD₅₀ が 5,000 mg/kg 体重以上であり、著明な急性毒性は認められていない⁵⁾。吸入曝露試験や

皮膚曝露試験での報告はない。また、皮膚や眼への刺激性は認められなかった⁵⁾。

2) 急性毒性実験

(1) 肺毒性

気管内注入試験では、粒径を比較した報告が多く、ナノ粒子のように粒径が小さくなると、炎症や線維化能が亢進した。

Oberdörster ら⁸⁾ は、一次粒径 20 nm (比表面積 50 m²/g) および 250 nm (比表面積 6.5 m²/g) のアナターゼ型 TiO₂ 粒子を雄性 F344 ラットに 500 μg/匹を気管内注入し 24 時間後に肺内炎症を検討した。20 nm 注入群では、BALF 中の総細胞数、マクロファージ数、好中球割合はいずれも対照群と比較して有意に高く、250 nm 注入群と比べてより重度の炎症反応を引き起こした。

Renwick ら⁹⁾ は、一次粒径 29 nm の TiO₂ 粒子および一次粒径 250 nm の TiO₂ 粒子を Wistar 系雄性ラットに、500 μg/匹を気管内注入し、24 時間後の炎症反応を調べた。BALF 中の好中球比率、γ-glutamyl transpeptidase (γ-GTP) 活性、タンパク濃度、LDH 濃度は、粒径 29 nm 注入群のみ、有意な増加が認められた。

Sager ら¹⁰⁾ は、雄性 F344 ラットに、一次粒径 21 nm の TiO₂ ナノ粒子 (P25) 1.04 mg/匹を気管内注入し、炎症能を検討した。BALF 中の好中球数、LDH、アルブミン濃度、およびサイトカイン (TNF-α, MIP-2, IL-2β など) 濃度の有意な増加が持続した。また、粒径 1 μm の TiO₂ 粒子 (ルチル型) を、TiO₂ ナノ粒子と同等の表面積用量を気管内注入し、肺の炎症反応を比較した結果、TiO₂ ナノ粒子 (P25) の方がより低い用量 (重量) で大きな変化が見られた。

Warheit ら^{11, 12)} は、ナノ粒子を含む粒径の異なる 4 種類の TiO₂ 粒子 (P25, 一次粒径 300 nm のルチル型 TiO₂ 粒子 (R-100), 径 20-35 nm, 長さ 92-233 nm のロッド形状をしたアナターゼ型 TiO₂ 粒子 (nano rod), 一次粒径 5.8-6.1 nm のアナターゼ型 TiO₂ 粒子 (nano dot)) をラットに 1 および 5 mg/kg 気管内注入をして、3 ヶ月間の観察期間で炎症を検討し、P25 のみで持続性炎症を示したが、他の 3 種類の粒子では、軽微または一過性の炎症であった。

Kobayashi ら¹³⁾ は、一次粒径の違いが肺に及ぼす影響を検討するために、3 種類のアナターゼ型 TiO₂ 粒子 (一次粒径 5, 23, および 154 nm) 5 mg/kg を雄性 SD ラットに気管内注入し、肺の炎症を検討した。いずれの TiO₂ 粒子でも、注入後 1 週間あるいは 1 ヶ月時点までで回復する一過性の炎症反応であり、一次粒径の違いによる反応の差異は認められなかった。

(2) 皮膚毒性

Adachi ら¹⁴⁾ は、10% ナノ TiO₂ (アナターゼ型, 比表面積: 236 m²/g, 一次粒子径: 26.4 ± 9.5 nm) を含むエマルジョン (凝集径: 391.6 ± 222 nm) をヘアレスラットに 0.4 mg/cm² (TiO₂) の用量で 4 時間塗布し、24, 72, 168 時間後に Ti 粒子と形態的観察を行った。Ti 粒子は、角質層上層や毛包漏斗部角質層には認められたが、生細胞領域には観察されなかった。皮膚の病理学的所見においては、形態的变化は認められず、さらに免疫染色によるアポトーシス細胞の増加も認められなかった。

(3) 遺伝毒性

代表的な試験である細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験を含め多くの試験が行われているが、複数の遺伝毒性を有する報告が認められた (表 1)。

細菌を用いた復帰突然変異試験 (エイムス試験) に関しては、ネズミチフス菌 (TA97 株, TA98 株, TA100 株, TA102 株, TA1535 株, TA1537 株,) 大腸菌 (WP2urvA 株) を用いて、UV/vis 照射または S9 の有無にかかわらず陰性であった^{15, 16)}。3 報告のうち 2 報告は、二酸化チタンの中で炎症誘発能が強い P25 を用いた試験であった。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、チャニーズ・ハムスター肺線維芽細胞とチャニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた 3 報告のうち、2 報告では陰性であったが、1 報告では、UV/vis 照射により陽性 (照射なしでは陰性) となった^{15, 16)}。gpt delta 遺伝子や hprt 遺伝子の遺伝子突然変異性試験では、陽性および陰性の結果が認められた。これらの染色体異常試験と同等と考えられるマウスリンフォーマ TK 試験では、陰性であった^{15, 16)}。ヒトのリンパ球を用いた試験も含む *in vitro* の小核試験や姉妹染色分体交換試験では陽性の結果が多く認められた^{15, 16, 17)}。*in vivo* の遺伝毒性試験において小核試験は、1 報告のみで、P25 総量 500 mg/kg を飲水投与した成熟雄マウス末梢赤血球にて陽性が認められた^{18, 19)}。

以上の結果から *in vivo* 試験を含め複数の試験で陽性所見を示したことから遺伝毒性を有すると考える。但し、この遺伝毒性は、核内に直接的に作用するのではなく、二酸化チタンによるフリーラジカル産生による二次的な反応と考えられる。これは、二酸化チタンは、難溶性であり、核内ではなく細胞質に局在すること、フリーラジカルは細胞質内のミトコンドリアの障害により産生されることからである。フリーラジカル産生の報告は以下に示す。

ナノサイズの二酸化チタン曝露によるマウス脳ミクログリアへの障害性について *in vitro* で検討し、二酸化チタンナノ粒子 (P25) 曝露により、早期かつ持続性の活性酸素種の増加が検出された¹⁷⁾。

表 1. 二酸化チタンナノ粒子の遺伝毒性

試験方法	使用細胞種・動物種	結果	
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	P25: TA98 株, TA100 株, TA102 株 ^{15, 16)}	-
		P25: TA98 株, TA100 株, TA1535 株, TA1537 株, 大腸菌 WP2urvA 株 ^{15, 16)}	-
		二酸化チタン (直径 < 40 nm): TA97 株 ^{15, 16)}	-
	染色体異常試験	P25: CHL/IU 細胞 ^{15, 16)}	UV/vis 照射 (-) UV/vis 照射 (+)
		P25: CHO 細胞 ^{15, 16)}	-
		8 種のナノサイズ TiO ₂ : CHO-WBL 細胞 ^{15, 16)}	-
	姉妹染色分体交換試験	TiO ₂ (Standard solution, Merck) CHO-K1 細胞 ^{15, 16)}	+
		TiO ₂ (20 nm): CHO-K1 細胞 ^{15, 16)}	+
	マウスリンフォーマ TK 試験	P25: マウス・リンパ腫細胞 (L5178Y) ^{15, 16)}	-
	遺伝子突然変異性試験 <i>gpt</i> 遺伝子座位 (欠失を含む)	1) TiO ₂ 5 nm	-
		2) TiO ₂ 40 nm	+
	遺伝子突然変異性試験 <i>hprt</i> 遺伝子座位	3) TiO ₂ - 320 mesh	-
<i>gpt</i> delta トランスジェニック・マウス由来の初代培養胚線維芽細胞 (MEF) ^{15, 16)}		-	
小核試験	TiO ₂ (6.57 nm, 比表面積: 148 m ² /g): ヒト B 細胞リンパ芽球様株化細胞 (WIL2-NS) ^{15, 16)}	+	
	P25, UV-TITAN M160 (170 nm) ラット肝上皮細胞 ^{15, 16)}	-	
	TiO ₂ (Standard solution, Merck) CHO-K1 細胞 ^{15, 16)}	+	
	TiO ₂ (アルドリッチ社製 20 nm) CHO-K1 細胞 ^{15, 16)}	+	
	二酸化チタン (アナターゼ: 10 nm, 20 nm) ヒト気管支上皮細胞 (BEAS-2B) 細胞 ^{15, 16)}	+	
	ナノサイズルチル型, ナノサイズアナターゼ型, 微小粒子ルチル型 ヒト気管支上皮細胞 (BEAS 2B) ^{15, 16)}	- + -	
	P25: 成人女性の末梢血リンパ球 ^{15, 16)}	+	
酸化的 DNA 損傷試験	ヒト lymphblastoid 細胞 (WIL2-NS) ^{15, 16)}	+	
	ヒト肺上皮細胞 (A549) ^{15, 16)}	+	
	ナノ粒子 (アナターゼ) ヒト lung diploid fibroblast cell [IMR-90], ヒト bronchial epithelial cell [BEAS-2B] ^{15, 16)}	いずれも -	
酸化的 DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)	二酸化チタン (アナターゼ: 10 nm, 20 nm) ヒト気管支上皮細胞 (BEAS-2B) ^{15, 16)}	+	
<i>In vivo</i>	酸化的 DNA 損傷試験	P25 0.15-1.2 mg 気管内投与後 90 日のラット肺 ^{15, 16)}	-
	小核試験	P25: 総量 500 mg/kg を 5 日間飲水投与した成熟雄マウス末梢赤血球 ^{15, 16)}	+
	遺伝子欠失試験	P25: 胎児期 Pun マウス ²²⁾	+

- : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない.

ミクロン (Tioxide Europe 社製) 及びナノ粒子 (Degussa 社製) の二酸化チタンを用いて, ヒト肺上皮由来細胞 (A549) にて酸化ストレスの早期の指標として glutathione (GSH) を検討し, いずれの粒子の場合も GSH が低下したことを示した¹⁸⁾.

二酸化チタンナノ粒子 (10-100 µg/ml) を線維芽細胞 (NIH3T3 細胞, ヒト fibroblast HFW 細胞) に加え, 活性酸素種産生をもたらした¹⁹⁾.

二酸化チタンナノ粒子 (粒径 15 nm, 比表面積 210 m²/g) が気管支上皮細胞 (16HBE14o- 細胞, 正常ヒト気管支上皮細胞) に加え, フリーラジカルの産生能を検討し, 活性酸素種の産生は認められたが, 過酸化水

素の上昇は認められなかった²⁰⁾.

二酸化チタンとして P25 粒子を用いて食細胞株 (RAW 264.7) にて活性酸素種産生の検討を行い, P25 粒子 (0.5 mg/l) は, 非生物的 (無細胞下) 条件下では自然に活性酸素種を産生するのに対し, RAW 264.7 細胞の存在下では活性酸素種を産生しなかった²¹⁾.

(4) 生殖毒性

有害性評価として有用な報告は認められなかった.

3) 長期毒性実験

(1) 肺への影響

亜急性から亜慢性の吸入曝露試験では, 高濃度の場合, 肺の炎症を認めたことが報告されているが, 二酸化

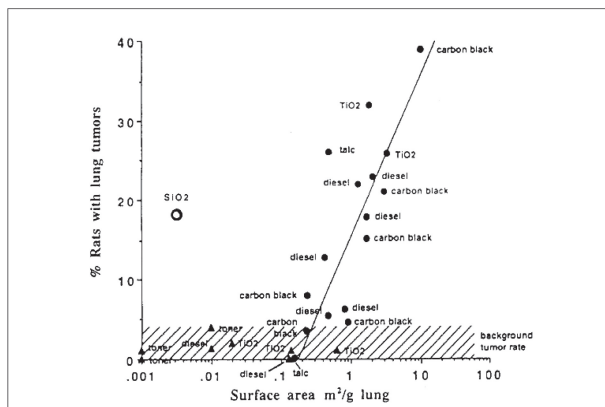


図 1. 難溶性低毒性化学物質の用量（表面積）と腫瘍発生率³²⁾
 図 1 は長期吸入曝露試験における肺腫瘍の発生率と難溶性低毒性化学物質の表面積用量との関連を示している。表面積用量を用いると一定の用量から急に肺腫瘍の発生率が上昇している。低毒性の物質でも過剰投与すると肺腫瘍の発生率が増加することを示している。

チタンナノ粒子特有の影響というよりは、overload による影響と考えられる (図 1)。高濃度でなければ、炎症は認められないか、認められても一過性であることから、炎症能は強くないことが考えられる。

Bermudez ら²³⁾ は、TiO₂ ナノ粒子 (P25) を用いて、雌性 F344 ラット、雌性 B3C3F1 マウスおよびハムスターに 0.5, 2, および 10 mg/m³ の重量濃度で、13 週間 (6 時間 / 日, 5 日 / 週) の吸入曝露を行い、曝露終了後 4, 13, 26, および 52 週間 (ハムスターでは 49 週) 後に肺の反応を測定した。10 mg/m³ の気中濃度に曝露した群では、BALF 中の総細胞数、その分画である好中球数、マクロファージ数、リンパ球数、LDH やタンパク濃度の有意な増加が認められたが、0.5, 2 mg/m³ の気中濃度に曝露した群ではほとんど影響が認められなかった。なお、10 mg/m³ の曝露では、TiO₂ 粒子を吸入曝露し

たラットおよびマウスでは、肺内のクリアランスが遅延し、TiO₂ 粒子の overload が起きていることが示された。一方、0.5 mg/m³, 2 mg/m³ の濃度では、クリアランスの遅延はなく肺炎症はほとんどないことが認められた (表 2)。

Morimoto ら²⁴⁾ は、ラットに二酸化チタンナノ粒子 (一次粒子 35 nm, ルチル型) を 2.8 × 10⁵ 個 / cm³ の平均粒子個数濃度で 4 週間 (6 時間 / 日, 5 日 / 週), 吸入曝露を行い、肺内沈着量や肺病理学的所見の検討を行った。二酸化チタンの半減期は 2.5 ヶ月、肺組織における炎症反応、BALF 中の総細胞数や好中球の増加を認めなかった。

(2) 発がん性

長期の吸入曝露試験や気管内注入試験では、ラットにおいて有意な腫瘍発生増加が認められている。

Heinrich ら²⁵⁾ は、二酸化チタンナノ粒子 (P25) を雌 Wistar ラットに 24 ヶ月間 (18 時間 / 日, 5 日 / 週) 全身吸入曝露 (平均重量濃度 : 10 mg/m³) し、6 ヶ月間の観察期間後、肺腫瘍発生を検討した。18 ヶ月後に最初の肺腫瘍発生がみられ、扁平上皮癌 3/100 (非曝露群 0/217), 腺腫 4/100 (非曝露群 0/217), 腺癌 13/100 (非曝露群 1/217) で、腫瘍発生ラット数は 19/100 であり、非曝露群 (1/217) より有意に高かった。同様に P25 を雌性 NMRI マウスに 13.5 ヶ月間全身吸入曝露 (平均重量濃度 : 10.4 mg/m³) し、9.5 ヶ月間の観察期間の後、肺腫瘍を検討した。TiO₂ 曝露マウスで観察された肺腫瘍は、腺腫 (11.3%) と腺癌 (2.5%) であり、腺腫と腺癌を合わせた発生率は 13.8% と非曝露群のマウスでの発生率 (30%) より低かった。

Thyssen ら²⁶⁾ は、8 週齢の雌雄各 50 匹の SD ラットに 15.95 mg/m³ の TiO₂ 粒子 (一次粒子径 : 99.9% が 0.5 μm 以下) を 12 週間 (6 時間 / 日, 5 日 / 週) 吸

表 2. 13 週間吸入曝露試験による BALF 所見²³⁾

Lactate Dehydrogenase (LDH) and Total Protein Concentrations in BAL Fluid from Mice, Rats, and Hamsters

	Mice					Rats					Hamsters				
	Weeks postexposure					Weeks postexposure					Week postexposure				
	0	4	13	26	52	0	4	13	26	52	0	4	13	26	49
LDH (U/L)															
Control	53	38	37	35	28	24	29	29	34	30	26	25	26	18	6
0.5 mg/m ³	42	46	41	60	45	26	32	29	27	28	26	27	29	21	11
2 mg/m ³	38	48	45	45	35	29	36	26	25	25	27	26	28	20	14
10 mg/m ³	87	103*	120*	63	72	122*	112*	83*	50	33	24	27	22	17	9
Protein (μg/ml)															
Control	92	91	69	68	115	83	79	88	97	125	95	100	102	142	145
0.5 mg/m ³	92	82	80	97	129	111	80	81	98	116	106	91	94	138	119
2 mg/m ³	67	85	89	92	98	104	102	90	100	89	86	104	155	132	191
10 mg/m ³	257*	256*	274*	169*	206*	236*	223*	133	138	149	118	113	134	143	143

*Significantly different from concurrent control, p<0.05.

入曝露し、実験開始後 140 週に腫瘍誘発性を検討した。140 週後の死亡率は雄で 88%、雌で 90%であった。気道に腺腫および扁平上皮乳頭腫が雄の各 1 例の気道に中等度から重篤な炎症を伴って観察され、細気管支肺胞腺腫が雌 1 例に観察された。生存率および腫瘍発生率に TiO₂ 曝露による影響は認められず、TiO₂ の発がん性を示す所見も示されなかった。

気管内注入試験では、Pott ら²⁷⁾ は、8-9 週令の雌性 Wistar ラットに 2 種類の TiO₂ 粒子 (P25, AL23; 平均一次粒子径 200 nm 以下, アナターゼ, 比表面積 9.9 m²/g) を複数回気管内注入し、肺腫瘍の発生率を検討した。5 mg/匹の P25 を 3 回, 5 mg/匹を 6 回, 10 mg/匹を 6 回注入し、良性・悪性を含めた肺腫瘍発生率は 52.4%, 67.4%, 69.6%であった。AL23 に関しても、10 mg/匹を 6 回, 20 mg/匹を 6 回注入し、肺腫瘍発生率は 29.5%, 63.6%であった。

以上の発がん性試験は、大量の曝露を行っていることから、肺腫瘍の発生は、overload による反応と思われる (図 1)。

(3) 皮膚毒性

Wu ら²⁸⁾ は、ナノ TiO₂ (アナターゼ型, 粒子サイズ: 5 nm, 比表面積: 200 m²/g,) およびナノ TiO₂ (ルチル型, 粒子サイズ: 60 nm, 比表面積: 40 m²/g) を 1.2 mg/匹, 4 週齢の雄ブタの耳介背側に連続 30 日間塗布し、最終塗布の 24 時間後に Ti 粒子と組織学的検討を行った。TiO₂ は角質層, 顆粒層および有棘細胞層から検出され、より深部の基底細胞層からは 5 nm TiO₂ 塗布後のみに検出されたが、真皮からは検出されなかった。皮膚刺激性は認められなかった。さらに、7-8 週齢の BALB/c ヘアレスマウス (6 匹/群) の背部皮膚に、粒子サイズが 10 nm から 90 nm までの 5 種類 TiO₂ を、1.2 mg/匹/日を連続 60 日間塗布し、Ti 粒子と組織学的検討を行った。90 nm 未満の TiO₂ はマウスの皮膚を通過して、全身に移行すること示した。

Sadrieh ら²⁹⁾ は、3 種類の二酸化チタン (T-Lite SF (直径: 20-30 nm, 長さ: 50-150 nm, P25, CR-50 (1 次粒子径 300-500 nm)) を雌ミニブタに 1 日 4 回, 週 5 日, 22 日間塗布し Ti 粒子と組織学的検討を行った。いずれの TiO₂ 塗布後にもリンパ節および肝臓における Ti レベルの上昇は認められず、Ti は表皮で多く、角質層および上部毛包腔に観察され、T-Lite SF で顕著であった。いずれの TiO₂ 処置でも刺激性や皮膚細胞の構造異常所見は認められなかった。これらのことから、ナノサイズおよび顔料グレードの TiO₂ とも健全なミニブタの表皮を通過しないことが示された。

5. 許容濃度 (生物学的許容値) の提案

二酸化チタンナノ粒子に関する疫学的報告はない。動

物曝露試験では、10 mg/m³ の長期吸入ばく露により、ラットでは肺腫瘍の発生が増加したがマウスでは増加しなかったことから、ラットにおける発がんは overload により慢性炎症から上皮化生を由来するラット特有のものであると考えられるので、採用しない³⁰⁾。Bermudez らの亜慢性試験 (13 週間) において、2 mg/m³ の曝露濃度は、overload ではないこと、肺にほとんど影響もないことから NOAEL と考えた。Workshop report³⁰⁾ に基づいて種差の不確実係数を 3 としたこと、さらに曝露期間が短いことによる不確実係数を 2 とする³¹⁾ と、ヒトに影響を及ぼさない曝露濃度は、0.33 mg/m³ と推定される。

以上の疫学的研究や動物曝露研究から、総合的に判断して、二酸化チタンナノ粒子の許容濃度は、0.3 mg/m³ と設定する。

6. 各国における許容濃度

他国における許容濃度は、いずれも動物ばく露試験から算出している^{32, 33)}。NIOSH は、ラットの発がん性試験から過剰肺腫瘍リスクを算出し REL として 0.3 mg/m³ を提案している。EC では DNEL として 0.017 mg/m³、日本においては NEDO プロジェクトで許容曝露濃度 (PL: 時限) 0.6 mg/m³ を提案しており、いずれも Bermudez らの亜慢性曝露試験から算定している。Dupont は、自社のナノ材料と Bermudez らの亜慢性曝露試験結果を考慮して、1 mg/m³ を提案している。

文 献

- 1) Ferin J, Oberdorster G, Penney DP. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1992; 6: 535-42.
- 2) Wang JX, Chen CY, Yu HW, et al. Distribution of TiO₂ particles in the olfactory bulb of mice after basal inhalation using microbeam SRXRF mapping techniques. *J Radioanal Nucl Chem* 2007; 272: 527-31.
- 3) van Ravenzwaay B, Landsiedel R, Fabian E, Burkhardt S, Stauss V, Ma-Hock L. Comparing fate and effects of three particles of different surface properties: nano-TiO₂, pigmentary TiO₂ and quartz. *Toxicol Lett* 2009; 186, 152-159.4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版 (2010))
- 4) Wang J, Cken C, Liu Y, et al. Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO₂ nanoparticles in the anatase and rutile crystal phases. *Toxicol Lett* 2008; 183: 72-80.
- 5) Warheit DB, Hoke RA, Finlay C, Donner EM, Reed KL, Sayes CM. Development of a base set of toxicity test using ultrafine TiO₂ particles as a component of nanoparticle risk management. *Toxicol Lett* 2007; 171: 99-110.

- 6) Schulz J, Hohenberg H, Pflücker F, et al. Distribution of sunscreen on skin. *Adv Drug Del Rev* 2002; 54 (Suppl 1): 157-63.
- 7) Mavon A, Miquel C, Lejeune O, Payre B, Moretto P. *In vitro* percutaneous absorption and *in vivo* stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 20: 10-20.
- 8) Oberdörster G, Ferin J, Gelein R, Soderholm AC, Finkelstein J. Role of the alveolar macrophage in lung injury: Studies with ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 1992; 97: 193-9.
- 9) Renwick LC, Brown D, Clouter A, Donaldson K. Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occup Environ Med* 2004; 61: 442-7.
- 10) Sager TM, Kommineni C, Castranova V. Pulmonary response to intratracheal instillation of ultrafine versus fine titanium dioxide: Role of particle surface area. *Part Fibre Toxicol* 2008; 5: 17.
- 11) Warheit DB, Webb TR, Sayes CM, Colvin VL, Reed KL. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: Toxicity is not dependent upon particle size and surface area. *Toxicol Sci* 2006; 91: 227-36.
- 12) Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S, Sayes CM. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: Differential responses related to surface properties. *Toxicology* 2007; 230: 90-104.
- 13) Kobayashi N, Naya M, Endoh S, Maru J, Yamamoto K, Nakanishi J. Comparative pulmonary toxicity study of nano-TiO₂ particles of different sizes and agglomerations in rats: different short- and long-term post-instillation results. *Toxicology* 2009; 264: 110-8.
- 14) Adachi K, Yamada N, Yamamoto K, Yoshida Y, Yamamoto O. In vivo effect of industrial titanium dioxide nanoparticles experimentally exposed to hairless rat skin. *Nanotoxicology* 2010; 4: 296-306.
- 15) 中央労働災害防止協会：平成 22 年度ナノマテリアルの有害性等の情報収集報告書報告。酸化チタン 2011.
- 16) 蒲生昌志編：ナノ材料リスク評価書—二酸化チタン (TiO₂)—最終報告書版：2011.7.22. NEDO プロジェクト (P06041) 「ナノ粒子特性評価手法の調査研究」2011.
- 17) Long TC, Saleh N, Tilton RD, Lowry GV, Veronesi B. Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2). implications for nanoparticle. *Environmental Science & Technology* 2006; 40: 4346-52.
- 18) Monteiller C, Tran L, MacNee W, et al. The pro-inflammatory effects of low-toxicity low-solubility particles, nanoparticles and fine particles, on epithelial cells in vitro: the role of surface area. *Occupational and Environmental Medicine* 2007; 64: 609-15.
- 19) Huang S, Chueh PJ, Lin YW, Shih TS, Chuang SM. Disturbed mitotic progression and genome segregation are involved in cell transformation mediated by nano-TiO₂ long-term exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2009; 241: 182-94.
- 20) Hussain S, Thomassen LCJ, Ferecatu I, et al. Carbon black and titanium dioxide nanoparticles elicit distinct apoptotic pathways in bronchial epithelial cells. *Particle and Fibre Toxicology* 2010; 7: 10.
- 21) Xia T, Kovochich M, Brant J, et al. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano Letters* 2006; 6: 1794-807.
- 22) Trouiller B, Reliene R, Westbrook A, Solaimani P, Schiestl RH. Titanium dioxide nanoparticles induced DNA damage and gene instability *in vivo* in mice. *Cancer Res* 2009; 69: 8784-89.
- 23) Bermudez E, Mangum JB, Wong BA, et al. Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol Sci* 2004; 77: 347-57.
- 24) Morimoto Y, Oyabu T, Ogami A, et al. Investigation of gene expression of MMP-2 and TIMP-2 mRNA in rat lung in inhaled nickel oxide and titanium dioxide nanoparticles. *Ind Health* 2011; 49: 344-52.
- 25) Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, et al. Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. *Inhal Toxicol* 1995; 7: 533-56.
- 26) Thyssen J, Kimmerle G, Dickhaus S, Emminger E, Mohr U. Inhalation studies with polyurethane foam dust in relation to respiratory tract carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol* 1978; 1: 501-8.
- 27) Pott F, Roller M. Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *Eur J Oncol* 2005; 10: 249-81.
- 28) Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee NV, et al. Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO₂ particles. *Toxicol Sci* 2010; 115: 156-66.
- 29) Wu J, Lui W, Xue C, et al. Toxicity and penetration of TiO₂ nanoparticles in hairless mice and porcine skin after subchronic dermal exposure. *Toxicol Lett* 2009; 191: 1-8.
- 30) ILSI risk science institute workshop participants. The relevance of the rat lung response to particle overload of human risk assessment: a workshop consensus report. *Inhal Toxicol* 2000; 12: 1-17
- 31) EC (European Commission). Engineered nanoparticles: Review of health and environmental safety (ENRHES). Project final report. 2010.
- 32) NIOSH. Current Intelligence Bulletin 63. Occupational exposure to titanium dioxide. NIOSH publication 2011; No2011-160.
- 33) 森本泰夫, 田中勇武. ナノ粒子の有害性評価. 産衛誌 2008; 50, 37-48.