

工業ナノ材料のリスク評価とリスク管理

小林憲弘

独立行政法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門

〒305-8569 茨城県つくば市小野川 16-1

1. はじめに

ナノ材料とは、一般に、その次元のうち少なくとも1つが1~100 nmの大きさを持つものを指す[1]. このサイズはタンパク質やDNAなどの生体を構成する分子のサイズに近いことから、機能性材料や触媒としての使用のみならず、DDS（ドラッグデリバリーシステム）などの様々な医薬品用途における使用も検討されており、現在、世界中で精力的な研究開発が行われている。その一方で、ナノ材料の有害性に関する研究報告の数も増加しており、ナノ材料が広く使用されるようになった場合に、それらを取り扱う作業人や、環境中への排出による一般人に対するリスク懸念が徐々に高まりつつある。

どれだけ優れた特性を持つ材料であっても、その材料の製造や使用時における健康リスクが無視できないほど大きい、あるいは実際にはリスクがそれほど大きくなかったとしても、そのリスクに対する不安が大きければ、その材料が社会に受容され、広く使用されるようにはならない。そのため、新規材料あるいは新技術が普及するためには、そのリスク評価と適切な管理が必須である。

このような背景の下、独立行政法人産業技術総合研究所（以下、産総研と略す）では、工業的に生産されたナノ材料を対象としたリスク評価・管理の研究に、現在取り組んでいる。この研究は、産総研内部での単独の研究プロジェクトだけでなく、外部の研究プロジェクトにも参加し、他大学との協力体制の下に進めているものである。その中で最も大きなウェイトを占めているのが、NEDO（新エネルギー産業技術総合開発機構）からの委託事業として2006年度から実施している研究プロジェクト「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」である。この研究プロジェクトは、2010年度までの5年計画で行われており、プロジェクトの最終的な目標として、①ナノ材料に関する規制や管理の枠組みを提案すること、②代表

的なナノ材料である、二酸化チタン、フラーレン、およびカーボンナノチューブについての詳細リスク評価書（詳細リスク評価書とはどのようなものかについては後述する）を策定すること、③ナノ材料の試料調製法、有害性評価法、および計測方法のマニュアルを策定すること、の3つを掲げている。

本稿では、ナノ材料のリスク評価・管理に関する諸外国での動向と、上記の研究プロジェクトを中心とした産総研におけるナノ材料のリスク評価・管理に関する研究の取り組みについて紹介する。

2. ナノ材料のリスク懸念とリスク評価の現状

最初に、ナノ材料のリスク評価の現状について、諸外国での研究動向を中心に紹介する。

上述したように、ナノ材料に対するリスク懸念は増加している一方で、現実にはどれだけのリスクがあるのかに関して確かな情報はまだ存在しない。現状でのナノ材料のリスク懸念は、動物試験などによる断片的な有害性情報を、ディーゼル排気粒子などの微粒子やアスベストなどの繊維状物質による健康被害と結びつけて考えたものが大部分であり、実際のナノ材料の暴露によるリスクとは直接的には関係のない情報を基にした推論も多く含まれている。

ナノ材料の暴露によるリスク、すなわちその大きさがナノサイズであることに由来するリスクを推定した数少ない報告のうち代表的なものとして、米国の国立労働安全衛生研究所であるNIOSH（National Institute for Occupational Safety and Health）が2005年12月に、ナノサイズの二酸化チタンについて、ミクロンサイズの二酸化チタンよりも15倍厳しい作業基準値（0.1 mg/m³）を提案したことが大きな議論を呼んだ[2]。この提案の根拠としては、ナノサイズあるいはミクロンサイズの二酸化チタンを、実験動物に吸入暴露させた試験あるいは気管内に注入した（すなわち吸入暴露を模擬した）試験の用量・反応

関係から、ナノサイズの粒子の方がミクロンサイズの粒子と比べて、同じ暴露量（重量ベース）でより大きな生体影響（例えば実験動物の気管支肺胞洗浄液中の白血球数など、肺の炎症を示すバイオマーカーの増加）を示したという研究報告が多数存在していることに基づくものである。また、NIOSHはこれらの研究結果をレビューし、暴露量を粒子重量ではなく、粒子の表面積で表した場合に、二酸化チタンを含む多種の低溶解性・低毒性粒子全般について、類似した用量・反応関係が見られることから、ナノ粒子の暴露によってより大きな生体影響が生じるのは、ナノ粒子は重量当たりの表面積がより大きいことから、生体と相互作用する粒子表面積がより大きいためであるとの見解を示している。

しかし一方で、上記の NIOSH の提案の中で引用されているデータがこのような解析を行う上で十分に信頼できるものであるかどうか、また、その解釈や解析方法が妥当であるのかどうかについて、米国の工業会などから多くの意見や反論が提出されているのも事実である[3]。また、上記の見解と矛盾する試験結果、すなわち生体影響の大きさは、暴露した二酸化チタン粒子のサイズや表面積とは無関係であるとの研究報告も幾つか存在している。例えば、ナノサイズあるいはミクロンサイズの二酸化チタンをそれぞれラットの気管内に単回注入し、注入後3ヶ月までの肺組織の組織病理学的検査や、気管支肺胞洗浄液中の炎症バイオマーカーの測定を行った研究においては、これらの粒子の暴露による生体影響にほとんど違いが見られていない[4]。また、結晶性シリカを投与した試験[5]や、結晶構造の異なる種々の二酸化チタンを投与した試験[6]においても、同様に粒子サイズや表面積の違いによる生体影響の違いは見られておらず、論文中で著者らは粒子サイズよりもむしろ結晶構造や化学的反応性の方がより重要なパラメータであるとの見解を示している。

産総研においても、粒子サイズと生態影響との関係についての見解を得るため、ナノサイズの二酸化チタンを用いた動物試験を独自に実施した。この試験では、粒径の異なる3種類の二酸化チタンをラットの気管内に同用量（重量ベース）で単回注入したところ、暴露後1日の観察では、より粒径の小さな粒子の方がより炎症反応が大きい傾向が見られた。しかし、このようなサイズの効果は、ごく短期のみでしか認められず、暴露後7日以降の観察では暴露した粒子サイズによらず、炎症の程度は同じであり、ナノサイズの二酸化チタンであっても、炎症回復性

は良好であることが分かった[7]。これらの試験結果が示すことは、粒子サイズの違いによって吸入暴露による生体影響には若干の違いがある可能性が示唆されたものの、少なくとも二酸化チタンに関しては、ヒト健康に対する有害性評価に重要となる長期影響および影響持続性に関しては、サイズによる影響はそれほど大きくはないことを示している。

上記のように、ナノサイズの微粒子の暴露によるリスクに関しては、その有害性試験の結果そのものやデータの解釈についても様々な議論が存在しているのが現状であり、共通した認識は存在しない。しかし、一般の消費者におけるナノ材料に対するリスク懸念は非常に大きいことから、ナノ材料の普及を促進するためには、そのリスク情報が必要不可欠となる。そのため、一部の製造業においては、既に自社のナノ材料のリスク評価を実施し、結果を公開している。米国の DuPont 社は、2007 年にナノサイズの二酸化チタンの一種であり、光安定剤としての用途を想定している“DuPont™ Light Stabilizer 210”という製品について、その商品化と同時にリスク評価結果を公表した。これは、DuPont 社が環境 NGO の Environmental Defense と共同で取り組んでいる、“Nano Risk Framework”というプロジェクトの成果であり、リスク評価結果は“Output Worksheet”として誰でもウェブサイトからダウンロードすることができる[8]。この具体的な内容については省略するが、この Worksheet を見ると、DuPont 社が想定しているライフサイクルのほぼ全ての段階において、ヒトや生態系に対するリスクは低いと予測している。この推定の妥当性やそれが社会的に受け入れられるものなのかは別として、新規材料や技術が社会に受け入れられるためには、開発と並行してリスク評価を行い、その結果を積極的に公表するべきであるという考え方を、一部の企業では既に持ち始めていることが伺える。

3. 産総研におけるリスク評価の基本的考え方

以降では、産総研におけるナノ材料のリスク評価研究について詳しく紹介する。産総研のリスク評価で目指しているものは、一般に言われている「安全性評価」とは全く異なるものである。すなわち、ある材料が安全なのかそうでないのかを二者択一的に決定するためのものではなく、リスクを定量的に推定した上で、リスクとどのように向き合うべきかを提案するための評価である。ここで、「リスク」とは、

概念的には、その有害性の大きさと暴露量との「積」であると考えることができる（図1）。したがって、

$$\text{（リスク）} = \text{（有害性）} \times \text{（暴露量）}$$

図1. 「リスク」の概念

リスク評価を行うためには、その有害性に関する情報だけでなく、現実には起こりうる暴露に関する情報も必要となる。

ここで、なぜ安全性評価ではなく、リスク評価が必要なのかという問いに対する答えとしては、現実には、世の中にリスクゼロの物質は存在しないからである。すなわち、ある物質について安全性を証明することは現実的には不可能であり、また、一つのリスクを極端に下げようとした場合、他のリスクが生じ、結果的に全体としてはリスクが高くなるというリスクトレードオフの問題が生じることもある。例えば、ある物質の使用禁止に伴う代替品や代替技術の使用などがそれに当たる。したがって、現実のリスク問題においては、その技術や材料がもたらす便益を考慮に入れた上で、ある一定のリスクを許容することが必要となる。

それでは、どの程度のリスクであれば許容できるのか（あるいはできないのか）、そしてそれらをどのように管理すべきかという疑問に答えるものが、現在、産総研において策定を行っている「詳細リスク評価書」である。詳細リスク評価書とは、ある一つの物質、あるいは物質のグループを対象として、上記のようにリスクを定量的に推定するだけでなく、どのような対策が考えられ、またそれらのうち、どの対策がリスク管理を行う上で最も効果的・効率的であるのかを提案するものである。現在、二酸化チタン、フラーレン、カーボンナノチューブの3種類のナノ材料について詳細リスク評価書を策定しており、2010年度までに3種類全ての評価書を策定し、公開する計画となっている。

4. リスク評価・管理手法のフレームワーク

産総研における工業ナノ材料のリスク評価・管理のフレームワークを図2に示す。最初に、有害性評価を行い有害性の用量・反応関係あるいは無影響量を導き出し、同時に暴露評価を行い現状あるいは仮定したシナリオ条件下での暴露量を推定することによって、リスクを定量的に評価する。さらに、これに社会的な関心に対する考慮を加えることでリスク

管理の方策を導き出すという方法は、ナノ材料のリスク評価に限らず、普遍的なリスク評価の考え方であるが、ナノ材料のリスク評価において特徴的な点

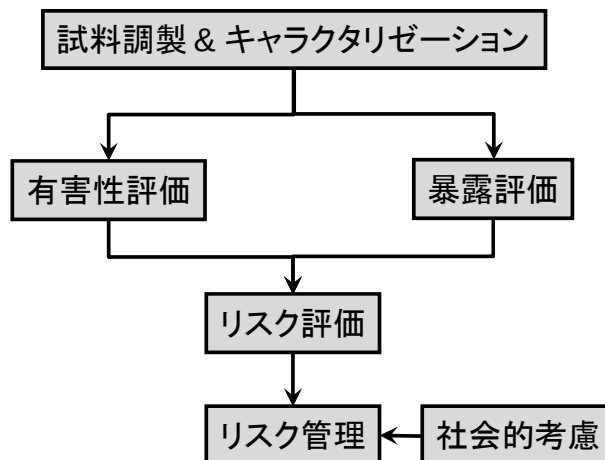


図2. リスク評価・管理のフレームワーク

は、有害性評価や暴露評価を行う前に、評価に用いるナノ材料の調製およびキャラクターゼーションが必須であり、またそれが非常に困難であるということである。ここで試料の「キャラクターゼーション」とは、評価に用いる試料がどのような性状を持つものであるかを明らかにすることであり、これには試料の粒径分布、表面積、結晶構造、凝集状態、表面活性、化学的組成、純度の評価などが含まれる。本稿ではその詳細については記述しないが、ナノ材料の試料調製・キャラクターゼーションの複雑さ・難しさが、ナノ材料のリスク評価をより一層困難なものにしており、産総研の研究においても、研究に対する労力の大部分が、有害性試験や暴露試験を行うための試料調製とキャラクターゼーションに充てられている。現在、幾つかのナノ材料についてはこれらの課題をクリアすることができ、実際の試験を実施している。特に、通常の状態ではミクロンサイズ以上の大きさの凝集体として存在する試料を、ナノサイズに分散した上で、実際の試験に供することに最も労力をかけているが、このような試みを行い、試料のナノサイズ分散に成功している研究は世界的にも存在しない。

5. 有害性評価

一般的な有害性評価の手法は、ヒトの疫学研究の結果を利用するか、動物試験などから得られるヒト以外での毒性データをヒトに外挿して有害性を推定するかのどちらかであるが、ナノ材料の場合は、ま

だその暴露がほとんどなく、ヒトに対する有害性の情報はまだ存在しないことから、ナノ材料の有害性評価においては、*in vivo* 試験（動物試験）、あるいは *in vitro* 試験（細胞培養試験）の両方が用いられている。欧州などで提案されている有害性評価の手法は、一般に階層的アプローチ（Tiered approach）と呼ばれるものであり、これは最初に簡便かつ迅速に行うことのできる *in vitro* 試験を用いてスクリーニング的な評価を行い、そこでさらに詳細な評価が必要とされる材料を選定した後で、これらの材料について、*in vivo* 試験を実施して詳細な有害性評価を行うものである。しかし、ナノ材料の場合は、暴露によってどのような生体影響が引き起こされるのか、また、影響を見るためにどのようなバイオマーカーを測定すべきであるかがまだよく分かっていないことから、このような階層的アプローチによる *in vitro* 試験を用いたスクリーニング評価は決して効果的であるとは言えない。実際に、シリカや酸化亜鉛などのナノ材料を用いて *in vivo* 試験と *in vitro* 試験の両方を行った既存研究[9]では、それぞれの試験結果の相関は低かったと報告されている。

産総研でのナノリスク研究における有害性評価では、二軸アプローチ（Biaxial approach）という手法を独自に考案し、この手法により有害性評価を行っている（図3）。この方法は、最初に重要かつ代表的と考えられるナノ材料をいくつか選定してしまい、これらについては *in vivo* 吸入暴露試験や気管内注入試験などを行い、実験動物に対する有害性を明らかにする（図の横軸に相当する）。さらに、動物試験により得られた結果を、ディーゼル粒子やアスベストなどの、ナノ材料と関係が深いと考えられる物質の疫学研究などを利用して、種間の不確実性を考慮した上でヒトに対して外挿し、ヒトに対する有害性を推定する。ただし *in vivo* 試験では、一つの物質の有害性を評価するのに莫大な費用と時間がかかるため、広範囲のナノ材料に試験を拡張することはできない。そこで、広範囲のナノ材料に対して *in vitro* 試験を実施し、そこで得られた毒性の相対値と、*in vivo* 試験の結果を基に、広範囲のナノ材料の有害性を推定することを試みている（図の縦軸に相当）。この方法に

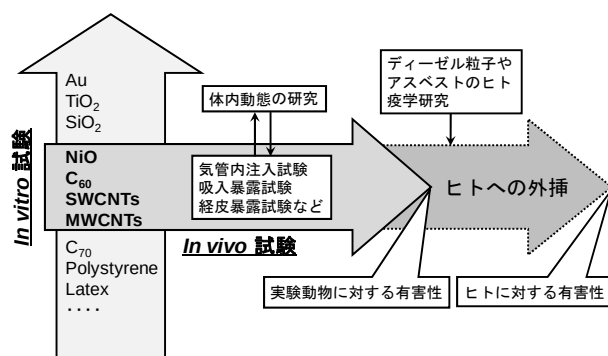


図3. 有害性評価の研究手法 - 二軸アプローチ -
 よって、*in vitro* でのスクリーニング試験の結果を待つことなく *in vivo* 試験に着手することができ、さらに効率的に広範のナノ材料についての有害性の全体像を把握することができると考えている。具体的には、*in vivo* 試験として図3に示した4種類、*in vitro* 試験としてこれらを含む50種類のナノ材料を対象に、有害性評価を実施している。ただし、この方法においても有害性の全体像を明らかにするためには、*in vivo* での有害性のある程度予測することができる *in vitro* でのバイオマーカーを探る必要があり、評価の課題はまだ残されている。

6. 暴露評価

暴露評価の主要プロセスについて図4にまとめた。暴露評価は、①排出シナリオ（どのような活動によってどれだけ排出されるか）、②環境中での挙動・変化、③暴露シナリオ（どのような場面でどれだけ暴露するか）について総合的な解析が必要となる。また、暴露評価では、労働環境での労働者の暴露と、環境中での一般人の暴露との両方を別々に考える必要があるが、ナノ材料で当面問題になるのは前者であると考えられるため、本稿では労働環境での暴露に話を限定する。既に幅広く使用されている物質については、労働環境での暴露を評価する場合、作業現場での現状の暴露量を直接測定することが最も確実な暴露評価手法であるが、ナノ材料のようにまだ実際には大規模な生産が行われていない材料の場合は、労働現場で測定を行ったとしても、そこで得られた結果から、今後ナノ材料が大規模に生産されるようになった場合の暴露を評価することは困難である。そこで、産総研における研究では、現場調査だけでなく排出模擬試験を併用した評価を行っている。排出模擬試験とは、実験室のチャンバーや試験管内などでナノ材料を故意に排出させて、その気中濃度や粒径分布を測定することである。排出模擬実験は、

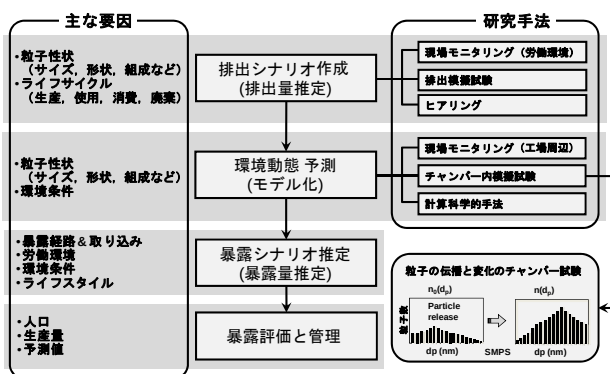


図 4. 暴露評価の研究手法

仮想条件下でナノ材料を気中に排出させているため、必ずしも現実の暴露条件を再現したものではないが、このような試験によって、粒子の相対的な巻き上がり易さの情報を得ることが可能である。すなわち、現状でのナノサイズではない微粒子・粉体を取り扱う作業現場において、それらがナノ材料に置き換わった場合の暴露量を予測することができる。このように、ナノ材料の暴露評価においては、労働現場における測定と、実験室での排出模擬試験の両方を併用することが重要と言える。

7. リスク評価書の策定と研究ロードマップ

産総研におけるナノ材料のリスク評価書の策定については既に述べたが、そのリスク評価書の内容と具体的な策定プロセスについて次に紹介する。図 5 にまとめたように、リスク評価書の対象物質の中で例えばフラーレンについては、その中で C_{60} については *in vitro* 試験と *in vivo* 試験の両方を実施するが、 C_{70} については *in vitro* 試験のみを行い、その有害性は、前述した二軸アプローチに基づき、 C_{60} の *in vivo* および *in vitro* 試験の結果を利用して外挿によって評価を行う。これに暴露評価の結果を合わせて、フラーレン全体のリスク評価書として公開する。カーボンナノチューブについても同様に、SWCNT（単層カーボンナノチューブ）および MWCNT（多層カーボンナノチューブ）の中から代表的なものについてのみ *in vivo* の詳細な有害性試験や暴露評価を行い、それ以外の材料については上述の外挿手法を用いることで、リスク評価書としてはカーボンナノチューブ全体を対象としたものとして策定する計画である。

また、ナノ材料のリスク評価の研究ロードマップを図 6 に示す。この研究の最終目標は、2010 年度までに、ナノ材料のリスク評価・管理の技術を確立させ、3 種類のナノ材料に関する詳細リスク評価書を

	有害性試験			暴露評価	リスク評価	リスク評価書
	<i>In vitro</i> 試験	<i>In vivo</i> 吸入試験	バイオマーカー			
Au 粒子	○*	—	—	—	—	
シリカ	○*	—	—	—	—	
...						
TiO ₂	○	報告値を利用	○	○	○	TiO ₂ 評価書
C ₆₀	○	○	○	}	}	フラーレン評価書
C ₇₀	○	外挿	外挿			
SWCNT 1	○	外挿	外挿			
SWCNT 2	○	外挿	外挿	}	}	CNTs 評価書
SWCNT 3	○	外挿	外挿			
MWCNT 1	○	外挿	外挿			
MWCNT 2	○	外挿	外挿	}	}	
MWCNT 3	○	外挿	外挿			
...						
カーボンブラック	○*	—	—	—	—	

○：有害性試験を実施。*多種のナノ粒子の生体影響スペクトラムを取るために実施（CNTs等の位置の明確化）

図 5. 詳細リスク評価書の策定計画

公開することである。現在、有害性評価や暴露評価のため試料調製・分散技術を確立させ、上述した *in vivo* および *in vitro* 有害性試験や排出模擬試験・現場での暴露モニタリングを実施している段階にいる。本稿の中ではこれらの具体的な試験データを示すことはできないが、現在、有害性試験、暴露試験共にデータが着実に蓄積されてきており、今後、これらのデータの解析・評価を行った上で、試験結果を随時公表していく予定である。また、図 6 の一番下には、ナノ材料の社会的受容や理解促進のための研究を記している。これらに関しては、以下に記述する。

8. ナノ材料の社会的受容促進に関する取り組み

最後に、工業ナノ材料の社会的受容促進に関する取り組みについて紹介する。産総研では、ナノ材料のリスクに関する理解を促進するための情報提供として、以下の 2 種類のホームページを公開している。その 1 つは、「ナノテクノロジー消費者製品[10]」と題したもので、これは、日本で購入できる、ナノテクノロジーの使用が明記されている消費者製品の情報を収集し、それをリストとしてまとめたものである。このようなリストの公開によって、我が国の一般の消費者の、ナノテクに対する認知が促進されることを期待している。また、このような情報は、消費者がナノ材料に暴露する可能性を検討するための基礎的な資料としても有用と考えられる。このリストは、2006 年から公開を始めているが、2008 年 9 月現在で、400 項目 1000 製品以上を紹介しており、紹介する製品の数も今後随時増加させていく予定である。

もう 1 つは、「ナノリスクネットパネル[11]」と題したもので、これは、ナノ材料のリスク評価に関連した、非常に重要と考えられる研究論文について、複数の専門家（パネリスト）による解説や意見を記

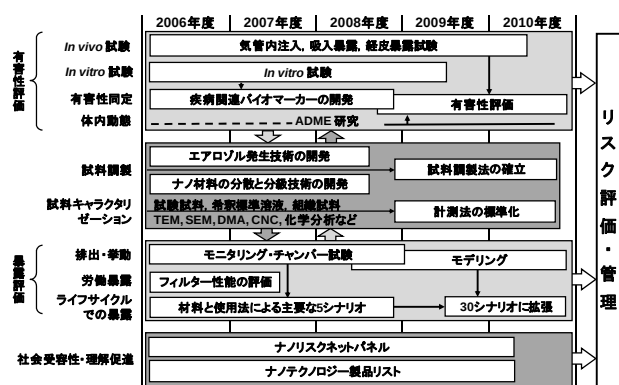


図 6. リスク評価の研究ロードマップ

名式で公開している仕組みである。非常に重要な内容であっても、学術雑誌に掲載される専門性の高い研究論文は、一般の人や専門分野の異なる人がその原文を読んでも書かれていることの意義や考察の妥当性が分かりにくい場合があるが、ナノリスクネットパネルでは、専門家の解説や意見を通じて論文内容の理解や意義、あるいは問題点を把握することが可能となっている。現在、ナノリスクネットパネルでは 20 報の論文を紹介しており、紹介する論文数は今後も増加させていく予定である。

9. おわりに

本稿では、工業ナノ材料のリスク評価の現状について、産総研における取り組みを中心に紹介した。冒頭に記述したように、今後、工業ナノ材料が社会の中でどれだけ活用されるようになるのかに関しては、その技術開発の問題もさることながら、ナノ材料がどれだけ社会に受容されるのかというリスク問題も非常に大きな影響を及ぼすと考えられる。ナノ材料の社会受容を促進するためには、そのリスク評価を技術開発の段階から並行して実施するとともに、適切なリスク管理方策を導き出すことでそのリスク懸念を払拭することが最も重要である。本稿で紹介した産総研におけるナノ材料のリスク評価・管理の研究が、工業ナノ材料の適切な取扱いと、その社会受容を促進するための力になれば幸いである。

参考文献

1. ASTM International: Terminology for Nanotechnology, E2456-06, ASTM International (2006).
2. NIOSH, NIOSH Current Intelligence Bulletin: Evaluation of Health Hazard and Recommendations for Occupational Exposure to Titanium Dioxide (Draft), 120pp (2005).

3. American Chemistry Council, Comments of the titanium dioxide panel of the American chemistry council and the titanium dioxide manufacturers association of the European chemistry industry council on NIOSH current intelligence bulletin: evaluation of health hazard and recommendations for occupational exposure to titanium dioxide, 49pp (2006)
4. D.B. Warheit, T.R. Webb, C.M. Sayes, V.L. Colvin, K.L. Reed, Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: Toxicity is not dependent upon particle size and surface area, *Toxicological Sciences*, **91**, 227–236 (2006).
5. D.B. Warheit, T.R. Webb, V.L. Colvin, K.L. Reed, C.M. Sayes, Pulmonary bioassay studies with nanoscale and fine-quartz particles in rats: Toxicity is not dependent upon particle size but on surface characteristics, *Toxicological Sciences*, **95**, 270–280 (2007).
6. D.B. Warheit, T.R. Webb, K.L. Reed, S. Frerichs, C.M. Sayes, Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: Differential responses related to surface properties, *Toxicology*, **230**, 90–104 (2007).
7. 小林憲弘, 納屋聖人, 遠藤茂寿, 山本和弘, 中西準子, 様々なサイズのナノ粒子の in vivo 肺毒性比較試験 (Comparative Pulmonary Toxicity Study of Nanoparticles of Various Sizes In Vivo), NEDO-産総研-OECD 合同国際シンポジウム – 工業ナノ材料のリスク評価 – (International Symposium on the Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials) 講演要旨集, pp.91-98 (2008).
8. DuPont and Environmental Defense, Nano Risk Framework: A partnership of Environmental Defense Fund and DuPont. <www.nanoriskframework.com> (2008)
9. C.M. Sayes, K.L. Reed, D.B. Warheit, Assessing toxicity of fine and nanoparticles: Comparing in vitro measurements to in vivo pulmonary toxicity profiles, *Toxicological Sciences*, **97**, 163–180 (2007)
10. 産業技術総合研究所, ナノテクノロジー消費者製品一覧 <http://staff.aist.go.jp/kishimoto-atsuo/nano/index.htm> (2008)