

ナノテクノロジーのリスク評価・リスク管理

化学物質リスク管理研究センター 研究センター長 中西準子 / 健康リスク評価チーム 研究チーム長 川崎一 /
 リスク管理戦略研究チーム 研究チーム長 蒲生昌志 / リスク管理戦略研究チーム 研究員 小倉勇 /
 リスク管理戦略研究チーム 研究員 岸本充生 / 化学物質リスク管理研究センター 総括研究員 米澤義堯

新規技術には、スペックの一つとしてリスク評価結果があることが望ましいという問題意識から、ナノ素材のリスク評価が始まりました。ナノ素材は多くを期待されていますが、早くからナノ素材の有害性についての危惧が喧伝されています。しかし、有害情報の多くは、試験素材のサイズや形状、成分(化学構造、不純物)がはっきりせず、有害性がナノサイズに起因しているのか、その不純物や処理方法に起因するのかがはっきりしません。まず、物理的・化学的特性を測定しつつ、有害性試験をすべきではないか、私たちは強く主張してきました。製造・計測・環境・リスク評価の全分野を揃えている産総研こそが、この研究に適していると自負しつつ、リスク評価の研究に踏み出しています。研究成果は、随時OECDの会議で報告されています。

1. 背景

化学物質リスク管理研究センターが環境管理、計測関係、ナノ製造技術関係の研究ユニットと共同でナノテクノロジーのリスク評価に取り組むことになったのには二つの背景があります。ひとつは、新技術には、そのスペックの一つとしてリスク評価結果がつけ加えられるべきであるとかねがね考えていたことです。ナノテクノロジーは将来有望な技術体系で、産総研も強い分野であったこと、また、まだその技術の芽が出ないうちから、国内外で有害性についての議論が広がり、この状態を傍観すればナノテクノロジーが陽の目を見ないこともありうるかもしれぬという危機感から、産総研が技術とリスク評価を同時に出す任を担うべきだと考えたのです。技術情報部門の阿多誠文氏や、当時理事であった田中一宜氏らが、海外の情報をいち早く伝えてくれたことも、私たちの思いの現実化を加速させました。

背景の第2は、ナノ材料(特に粒子)に起因する有害性試験には、試験試料の粒子の大きさ(真にナノスケールであるか)、形状、組成の測定が必須ですが、産総研が優れた測定技術をもっていたことです。測定技術とナノ素材の生

産技術をリスク評価に生かすことができれば、産総研は世界一恵まれた研究条件を備えていることになるので、是非このような共同研究体制を作りたいと考えたのです。

2. 新しい局面ーナノは新規物質か？

かくして、2004年秋に産総研内に研究ユニットを超えた研究体制ができ動き始めたのですが、その過程でナノリスク評価研究に新しい側面がさらに二つ加わりました。

その一つはアスベスト問題の再燃により、ナノ粒子の有害性について、社会に様々な不安が引き起こされ、アスベストとナノ粒子に有害性の点で共通性があるかについて早急に確かめることを私たちは迫られたことです。

もう一つは、ナノスケール独特の有害性の有無が、現在までの化学物質審査制度そのものの変更を迫る要素を持ち始めたことです。規制の面から、化学物質は新規物質と既存物質とに大きく二分され、新規物質については、「化学物質の審査および製造等の規制に関する法律(化審法)」に基づき上市前(市場に出る前)の有害性試験などが義務づけられ、場合によっては製造禁止になることもあります。既存物質にはそのような試験の義務は存在しません。通常

表1 ナノリスク評価研究プロジェクト

研究課題	年度	研究代表者	研究財源 (研究費：億円) *
ナノテクノロジーの社会受容促進に関する調査研究	2005	阿多誠文(産総研)	科振費(0.3)
ナノ材料の安全性に関する研究	2005	奥山喜久夫 (広島大学大学院)	NEDO(0.3)
ナノ粒子の安全性評価方法の標準化(基準認証)	2005～07	川崎一(産総研)	経産省(1.0)
新技術のリスク評価・管理手法の研究 ーナノテックのケース研究ー(分野重点)	2005～07	中西準子(産総研)	産総研(2005年度1.0)
ナノ粒子の特性評価研究	2006～10		NEDO(20)

* 研究費の規模は筆者による推定値

の化審法解釈では、バルクケミカルが既存物質であれば、ナノサイズになったからといって新規物質とは考えられておらず、化審法による上市前試験は義務づけられていないとされています。しかし、ナノ粒子にナノスケール独自の特性があることをもって、それらを新規物質として扱うとすれば、当然化審法の適用を受けることになりますが、それは、例えば結晶構造や他の物理的な性質の違いによって新規物質として扱うのかという問題を引き起こし、化学物質規制の枠組を大きく変えてしまうことを意味するのです。新規化学物質と既存化学物質とに分けて規制する仕組みは、先進国共通のものでありますから、このことがOECDでの大きな議題になっています。因みに、2005年12月米国EPA（環境保護局）は、炭素系ナノ素材やシリコサンなど10種のナノ物質について新規物質と規定し、TSCA（化審法と同様の法律）を適用することを決めています。ナノの新規物質に適した有害性試験法はまだ提案されていません。

3. ナノリスク研究の特徴

ナノリスク評価研究の枠組は、社会受容性研究や技術のベネフィット評価研究も含むものですが、当面はナノ素材

（わが国ではナノ粒子と呼ばれている）のリスク評価そのものの研究に努力を傾注しています。現在進行中または計画中のナノリスク評価に関する研究プロジェクトの一覧を表1に示しました。最下段にあるNEDOプロジェクト(2006年度から)の研究主体はまだ決まっていますが、私たちが参加できれば、どのように対応したいかという視点で、このプロジェクトも含めて研究構想を書きました。

リスク評価は有害性評価と暴露評価を基礎にして行われ、その結果に、技術もたらす有用性や規制の功罪、国際動向なども加味して如何に管理するかを考えるのが、リスク評価・管理の一般的な枠組です。この基本的な枠組は変わらないのですが、ナノの場合には、有害性評価の前に、試験試料の物理的・化学的特性の測定(characterization)と調製という非常に難しい課題があり、これをクリアしなければならぬことが、この研究の大きな特色です。

ナノ素材の測定技術確立に努力し、well-characterizeされた試料について、有害性試験を行うということ、私たちは第1の目標にしており、そのことをOECDの会議でも表明してきました。

しかし、測定以上に難しい課題が分散状態(必ずしもmonodisperseを意味しない)のナノ粒子を用意することだ

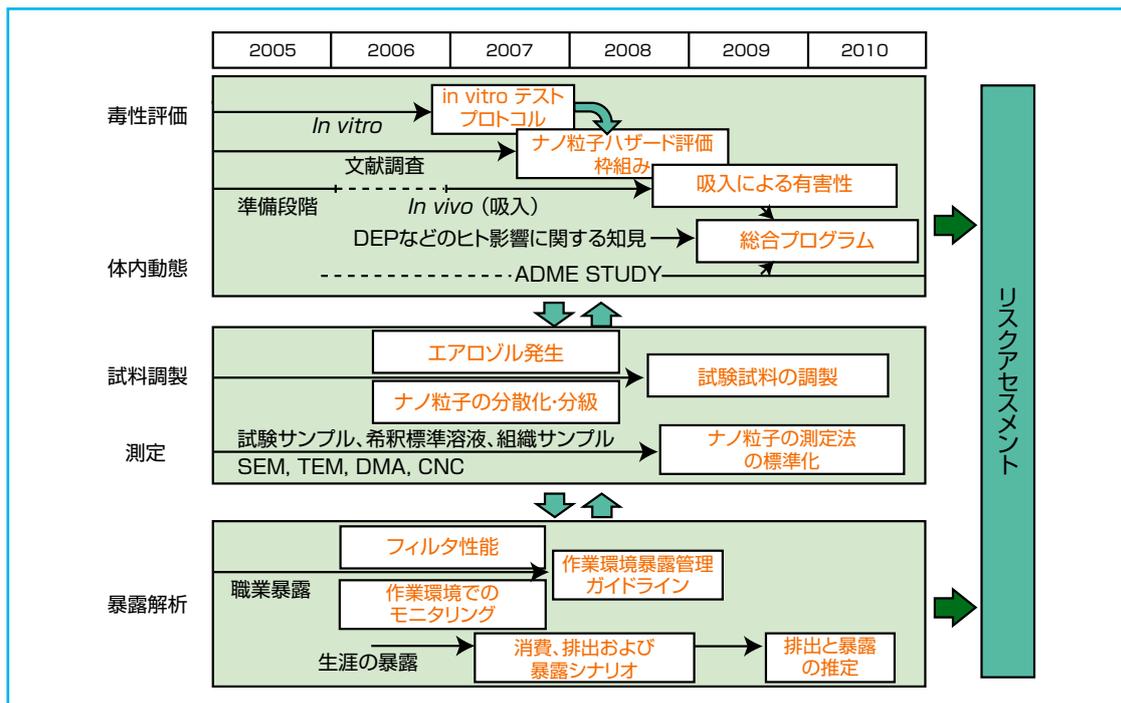
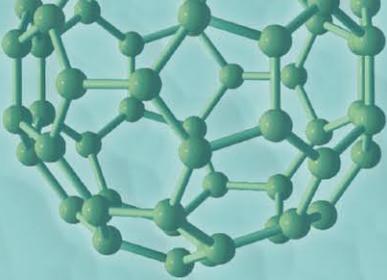


図1 リスク評価研究のロードマップ



ということがわかってきました。吸入などによる有害性試験のためにも、また、有害性にナノスケールのサイズ効果があるかを確かめるためにも、分散状態のナノ粒子が必要ですが、ナノ素材は一般的に集合体になっていて (aggregated や agglomerated と呼ばれる状態)、通常の処理では分散状態にできないのです。そもそも集合体なのだから、分散状態で試験は不要という主張をしばしば耳にしますが、そういう考えはリスク評価では通用しないのです。生産から廃棄、リサイクルのどこかの過程で、分散状ナノ粒子が人に暴露する可能性は否定できず、また、炭素系のナノ粒子が有機溶剤や、タンパク質などの生体構成分子 (biomolecule) との結合性が強いために、ある種の環境下ではこういう分子によってナノ粒子の集合体は分散あるいは溶解する傾向があるからです。

世界中で、多様な方法でナノ粒子の分散化が試みられているのですが、その過程で粒子の表面構造などが変化するなどの多くの問題が未解決です。私たちも多様な方法に挑戦しているのですが、未だ1合目にも到達せず、全く別のアプローチも含めた検討も必要と考えています。

4. 有害性試験の階層構造

有害性試験について、私たちは以下のような階層的取り組みを提案し、一部すでに実施しています。

【Tier-1】 *in vitro* 試験 (試験管試験)

【Tier-2】 吸入暴露に焦点を絞った *in vivo* 試験 (動物試験) の簡易予備試験

【Tier-3】 吸入暴露による *in vivo* 試験

どういうタイプの影響がありうるのか、それは物質によって異なるのか、粒子サイズによるのかなどの最初の知見を

得るためには、費用も安く、手軽であることから *in vitro* 試験が有用です。ただし、*in vitro* 試験はあくまでもスクリーニング試験であり、すぐに有害性を示すものでないことに注意が必要です。

図1には、暴露解析なども含めたロードマップを示しましたが、*in vitro* 試験については、試験系を構築し試験を行い、かつその標準試験法を2007年度末までに提案することを目標にしています。表2には、今年度取り組んでいる *in vitro* 試験の内容を示しました。この実験は、京都大学大学院生命科学研究所稲葉研究室で行われています。

Tier-2、Tier-3は動物を用いた吸入系の有害性を調べるための試験系です。Tier-2は、気管内注入などの予備的試験、Tier-3は本格的な吸入試験です。図1に示す通り、2006年度から準備に入り、2007年度には本格的な試験に入ることを目標にしています。この時点で本格的な吸入試験を行うことは世界的に見ても早いし、技術としてもかなり難しい点があると予想されますが、わが国では、ナノ粒子の有害性がアスベストの有害性との関連で論じられることが多く、吸入による有害性試験を急ぐべきだと考えています。表1の二番目に書かれている広島大学大学院教授奥山喜久夫研究室と産業医科大学産業生態科学研究所 (田中勇武教授) の研究により、ナノスケールの金属酸化物の吸入試験についてかなりの知見・手法が蓄積されていますので、実施可能性が高いと判断しているのです。

これら動物実験の結果から、人間への影響を推定することが最終的なステップです。そのためには、メカニズム研究 (図1にある、ADME STUDYとは、吸収、分布、代謝、排泄に関する研究の意味) と、これまで人への影響が調べられているディーゼル排出微粒子 (DEP) などの系で得られ

表2 今年度と取り組んでいる *in vitro* 試験

測定エンドポイント	測定指標	想定される生体内影響	想定される有害影響
酸化ストレス	8-OH-dG (DNA 付加体) の生成	脂質の過酸化、DNA 付加体形成	細胞障害性、非遺伝毒性発癌
ミトコンドリアの破壊	SEM、TEM による観察	エネルギー産生系の障害	細胞障害性 (脳、神経系、腎臓、肝臓など)
初期炎症性サイトカイン生成	TNF、IL-6、IL-8、MCP-1 など	炎症、細胞増殖刺激	気道・肺における強い炎症 (塵肺) など

TNF = 腫瘍壊死因子、IL = インターロイキン、MCP = 単球走化性タンパク質

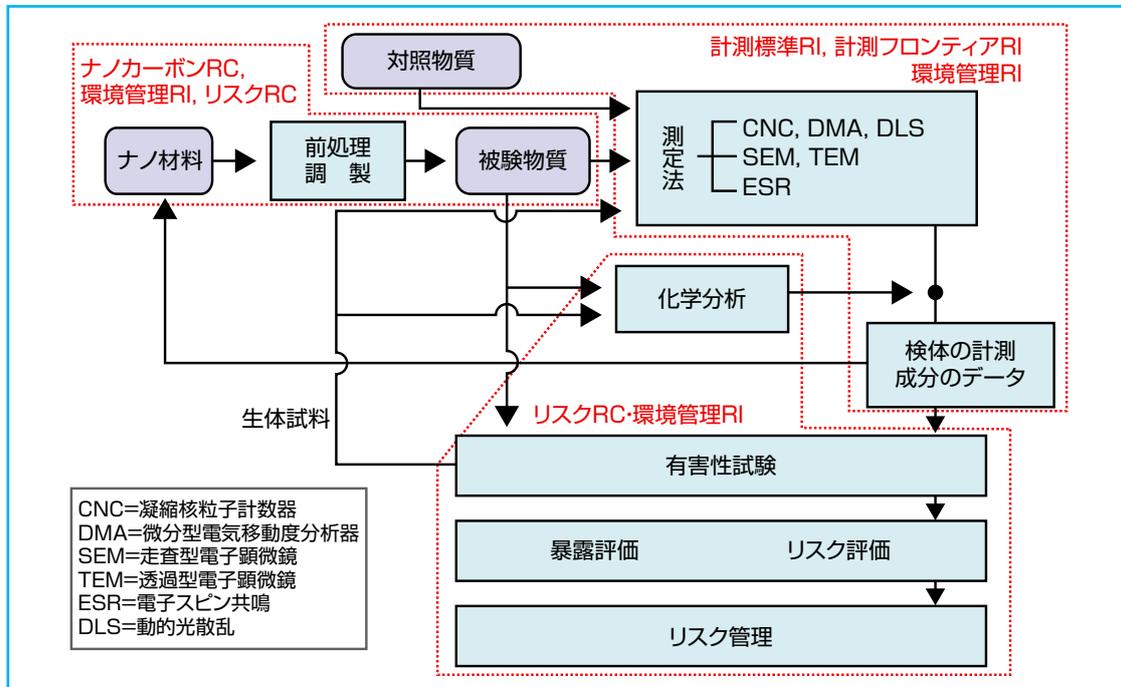


図2 ユニット間の研究協力関係（現状）

ているヒトへの健康影響に関する知見を総合して行うので
す(統合プログラム)。

5. 暴露評価の重要性

現状では、ナノ粒子による暴露は小さいので、暴露評価の重要性が低いと考える人が多いのですが、新規物質のリスク評価の世界では、暴露評価の重要性はとても大きいものです。リスクとは、大雑把に考えれば、有害性の大きさと暴露量の積で決まります(算術的な積ではなく、概念としての積)。新規物質であれば、有害性情報の量も少ないし、確度も低いのですが、暴露量の推定はかなり高い確度での予測が可能で、費用もかかりません。むしろ、暴露量を基に必要な有害性試験のレベルを考えるべきではないかという考え方をわれわれはもっています。因みに米国は、新規物質と規定した10種のナノ物質のうちある種の用途のCNT（カーボンナノチューブ）について、暴露量が低いという理由で、新規物質として必要な上市前有害性試験を免除する決定をしています。

ナノ粒子のように物理的、化学的性質もはっきりしない新規物質の場合には、暴露評価はかなり理論的な推定に頼ることになります。従前の暴露評価は、その多くをモニタ

リングに依存してきましたが、ナノ粒子の場合には、計算機科学を駆使した推定が重要になるでしょう。基本的に事前規制の枠組の中にどのように組み込むかという視点を重視して、暴露評価研究を進めるつもりです。

このリスク評価研究では、2007～08年にかけて各種試験プロトコルを、2010年までに最終的なリスク評価書と政策提言を提出し、その間随時結果をOECDの議論に反映させてゆきたいと考えているのですが、どの程度の研究ができるかは今後得られる研究資金の規模に支配されることとなります。

最後に、現状での産総研内での研究協力関係を図2に示します。この外側に、ヒト健康影響(医学)と測定(工学)の分野について、それぞれ外部の専門家による二つのAdvisory Boardが組織され、全体の流れをチェックする体制になっています。

路傍の石ころに気を配る気持ちがないとリスクを見逃し、世界を見なければ大きさを見誤ります。リスク評価に王道はないのです。