

# 母子伝達されるナノ粒子： 次世代健康影響を考える

武田 健

たけだ けん

東京理科大学薬学部/戦略的環境次世代健康科学研究基盤センター

身近な環境には、ナノサイズ(1 nmは $10^{-9}$  m)の粒子が存在します。ディーゼル車の排ガス中にはナノ粒子(直径100 nm以下の小さな粒子)が含まれていますが、機能が注目されるナノサイズの物質材料(ナノマテリアル)が日常的に使われるようになっています。

私たちのグループは、世界に先駆けて、妊娠期に母親の体内に入ったナノ粒子・ナノ物質が、次世代の健康に影響を及ぼすことを明らかにしてきました。

## 次世代に伝達され影響を及ぼすナノ粒子

ナノ物質を有効活用するナノテクノロジーは、今後ますます発展が期待される分野です。この新しい技術の有効活用を妨げる健康・環境問題を解決し、自動車産業やナノテクノロジー産業を発展させ、国民の健康維持・増進をはかるための基盤をつくる必要があります。そのために健康影響の実態を明らかにし、機序の解明から防御法の確立へとつなげていくことは、大変重要な研究課題といえます。

酸化チタン( $\text{TiO}_2$ )という物質があります。酸化チタンのナノ粒子はすでに、化粧品や日焼け止め、さらにビルの外装材として活用されています。健康な人が日常環境で受ける程度では心配ないと考えられますが\*1、私たちは次のように、この物質が母親から子どもに伝達され、健康影響を及ぼす

ことを明らかにしています。

妊娠したマウスに酸化チタンを皮下投与すると、生まれてきた子どもの脳や生殖系に、酸化チタン粒子が確かに検出されました(図1、図2)。

ここで観察された粒子が酸化チタンであることは、X線によるスペクトル解析で確かめています。この粒子を電子顕微鏡で拡大して観察すると、1粒の直径が数十 nm の酸化チタン粒子7~8個程度の塊で、大きさにして200~300 nm のものが見られました。これは従来の見方からすると意外なことで、胎盤はこのような大きさの物質を通してのことになります。

母マウスに投与する量を少なくしていくとどうなるか、とくに生殖系に注目して調べました。ナノ粒子は固まりやすく、通常はナノサイズの粒子の数は少なくなると思われていますが、薄めると固まりにくくなり、塊がより小さなサイズになります\*2。結果は驚くべきことに、母マウスの皮下に0.5  $\mu\text{g}$ (複数回投与の合計)の投与という少量でも、子マウスに伝わり、子マウスの精子が減ることがわかりました。

\*1—ナノ粒子の生産現場での職業的な大量曝露は注意すべき対象です。また、皮膚のバリアがこわれている場合などは注意すべきと考えられます。いずれも、どのくらいの量が影響を及ぼすかが重要ですが、研究の途上にあります。

\*2—固まりにくくナノサイズを維持できると機能性が高い(化粧品として伸びがよく透明感がある、など)ため、酸化チタンのナノ粒子に、固まりにくくする表面加工(アルミナ加工など)が施されて活用されています。この実験では、アルミナ加工した酸化チタンはもちろん、加工していない酸化チタンでも、薄めればより小さいサイズの粒子の塊が出てくることを述べています。

[編集部より]本稿は、8月1日の談話をもとに再構成されたものです。

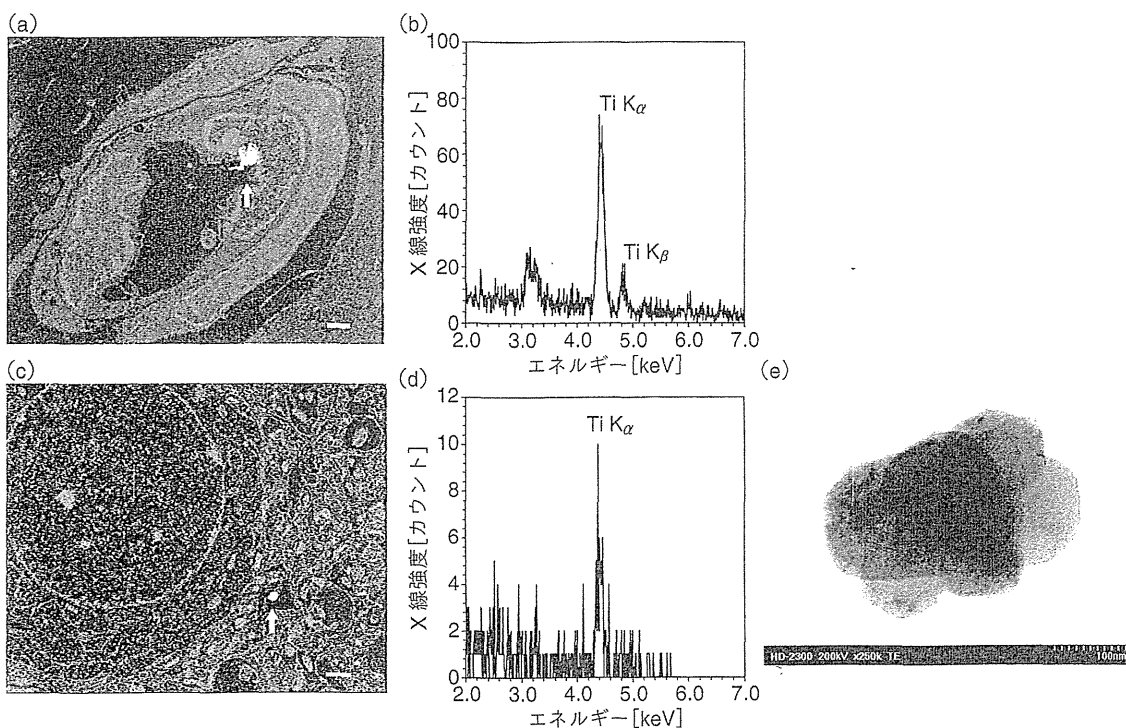


図1—酸化チタンナノ粒子妊娠期曝露後、仔の脳でみつかった粒子  
 (a)嗅球末梢血管内皮の超微小粒子, (b)X線スペクトル解析, (c)大脳皮質の超微小粒子, (d)X線スペクトル解析, (e)(c)で認められた粒子の拡大写真(凝集したナノ粒子)。(文献 Takeda et al., JHS, 55, 95-102, 2009)

## ナノの“サイズ”がもたらす物質特性

私たちは、この健康影響が、ナノサイズの物質に共通する問題だとみています。

上述の実験で用いた酸化チタンのナノ粒子について詳しく説明すると、酸化チタンの結晶構造には主にアナターゼ型とルチル型があります。アナターゼ型の毒性は強く、ルチル型は弱いとされ、化粧品などにはルチル型が用いられています。これは、活性酸素を生み出す触媒作用の大きさなどからの評価です。ところが、母親から子どもへの伝達実験では、いずれも影響は変わりません。つまり、活性酸素による作用ではないと考えられるのです。

ナノサイズの粒子となったものは、物理的なサイズのために、悪影響を及ぼすということではないかと考えています。

後で述べるように、排ガスのナノ粒子でも同様

の結果が得られています\*3。酸化チタンや排ガスのナノ粒子は、母親から子どもに伝わって、生殖系に影響を及ぼすのです。

また、他のさまざまなナノ粒子(カーボンブラックやフラーレン、カーボンナノチューブなどの炭素系のナノ粒子や、酸化亜鉛などの金属系のナノ粒子)でも研究を進めつつあり、次のような確信を深めつつあります。それは、小さい粒子ほど体に留まりやすく、毒性も強く現れるのではないかと、ということです。これが、ナノ粒子の生体影響についてある程度一般化できる結論ではないかという印象をもっています。

## 小さい粒子は体に悪い

小さい粒子が体に悪いことは、アスベスト問題によって認知が広まりました。アスベストは、長

\*3—研究の経緯としては、私たちは、排ガスの影響研究からこの問題に取り組んできました(コラム1参照)。後述するように、世界的にも、大気中に浮遊する微粒子の健康影響評価が先行してきました。

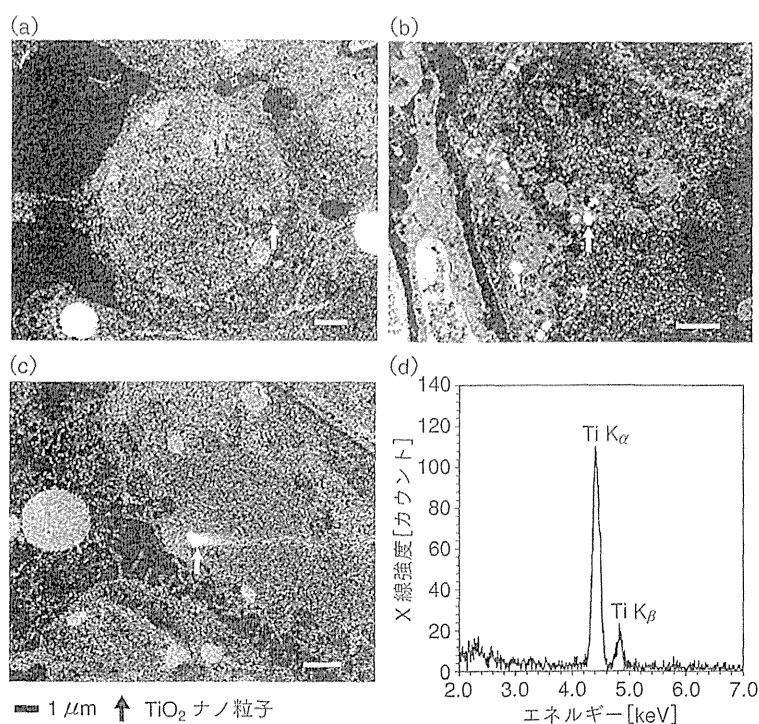


図2—酸化チタンナノ粒子妊娠期曝露後、  
 仔の精巣で見つかった粒子  
 (a)精子細胞, (b)セルトリ細胞, (c)ラ  
 イディヒ細胞, (d)X線スペクトル解析  
 によるチタン元素の検出。(文献 Takeda  
 et al., JHS, 55, 95-102, 2009)

さはミクロン( $\mu$ m)のオーダーですが、幅はナノのサイズです。体に入るとなかなか出ていかず、がんを引きおこします。疫学的調査により、安全であるとされていたアスベストが体に悪影響を及ぼすことが今でははっきりしています。

大気中浮遊粒子状物質も、体に悪影響を及ぼすことが疫学的調査により明確に示されています。ロンドンでの研究\*4やハーバード大学による米国6都市の研究が著名です\*5。

小さい粒子は健康に悪影響を及ぼします。ただし、従来の研究では、大きさへの注目が十分ではありませんでした。排ガス粒子はミクロン・オーダーで分類されていますが、私たちは、ナノ・オーダーに問題の鍵があるとみています。

排ガスやアスベストは、曝露を受けた現世代の健康影響が問題とされています。しかし、ナノ粒

子では、現世代には影響がみられないごく少量でも、子どもに伝達され、精子数減少などの健康影響を引き起こします。

発達の段階で何がおこったのかはまだわかっていませんが、次世代への影響はナノ粒子の問題領域ではないかと感じています。

### ● ナノ粒子が病気の見方を変えるか

研究が進むと、サイズが小さい粒子ほど、いろいろな臓器に分布し、体から外に出にくいものがあることがわかってきました(体内動態についてコラム3参照)。体に作用する異物が長く留まると、体に悪影響を及ぼす可能性があります。しかも私たちの研究は、非常に少量でも次世代の発達に影響が出ることを示しました。

共同研究者の京都大学霊長類研究所(現プライメイト・アゴラメディカル研究所長)中村伸氏によるサルを用いた実験から、ナノ粒子は特定の組織の特定の細胞に長期間蓄積されることがわかりました。これは、カーボンブラックのナノ粒子でも、酸化チタンのナノ粒子でも、同様にみられます。

ナノ粒子の全身分布については、さまざまな報

\*4—排ガス濃度と死亡数の統計が2つの直線(低い濃度の立ち上がりが急で、高い濃度ではなだらかな、2つの直線)に乗ります。ナノ粒子は重さが軽くても数が多いため、粒子濃度のわりに影響が大きいということではないかと解釈しています。

\*5—PM2.5(粒子径が2.5 $\mu$ m以下の粒子)の濃度と死亡リスクがきれいな直線に乗ります。この結果は非常に注目され、微小粒子状物質の現在の環境基準値設定につながりました。

告があります。呼吸器はもちろん、循環器や免疫系、神経や生殖器系、また、消化器や泌尿器系などに対し、いろいろな影響が考えられます。

化学物質は、太古の昔から編み出された排出法が体に備わっています。しかしナノ粒子については、積極的に排出する方法の備えが少ないようです。免疫系の過剰反応は自己免疫疾患につながる可能性があります。現代社会では、自己免疫疾患が増加傾向にあります。「外から入ってきてなかなか出ていかないナノ粒子を排除するため、免疫系が過剰反応することが悪い影響をもたらしているのではないか。」これはまだ、免疫系研究上の作業仮説の段階ですが、重要な研究対象と考えています。

#### コラム 1

#### 排ガスによる生殖系および脳神経系影響研究へのきっかけ

私は、昭和大学医学部でがんの研究をした後、現在の東京理科大学薬学部に移りました。環境衛生の分野で新しい研究を立ち上げたいと考えて、生殖系と環境の関わりを取り上げることにしました。以前は医学部にいたので、泌尿器科の医師から不妊の問題を聞いていました。10組に1組もの夫婦が、赤ちゃんができずに悩んでいる問題です。その半分は、男性側に精子の問題があっおこっています。新しく研究を始めるに際して、この問題に取り組んでみようと始めました。

ディーゼル排ガスの研究は、当時すでに、呼吸器系・喘息との兼ね合いで研究されていました。その研究グループに頼んで、生殖器を分析させてもらったところ、意外なことに生殖系に影響があることがわかったのです。その後、東京都がディーゼル排ガス対策をおこないます。

2000～2005年にJST-CRESTの研究費で、排ガス中の化学物質の研究が採択されました。当時、さまざまな化学物質の内分泌かく乱作用が注目されていて、それを調べることになりました。母マウスに排ガスを吸わせて生まれた実験動物の仔の影響をみると、生殖系と脳が影響を受けていました。私たちは、この影響は、化学物質ではなく粒



#### 生活環境のナノ粒子を減らす

以上のことから、環境中のナノ粒子の濃度を下げることが、健康によいと考えられます。

自然環境中では、火山灰、黄砂、火災などの健康影響について、ナノ物質の観点が現在は考えられていません。大気中に拡散されるので、通常の状態です。一般の人に影響がでるとも考えにくいのは確かですが、影響評価はなされるべきだと思います。火災の煙にはナノ粒子が含まれています。消防士の職業曝露などは注意されるべきでしょう。

また、タバコの煙を調べてみると、ナノ粒子が大量に含まれています。タバコの害は、化学物質による悪影響として考えられてきましたが、煙に

子が原因ではないかと考えるようになりました。

脳の血管周囲には特殊な貪食細胞があります。共同研究者の栃木臨床病理研究所長の菅又昌雄氏は、その細胞が黒い粒子を取り込んでいる様子を見つめました。取り込んだ細胞は死んでいるとみられます。血管の周りが傷み、血管が閉塞して詰まっている様子が観察されます。これは細い末梢の血管で、個体レベルで急性的な影響が観察されるものではありません。しかし長期的には、機能的な障害につながる可能性が考えられます。

脳の海馬の末梢血管では、膜構造の変性像がみられ、小脳のプルキンエ細胞では細胞死が観察されました。

この黒い粒子が、排ガスの粒子であるという証明が難題でした。研究が進むにしたがって、影響が濃度に依存すること、フィルターで粒子を除去すると影響が大幅に軽減されることから、粒子の影響が示唆されました。その後の研究で、排ガス微粒子やカーボンブラック粒子の胎仔期投与だけでも同様な影響を観察できました。その後、本文で述べるように、酸化チタンの母から仔の脳への移行を証明することができました。酸化チタンも末梢血管の梗塞を引き起こします。5年ごとの研究助成の関係から、研究するセンターの名称は変わってきていますが、研究を継続しています。

含まれるナノ粒子の影響も慎重に検討されるべきでしょう。

現時点では、ディーゼル車の排ガスがもっとも注意すべき対象でしょう。これは桁違いに多い粒子を出しています。ディーゼルエンジンは、軽油の燃焼の過程でナノ粒子を生み出してしまうしくみになっているからです。

## コラム 2

### ナノ粒子からみる放射線影響

編集部 放射線影響との関係はどのように見ることができのでしょうか。拡散する放射性物質の粒径について、大気汚染物質との類似性(PM2.5付近にピーク)を指摘する報告もあります。

武田 粒子を環境中から減らしていくことが、さまざまな健康の悪影響を断ち切るのに有効だろうと考えています。放射性物質も粒子として存在するものもあるので、結論からいえば、放射能の高いところでは、その部屋から粒子を取り除くことが有効な対策の一つです。粒子は取り除くことができます。

影響は濃度と量によるので、あるかないかではなく、ほとんど影響が出ないレベルに抑えることが大事です。

ナノ粒子として存在している放射性物質があると、体外に排出されにくくなる可能性が考えられます。放射能レベルが高い場合には、注意が必要ではないでしょうか。とくに、福島原発現地や除染の現場では、粒子除去の注意が求められると思います。

## コラム 3

### ナノ粒子の体内動態

さまざまな結果が報告されており、統一見解が得られているわけではありませんが、全身に拡散し、体外排出に時間がかかることが示唆されています。

ラットへの金ナノ粒子静脈投与実験で、投与後24時間後に、18 nm 粒子では大半が肝臓に存在する一方、1.4 nm 粒子では肝臓に多くが存在しつつ全身に分布するが、両者とも脳には検出されなかったとする報告があります。

排ガスを使った私たちの実験では、昔の基準値である微小粒子 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度で影響が出てきます(現在の日本の環境基準は 35  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )。自動車会社も粒子を減らす努力をされていて、環境対応型の新型ディーゼルエンジンの車では、放出される粒子は減っています。しかし、いま走っている車は新型車に限らないので、規制が重要です。

ナノ粒子は、一つ一つが小さいために、質量に比して数が多くなります。逆に、質量だけでは見落とされる可能性があります。

ディーゼル排ガス粒子の場合、元素状炭素を核にして外側にカルシウムや鉄などの金属成分、さらに有機炭素(ベンゾ[a]ピレンやダイオキシンなど数百種類以上の物質)が結合しています。培養細胞を用いた研究から、ディーゼル排ガス粒子は細胞に酸化ストレスを誘導することが知られていますが、表面に金属成分の多いものがより強い酸化ストレスを与えることが明らかになっています。

私たちが明らかにしたディーゼル排ガスや酸化チタンナノ粒子の精巣への影響の中には、ミトコンドリアの崩壊像も観察されています。化学反応性ではなく、ナノ粒子という物質の物理的な性質がおこす影響として興味深い結果です。そのメカニズムはわかりませんが、ナノ粒子がミトコンドリアに異常をもたらす可能性として注目されます。

これらの結果は、ナノ粒子として放射性物質が存在する場合の影響についても、示唆を与えてと思います。

また別のラットへの金ナノ粒子静脈投与実験では、10 nm の粒子が脳を含むさまざまな組織に検出されたと報告されています。

マウスへの酸化チタン静脈投与実験では、15 nm 粒子が投与後5分で各種組織で濃度上昇がみられ、肝臓に多く検出されたこと、また、1カ月で30%しか減少しなかったことも報告されています。

14 nm の Q-dot(量子ドットを利用した蛍光試薬)静脈投与実験では、28日後にほぼ100%が体内に残存していたという報告があります。

Science Journal K A G A K U

# 科学

別刷

岩波書店

粒子数を測定してみると(簡易測定器による目安)、車の往來の激しいところは、 $1\text{ cm}^3$ あたり2万~10万個程度、室内では3000~5000個程度、クリーンベンチ(空気をフィルターでろ過した密封作業台)内ではほとんど0です。

フィルターをうまく使えば、粒子数を大幅に減らすことができます。(私たちの実験では、対照実験用に、NASAに納品されている日本企業製の高性能フィルター装置を用いて、単位体積あたりの粒子数を10万分の1程度にしています。)ナノ粒子の曝露による影響を考える上では、曝露される量が問題であり、その基準は今後の研究の上で判断することになりますが、粒子数を10分の1、100分の1にできれば、効果はある

でしょう。安い費用で環境の粒子を少なくすることが、これからの健康科学に必要なだと考えています。

ナノ粒子による健康への影響は、急性ではなく慢性の病気に関わりえることと、ごく少量による世代を超えた影響のあることが示しているように、注意深く統計が採られないと、見過ごされてしまうおそれがあります。母子伝達の実験では、わずかな量のナノ粒子でも、子の遺伝子発現を変化させることが網羅的発現解析により見えてきました。その意味はまだわかりませんが、この問題が注意を要することは確かでしょう。

## ナノ材料による次世代健康影響と リスク管理への課題

梅澤雅和

うめざわ まさかず  
東京理科大学 総合研究機構 戦略的環境次世代健康科学研究基盤センター(衛生化学)

ナノ材料は、そのサイズの特徴により独特の活性や体内分布を有し、さまざまな有害性を生体に及ぼす可能性が指摘されている。これに伴い、ナノ材料のリスク管理の必要性が訴えられている。とくに最近の研究では、ナノ材料がその曝露を受けた個体だけでなく、妊娠期の曝露により次世代にも影響する可能性が示唆されている。しかし、この有害性が実際のナノ材料の生産・消費・廃棄に伴う曝露でどの程

度及ぶのかは未だ明らかではなく、現在の議論の焦点である。併せて、その程度を評価する方法の確立も求められており、現在の重要な研究課題の一つとなっている。ナノ材料の有害性についてのデータは、これまでに多く出されてきたことから、リスク管理のためのリスク評価が国内外で進められている。

### ナノ材料による生体影響が懸念された経緯

近年、種々の産業において、材料をナノサイズ化させることの利点が注目され、技術開発が進められている。材料のナノサイズ化というのは、その大きさをナノメートル( $1\text{ nm}$ は $1\text{ m}$ の10億分の1の長さ。 $1\text{ mm}$ のさらに100万分の1)のスケールにすることである\*1。酸化チタンに代表される材料は、そ

\*1-ナノ材料の定義は、粒径分布の一定割合以上を $1\sim 100\text{ nm}$ が占めるものとされる場合が多い。しかし、この定義には異論もあり、とくに今後のリスク評価およびリスク管理に際し

Current issues on health effect on the next generation and risk management of nanomaterials

Masakazu UMEZAWA

1983年福岡県生まれ、茨城県で育つ。東京理科大学総合研究機構・戦略的環境次世代健康科学研究基盤センター研究員。2006年東京理科大学薬学部卒業・薬剤師免許取得、2010年東京理科大学大学院薬学研究科博士課程修了。2009年より日本学術振興会特別研究員(DC2)、2011年より現職。ナノ粒子をはじめとした環境要因および遺伝的要因、栄養摂取や運動と生体機能(健康状態)との複雑な関係性を研究しながら、「科学的知見を実際の人の生活にいかすために必要なプロセス」に強い関心を持っている。

のサイズが微小になると大きな比表面積(単位質量あたりの表面積)を獲得することから、活性のより高いものとして産業活用が期待されている。また、ナノ材料の中には活性の高さだけではなく、カーボンナノチューブのように独特の電気的特性や優れた繊維材料としての性質が期待されているものもある。

その一方で、ナノ材料に人が触れることにより未知の生体影響が生じる可能性が2000年ごろから指摘され、懸念されてきた。ナノ材料に代表される微小粒子の健康影響は、2000年以前から大気中の浮遊粒子状物質(SPM: suspended particle matter, 粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下)を対象とした研究の中で指摘されている。SPMによる健康影響として、その大気中濃度と呼吸器疾患の発生率や心血管疾患による死亡者数との間に正の相関があることが、疫学的研究により知られていた。さらにSPMによる健康影響の研究が進められる中で、SPMのうちとくに粒子径 $2.5\mu\text{m}$ 以下(PM<sub>2.5</sub>)の画分が、質量としては多くないにもかかわらず、生じる健康影響は大きいことが実験的に明らかにされた。すなわち、小さな粒子は質量が小さくても“活性”の大きいものとして、その健康影響が問題になったのである。ナノ材料の有害性についての研究は、このような背景の中で始められた。

### ナノ材料の有害性評価についての国内外の知見

ナノ材料の有害性については、培養細胞や動物モデルを用いた実験により2002年から報告され始めた。培養細胞を用いた実験では、ナノ材料の添加により酸化ストレスが増大し、大量の添加では細胞死が生じることが報告されている。動物個体に高用量を投与すると急性的に組織傷害が生じること、同時期から報告され始めている。また、ナノ材料がその表面上で生体高分子(タンパク質や脂質)を変性させることも報告されている<sup>1)</sup>。

て変更される可能性がある。

このようなナノ材料の安全性・有害性の議論が起こった理由は、材料のナノサイズ化によって産業的価値としての機能や活性が向上することと同時に、生体影響を及ぼす活性も高まる可能性が考えられたことが根底にあるといえる。例として、炭素ナノ材料をマウスに投与した際に中枢神経系に生じる炎症反応の程度が、投与したナノ材料の粒子径と逆相関していた(つまり、粒子径が小さいほど炎症反応が大きい)という報告がある<sup>2)</sup>。また、ナノ材料の微小さがその材料に独特の体内分布をもたらすことも、その生体影響が懸念される理由の一つである。たとえば、ナノサイズの粒子(とくに粒子径が数~100nmのものは吸入すると、とくに肺の深部(肺胞)に到達しやすいという特徴が知られており、肺から体内に入って肺以外の組織へも影響を及ぼす可能性が指摘されている<sup>3)</sup>。一方、経口摂取したナノ粒子は肝臓に多く移行することが知られている。ただし、ナノ材料の中でも粒子径の比較的小さいものについては、肝臓以外の生体組織への蓄積量が増えるという報告もあり、詳細は明らかになっていない。

さらに、ナノ材料の皮膚透過性は、材料の一部が化粧品や日焼け止めとして利用されることから重要な検討課題である。これまでに、皮膚の最表面である角質層が著しく損傷を受けた状態ではナノ材料が透過し、真皮層に移行することが明らかになっている。それだけではなく、ナノ材料が健全な皮膚も透過する可能性が示唆された実験報告もある。しかし、実験手法および定量性から判断すると、ナノ材料が健全な皮膚を容易に透過すると結論づけることは、現時点ではできないと考えられる<sup>\*2)</sup>。

現在の研究の焦点は、実際に曝露され得る量において、ナノ材料がヒトに及ぼす健康影響はどの

\*2—ナノ材料の皮膚透過性があると結論づけた研究報告であっても、実際には塗布した材料を動物が経口的に摂取したことにより体内に侵入したと考えられる場合があり、注意が必要である。また、皮膚透過性を含むナノ材料の体内動態の特性を結論づけるためには、後述のとおり、生体試料中のナノ材料の分布の検出力・定量性を向上させるための技術開発が不可欠である。



程度かを明らかにすることである。この観点から、少量のナノ材料の曝露による慢性的な影響について、検討を進める必要がある。

### ナノ材料による次世代への生体影響

もしナノ材料の曝露が胎児に及ぶと、どのような影響を生じさせる可能性が考えられるであろうか。胎児の体はつくり上げられる(器官形成)途上の段階であるため、この過程にナノ材料の影響が及ぶとより特徴的な影響(発生毒性)を生じさせる可能性がある。そのため筆者らは、ナノ材料の曝露による次世代への影響について、大きな注意が払われるべきであると考えている。最近では、ナノ材料の妊娠期曝露(投与)により次世代個体に影響の生じることが、動物を用いた国内外の研究により報告されている。

ナノ材料による次世代個体への生体影響は、酸化チタンのナノ粒子の妊娠期曝露による次世代マウスの気道過敏性の亢進というデータにより、2008年に初めて報告された<sup>4\*</sup>。その後、東京理科大学・武田健らの研究グループは、妊娠マウスの皮下に酸化チタンのナノ粒子を投与すると、酸化チタンが次世代マウスの中樞神経系や雄性生殖器系の組織に検出されることを、電子顕微鏡と特性X線スペクトル測定装置<sup>4</sup>による元素同定により検出した<sup>5</sup>。この研究報告は、妊娠マウスに投与したナノ材料が次世代個体に移行することを初めて証明したものであった。

次いで、ヒト胎盤組織実験系を用いた研究により、球形ポリスチレン粒子の胎盤透過性は粒子の大きさと逆相関し、粒子径240 nm以下のものが胎盤を通過することも報告された<sup>6</sup>。この研究結果は、粒子径の小さいナノ材料ほど胎盤を通過し

て胎児体内に到達し、直接的に次世代個体に影響を及ぼしやすいことを示唆している。最近では、酸化チタンやポリスチレンの他に、シリカ、カーボンブラック、カーボンナノチューブといった他のナノ材料による次世代への影響(生殖発生毒性)についても、複数の研究グループから報告されている。環境要因が胎児に影響し、生まれてくる子どもの健康を脅かしてしまう例は、医学では胎児性水俣病、薬学ではサリドマイド禍の発生があり、1960年代からこの問題に向き合うことになった。1980年代からは妊娠中の母親の栄養摂取が、1990年代からは粒子状物質を含む大気中の環境要因の妊娠期曝露が、それぞれ次世代の子どもの発達に影響することも複数指摘されている<sup>7</sup>。ナノ材料も同様に、妊娠期の曝露により次世代に影響を及ぼす環境要因の一つとみなすことができ、注意が必要であろう。

なお、前述した武田健らの研究報告<sup>5</sup>では、酸化チタンのナノ粒子の妊娠期曝露が次世代の雄マウスの雄性生殖器(精巣)機能を低下させるというデータも示している。これ以前にもディーゼル排ガスを研究対象とした実験により、他の種類のナノ粒子を妊娠マウスに吸入させても、次世代の雄マウスの精巣機能を低下させることが明らかになっていた<sup>7</sup>。これらのデータは、ナノ粒子の曝露が長期的に次世代の生殖能力を低下させる可能性を示唆している。ただし、これが実際にヒトの不妊の発症にどの程度寄与するのかについては、さらなる研究が必要である。

### 大気環境中の放射性物質とナノ粒子との関係

本稿ではここまで、ナノ材料の生体影響についての研究結果の紹介をした。その中でナノ材料の体内動態の特性に触れたが、これは大気環境中への放射性物質の拡散の問題とも無縁ではない。日本では2011年に原子力発電所(原発)からの大規模な放射性物質の放出が起こって以来、放射性物質の曝露による健康影響の恐れが現実のものとなり、

\*3—なお、この研究において論文の筆者らは、ディーゼル排気微粒子の発生毒性を明らかにする研究における陰性対照として酸化チタンのナノ粒子を用いており、酸化チタンのナノ粒子によりこの影響が生じたことは予想外であったと述べている。

\*4—FE-SEM/EDS: field emission scanning electron microscopy/energy dispersive X-ray spectrometer(電界放射型走査電子顕微鏡法/エネルギー分散型X線スペクトル測定装置)

その対策が求められている。放射性物質のリスクを論じる上ではその曝露シナリオを想定する必要があるが、これに大気中のナノ粒子が深く関与している。すなわち、放射性物質がナノ粒子として、もしくはSPM(ナノ粒子を含む)に吸着して大気中に存在しており、このSPMを吸入することにより放射性物質の曝露を受けるというシナリオが考えられる。

前述の通り、ナノサイズの粒子は吸入されたときに肺の深部に到達して蓄積しやすく、肺以外の生体組織に到達する可能性も大きいとされている。SPMは大気中で、さまざまな化学物質を吸着することによって健康影響を及ぼすことは以前から知られている\*5。この事実、原発事故由来の放射性物質が大気中でナノサイズの粒子に吸着することにより、ナノ粒子の体内動態特性に従って体内に侵入する可能性を曝露シナリオとして想定する必要性を訴えるものである。放射性物質の曝露により起こり得る健康影響の防止策の検討は急を要するが、この健康影響を想定する際には、どの放射性物質がどの程度、大気中のSPMに吸着するのか、また、SPMに吸着した放射性物質が体内のどの部分に、どの程度蓄積すると考えられるのかについて、ナノ粒子の体内動態の知見も考慮に入れながら推測する必要があると考えられる。さらに、放射性物質による環境汚染の程度は地域や時期により著しく異なるので、定量的な解析が極めて重要である。

### ナノ材料のリスク管理に向けて 解決すべき課題

以上に述べたようなナノ材料のリスクを回避するために、ナノ材料のリスク評価とそれに従った

\*5—たとえばディーゼル排気微粒子は、発生の過程でその表面に軽油中のさまざまな化学物質を吸着させていることが、健康影響の原因になっていることが知られている。また、黄砂については、大気中に浮遊した後に上空で化学物質や微生物を吸着し、吸着物質が健康影響を及ぼしているのではないかということも懸念されている。

リスク管理を実現しなくてはならない。本稿では最後に、ナノ材料のリスク管理を目指す上で今後解決しなくてはならない課題について論じたい。

### 有害性評価指標の確立

まず、ナノ材料のリスク評価を行うために、より適切な有害性評価指標を確立する必要がある。化学物質や材料の有害性は、決められた方法と評価指標に限った「試験」ではなく、最適の方法と評価指標を探りながら行う「研究」の過程を経て評価されなくてはならない。日本国内でのナノ材料のリスク評価資料として、2011年にはカーボンナノチューブ、フラーレンおよび二酸化チタンナノ粒子のリスク評価書が作成・公開され、これらの無毒性量(NOEL: no observed adverse effect level)も記載された\*6。しかし、このリスク評価においてNOEL算出のもととされた有害性評価指標は極めて限定的であり、ナノ材料のリスクが十分に評価されたとは言えないものであった。この点については、本プロジェクトのリスク評価担当者も「今後出てくる科学的知見をもとに今後10年間以内に見直しを行う」と、プロジェクト終了後の国際シンポジウム(2011年9月、東京)にて述べている。

一方で、筆者らが研究を進めているナノ材料の次世代への影響については、これをリスク評価の際に考慮に入れるべきかどうか、断言できないのも現状である。その理由は、ナノ材料による次世代への影響(生殖発生毒性)が、その曝露を直接的に受けた親個体に毒性の認められない条件で検出されるのか否かが明らかになっていないためである。つまり、もし生殖発生毒性の発現が一般毒性試験でも検出可能な曝露条件に限られるのであれば、リスク評価では一般毒性試験によるNOELのみを考慮すれば十分であると判断できる。しかし、もし一般毒性の発現しない曝露条件で生殖発生毒性が生じるのであれば、生殖発生毒性のデータを

\*6—独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の「ナノ粒子の特性評価手法の研究開発」プロジェクト

もとにしたリスク管理が必要であるということになる。ナノ材料による生殖発生毒性の研究は、この解がどちらであるのかを結論づけることが求められているのが現状である<sup>8</sup>。

#### ナノ材料の高感度かつ定量的な検出技術の開発

さらに、生体内に分布した微量のナノ材料を定量的に検出できる技術がないことも、ナノ材料のリスクを適切に評価することを困難にしている。ナノ材料のリスク評価を行うためには、その曝露評価と併せて、曝露を受けた際の体内への吸収率や分布、クリアランス(排出)を評価することが望ましい。

これを実現するためには、生体試料中のナノ材料を定量的かつ高感度に検出する必要がある。しかし、ナノ材料の分布を定量的に評価できるとされる ICP-MS(inductively-coupled plasma mass spectrometry : 誘導結合プラズマ質量分析法)や蛍光検出技術の感度は、低用量の曝露による微量のナノ材料の生体内分布を検出できる水準にない。さらに、ナノ材料が生体内にもともと多く存在する元素から構成されている場合には(例:炭素やチタンなど)、生体内分布の定量的解析が難しい場合もある。一方で、生体試料中のナノ材料一つから検出可能(高感度)である電子顕微鏡観察では、その分布を定量的に解析することが極めて困難である。

前述のとおり、ナノサイズの粒子・材料が少ない質量でも大きな健康影響を及ぼし得るという特徴が問題になっていることを考慮に入れると、生体内に分布する微量のナノ材料を定量的に検出できるようになることが望まれる。この点を克服するための技術開発が、ナノテクノロジーの安全性の確保と技術革新の両面から、その発展を促すためにも重要であろう。

#### ナノ材料ごとに想定される曝露シナリオの区別

最後に、ナノ材料のリスクを議論する際には、さまざまなナノ材料の各々の曝露について、どのような曝露シナリオが想定されるのかをふまえて行われることが求められる。すなわち、ナノ材料

が「どの場面で」「どのように」人の体に曝露されるのかを、材料ごとに区別してリスクを議論することが必要である。この曝露シナリオの想定は、化学物質や材料のリスク評価を議論する場面では当然に行われるはずのものであるが、実際にはその区別が不十分のまま議論が進められていることも少なくないと筆者らは感じている。たとえば、DDS(drug delivery system : 薬物送達システム)に応用される材料であれば、これを適応患者に積極的に投与した際の安全性が問題になる。一方で、市場に出た製品から消費者には曝露されない形で使用する材料であれば、生産・製造過程を中心とした職業的曝露による有害性の発生が問題になる。もし、市販製品の中に消費者にも曝露され得る形で存在する材料であれば、それは消費者への曝露も想定に入れたリスク評価を実施する必要がある。

一言でナノ材料といっても、使用されるタイプが異なれば推定される曝露量も異なる上に、曝露され得る人の多様性も大きく異なることになる。そのため、ナノ材料のリスクを議論する際にはこの点への配慮が不可欠であろう。ただし、曝露シナリオの考慮やそれにもとづくリスク評価の過程が煩雑になってしまうと、実際的にはリスク管理の実現をかえって困難にしてしまう危険がある。ナノ材料のリスクを評価した上でその有用性を最大限に活用するためには、各々のナノ材料の曝露シナリオから容易に推定曝露量を算出するためのテンプレートを作成することも有効な策ではないであろうか。

\* \*

以上、本稿では、ナノ材料の有害性についての知見を、次世代にも影響が及ぶ可能性のある点も含めて紹介した。ナノ材料による次世代健康影響については、ナノ材料が妊娠中個体の全身循環系に入れば胎児に何らかの作用を及ぼすことがすでに示されたと言える。しかし、これが実際にヒトでどの程度起こるかについては、影響発現メカニズムの大部分が不明であることもあり、現時点で結論づけることはできない。ナノ材料の曝露がヒトに及ぼす有害性を明らかにするためには、さら

なる研究が必要とされる。

本稿ではその上で、ナノ材料の有害性の知見をもとにそのリスク評価とリスク管理を実施するための課題について述べた。このような環境リスクの問題への対応は困難を伴うことが常であるが、それはなぜなのであろうか。それは、有害性やリスクを評価するもとなる科学的データが、すべて不確実性を内包しているからであると言えることができる\*7。科学的データはリスクの程度を判断する上で不可欠であるが、どのようなデータもある実験デザインに則って得られたものであり、その実験条件の下で得られた結果であることに注意が必要なのである。また、実験デザインが適切であったとしても、見ることのできるデータが常に「計測値(およびその代表値)」であって「真の値」ではないことにも注意が必要である。そのために、どこまで詳細なリスク評価を行い、どの程度の科学的根拠が揃ったときにリスク管理を実施するのかという判断は、最終的に意思決定者(リスク管理者)に委ねられることになる。つまり、リスク管理のための意思決定には科学的根拠だけでなく、常に政策判断が伴うことが、環境リスクへの対応の難しさの主要な一因であると言える。そこで、リスク管理者にはリスクの評価(記述)に影響力を行使しないことが求められる一方で、リスク評価者にはリスク管理者の意思決定(政策判断)に及ぼし得る影響に左右されずに科学的分析を行うこと、すなわち互いに独立にそれぞれの役割を果たすことがリスク管理を実施する上で求められるのである\*8。

ナノ材料のリスクの問題を環境リスクの問題の一つとして捉えると、それは、各人の負うリスクは小さくとも影響を受ける人口の多いものであると言える。そのリスクを評価し、管理することは容易ではない。しかし、リスク管理は健康影響の予防措置として実施されるべきものである。より

不確実性の小さい科学的データの収集と同時に、ナノ材料のリスク管理の実施について建設的な議論が進められることが切に望まれる。

---

#### 文献

- 1—S. Linse et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **104**, 8691(2007)
- 2—Tin-Tin-Win-Shwe et al.: Toxicol. Lett., **163**, 153(2006)
- 3—G. Oberdorster et al.: Environ. Health Perspect., **113**, 823(2005)
- 4—A. V. Fedulov et al.: Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., **38**, 57(2008)
- 5—K. Takeda et al.: J. Health Sci., **55**, 95(2009)
- 6—P. Wick et al.: Environ. Health Perspect., **118**, 432(2010)
- 7—G. Xu et al.: J. Health Sci., **55**, 11(2009)
- 8—M. Ema et al.: Reprod. Toxicol., **30**, 343(2010)

---

\*7—化学物質や材料の安全性評価において、不確実性は生物種差、個人差、実験デザインによって生じるとされる。

\*8—このことは、独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE)の村田麻里子氏による複数の講演で述べられている。

