

4.2. Applications and Safety of Silica Nanoparticles Used in the Food Industry

Amorphous silica nanoparticles are widely used in food products, for example, as thickeners, anticaking agents, and carriers for fragrances and flavors^{48–50}. Nanosilica (E551) is registered as a food additive in the European Union; Dekkers et al analyzed food products including E551 and found that they contained silica nanoparticles at concentrations ranging from <0.1 to 6.9 mg/g product and with particle sizes ranging from 30 to 200 nm⁵¹. According to the Scientific Committee on Food of the European Food Safety Authority (EFSA), the estimated intake of silicon derived from silica used as an additive is 20–50 mg silicon per day in a 60 kg person⁵².

Fu et al assessed the absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity of 110 nm silica nanoparticles via various exposure routes in mice⁵³. These investigators found that the nanoparticles through intramuscular or hypodermic injection passed through biological barriers such as the intestine. The particles were further transported to the liver, although the extent of absorption was low. Fu et al showed that orally administered silica nanoparticles were taken up into the intestinal tract. They also demonstrated that nanoparticles administered intravenously were present mainly in the liver and spleen and that they were excreted mainly in urine and feces⁵³.

Fruijtjer-Polloth et al evaluated the toxic effects and safety of silica nanoparticles and concluded that they are as safe as conventional silica particles⁴⁸. The toxicity of amorphous silica nanoparticles has been assessed both at the cellular level and in animal models. For example, on the basis of the results of a study using human gastric epithelial GES-1 cells and colorectal adenocarcinoma Caco-2 cells, Yang et al suggested that silica nanoparticles (200–450 nm) may arrest the cell cycle and inhibit cell growth but they do not induce apoptosis or necrosis⁵⁴. We previously demonstrated that silicon was not detected in the liver or blood of mice after a 28-day daily oral exposure at a total dose of about 3.5 g silica particles/kg body weight, and that none of the particles tested showed toxic biological effects³⁶.

So et al studied the toxic effects of silica nano- and microparticles on mice at a total dose of 140 g silica particles/kg body weight⁵⁵. These investigators found that the plasma level of alanine transaminase in mice treated with silica nanoparticles (30 nm) was higher than the level in mice treated with silica microparticles (30 µm). The amount of silicon in the livers of the mice treated with silica nanoparticles was lower than that in the livers of the mice treated with the silica microparticles. The authors concluded that the reactivity of silica nanoparticles in mouse liver was higher than that of silica microparticles⁵⁵.

In a sub-chronic toxicity study, Van der Zande et al found that oral exposure to silica nanoparticles at 2500 mg/kg body weight per day had biological effects on rat liver⁵⁶. However, the authors pointed out that dose-response relationships should be assessed at doses that are more relevant to actual exposure levels. Although the safety and potential toxicity of silica nanoparticles need to be yet clarified toward a conclusive evaluation at present, an acceptable daily intake (ADI) of it should be specified and the guideline for preventing its excess intake over the estimated ADI needs to be considered.

4.3. Titanium Dioxide Nanoparticles in Food Products

Titanium dioxide nanoparticles are one of the top five types of nanomaterials used in consumer products such as cosmetics, as well as in food products, paints, and medicines⁵⁷. Titanium dioxide nanoparticles occur in three main forms, i.e., anatase, rutile, and brookite⁵⁸, each of which has unique properties and uses. For example, the rutile form is used in pigments and sunscreens, and the anatase form is used in printing inks and photocatalysts⁵⁹. Titanium dioxide has been approved by USFDA⁶⁰ and is widely used as a white pigment and food colorant⁶¹. The daily intake of titanium dioxide from food is estimated to be 5.4 mg/person /day (about 90 µg/kg bw/day) in the United Kingdom⁶². In Europe, food-grade titanium dioxide is designated as E171, and approximately 36% of the particles in E171 have diameters of <100 nm⁶³. Candies, sweets, and chewing gums have the highest content of titanium (0.01–1 mg titanium per serving)³³. By separating titanium particles from food products, Chen et al showed that more than the expected number of foods contained titanium dioxide nanoparticles with diameters of <200 nm⁶². The same authors also showed that the titanium dioxide in gum, more than 93% of which are nanoparticles, easily comes out of the gum during chewing and is ingested⁶².

Many researchers have assessed the *in vivo* and *in vitro* toxicity of titanium dioxide nanoparticles⁶⁴. For example, Warheit et al found that oral administration of titanium dioxide nanoparticles (140 nm diameter) in water to rats at 175, 550, 1750 or 5000 mg/kg bw/day resulted in no mortality or no clear body weight losses⁶⁵. Wang et al showed that when mice were treated with titanium dioxide nanoparticles with diameters of 25 or 80 nm at a dose of 5000 mg/kg body weight, various biochemical parameters such as levels of alanine transaminase, aspartate transaminase, blood urea nitrogen, and lactase dehydrogenase were changed along with lesions on the liver and kidneys of female mice⁶⁶. In addition,

Bu et al investigated the toxic effects of titanium dioxide nanoparticles administered orally to Wistar rats for 14 days by using conventional approaches and metabolomic analysis. These investigators found that at a dose of 1000 mg/kg body weight per day, the nanoparticles interfered with energy and amino acid metabolism and disrupted the gut microflora⁶⁷. It is important to note that the doses of titanium dioxide used in these studies were approximately 2200–5500 times of the estimated human intake through food consumption. Cho et al found that even after titanium dioxide nanoparticles were orally administered to rats for 13 weeks (7 days/week), absorption of the nanoparticles was extremely low, and even at the highest dose (1041.5 mg/kg body weight per day), the amounts of nanoparticles in the sampled organs were not significantly higher than the amounts in the control group⁶⁸.

5. Conclusion

Although the history of nanomaterial use in the food sector is not long, recent rapid progress in the development of nanomaterials has prompted their safety concern worldwide. At a meeting of experts of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization, the tremendous benefits of nanomaterials in the food sector were acknowledged, but it was suggested that a taxonomy should be developed to help with risk management and that clear and international definitions should be devised for the application of nanomaterials⁶⁹. In the United States, the Food and Drug Administration Nanotechnology Task Force was established in 2006 to devise regulatory policies to manage the use of nanomaterials in the food sector⁷⁰. Although all of these organizations agree in principle that nanomaterials will bring significant benefits to the food sector, they also agree that the current safety information about nanomaterials, as well as technologies and data for risk analysis and assessment, is insufficient and that this issue must be addressed.

Risk assessment guidelines for the use of nanomaterials in the food sector were announced by EFSA in 2011⁷¹ and by USFDA in 2012⁷². These agencies stressed the importance not only of hazard analyses but also of analysis of the associations between intestinal absorption and characteristics such as particle size and surface properties. Since then, little progress has been made in terms of safety assessments of nanomaterials in the food sector worldwide. Available information about safety after oral intake of nanomaterials is minimal, and absorption, distribution, metabolism, and excretion information that is essential for risk analysis is yet poorly understood. Moreover, although we are beginning to understand how characteristics of nanomaterials such as particle size, shape, surface properties, and dispersion and aggregation state might influence the biological effects, studies on the safety of nanomaterials have not reached the stage at which the results can be used to control quality, develop guidelines for nanomaterials, and regulate security of nanomaterials. Therefore, quantitative analyses of these characteristics of nanomaterials are required, along with assessments of the relationships between these characteristics and the effectiveness, tissue distribution, and safety. Such researches are expected to provide the scientific basis for the risk assessments that are necessary for the development and safe use of nanomaterials in the food sector.

Acknowledgement

This study was supported by a grant from the Food Safety Commission, Cabinet Office, Government of Japan (Research Program for Risk Assessment Study on Food Safety, No 1005).

References

1. Scholars WWICf Consumer products inventor, food and beverage category. <http://www.nanotechproject.org/cpi/browse/categories/food-and-beverage/?x>. Accessed on January 24, 2015.
2. Tachikawa M. Uncertainty of, and stakeholder response to, emerging technologies: Food nanotechnology in Japan. *Ethics Sci Environ Polit*. 2012; **12**: 113–122.
3. Cockburn A, Bradford R, Buck N, et al. Approaches to the safety assessment of engineered nanomaterials (ENM) in food. *Food Chem Toxicol*. 2012; **50**(6): 2224–2242. [Medline]
4. Martirosyan A, Schneider YJ. Engineered nanomaterials in food: implications for food safety and consumer health. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; **11**(6): 5720–5750. [Medline]

5. Wang H, Du LJ, Song ZM, Chen XX. Progress in the characterization and safety evaluation of engineered inorganic nanomaterials in food. *Nanomedicine (Lond)*. 2013; **8**(12): 2007–2025. [Medline]
6. Mukhopadhyay SS. Nanotechnology in agriculture: prospects and constraints. *Nanotechnol Sci Appl*. 2014; **7**: 63–71. [Medline]
7. Sekhon BS. Nanotechnology in agri-food production: an overview. *Nanotechnol Sci Appl*. 2014; **7**: 31–53. [Medline]
8. Kuzma J. Moving forward responsibly: Oversight for the nanotechnology-biology interface. *Journal of Nanoparticle Research*. 2007; **9**: 165–182.
9. Rai M, Ingle A. Role of nanotechnology in agriculture with special reference to management of insect pests. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012; **94**(2): 287–293. [Medline]
10. Luykx DM, Peters RJ, van Ruth SM, Bouwmeester H. A review of analytical methods for the identification and characterization of nano delivery systems in food. *J Agric Food Chem*. 2008; **56**(18): 8231–8247. [Medline]
11. Sekhon BS. Food nanotechnology - an overview. *Nanotechnol Sci Appl*. 2010; **3**: 1–15. [Medline]
12. Huang Q, Yu H, Ru Q. Bioavailability and delivery of nutraceuticals using nanotechnology. *J Food Sci*. 2010; **75**(1): R50–R57. [Medline]
13. Qi L, Xu Z, Jiang X, Hu C, Zou X. Preparation and antibacterial activity of chitosan nanoparticles. *Carbohydr Res*. 2004; **339**(16): 2693–2700. [Medline]
14. Morones JR, Elechiguerra JL, Camacho A, et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*. 2005; **16**(10): 2346–2353. [Medline]
15. Cho M, Chung H, Choi W, Yoon J. Different inactivation behaviors of MS-2 Phage and *Escherichia coli* in TiO₂ photocatalytic disinfection. *Appl Environ Microbiol*. 2005; **71**(1): 270–275. [Medline]
16. Chaudhry Q, Scotter M, Blackburn J, et al. Applications and implications of nanotechnologies for the food sector. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2008; **25**(3): 241–258. [Medline]
17. Xu B, Zheng Q, Song YH, Shangguan Y. Calculating barrier properties of polymer/clay nanocomposites: Effects of clay layers. *Polymer*. 2006; **47**: 2904–2910.
18. R Kotsilkova VP, Y Pelovski. Thermal analysis of polymer–silicate nanocomposites. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2001; **64**: 591–598.
19. Kuang H, Chen W, Yan W, et al. Crown ether assembly of gold nanoparticles: melamine sensor. *Biosens Bioelectron*. 2011; **26**(5): 2032–2037. [Medline]
20. Guan M, Zhu QL, Liu Y, et al. Uptake and transport of a novel anticancer drug-delivery system: lactosyl-norcantharidin-associated N-trimethyl chitosan nanoparticles across intestinal Caco-2 cell monolayers. *Int J Nanomedicine*. 2012; **7**: 1921–1930. [Medline]
21. Saremi S, Dinarvand R, Kebriaeezadeh A, Ostad SN, Atyabi F. Enhanced oral delivery of docetaxel using thiolated chitosan nanoparticles: Preparation, in vitro and in vivo studies. *Biomed Res Int*. 2013; **2013**:150478.
22. He B, Lin P, Jia Z, et al. The transport mechanisms of polymer nanoparticles in Caco-2 epithelial cells. *Biomaterials*. 2013; **34**(25): 6082–6098. [Medline]
23. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J*. 2005; **19**(3): 311–330. [Medline]
24. Tang VW, Goodenough DA. Paracellular ion channel at the tight junction. *Biophys J*. 2003; **84**(3): 1660–1673. [Medline]
25. Ruenraroengsak P, Cook JM, Florence AT. Nanosystem drug targeting: Facing up to complex realities. *J Control Release*. 2010; **141**(3): 265–276. [Medline]
26. Amidi M, Mastrobattista E, Jiskoot W, Hennink WE. Chitosan-based delivery systems for protein therapeutics and antigens. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010; **62**(1): 59–82. [Medline]
27. Sonaje K, Lin KJ, Tseng MT, et al. Effects of chitosan-nanoparticle-mediated tight junction opening on the oral absorption of endotoxins. *Biomaterials*. 2011; **32**(33): 8712–8721. [Medline]
28. Powell JJ, Faria N, Thomas-McKay E, Pele LC. Origin and fate of dietary nanoparticles and microparticles in the gastrointestinal tract. *J Autoimmun*. 2010; **34**(3): J226–J233. [Medline]
29. Gebert A, Rothkötter HJ, Pabst R. M cells in Peyer's patches of the intestine. *Int Rev Cytol*. 1996; **167**: 91–159. [Medline]
30. Beier R, Gebert A. Kinetics of particle uptake in the domes of Peyer's patches. *Am J Physiol*. 1998; **275**(1 Pt 1): G130–G137. [Medline]
31. Florence AT. The oral absorption of micro- and nanoparticulates: neither exceptional nor unusual. *Pharm Res*. 1997; **14**(3): 259–266. [Medline]
32. Seifert J, Sass W. Intestinal absorption of macromolecules and small particles. *Dig Dis*. 1990; **8**(3): 169–178. [Medline]
33. Brun E, Barreau F, Veronesi G, et al. Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and in vitro gut epithelia. *Part Fibre Toxicol*. 2014; **11**: 13. [Medline]
34. Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect*. 2005; **113**(11): 1555–1560. [Medline]
35. He C, Hu Y, Yin L, Tang C, Yin C. Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Biomaterials*. 2010; **31**(13): 3657–3666. [Medline]
36. Yoshida T, Yoshioka Y, Takahashi H, et al. Intestinal absorption and biological effects of orally administered amorphous silica particles. *Nanoscale Res Lett*. 2014; **9**(1): 532. [Medline]

37. Schleh C, Semmler-Behnke M, Lipka J, et al. Size and surface charge of gold nanoparticles determine absorption across intestinal barriers and accumulation in secondary target organs after oral administration. *Nanotoxicology*. 2012; **6**(1): 36–46. [Medline]
38. Monopoli MP, Aberg C, Salvati A, Dawson KA. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nat Nanotechnol*. 2012; **7**(12): 779–786. [Medline]
39. Shannahan JH, Podila R, Aldossari AA, et al. Formation of a protein corona on silver nanoparticles mediates cellular toxicity via scavenger receptors. *Toxicol Sci*. 2015; **143**(1): 136–146. [Medline]
40. Hansen SF, Michelson ES, Kamper A, Borling P, Stuer-Lauridsen F, Baun A. Categorization framework to aid exposure assessment of nanomaterials in consumer products. *Ecotoxicology*. 2008; **17**(5): 438–447. [Medline]
41. Fröhlich E, Roblegg E. Models for oral uptake of nanoparticles in consumer products. *Toxicology*. 2012; **291**(1-3): 10–17. [Medline]
42. Ji JH, Jung JH, Kim SS, et al. Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhal Toxicol*. 2007; **19**(10): 857–871. [Medline]
43. Lok CN, Ho CM, Chen R, et al. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities. *J Biol Inorg Chem*. 2007; **12**(4): 527–534. [Medline]
44. van der Zande M, Vandebriel RJ, Van Doren E, et al. Distribution, elimination, and toxicity of silver nanoparticles and silver ions in rats after 28-day oral exposure. *ACS Nano*. 2012; **6**(8): 7427–7442. [Medline]
45. Kim YS, Song MY, Park JD, et al. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. *Part Fibre Toxicol*. 2010; **7**: 20. [Medline]
46. Loeschner K, Hadrup N, Qvortrup K, et al. Distribution of silver in rats following 28 days of repeated oral exposure to silver nanoparticles or silver acetate. *Part Fibre Toxicol*. 2011; **8**: 18. [Medline]
47. Danscher G. Light and electron microscopic localization of silver in biological tissue. *Histochemistry*. 1981; **71**(2): 177–186. [Medline]
48. Fruijtier-Pöhlloth C. The toxicological mode of action and the safety of synthetic amorphous silica—a nanostructured material. *Toxicology*. 2012; **294**(2-3): 61–79. [Medline]
49. Peters R, Kramer E, Oomen AG, et al. Presence of nano-sized silica during *in vitro* digestion of foods containing silica as a food additive. *ACS Nano*. 2012; **6**(3): 2441–2451. [Medline]
50. Dekkers S, Bouwmeester H, Bos PM, Peters RJ, Rietveld AG, Oomen AG. Knowledge gaps in risk assessment of nanosilica in food: evaluation of the dissolution and toxicity of different forms of silica. *Nanotoxicology*. 2013; **7**(4): 367–377. [Medline]
51. Dekkers S, Krystek P, Peters RJ, et al. Presence and risks of nanosilica in food products. *Nanotoxicology*. 2011; **5**(3): 393–405. [Medline]
52. European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of silicon EFSA Journal. 2004;60:1–11. Available at: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/60.pdf>.
53. Fu C, Liu T, Li L, Liu H, Chen D, Tang F. The absorption, distribution, excretion and toxicity of mesoporous silica nanoparticles in mice following different exposure routes. *Biomaterials*. 2013; **34**(10): 2565–2575. [Medline]
54. Yang YX, Song ZM, Cheng B, et al. Evaluation of the toxicity of food additive silica nanoparticles on gastrointestinal cells. *J Appl Toxicol*. 2014; **34**(4): 424–435. [Medline]
55. So SJ, Jang IS, Han CS. Effect of micro/nano silica particle feeding for mice. *J Nanosci Nanotechnol*. 2008; **8**(10): 5367–5371. [Medline]
56. van der Zande M, Vandebriel RJ, Groot MJ, et al. Sub-chronic toxicity study in rats orally exposed to nanostructured silica. *Part Fibre Toxicol*. 2014; **11**: 8. [Medline]
57. Shukla RK, Sharma V, Pandey AK, Singh S, Sultana S, Dhawan A. ROS-mediated genotoxicity induced by titanium dioxide nanoparticles in human epidermal cells. *Toxicol In Vitro*. 2011; **25**(1): 231–241. [Medline]
58. Macwan DPPN, Shalini C. A review on nano-TiO₂ sol–gel type syntheses and its applications. *Journal of Materials Science*. 2011; **46**: 3669–3686.
59. Morishige T, Yoshioka Y, Tanabe A, et al. Titanium dioxide induces different levels of IL-1 β production dependent on its particle characteristics through caspase-1 activation mediated by reactive oxygen species and cathepsin B. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; **392**(2): 160–165. [Medline]
60. Banerjee K, Thiagarajan P. A review of titanium di oxide nanoparticles – synthesis, applications and toxicity concerns. *Nanoscience & Nanotechnology-Asia*. 2014; **4**: 132–143.
61. Buettner KM, Valentine AM. Bioinorganic chemistry of titanium. *Chem Rev*. 2012; **112**(3): 1863–1881. [Medline]
62. Chen XX, Cheng B, Yang YX, et al. Characterization and preliminary toxicity assay of nano-titanium dioxide additive in sugar-coated chewing gum. *Small*. 2013; **9**(9-10): 1765–1774. [Medline]
63. Weir A, Westerhoff P, Fabricius L, Hristovski K, von Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environ Sci Technol*. 2012; **46**(4): 2242–2250. [Medline]
64. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol*. 2013; **10**: 15. [Medline]
65. Warheit DB, Hoke RA, Finlay C, Donner EM, Reed KL, Sayes CM. Development of a base set of toxicity tests using ultrafine TiO₂ particles as a component of nanoparticle risk management. *Toxicol Lett*. 2007; **171**(3): 99–110. [Medline]
66. Wang J, Zhou G, Chen C, et al. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicol Lett*. 2007; **168**(2): 176–185. [Medline]

67. Bu Q, Yan G, Deng P, et al. NMR-based metabonomic study of the sub-acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles in rats after oral administration. *Nanotechnology*. 2010; **21**(12): 125105. [Medline]
68. Cho WS, Kang BC, Lee JK, Jeong J, Che JH, Seok SH. Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration. *Part Fibre Toxicol*. 2013; **10**: 9. [Medline]
69. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. FAO/WHO expert meeting on the application of nanotechnologies in the food and agriculture sectors: Potential food safety implications, meeting report. 2010. Available at: <http://www.fao.org/docrep/012/i1434e/i1434e00.pdf>.
70. FDA R, MD. *Nanotechnology: A report of the US food and drug administration nanotechnology task force*. 2006.
71. European Food Safety Authority. Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain. *EFSA Journal*. 2011; **9**:2140. Available at: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2140.pdf>.
72. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Assessing the effects of significant manufacturing process changes, including emerging technologies, on the safety and regulatory status of food ingredients and food contact substances, including food ingredients that are color additives; availability. *Notices, Federal Register*. 2014; **79**: 36533–36534.

ナノマテリアルの安全性評価（最終回）

●大阪大学大学院薬学研究所・薬学部（研究科長・学部長） 堤 康央
大阪大学大学院薬学研究所毒性学分野（教授）

最終回にも関わらず、脈絡もなく、突然の脱線をお許しいただきたい。「最近、同僚との人間関係に困っています。」「子供との会話が少なく、何を考えているのかわかりません。」「職場内や家庭内を含め、少なからず耳にされたことかと思う。ちょうどこの時期、「今年の新入社員（あるいは新入生）は、こちらの言っていることを全然理解できていない」などと、嘆いている方もおられるかもしれない。身近な存在であったとしても、育ってきた環境・おかれている立場が違う人と円滑な関係を保つのはなかなか難しいことである。お昼どきのワイドショーに相談をしようものなら、「お互いの立場を理解することが重要です！」「もっと自分のいいたいことをわかりやすく伝えることが重要です！」などと、コメンテーターに諭されることであろう。こういった問題は、人間関係に留まらず、科学技術や化学物質の安全性情報を消費者に提供し、消費者・研究者・事業者・行政担当者が相互に意見交換していく際にもあてはまることであろう。連載の最終回となる今回は、“ナノマテリアルの安全性についていかに情報提供し、意見交換していくか”という課題について、「リスクリテラシー」「リスクコミュニケーション」の観点で考えてみたい。

1999年の「科学と科学的知識の利用に関する世界宣言」、いわゆるブダペスト宣言では、21世紀の科学の責務として、「知識のための科学」、「平和のための科学」、「開発のための科学」に加えて、「社会における科学と社会のための科学」が挙げられている。非常に多くの意味を含む言葉であるが、「科学」を適切に国民に伝え、科学と一般社会が強い結びつきを持つことの重要性を訴えている。本観点で、ナノマテリアルを含む化学物質の安全性情報を考えてみると、専門家が安全性情報を収集するのみならず、消費者・事業者・行政担当者などと、情報や意見をお互いに交換するリスクコミュニケーションの重要性は明白であろう。しかし、ナノマテリアルに限らず、化学物質の安全性情報を適切に消費者に伝えるのは極めて難しいうえ、さらに、消費者の感情・心情をも含む声を受け止めて議論していくとなると、さらなる

ハードルが待ち受けている。

昨今の、食の安全性問題・香粧品による健康被害も相俟って、消費者の化学物質に対する安全・安心を求める声はこれまで以上に増している。しかし、科学技術の高度化・複雑化や情報の多様化に伴い、「おそらく安全なんだろうけど、細かいことはよくわからない。なんとなく不安。」という感情を抱くケースも多いのではないだろうか。我々は、情報の判断能力と情報量の多さにより安心・不安の程度が変化し、「情報を正確に理解・分析できるのに、情報量が少ないと〈不安〉」、「情報を理解できないのに、情報量が多いと〈不安〉」、「情報を正確に理解・分析でき、情報量が多いと〈安心〉」、「情報を理解できず、しかも情報が少ないと〈幸か不幸か安心〉」することになる。例えば、福島第一原発事故の際、多くのマスコミで放射性物質の生体影響について取りあげられたが、シーベルト、ベクレル、キュリーなど、様々な単位が使用された。これら単位の意味を理解し、使い分けられる人はどこまでおられるであろうか？ これら単位を理解・区別せずにニュースを聞いても、混在する情報の波にのまれ、情報を理解できないのに、情報量が多く〈不安〉になるケースが多々ある。そのため消費者は、情報を的確に理解するための「リスクリテラシー」（リスクに接する際、その背景にまで考えを及ばせ、リスクの波及範囲を正しく見極め、対処する力）を身につけ、特に、ハザードとリスクを区別しつつ、リスクを判断できる能力が望まれる。

一方で、最低限のリスクリテラシーを身につけたとしても、新聞・テレビ・インターネットで報道される断片的な情報から、ナノマテリアルといった化学物質の安全性を完全に理解し、安心を得るといのは難しいであろう。そのため、リスクコミュニケーションが重要となってくる。リスクコミュニケーションは、あくまでもコミュニケーションであり、消費者が新聞・テレビ・インターネットで、情報を受け取るという一方では成り立たない。消費者・専門家・事業者・行政担当者などがお互いに対話する場を持ち、お互いの意見を議論し、一つ

Coffee Break.....

の結論に向かうことが重要となる。しかし、何をリスクとするかは個々によって異なる問題であり、ある意味、正解は存在しない。専門家・事業者・行政担当者が正論を叫ぼうとも、消費者の納得を得られるとは限らない。いや逆に、正論ばかり叫ばれると、不信感を招くケースも多々あろう。消費者の賛同を得るには、結論の押しつけではなく、結論に至った経緯を含めて納得してもらう必要があり、科学的根拠のみならず、消費者の感情・心情をも考慮に入れる必要がある。また当然であるが、「嘘をつかず、隠さず、過大・過小でもない適切な評価」を説明することが重要となる。そのため、専門家・事業者・行政担当者も、消費者の立場を理解し、気持ちを共有することから、リスクコミュニケーションが始まると言えよう。また、消費者も感情・心情や思い込みではなく、リスクリテラシーを身につけたうえで、リスクコミュニケーションすることが重要となる。例えば、「生体由来の素材」と言われれば安全に聞こえ、「合成化学物質」と言われれば危険に聞こえるという消費者も多いのが現実ではあるが、思い込みではなく、科学的根拠に基づいて議論できるリスクリテラシーを身につけることが必要不可欠である。

前回のコーヒブレイクにも記載したが、多くの方は、化粧品・食品や、それらに含有される化学物質には、「メリットはあっても、リスクがある筈がない」という、いわゆる、「ゼロリスク」神話が根付いているように感じられる。そのため、少なくともこれまでは、リスクリテラシーを身につける習慣もなければ、その手段もわからないのが現状ではなかろうか。したがって、企業（製造業・輸入業・販売業）の安全・安心確保への取組みに加え、低年齢層からの「リスク」教育のより一層の充実と、産学官でのアウトリーチ活動の推進など、何らかの一手を打たねばならない現状にあらう。この点は、我々大学人がおおいに反省すべき点で、欧米に比べて遅れをとっており、教育環境の整備が今後の課題と感じている。そのうえで将来的には、第三者の立場でリスクコミュニケーションできるコミュニケーターへの育成も必要不可欠であると考えている。消費者・専門家・事業者・

行政担当者といった個々の関係者の立場や主張を理解しつつ、意見や論点を明確にし、対話を円滑に進められる人材は、今後、欠かせない存在になるであろう。また、消費者センターや地方自治体への消費者の相談対応や、消費者の声を専門家・事業者・行政担当者に情報提供するなど、消費者・専門家・事業者・行政担当者の架け橋役としての社会的ニーズは高いと考えられる。そのため今後、素材開発、毒性学のみならず、心理学、知財、法律、科学情報コミュニケーションなど、様々な領域の産学官の専門家が一同に介し、リスクコミュニケーターの育成に向けた教育基盤を構築することが必要だろうと考えている。本観点で、研究教育に身を置く一人として、高度な「リスクリテラシー」を有し、適切に「リスクコミュニケーション」できる人材を一人でも多く育てたいと決意を新たにしている。そのうえで、産学官と一般社会が一体となり、研究教育面を含め、「リスクリテラシー」と「リスクコミュニケーション」をうまく回転させ、一緒になって、「安全と安心」を強みにした、付加価値の高いナノマテリアルを産み出し、育てるような取組みが必要となろう。真に Sustainable Nanotechnology(安全・安心に持続的に社会受容されるナノテク)を実現するには、少しばかり時間がかかるかもしれないが、微力ながら精進したいと考えている。

さて、「ナノマテリアルの安全性評価」について、3回連載させていただいた。雑多な乱文で、私見ゆえに種々ご意見もあらうかと思うが、多方面からのご批判やお叱りをお願いしたい。最後になりましたが、このような貴重な機会を賜った編集委員の藤岡弘道先生をはじめ、関係の諸先生方に心より御礼を申し上げます。

AUTHOR



堤 康央 (つつみ やすお)

大阪大学薬学研究科助手、国立医薬品食品衛生研究所大阪支所医薬基盤研究施設 副プロジェクト長、(独) 医薬基盤研究所 プロジェクトリーダーを経て、2008年 大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野 教授(現職)、2012年 大阪大学大学院薬学研究科 研究科長(現職)、大阪大学薬学部薬学部長(現職)

E-mail: ytsutsumi@phs.osaka-u.ac.jp



〈安全性〉

「安全と安心」を強みにした、付加価値の高い化粧品への期待

堤 康 央

Expectation of Future Cosmetics with Higher Safety

Yasuo TSUTSUMI

日本化粧品学会が40周年を迎えられたとのこと、まずもって、心からお祝い申し上げますとともに、この間に、産学官の基礎から実用化の領域での化粧品科学の進展と、社会的な諸問題への対応を含め、実質的に大きな貢献を果たされてきましたことに、敬意を表したいと思っております。また、光栄にも40周年記念誌への寄稿の機会を賜りましたこと、厚く御礼を申し上げます。

さて、日本化粧品学会に、一研究者として、また評議員として、最近では学術委員として参加させていただきながらも、若輩の身で、いったい何が書けようかと、2カ月あまり、「あーでもない、こーでもない」と、とりとめもなく考えあぐね、途方に暮れたというのが、本音である。結局のところ、さしたる芸もなく、化粧品をはじめとしたさまざまな製品ですでに実用化されている、ナノマテリアルの安全性評価〈Nano-Safety Science: ナノ安全科学〉と安全性確保〈Nano-Safety Design: ナノ最適デザイン〉に資する研究教育に携わっている立場から、今後の化粧品についての私見、思うところを述べたい。諸先輩方には釈迦に説法であり、無礼千万このうえないこと、あらかじめお詫び申し上げ、また浅学ゆえの間違いも多々あろうかと恥じ入るばかりではあるが、お許しいただくとともに、ご叱責・ご指導を頂戴できれば幸甚の極みである。

近年、国内産・舶来品を問わず、多種多様な効能をうたった化粧品が、インターネットでも気軽に購入できようになり、消費者（使用者）の利便性や生活の質が格段に高まっている。一方で、小麦加水分解物含有石けんによるアレルギーや美白化粧品の白斑問題の事例も相まって、化粧品に対する安全性への関心がこれまで以上に高まっている。消費者心理として、医薬品に関しては、「リスク」と「ベネフィット」のバランスで、「匙加減」次第で、「毒」にも「薬」にもなりうることを感覚的に理解しつつも、化粧品・食品には、「メリットはあっても、リスクがあるはずがない」という、いわゆる、「ゼロリスク」神話が根付いているように感じられる。そのため、一端、「安全」神話がほころびると、「不安」が

気に増大し、社会的に大きく取り上げられてしまうことは、過去の事例を見ても明らかである。たとえ、その後に製品改良され、「安全」が科学的に確保されても、メンタル面での「安心」の確保は、なかなかやっかいな問題として、引き続き、対応を迫られることになる。塩にせよ、砂糖にせよ、「取り過ぎ」は万病のもとであり、われわれ自身が生活の中で、「適度に匙加減（摂取）」しているに過ぎない。このように、いずれをとっても、基本的にリスクファクターであることは間違いなく、「ゼロリスク」はありえない。したがって、化粧品のメリットを残しつつ、「ゼロリスク」になるよう、製造者も、使用者も、うまく「匙加減」すること、「うまくつきあっていく」ことがポイントとなる。

一方で、物質の「リスク」は、個々それぞれの「ハザード（固有の毒性）」と、時間的・量的に物質に出会う（曝露する）機会の積算によって運命づけられるものの、「リスク」と「ハザード」が混同され、「ハザード」だけが一人歩きし、予期せぬ社会現象を生じることがある。特に、新聞やテレビでハザードのみが、あたかも「リスク」と同意義で報道されてしまった場合、「安全」かどうかはさておき、使用者はいわばパニック状態になり、「X社の化粧品や食品はすべて危険！絶対！絶対に使用してはダメ！」といった風評被害がたびたび起きている。どんなに危険な「毒物」であっても、曝露しない、あるいは許容量以下であれば、科学的事実・根拠に基づいて「安全」が確保されているものの、「安心」ではないという典型例とも言えよう。こういった過去の事例に学ぶなら、化粧品の物質的な「安全」と「有用性」の追求はもちろんのこと、化粧品に対するメンタル面での「興味」や「関心」、「憧れ」とともに、「安心（納得：社会受容）」にどこまで迫ることができるのかがポイントと考えられる。そのためには、開発・製造・販売者といったメーカーのみならず、マスコミを含めて、使用者（ユーザー）とのより適切な「リスクコミュニケーション」が必要不可欠となってこよう。

円滑な「リスクコミュニケーション」を図るために

は、最低限の「リスクリテラシー（リスクの波及範囲を正しく見極め、対処する力）」が必須となる。しかし、化粧品に対する使用者の「リスクリテラシー」は十分なのであろうか。自己責任のもと、「リスク」を正しく理解し、万が一の対処まで思い巡らし、使用しているだろうか。残念ながら、前述のとおり、「ゼロリスク」神話が根付いているわが国では、厳しいと言わざるをえない。企業（製造業・輸入業・販売業）の安全・安心確保への取組に加え、低年齢層からの「リスク」教育のより一層の充実と、産学官でのアウトリーチ活動の推進など、何らかの一手を打たねばならない現状にあらう。この点は、われわれ大学人がおおいに反省すべき点で、欧米に比べて遅れをとっており、教育環境の整備が今後の課題と感じている。

さて、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法：以下、新薬事法と略称）」では、化粧品は「人の身体を清潔にし、美化し、魅力を増し、容貌を変え、または皮膚もしくは毛髪をすこやかに保つために、身体に塗擦、散布その他これらに類似する方法で使用されることが目的とされている物で、人体に対する作用が緩和なものをいう」と定義されている。しかし、そもそも、この「新薬事法」で定義されている化粧品は、果たして使用者にとっての化粧品のイメージと一致するものであろうか。たとえば、普段使用する通常のシャンプーや全身洗淨剤、浴用石けんは「化粧品」に分類される。また、薬用化粧品などは、「化粧品」とは区別して、「医薬部外品」に分類される。一方で、使用者の中には、シャンプーや全身洗淨剤を化粧品とは認識せず、薬用化粧品が医薬部外品だとも考えていない場合がほとんどではないだろうか。所詮、定義や分類に過ぎないと言われればそれまでであるが、極端な物言いをすれば、「わからないこと、ややこしいことは、不安のもと」である。

特に、医薬部外品は、「美白」や「保湿」など、より具体的な効能をうたうことができるなど、医薬品と化粧品の中間的な存在で、使用者には曖昧感満載である。効能があるということは必然的に「ゼロリスク」ではないことの裏返しであり、「リスク」を避けるために、より一層の「匙加減」が重要となってくる。医薬品の場合、たとえ、ドラッグストアなどで購入できる一般用医薬品（OTC）の風邪薬であったとしても、「眠くならないか？」など、少なからず副作用を考慮し、「使用上の注意」を読む場面も想像できよう。しかし、ラベルの工夫など、企業努力も涙ぐましいものがあるものの、薬用化粧品を使用する際に、「使用上の注意」をしっかりと読んでから使用する機会がどれほどあろうか。少なくとも、医薬部外品は、化粧品とは違い医薬品に近く、「ゼロリスク」はないという認識が使用者にあるだけでも、「使用上の注意」を読んだうえで、最大限の効能と極めてゼロに近

いリスクのもとで、使用することができるのではなからうか。

今後、皮膚によく馴染む、あるいは、よく浸透する、しかも美白効果やアンチエイジング効果といった効能面で圧倒的なメリットを有するような「100 nm以下のサイズのナノマテリアル」や「10 nm以下のサイズのサブナノマテリアル」の開発と実用化がさらに加速し、さらには第三の新素材も近い将来に台頭してこよう。特に、「もの作り力」に圧倒的な強みを有する本邦においては、この点で、世界の化粧品業界を今後もリードしていくものと推察される。一方で、ナノマテリアルを例に考えてみても、化粧品原料として現段階で使用されているものは、安全性が担保されていると考えられるが、日々、新たなナノマテリアルが開発されていることを鑑みると、いまだ安全性の点で考慮すべき点は多いと考えられる。体内への曝露機会の増大や効能の増強は、裏を返せば、「リスク」との隣り合わせであり、先進国、科学技術立国、そして健康長寿立国としてのわが国としては、「有用なのは当たり前で、Made in Japanは、しかも安全で安心」という、付加価値をいかに追求していくかが、今後のカギではないかと感じている。

そのためには、産学官の努力による、科学的根拠に基づいた「安全」の確保だけでは不十分であり、使用者自らが利用商品のリスクを深く理解すること、そのために、適切な情報を提供することが求められている。産学官と一般社会が一体となり、研究教育面を含め、「リスクリテラシー」と「リスクコミュニケーション」をうまく回転させ、一緒になって、「安全と安心」を強みにした、付加価値の高い化粧品を産み出し、育てるような取組が必要かもしれない。本観点で、研究教育に身を置く一人として、高度な「リスクリテラシー」を有し、使用者と適切に「リスクコミュニケーション」できる人材を一人でも多く育てたいと決意を新たにしている。

以上、雑多な乱文で、若輩者の戯言に過ぎないことをお詫び申し上げ、ご容赦願わねばならないが、「リスクコミュニケーション」の一環でもある教育セミナーも、今年で実に39回目を迎えるなど、この領域で、日本化粧品学会が果たしてこられた役割はあまりにも大きく、「日本化粧品学会」の今後に、ますます期待するとともに、筆者自身も何とか貢献できればと念じているところである。

本稿は、平成26年10月17日（金）開催の日本化粧品学会第39回教育セミナー（委員長 江藤隆史先生）にて、日本化粧品工業連合会の高野勝弘先生のご講演を拝聴し、改めて実感したものであることを申し添えたい。最後になりましたが、このような貴重な機会を賜り、編集委員長の眞弓忠範先生をはじめ、関係の諸先輩方・先生方に心より御礼を申し上げます。



Yasuo TSUTSUMI

1994 年大阪大学薬学研究科応用薬学専攻博士課程中退, 1994 年大阪大学大学院薬学研究科薬剤学分野助手, 1997 年博士(薬学), 2004 年国立医薬品食品衛生研究所大阪支所医薬基盤研究施設基盤研究第二プロジェクトチーム副プロジェクト長, 2005 年独立行政法人医薬基盤研究所創薬プロテオミクスプロジェクトプロジェクトリーダー, 2008 年大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野教授(現職), 2012 年大阪大学薬学研究科研究科長(現職), 大阪大学薬学部薬学部長(現職).

ナノ医薬の安全性確保に向けたナノ安全科学研究の推進

大阪大学大学院
薬学研究科毒理学分野
東阪和馬

Promotion of Nano-safety science toward ensuring the safety of nanomedicine
Kazuma Higashisaka
Laboratory of Toxicology and Safety Science,
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University



略歴

- 2009年3月 大阪大学薬学部総合薬学科卒業
- 2011年3月 大阪大学大学院薬学研究科博士前期課程修了
- 2011年4月 大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程入学
- 2012年4月 日本学術振興会特別研究員(DC2)
- 2012年10月 大阪大学大学院薬学研究科助教

現在にいたる

研究歴

学生時代より現在にいたるまで、大阪大学大学院薬学研究科 堤 康央教授のご指導のもと、21世紀産業の根幹を担う素材としても期待が高い、ナノマテリアルの安全性評価研究に取り組んでいる。本研究を通じ、科学的根拠に基づいたナノマテリアルの安全性情報を幅広く収集するとともに、これら情報を基盤として、有効かつ安全なナノマテリアルの設計に叶う情報の収集を推進している。

受賞歴

- 2012年 SENN 2012 Best Poster Awards 受賞
- 2013年 Personalized Medicine-2013 Best Poster Award 受賞
- 2013年 第63回日本薬学会近畿支部総会・大会近畿支部奨励賞受賞
(ひがしさか かずま)

1. ナノ医薬の実用化と期待

ナノテクノロジーの急速な進歩にともない、少なくとも一次元の大きさをナノメートルサイズに制御した、ナノマテリアル(NM)の開発が進んでいる。NMは、粒子径の微小化にともない、サブミクロンサイズ(数百 nm)以上の素材が有する機能が向上することから、我々の生活水準を高める素材として注目されており、近年では、ナノテクノロジーを医薬品分野へ応用した、ナノ医薬の実用化も進展している。

ナノ医薬への期待は、主に、ナノテクノロジーをドラッグデリバリーシステム(DDS)に応用することにある。例えば、医薬品の有効成分をナノ粒子化することで、生物学的利用能を向上させたものや、NMをDDSキャリアとして用い、有効成分の生体内安定性やターゲティング能を向上させたものなどがあげられる。さらに、NMそのものが、医薬品としての有効性を発揮する可能性も報告されている(HIVやリウマチ等に対するC60フラーレンの応用が期待されている)。

このように、NMはDDSキャリアとしても、主剤(主薬)としても、医薬品素材として革新的機能を発揮し得ることから、医・薬・工学分野において、21世紀産業の根幹を担う有望な素材として期待されている。

2. NMの安全性に関する懸念と

ナノ安全科学研究

一方で近年、ナノ医薬の根幹をなすNMの革新的機能が、有用性のみならず、逆に、予想外の部位で未知の副作用を発現する可能性を有することが懸念されている。したがって、安全かつ有用なNMの開発・使用に向けては、NMのリスク解析に資する、科学的根拠に基づいた安全性情報を幅広く収集することが必要不可欠である。

このような背景のもと、これまでに筆者らは、各種NMのナノ医薬としての有用性を解析するとともに、NMの物性-動態-有効性・安全性との連関解析(ナノ安全科学研究)を推進してきた¹⁻⁶⁾。誌面の都合上、詳細は割愛するが、これら研究成果で重要な点は、①NMを活用することで、いまだ予防・治療のない疾患に対する有効なナノ医薬の開発につながるという点、②表面電荷をはじめとした、NMの物性を制御することで、安全性の高いNMを創製するための足掛かりとなる知見を見出した点である。これらの知見は、有効かつ安全なナノ医薬の開発支援に資する有用な基盤情報と考えている。

3. NMの安全性評価マーカーの探索研究

さらに、今後も、莫大な種類の新

若手研究者のひろば

規 NM がナノ医薬へ応用され得ることを踏まえると、安全な NM の開発を支援し、その安全性を評価、担保できる方法の開発が、ヒトの健康確保と生活の質的向上を同時に達成できる最重要課題となっている。

本観点から筆者は、NM の投与により誘導されるハザードを動物実験の段階で事前に予測・評価し得る安全性評価マーカーの探索・同定を試みてきた。安全性評価マーカーの探索・同定は、NM の開発期間の削減、および、その安全性を高度に確保することにつながるなど、安全性情報の集積や、安全な NM の開発・使用に貢献できるものと期待される。

本研究の結果、①製造されている NM のなかでも人体に直接適用する製品において使用量が多い素材である、非晶質ナノシリカ投与により誘発される負の生体影響を予測する安全性評価マーカーの候補分子として、急性期タンパク質を見出すとともに、② NM の有効性・安全性を事前に評価する予測システムを構築するうえで、本知見をはじめ、NM の安全性評価マーカーの探索研究が有用であることを先駆けて提示してきた^{7,8)}。

すなわち、本研究を通じて、安全性評価マーカーの候補分子を探索するのみならず、ハザード発現に対する関連分子の同定につなげることが、NM の安全性を理解することに直結し、ひいては、各種ハザードに対する予防法・解毒法の開発に貢献できることが期待される。

4. おわりに

周知のとおり、医薬品の安全性は、そのものが持つハザードと曝露される時間・量の積算(リスク)によって議論され(ハザードだけでは議論で

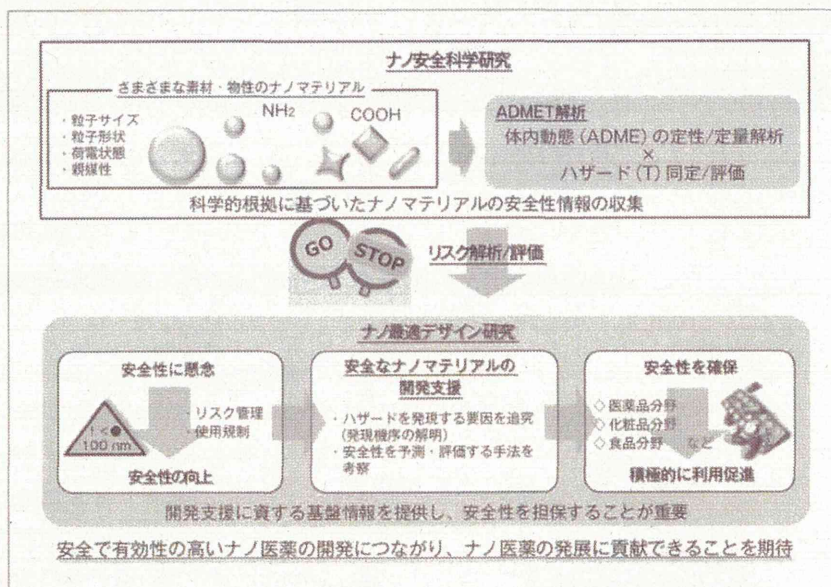


図1 ナノ安全科学研究とナノ最適デザイン研究

きな点にご留意いただきたい)、ベネフィットとのバランスのなかで、その実用化や利用方法が決まっていく。

この点、NM の安全性評価において、最も懸念されることは、一部の曝露経路や物性におけるハザード情報のみが重視され、それら情報が独り歩きし、風評被害につながることである。これらの情報だけを基に、有用で安全であるはずの NM が危険なものとして規制されてしまうと、ナノテクノロジーが衰退してしまう可能性も考えられる。したがって、NM の安全性情報を収集したうえで、安全性の高いものは実用化を推進し、安全性に懸念があるものに関しては、適切な方策を講じて安全性を担保したものに仕上げていくことで(ナノ最適デザイン研究)、ヒト健康の確保と同時に、我々がナノテクノロジーの恩恵を享受しつつナノ産業界の発展も達成できるものと考えている(図1)。

将来的に、本研究成果を発展・応用することで、安全で有効性の高い

ナノ医薬の開発につながることも、ナノ医薬の発展によって、人々の健康と Quality of Life 向上に貢献できることを期待している。

謝辞

本稿の内容は、大阪大学大学院薬学研究所 毒性学分野 堤 康央教授のもと、多くの共同研究者の先生のご指導、学生諸氏のご協力により得られた成果であり、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) Yoshida T. *et al.*, *Nanoscale Res Lett.*, 6:195, 2011.
- 2) Yoshida T. *et al.*, *Nanoscale Res Lett.*, 9:532, 2014.
- 3) Nabeshi H. *et al.*, *Biomaterials.*, 32:2713-24, 2011.
- 4) Yoshida T. *et al.*, *Part Fibre Toxicol.*, 10:41, 2013.
- 5) Yamashita K. *et al.*, *Nat Nanotechnol.*, 6:321-8, 2011.
- 6) Yoshida T. *et al.*, *Nanotechnology.*, 26:245101, 2015.
- 7) Higashisaka K. *et al.*, *Biomaterials.*, 32: 3-9, 2011.
- 8) Higashisaka K. *et al.*, *Nanoscale Res Lett.*, 7:555, 2012.

