

Table 2. Histopathological findings for Balb/C mice treated with AgNP up to 6 hours

Organ and lesions	Treatment Time after treatment No. of animals	Vehicle		AgNP 10 nm		AgNP 60 nm			AgNP 100 nm		
		6 h	1 h	3 h	6 h	1 h	3 h	6 h	1 h	3 h	6 h
Liver	Congestion, intermediate zone	0	0	0	5**	0	0	0	0	0	0
	Decreased glycogen, hepatocyte	0	0	0	3	0	0	4*	0	1	4*
	Increased glycogen, hepatocyte	0	2	0	0	5**	0	0	4*	0	0
	Vacuolation, hepatocyte	0	0	0	5**	0	0	0	0	0	0
	Cytoplasmic inclusions, hepatocyte	0	0	0	5**	0	1	0	0	0	0
	Single cell necrosis, hepatocyte	0	0	0	5**	1	0	0	0	0	0
	Focal necrosis, hepatocyte	0	0	0	3	0	0	1	2	1	0
	Mitosis, hepatocyte	0	1	0	0	5**	5**	2	5**	2	1
	Megalocyte, hepatocyte	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
	Dark brown pigment deposition, Kupffer cell	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
Gall bladder	Infiltration, neutrophil	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Hyperplasia, mesothelium	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Edema, submucous	0	3	2	5**	5**	4*	0	3	2	2
	Edema, subserosa	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	Dilatation	0	4*	1	5**	2	2	2	4*	2	0
Spleen	Vacuolation, epithelium	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Cell infiltration, submucous, lymphocytic	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Congestion	0	0	0	4*	0	0	0	0	0	0
	Apoptosis, white pulp	0	0	0	2	1	0	1	3	3*	1
Thymus	Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	Apoptosis, cortex	0	0	3	5**	2	4*	1	0	3	0
	Apoptosis, medulla	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
Thoracic lymph node	Dark brown pigment deposition, lymphocyte	0	3	5**	5**	4*	3	4*	3	3*	3
	Congestion	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0

\*,\*\*; significantly different from vehicle group at  $p < 0.05$ ,  $0.01$ , respectively

Table 2. Histopathological findings for Balb/C mice treated with AgNP up to 6 hours (continued)

Organ and lesions	Treatment	Vehicle		AgNP 10 nm		AgNP 60 nm		AgNP 100 nm			
	Time after treatment	6 h	1 h	3 h	6 h	1 h	3 h	6 h	1 h	3 h	6 h
	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	4	5
Intestine	Hemorrhage, large intestine, submucous	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Congestion, large intestine, lamina propria	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Vacuolation, small intestine, mucosal epithelium	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Mesenterium	Small intestine injection track	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Cecum injection track	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Granuloma	0	3	4*	5**	5**	5**	5**	5**	4**	5**
	Dark brown pigment deposition, lymphocyte	0	3	5**	5**	5**	5**	5**	5**	4**	5**
	Erythrophagocytosis	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0
Mesenteric lymph nodes	Hemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Apoptosis, cortex	0	1	2	3	2	4*	2	0	4**	2
Kidney	Apoptosis, paracortex	0	2	3	3	1	2	2	2	1	3
	Regenerative tubules	4	5	5	5	5	5	3	5	5	5
	Mineralization, medulla	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Heart	Cell infiltration, interstitial lymphocytic	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Thrombus, right ventricle	0	2	0	0	0	1	2	0	1	2
	Thrombus, left ventricle	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Thrombus, right atrium	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Mineralization, epicardium	4	5	2	4	3	2	3	3	1	2
	Mineralization, myocardium	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Mineralization, endocardium	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Cell infiltration, interstitial lymphocytic	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	Cell infiltration, interstitial neutrophil	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Megalocyte, cardiomyocyte	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Lung	High cellularity, alveolar wall	0	0	1	4*	1	0	0	0	0	0
	Hemorrhage	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Dark brown pigment deposition, alveolar macrophage	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
	Lymphatic hyperplasia	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0

\*,\*\*; significantly different from vehicle group at p<0.05, 0.01, respectively

平成27年度 厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)  
分担研究報告書

研究課題名: ナノマテリアルの経口曝露による免疫毒性に対する影響

分担研究課題名: 曝露評価(食品等を含む)に関する国際動向調査

研究分担者: 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 部長  
研究協力者: 小野 敦 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第一室長  
研究協力者: 山田 隆志 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第四室長  
研究協力者: 高橋 美加 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第一室研究員  
研究協力者: 小林 克己 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第一室研究員

#### 研究要旨

本研究では、ナノマテリアルの食品関連分野を中心とした曝露状況やリスク評価に関する国際動向を調査すること目的としている。27年度は欧州食品安全機関(EFSA)が主催している食品及び飼料分野におけるナノテクノロジーのリスク評価に関する科学ネットワーク(Scientific network of risk assessment of nanotechnology in Food and Feed)の動向を調査した。EFSAでは、将来のナノテクノロジーを用いた食品関連製品への対応に備えて、現在市場に存在しているナノ関連製品のリストの収集することを優先的に行っており、収集したリストにおける製品の最大数はナノカプセル、銀及び二酸化チタンが占め、また、最多の用途は食品添加物と食品接触材料であった。また、銀などの無機材料からナノカプセルやナノ複合材料など有機材料へ用途がシフトしていることが示されていた。一方、食品表示の規制においてナノ材料を特定するための技術的な課題はナノスケールにおいて質量基準の粒度分布から個数基準の粒度分布への変換は非常に困難なので、粒子サイズの測定は要求される個数基準とすべきであるが、製品による柔軟な閾値の運用が提言されている。さらに体積比表面積(VSSA)のナノ材料を特定するときの役割や単分子やミセルなど非固体材料についての議論に今後注目する必要があると考えられた。EFSAにおける最近の評価状況においては、既存ナノマテリアルの再評価が中心で、まだ新規のナノマテリアルについての評価は行われていない。一方環境経由の汚染物質評価に関する話題として、魚介類などへの汚染が懸念されているプラスチック微粒子とナノ粒子に関する懸念への対応がEFSAに諮問されている。

#### A. 研究目的

ナノマテリアルには、様々の材質が考案されており、その工業的利用の振興が期待されている。さらに、ナノテクノロジーは食品・食品容器分野における積極的な利用も期待されており、これまでの研究では、食品関連分野における使用実態を調査した結果、ナノ銀については容器・包装用途における抗菌目的の使用や、二酸化チタンについては容器・包装に遮光性や抗菌性を付与する目的の使用が確認できた。食品添加物用としての二酸化チタンナノ粒子の使用は、国内では明示的に使用されている事例は確認されていないが、海外では公表論文による調査報告例がある。

EFSAはEFSAとEU加盟国との間における情報共有とリスク評価法の調和を目的として、2010年に食品および資料分野におけるナノテクノロジーの

リスク評価に関する科学ネットワーク(Scientific network of risk assessment of nanotechnology in Food and Feed)を設立した。この科学ネットワークに委託されるべき項目は最初の3年間に討議され、2013年から科学ネットワークは以下に示す目的にフォーカスすることとなった。

- リスク評価経験と手法の調和促進(リスク評価事例や課題を共有することで重複作業を避けつつ、新たなリスク評価活動や優先順位付け、共通の研究テーマ等を討議する)
- EFSAとEU加盟国間の情報とデータの共有(リスク評価に必要なデータの得やすさや質について討議する為に、ナノテクノロジーの利用実態に関するデータの共有やリスク評価における特定の分野や課題を同定する) 2013年に行われた科学ネットワークの会議で

は、食品関連市場に流通している製品中のナノマテリアルのインベントリ、製品中のナノマテリアルの分析及びモニタリング、最適な測定法、in vitro 及び in vivo 試験法のバリデーションの必要性がについて、継続的にフォローアップしていくことがフォローアップすべき重要な課題として位置づけられている。そこで27年度は、この EFSA 科学ネットワークにおけるナノマテリアルの食品関連分野での適用動向について調査することとした。

## B. 研究方法

ナノマテリアルに関する規制が比較的進んでいる欧州における、食品分野でのナノマテリアルの曝露状況やリスク評価に関する動向を調査することを目的として、今年度は、欧州食品安全機関 (EFSA) が主催している食品及び飼料分野におけるナノテクノロジーのリスク評価に関する科学ネットワーク (Scientific network of risk assessment of nanotechnology in Food and Feed) を調査した。特に、ナノマテリアルのインベントリ作成状況や曝露状況や規制等に必要な測定手法、および EFSA における最近のナノマテリアルの評価状況に関する動向を収集した。

## C. 研究結果

### 1. 食品関連市場に流通している製品中のナノマテリアルのインベントリ

まず、EFSA は RIKILT (Institute of Food Safety in the Netherlands) および JRC (Joint Research Center) に「農業、飼料、食品分野におけるナノテクノロジーの応用のインベントリ」調査プロジェクトを依頼し、2014 年の会議ではその結果の検討が行われた。このインベントリの目的は、EFSA のために今後のナノテクノロジーの用途を予測することである。しかし、市販が確認されているものと市販が想定されているものとを区別する困難な作業であることが報告されている。この作業は、今すでに食品に存在するものと開発中のものとを消費者が区別することが非常に重要であることを再認識させることとなった。

### 「農業、飼料、食品分野におけるナノテクノロジーの応用のインベントリ」の概要

この調査では、農業/飼料/食品分野におけるナノテクノロジーの現在あるいは将来の応用のインベントリを作成し、また、EU および非 EU 各国におけるナノ材料に関する法的規制の概要を

示している。情報源は文献検索 (約 900 文献 (農業、食品加工、食品接触材料、作用機序、(環境) 毒性学、および法令など) とナノ材料関連企業のウェブサイト、各分野における 1,000 人以上の専門家へのアンケートであった。

### ＜インベントリの作成＞

インベントリとして 633 レコードから成り、ナノ材料の物理化学的特性、製品名および関連サプライヤー、(環境) 毒性試験、標的種、曝露とリスク評価の状況に関する情報を含んでいる。また、定義済みクエリとして「現在・将来の応用」、「毒性データ」、「リスク評価の状況」の 3 タイプのインベントリ・リストが作成された。資料の約 75% は査読論文であり、その他として、非査読論文、特許、企業ウェブサイトやアンケート結果からの情報がほぼ同程度含まれる。また、約 50% はヨーロッパ、30% はアジア、20% はアメリカからの資料である。インベントリには 55 種類のナノ材料が抽出でき、そのうち半数は 1 回の報告しかない。報告の最多はナノカプセル化物 (ミセル、ナノカプセル、ナノキャリアおよびナノエマルジョンの総称) の 149 回、続いて銀の 122 回、酸化チタンの 65 回である。使用トン数に関してはシリカと酸化チタンの情報しかないが、シリカと酸化チタンは多くの食品に古くから使用されているので、これらの使用量はナノカプセル化物や銀よりかなり高いことが予想できる。

ナノ材料の毒性スクリーニングの重要な要素は、試験材料の詳細かつ包括的な物理化学的特性についての検討である。物理化学的特性は、生物学的/毒物学的反応とナノ粒子表面特性とを相互に関連付け、他の研究者による物質固有のハザードと毒性所見を比較する際に十分な基準点を与えるには必須である。基準点となるには、厳密な特性評価が行われた場合にのみ可能である。顕著な物理的特性として、サイズ、サイズの範囲やその分布があり、その他、形状、表面積、ゼータ電位および凝集状態がある。「Nano Inventory」を使うことで、レコード内のナノ材料が物理化学的にどの程度特徴付けられているかを推定することが可能である。サイズの範囲と平均粒径は最も頻繁に報告されており、633 レコード中、それぞれ 451 レコードと 298 レコードであったが、実際の測定サイズは少数の論文でしか示されず、殆どがサプライヤーの示した値である。その他の重要な物理化学的特徴については、サイズの分布は 49 レコード、形状は 84 レコード、ゼータ電位は 82 レコード、凝集

状態は 66 レコードであった。

#### ＜定義済みクエリ「現在・将来の応用」＞

「現在・将来の応用」のクエリの結果によると、インベントリ内のレコードの大多数をナノカプセル、銀および酸化チタンが占め、また、最多の応用例は食品添加物と食品接触材料である。現在、276 のナノ材料の市販が確認できるが、市販品か今後市販されるかの厳密な区別を恒常的に行うには無理がある。無機ナノ材料は非常に多様で金属、金属酸化物、粘土、フルカーボン素材を含む。一方、有機ナノ材料の大半はナノカプセル化とナノ複合物（ナノ複合材、ナノ積層材、ナノポリマーの総称）である。少数（20%未満）のナノ材料が 80%以上の応用例に関与している。また、現在と将来の比較で、銀などの無機材料からナノカプセルやナノ複合物など有機材料へ用途がシフトしていることがわかった。さらに、新規食品、飼料添加物、殺生物剤および農業への応用が現在、主に開発段階にあることがわかる。食品から飼料への用途の転用を認める情報は得られなかったが、いくつかの食品は飼料に使える可能性があった。

#### ＜定義済みクエリ「毒性データ」＞

「毒性データ」のクエリは、リストに含まれるナノ材料の毒性試験の種類に関する情報を示す。ナノ材料とその毒性に関するデータが 691 あるが、リストはある特定の物質の毒性データの網羅的なソースとしては構築されていない。主として、シリカ、酸化チタンおよび銀の細胞毒性、遺伝毒性および反復投与毒性といったエンドポイントのデータがある。物理化学的特性の体系的報告が無いと毒性データの有用性や比較可能性が減少するが、これが改善されればリスク評価で試験結果が使い易くなると考えられた。

数種のナノ材料（銀、酸化チタン、酸化亜鉛、シリカおよびカーボンナノチューブ）の毒性についての結果として、銀ナノ材料の影響には銀イオンの放出が関連し、銀イオンの吸収に続く銀ナノ粒子の生体内形成が示唆された。酸化チタンの毒性試験から経口投与での吸収が示されたが、その吸収率は不明であり、また、その遺伝毒性は陰性と陽性の矛盾する結果が出ていた。経口投与された酸化亜鉛は（主にイオンとして）わずかな量しか吸収されず、また、吸収された亜鉛は 7 日後には臓器から除去された。食品に多用されるシリカの主要な形態は合成非晶質シリカであり、最新のレビューでは食品を介して曝露した消費者への安全性が示唆された。カー

ボンナノチューブは、in vivo 試験で体内への吸収は認められないが、in vitro 試験では細胞内への取り込みが示唆された。これら全てのケースに不確実なことや矛盾する結果があり、ナノ材料の取り込みと毒性に関して結論を出すためには、さらなる研究が推奨された。

#### ＜定義済みクエリ「リスク評価の状況」＞

「リスク評価の状況」のクエリには文献調査で見つかった極少数の情報からの検索結果しか得られなかった。曝露やハザード評価を含む完全なリスク評価は数種類のナノ材料（シリカおよび酸化チタン）にしかなく、ほとんどの研究はナノ粒子の有害性評価（毒性情報）か放出量（曝露量）のどちらか一方にしか焦点を当てていない。完全なリスク評価が行われているのは、食品中の合成非晶質シリカと包装材料中の酸化チタンであった。リスク評価は、ハザード情報とヒト曝露データの両方に不確定要素があるため、非常に慎重に行われる。銀と酸化亜鉛に関するリスク評価データもあるが、不完全であり、他のナノ材料のリスク評価に関する現況と同様である。リスク評価を実施する主な理由は「自己評価」であり、規制上の要件として、あるいは規制当局へのナノ材料に関する申請資料の一環としてのリスク評価は得られなかった。

#### ＜作用機序について＞

ナノ材料の作用機序に関して、次に示すデータが得られた。金属と金属酸化物ベースのナノ粒子は一般的な微生物に対して有効な抗菌剤を構成することが明白である。したがって、例えば、銀、酸化チタン、酸化亜鉛などのナノ粒子は消費者製品、健康関連製品および工業製品における抗菌剤および添加剤としてかなり注目されている。また、薬剤や栄養成分の摂取を増加させる目的で安定剤として使用される有機ナノ粒子も同様に注目されている。作用機序は「毒性データ」クエリのフィールドの一つであり、計 235 のエントリが含まれるがそのレコードの大部分はナノ銀関連であった。

#### ＜農業/飼料/食品分野におけるナノテクノロジーに関する法的規制について＞

ナノ材料の法令や規制に関して、文献調査やアンケートに基づいて EU および非 EU 各国について検討された。現在、EU 各国では次に示す数種のナノ材料の法的定義が採用されている：「消費者への食品情報」に関する No.1169/2011、「プラスチック食品接触材料」に関する No.10/2011、「化粧品」に関する No.1223/2009、「殺生物性製品」に関する No.528/2013。また、

欧州委員会は2011年にナノ材料の定義に関する勧告(2011/696/EU)を発表した。新規食品の法案(COM/2013/0435)もナノ材料や食品におけるナノテクノロジーの応用を規制する法的根拠となっている。非EU各国における現行法の点検により、ナノ材料に特化した法令や法的拘束力ある定義は限定的であり、非EU各国では主に業界のガイダンスに基づく広いアプローチを採用していた。例えば、日本では食品衛生法が食品の安全性を規制し、厚生労働省が所轄官庁である。ナノ材料に固有の法令は今のところ日本にはないが、様々な研究活動がナノテクノロジーの分野で進められている。食品安全委員会からは「食品分野におけるナノテクノロジーの利用についての安全性評価情報に関する基礎調査報告書」(FSCJ 2010)が2010年3月に公表されており、日本の食品分野におけるナノテクノロジーの利用の現状についての意見が示されていた。

## 2. 製品中のナノマテリアルの分析及びモニタリング、最適な測定法

ナノの定義とその技術的側面の問題として、政策科学レポート: JRC Part 3「ナノ材料(NM)という用語の定義のためのEC勧告の見直しに向けて」(JRC, 2015)では、ナノの定義(EC Recommendation 2011/696/EU)を明確化することと、その実施を促進するためのオプションを報告する際に必要な科学技術的な評価が検討されていた。ここで推奨される定義には、食品表示の規制目的を含む多くの応用分野のための一般的な情報源という目的もある。JRCの評価では、定義の範囲は以前と同様に、天然物や製造されたナノ材料、付随的ナノ材料も対象とする勧告をサポートする。ナノスケールの定義として、ナノ粒子の唯一の定義プロパティであるサイズ(1~100 nm)を変更する根拠はほとんどなかった。

このレポートは、定義において次の論点を明確にし、さらなる実施ガイダンスを提供する必要があると言及した: 粒子、粒子サイズおよび外形寸法、最小の外形寸法、構成粒子。材料中の外形寸法1~100 nmを有する粒子の分画の数量に言及した閾値(現在は50%)と、製品におけるこのような材料の含有量の閾値の間には、考え方に違いがある。定義の中で(現在の「粒子を含有する」ではなく)「主に粒子からなる」というフレーズを使用すれば、ナノ粒子を含有する製品がナノ物質とされる誤解を防ぐことが

できる。ナノ粒子(1~100 nm)分画の柔軟な閾値(1~50%)が、規制当局が特定の懸念に対処することを可能にする。また、体積比表面積(VSSA)の役割を明らかにする価値があり、ある材料がナノ材料ではないことを証明する方法として参考になるかもしれない。材料の意図しない混入を避ける方法の戦略や、確実に含まれる材料のリストも注目に値する。例えば、単分子やミセルなど非固体材料について含めるか除くかの議論は現在進行中である。定義を満たすための追加のガイダンスとして、特に、方法のリストを伴う適正な測定/サンプリングの実行が有用であることがこのレポートで結論付けられていた。EFSAの科学ネットワークは、詳細な実行ガイダンスをもたらすこの提案を強く支持した。

### <NanoDefine プロジェクトの進捗状況の報告>

欧州各国からの28のNanoDefineプロジェクト・コンソーシアムのメンバーが、ナノ材料のEC推奨定義を満たすために統合された分析的アプローチを開発しているNanoDefineプロジェクトの計画および進捗状況がナノネットワークで議論された。

このプロジェクトはナノマテリアルの定義の勧告に伴う分析的課題に対処している: (1) 数やサイズの分布を得ることがより良く、強度・体積・質量から、数に変換する場合には誤差が生じやすい。(2) 30 nm以下の測定はいくつかの技術でのみ可能である、また1~100 nmの測定と同時に100 nm以上についても対処する必要がある。(3) 凝集体の集合体や凝集体は分散させ、また、凝集体中に粒子を見つける必要がある。

定義を満たすための考えとして、階層型アプローチや、方法の選択及びナノ材料の分類のためのNanoDefiner ツールの使用がある。既存の方法やアルゴリズムは理論的及び実験的評価を受けることになる。体積比表面積(VSSA)については、NanoRegプロジェクトとの協力が必要である。新しい機器やソフトウェアがデータの質を向上させるために開発される。基準材料、方法の検証、および標準化(CEN/ISOとの連携)が予想され、さらに、個々の粒子の外形寸法、粒子サイズ分布、凝集、VSSAの役割、コロイド、混合物の分析に基づいて、定義を改訂する提案が出される可能性がある。2017年10月までに、NanoDefineプロジェクトでは関係業界や規制当局が考慮すべき事柄のための試験スキー

ム及びツールを提供する予定である。

#### ＜EFSA によるナノ材料のリスク評価の活動＞

科学ナノネットワークでは農業/食品/飼料に使用されるナノ材料の評価に関する EFSA の活動が議論された。2011 年に EFSA の科学委員会は「食品および飼料連鎖におけるナノサイエンスとナノテクノロジーの応用のリスク評価に関するガイダンス」を公表した (EFSA SC, 2011)。そこに記載されたアプローチは、主に経口曝露への懸念であり、申請者とリスク評価者のパネルによって実行されるべきものである。2011 年以来、科学委員会は加盟国の登録制度や計測手法、リスクアセスメント法などの開発や試験結果を監視している。EFSA では、食品接触材料や食品添加物、新規な食品、飼料添加物として使用される物質の応用が評価されている。これらの用途のそれぞれが異なる法的枠組みの下で評価されていることに留意する必要がある。将来的な用途への準備のため、EFSA は市販されているナノ材料/ナノアプリケーションのインベントリ (RIKILT & JRC, 2014) の作成により、それらの市場での立場をある程度予測する必要がある。

**食品接触材料：**EFSA は食品接触材料に使用される工業ナノ材料を明らかにカバーする用途を受理し、評価している。食品への移行の証拠がないので、リスク評価はゼロ曝露シナリオに基づく。多くの用途について、現在評価中である。ナノ形状の香料としての用途では受理されていない。

**食品添加物：**過去及び進行中の用途は全てバルク材料についてである。ANS パネルでは、食品添加物の大部分を再評価するプログラムを実施しており、それらのいくつか（例えば、銀 (E174)、酸化チタン (E171)) は、ナノ分画を含む可能性がある。しかし、すでに認可された食品添加物の再評価では、申請者情報やドシエもなく、データをパブリックドメインから収集するか、関係者に適切なデータを提供または生成してもらう必要がある。バルク材料に関する EFSA によるデータ要求は、ナノサイズの粒子の含有量についての質問を含む可能性がある。酸化チタンは、別の法的枠組みに基づいて飼料添加物として並行して評価されている。法令 (EU) No 231/2012 では、食品添加物においてナノ分画の限界を規定していない。食品添加物は意図せず存在し形成された小型のナノ分画を含むことがある。また、ナノ形状は食品添加物

の機能を妨げる可能性もある。例えば、ナノ TiO<sub>2</sub> に増白作用はない。特別に注意が必要な課題は、生物学的研究の評価に十分な特性評価（例えば、ナノ形状物質の割合や使用法）と市販の食品添加物中に潜在的に存在するナノ分画の量である。

**飼料添加物：**飼料添加物としてバルクの TiO<sub>2</sub> は、食品添加物としての再評価と並行して再評価中である。サイズ分布のデータは申請者から提出される標準的なリスク評価書類の一部となっている。

**新規食品：**EFSA は今のところ新規食品が明らかにナノ形状から成る用途を受理していない。新しい新規食品法は「工業ナノ材料」を明らかに含む。

**農業：**EFSA は活性成分だけを評価する。活性成分のナノ固有のリスク評価はまだ行われていない。しかしながら、いくつかの製剤に関しては加盟国の定義によってはナノ製剤と判定される。農業ネットワークと EFSA PPR パネルは、リスク評価における調和を確保するために、理想的には EFSA 科学委員会による規制ガイダンス (環境リスク評価を含む) の開発を支持する。

**汚染物質：**EFSA は先ごろ、魚介類を中心として食品中に汚染している可能性のあるプラスチック微粒子及びナノ粒子の存在に関する科学的意見を BfR から要求されており、この作業は継続中である。

#### D. 考察

ナノ材料の市場での農業/飼料/食品分野における応用と目的の現況において、収集したリストにおける製品の最大数はナノカプセル、銀及び二酸化チタンが占めたが、毒性データはシリカ、酸化チタンおよび銀に限定されている。既に市場に出回っている製品と研究開発途上の製品との比較により、近い将来、農業/飼料/食品分野でのナノテクノロジーの応用は、例えば、食品加工における乳剤およびミセル、ビタミンや栄養成分の送達のためのナノカプセル化、農業における殺虫剤や肥料のカプセル化など、有機ナノ構造体の増加が予測されている。テクノロジーの開発は日々進歩しており、ナノ材料の新規および潜在的な応用についての報告が、そのナノ材料の完全且つ不変の物理化学的特性評価や、その摂取のための安全性試験の情報を伴うとは限らない。しかしながら、このような情報は既存や新規のナノ材料の安全な応用を計画的に開発するには不可欠である。

食品表示の規制のため、ある材料をナノ材料

とみなす技術的側面に関して、JRC のレポートや NanoDefine プロジェクトにおける研究では、より小さなナノメートル範囲（約 30 nm 以下）の外形寸法の粒子や複合素材に組み込まれたナノ粒子の測定やサンプリングに課題はあるものの、ナノスケールにおいて質量基準の粒度分布から個数基準の粒度分布への変換は非常に困難なので、粒子サイズや個数を計ることが必要であることが示されている。しかし、製品によって含有量の閾値（現在 50%）の考え方に違いがあるので、変更の可能性も示唆されているが、体積比表面積（VSSA）のナノ材料を特定するときの役割や単分子やミセルなど非固体材料についての議論にも今後注目する必要があると考えられた。

EFSA における最近の評価状況においては、既存のバルク物質として知られているマテリアルのナノサイズ粒子についての再評価を中心としてリスク評価が行われているが、まだ新規のナノマテリアルについての評価、申請は行われていないようで、評価において重要な点は毒性影響との関係性を評価するための物性測定や実験手法である。さらに、汚染物質評価に関する新しい話題として、魚介類などへの生物濃縮汚染が懸念されているプラスチック微粒子（マイクロプラスチック）及びナノ粒子に関するリスクへの対応が EFSA に諮問されているようである。

## E. 結論

欧州食品安全機関 (EFSA) が主催している食品及び飼料分野におけるナノテクノロジーのリスク評価に関する科学ネットワークでは、将来のナノテクノロジーを用いた食品関連製品への対応に備えて、現在市場に存在しているナノ関連製品のリストの収集することを優先的に行っており、収集したリストにおける製品の最大数はナノカプセル、銀及び二酸化チタンが占め、また、最多の用途は食品添加物と食品接触材料であった。また、銀などの無機材料からナノカプセルやナノ複合材料など有機材料へ用途がシフトしていることが示されていた。一方、食品表示の規制においてナノ材料を特定するための技術的な課題はナノスケールにおいて質量基準の粒度分布から個数基準の粒度分布への変換は非常に困難なので、粒子サイズの測定は要求される個数基準とすべきであるが、製品による柔軟な閾値の運用が提言されている。さらに体積比表面積 (VSSA) のナノ材料を特定するときの役割や単分子やミセルなど非固体材料についての議論に今後注

目する必要があると考えられた。EFSA における最近の評価状況においては、既存ナノマテリアルの再評価が中心で、まだ新規のナノマテリアルについての評価は行われていない。

## F. 研究発表

(論文発表)

Xu J, Alexander DB, Iigo M, Hamano H, Takahashi S, Yokoyama T, Kato M, Usami I, Tokuyama T, Tsutsumi M, Tamura M, Oguri T, Niimi A, Hayashi Y, Yokoyama Y, Tonegawa K, Fukamachi K, Futakuchi M, Sakai Y, Suzui M, Kamijima M, Hisanaga N, Omori T, Nakae D, Hirose A, Kanno J, Tsuda H. Chemokine (C-C motif) ligand 3 detection in the serum of persons exposed to asbestos: A patient-based study. *Cancer Sci.* 106:825-32 2015.

(学会発表)

Hirose A, Taquahashi Y, Takagi A, Ogawa Y, Kanno J. Characterization of mesothelioma induction by i.p injection of the MWCNT dispersed with the Taquann method. International Congress on Safety of Engineered Nanoparticles and Nanotechnologies (SENN2015). (2015.4, ヘルシンキ, フィンランド)

Hirose A, Sakamoto Y, Ogata A, Yuzawa K, Kubo, Ando H, Nagasawa A, Nishimura T, Inomata A, and Nakae D. Chronic toxicity by repeated intratracheal administration of MWCNT in rat. The 7th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health. (2015.10. リンボポ州, 南アフリカ)

Kobayashi N, Kubota R, Tanaka R, Takehara H, Naya M, Ikarashi Y, Hirose A: Evaluation of teratogenicity of multi-wall carbon nanotubes in pregnant mice after repeated intratracheal instillation. 54th Annual Meeting of the Society of Toxicology (SOT 2015) (2015.3.26 San Diego, CA, USA).

津田 洋幸, 徐 結苟, 酒々井 真澄, 二口 充, 深町 勝巳, 広瀬 明彦, 菅野 純 (2015) 多種のカーボンナノチューブの短・中期安全性評価手法の提案. 第 42 回日本毒性学会学術年会



(2015.7 金沢).

菅野 純, 高橋 祐次, 高木 篤也, 小川 幸男, 広瀬 明彦, 石丸 真澄, 今井田 克己(2015)

Taquann 直噴全身暴露吸入によるナノマテリアル有害性評価. 第 42 回日本毒性学会学術年会 (2015.7 金沢).

藤谷 知子, 猪又 明子, 小縣 昭夫, 安藤 弘, 久保 喜一, 中江 大, 広瀬 明彦, 西村 哲治, 池田 玲子(2015)マウスにおける多層カーボンナノチューブの胎仔毒性の製品間差. 第 42 回日本毒性学会学術年会 (2015.7 金沢).

小林 憲弘, 田中 翔, 竹原 広, 納屋 聖人, 久保田 領志, 五十嵐 良明, 広瀬 明彦(2015)マウス単回・反復気管内投与による多層カーボンナノチューブの催奇形性の評価. 第 42 回日本毒性学会学術年会 (2015.7 金沢).

坂本 義光, 小縣 昭夫, 北條 幹, 湯沢 勝廣, 安藤 弘, 久保 喜一, 長澤 明道, 高橋 博, 広瀬 明彦, 井上 義之, 橋爪 直樹, 猪又 明子, 中江 大(2015)多層カーボンナノチューブによるラット中皮及び肺増殖性病変誘発に対する phenyl N-tert--butyl nitron (PBN)の影響. 第 42 回日本毒性学会学術年会 (2015.7 金沢).

坂本 義光, 広瀬 明彦, 中江 大(2015)多層カーボンナノチューブによるラット中皮及び肺増殖性病変誘発に対する phenyl N-tert--butyl nitron (PBN)の影響. 第 74 回日本癌学会学術総会 (2015.10 名古屋).

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得  
(該当なし)
2. 実用新案登録  
(該当なし)
3. その他  
(該当なし)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Xu J, Alexander DB, Iigo M, Hamano H, Takahashi S, Yokoyama T, Kato M, Usami I, Tokuyama T, Tsutsumi M, Tamura M, Oguri T, Niimi A, Hayashi Y, Yokoyama Y, Tonegawa K, Fukamachi K, Futakuchi M, Sakai Y, Suzui M, Kamijima M, Hisanaga N, Omori T, Nakae D, Hirose A, Kanno J, Tsuda H	Chemokine (C-C motif) ligand 3 detection in the serum of persons exposed to asbestos: A patient-based study.	Cancer Sci.	106	825-32	2015

