

酸化チタン（ナノ粒子、アナターゼ型）の  
rasH2 マウスを用いた吸入による中期がん原性試験結果

日本バイオアッセイ研究センター

1 被験物質

1-1 名称等

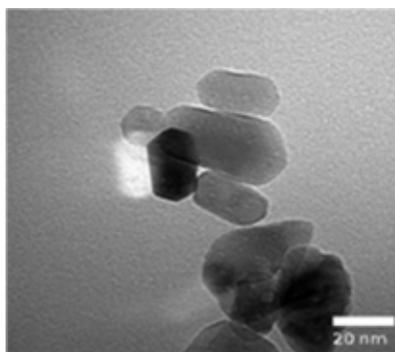
名 称： 酸化チタン（ナノ粒子、アナターゼ型）  
別 名（IUPAC）： 二酸化チタン（ナノ粒子、アナターゼ型）  
C A S N o . : 1317-70-0

1-2 化学式及び物理化学的性状

化 学 式：  $\text{TiO}_2$   
分 子 量： 79.9  
性 状： 無色～白色の結晶性粉末  
比 重： 3.9～4.3  $\text{g/cm}^3$   
溶 解 性： 水に不溶

1-3 使用被験物質（テイカ（株）検査成績表及び不純物分析結果）

製 造 元： テイカ（株）  
グ レ ー ド： 光触媒用酸化チタン  
商 品 名： 酸化チタンAMT-600  
ロ ッ ト 番 号： 6545  
結 晶 形 態： アナターゼ型  
一 次 粒 径： 30 nm  
酸化チタン含有量： 97.9%  
水 分： 1.5%  
不 純 物：  $\text{SO}_3$ : 0.2～0.3%、 $\text{Nb}_2\text{O}_5$ : 0.2～0.3%、 $\text{P}_2\text{O}_5$ : 0.1～0.2%  
比 表 面 積： 63  $\text{m}^2/\text{g}$   
選 択 理 由： AMT-600の一次粒径が、アナターゼ型ナノ酸化チタンの吸入暴露や気管内投与試験報告に多い20～29 nm（文献1、2）に近いことを理由とし、選択した。  
保 管 条 件： 室温で暗所に保管



1-4 製造量等（文献3）

国内でのアナターゼ型の生産量は、31,112 トン（酸化チタン全体を対象としており、ナノ粒子には限らない）（2012年）と報告されている。

1-5 被験物質の主な用途 (文献 2、3)

光触媒、工業用触媒担体塗料

1-6 許容濃度等 (文献 1、2、4、5)

日本産業衛生学会 ;

許容濃度 : 0.3 mg/m<sup>3</sup> (二酸化チタンナノ粒子として)

発がん分類 : 2B

ACGIH ;

TLV-TWA : 10 mg/m<sup>3</sup> (酸化チタン全体を対象としており、ナノ粒子には限らない)

発がん分類 : A4 (ヒトに対する発がん物質としては分類できない)

NIOSH ; Recommended Exposure Limit (REL) : 0.3 mg/m<sup>3</sup> (一次粒子径が 100 nm の粒子として)

IARC ; 発がん分類 : 2B

## 2 目的

酸化チタン（ナノ粒子、アナターゼ型）のがん原性を検索する目的で遺伝子改変マウス（rasH2 マウス）を用いた吸入による 26 週間の試験を実施した。

## 3 方法

本試験は、被験物質投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群の構成で、各群雌雄とも 25 匹とし、合計 200 匹を用いた。被験物質の投与は、酸化チタン（ナノ粒子、アナターゼ型）を 1 日 6 時間、1 週 5 日間で 26 週間、動物に全身ばく露することにより行った。投与濃度は、雌雄とも 0（対照群）、2、8 及び 32 mg/m<sup>3</sup> とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、解剖時の肉眼的観察、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

## 4 結果

酸化チタン（ナノ粒子、アナターゼ型）のばく露の結果、投与期間中に雄は 2 mg/m<sup>3</sup> 群で 1 例、雌では、対照群及び 8 mg/m<sup>3</sup> 群で各 1 例、32 mg/m<sup>3</sup> 群で 2 例（このうち 1 匹は、人道的配慮により屠殺処分）死亡した。これらの動物の死因は全て、血管肉腫であった。一般状態観察では、雌雄とも酸化チタンの影響はみられなかった。体重は、雌雄各群とも順調に増加し、投与期間中、雌雄とも投与群が対照群より高値で推移した。血液学的検査では、32 mg/m<sup>3</sup> 群の雄で軽度な貧血がみられた。肉眼的観察では、32 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄で肺の白色斑が観察された。臓器重量測定では、32 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄で肺重量の増加が認められた。

### 病理組織学的検査の結果

#### —雌雄—

#### ① 腫瘍性病変

雄は、ばく露による腫瘍の発生増加は認められず、腫瘍関連病変の発生増加もみられなかった。雌では、32 mg/m<sup>3</sup> 群で細気管支-肺胞上皮腺腫の発生増加（2 匹/25 匹）が Peto 検定及び Cochran-Armitage 検定で示された。しかし、今年度、本結果と同時に報告する 2-ブロモプロパンの rasH2 マウスを用いた中期がん原性試験において、細気管支-肺胞上皮腺腫は、雌の対照群で 2 匹/25 匹の発生が認められている。したがって、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫の 2 匹の発生に関しては、酸化チタンのばく露の影響ではないと判断した。

#### ② 非腫瘍性病変

##### <肺>

32 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄で、酸化チタンを大量に貪食したマクロファージを主体としたリンパ球等の炎症性細胞の集簇巣が認められ、酸化チタンばく露による肺の炎症が示された。

## 5 まとめ

遺伝子改変マウス（rasH2 マウス）を用いて、酸化チタン（ナノ粒子、アナターゼ型）の 26 週間にわたる吸入によるがん原性試験を行った結果、雌雄ともがん原性を示す証拠は得られなかった（no evidence of carcinogenic activity）と結論された。

表 1 酸化チタンの中期がん原性試験における主な腫瘍発生 (rasH2 マウス 雄)

投与濃度 (mg/m <sup>3</sup> )		0	2	8	32	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	4	1	4		
	細気管支-肺胞上皮癌 <sup>#</sup>	0	0	0	1		
	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	4	1	5		
	+細気管支-肺胞上皮癌 <sup>#</sup>						
皮下 脾臓	血管腫	0	1	0	0		
	血管腫	2	1	1	1		
	血管肉腫 <sup>#</sup>	0	1	1	1		
	血管腫+血管肉腫 <sup>#</sup>	2	2	2	2		
膵臓 腹膜	血管腫	0	0	1	0		
	血管肉腫 <sup>#</sup>	0	0	0	1		
全臓器	血管腫	2	2	2	1		
	血管肉腫 <sup>#</sup>	0	1	1	2		

表 2 酸化チタンの中期がん原性試験における主な腫瘍発生 (rasH2 マウス 雌)

投与濃度 (mg/m <sup>3</sup> )		0	2	8	32	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	0	0	0	2	↑	↑
	細気管支-肺胞上皮癌 <sup>#</sup>	1	1	0	0		
	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	1	0	2		
	+細気管支-肺胞上皮癌 <sup>#</sup>						
皮下	血管腫	0	0	0	1		
	血管肉腫 <sup>#</sup>	1	0	0	0		
脾臓	血管腫	1	2	2	0		
	血管肉腫 <sup>#</sup>	0	0	0	1		
膀胱	血管腫	1	0	0	0		
子宮	血管肉腫 <sup>#</sup>	0	1	0	0		
脳	血管肉腫 <sup>#</sup>	0	0	0	1		
胸膜	血管肉腫 <sup>#</sup>	1	0	0	0		
縦隔	血管肉腫 <sup>#</sup>	0	0	1	0		
全臓器	血管腫	2	2	2	1		
	血管肉腫 <sup>#</sup>	1	1	1	2		

上段：上皮系腫瘍      下段：非上皮系腫瘍

<sup>#</sup>：悪性腫瘍

\*：p≤0.05 で有意

\*\*：p≤0.01 で有意

(Fisher 検定)

↑：p≤0.05 で有意増加

↑↑：p≤0.01 で有意増加

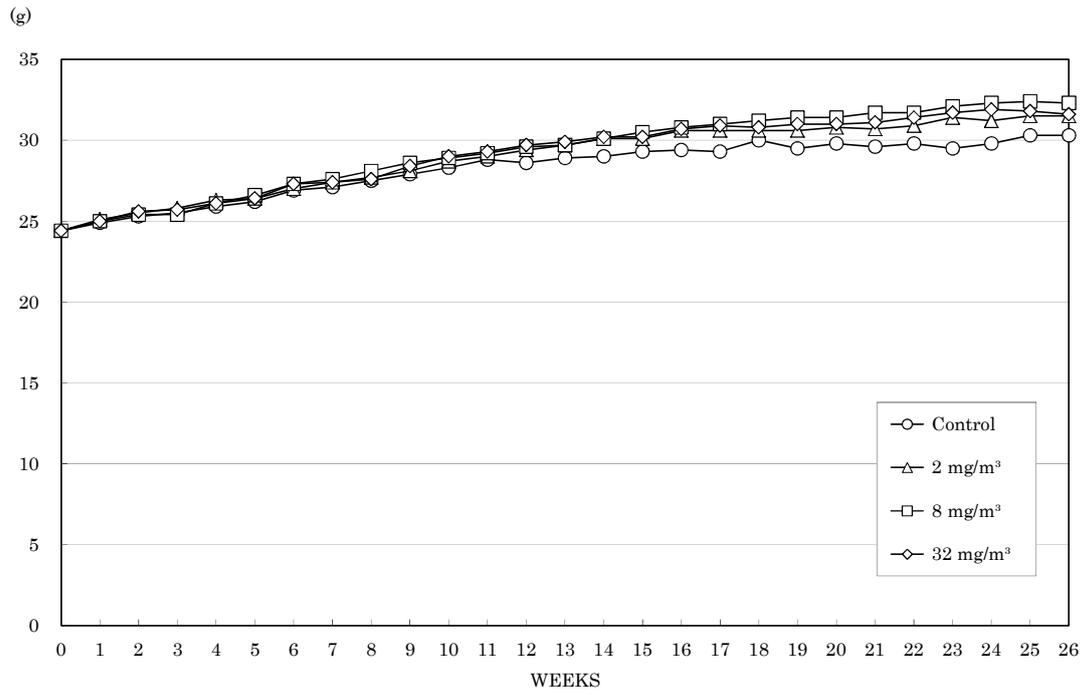
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓：p≤0.05 で有意減少

↓↓：p≤0.01 で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

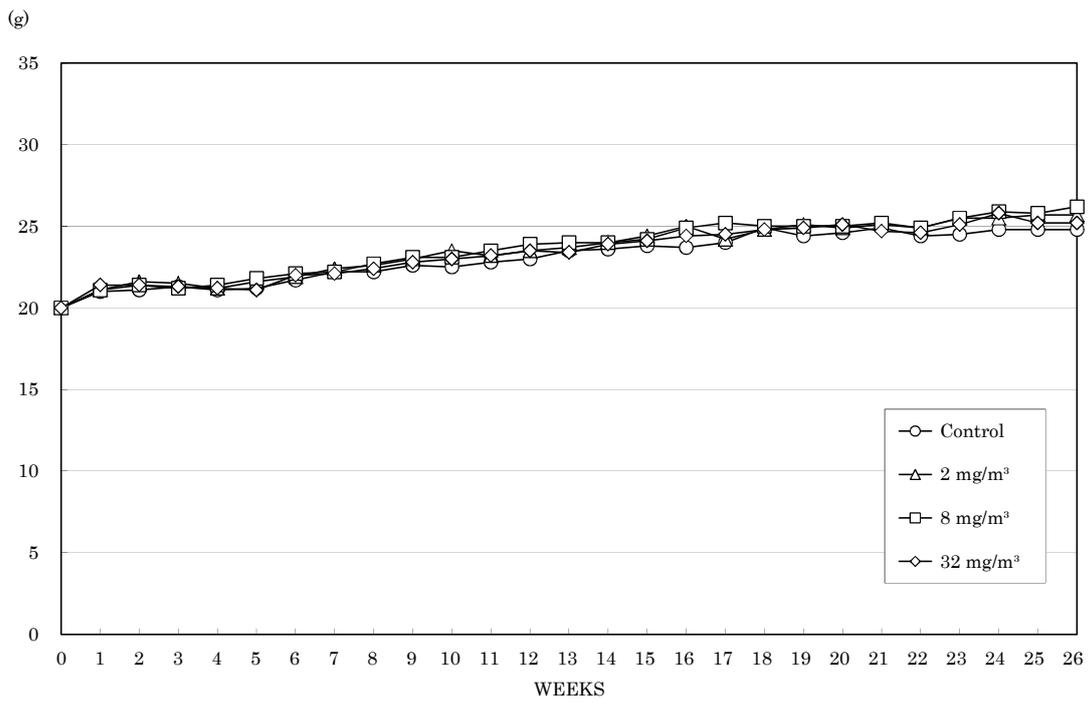


図1 酸化チタン（ナノ粒子、アナターゼ型）の中期発がん性試験における体重推移（rasH2 マウス）

## 文献

- 1) 日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会. 2013. 許容濃度の暫定値の提案理由 (2013 年度) 二酸化チタンナノ粒子. 産衛誌55 : 234-239.
- 2) IARC. 2010. Carbon Black, Titanium Dioxide and Talk. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 93: 193-276. Lyon: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.
- 3) 化学工業日報社. 2014. 16514 の化学商品. 東京 : 二酸化チタン, 1366.
- 4) 日本産業衛生学会 許容濃度の勧告 (2018 年度) . 2018. 産衛誌 60 : 116-148.
- 5) National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). 2011. Occupational Exposure to Titanium Dioxide. Current Intelligence Bulletin 63. Cincinnati. OH. NIOSH.