

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）
「食品用途となるナノマテリアルの暴露による毒性評価に関する研究」
分担研究報告書（令和元年度）

分担研究課題名：ナノマテリアルの暴露評価（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：大野 彰子 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 主任研究官
研究協力者：井上 薫 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暴露状況やリスク評価に関する国際動向を調査することを目的とする。令和元年度は欧州食品安全機関（EFSA）の科学ネットワーク主催による「2019年食品及び飼料中のナノテクノロジーのリスクアセスメントの年次報告」に関する調査を行い、これまでのEFSAガイダンスの技術的な実装と普及、および今後開発予定の規制製品についての補足的なテクニカルガイダンスの議論について調査した。また、フランス食品環境労働衛生安全庁（ANSES）による二酸化チタンの安全性に関する再度勧告と、それに対するEFSAのステートメントに関する調査を実施した。その結果、ANSESから再度勧告された食品添加物の二酸化チタン（E171）の安全性に関して、2017年のラットによる発がん性促進作用の可能性を示したE171の経口毒性に関する評価以後、25件の試験について文献レビューが実施された。幾つかの研究では、細胞生物学的な新しいシグナルの存在や酸化ストレスを介した*in vitro* 遺伝毒性を明らかにしたが、いずれもE171の潜在的な発癌促進効果を議論するには不十分であったとしている。また、マイクロプラスチックによる暴露に関する最新動向を調査した。2019年8月にWHOは「飲料水中マイクロプラスチック」に関する技術文章を公表し、現在の飲用水中のマイクロプラスチックの存在に関するデータは限られており、入手できる限られたエビデンスに基づくと、飲用水中のマイクロプラスチックに関連するヒトの健康に対する懸念は低く、プラスチック粒子、特にナノサイズの粒子の物理的ハザードに関連する毒性について確固たる結論を導くには情報が不十分であるとされていた。一方で市販のプラスチック製ティーバッグから過去に報告された他の食品よりも数桁高いマイクロプラスチックの放出が確認されるという報告もあった。これらのことから、ヒトの健康リスク評価に適したマイクロプラスチックとナノプラスチックの摂取と吸収後の運命に関するより深い研究が必要であると共に、食品や大気を含め様々な環境媒体を介した、より広範囲の環境からのマイクロプラスチックへの総合的な暴露の研究が必要であることを示しているものと考えられる。

A. 研究目的

近年、ナノマテリアルを用いた材料は、産業分野において消費者に幅広く利用されており、今後、更なる応用が期待されている。一方、ナノマテリアルの安全性に対する懸念は年々高まってきており、健康影響への可能性が指摘されている。しかし、現状では、ナノマテリアルの安全性や暴露などに関する科学的知見に乏しいことから、有害性に関する研究が積極的に進められている。一方、欧州連合では、ナノ材料の安全性のデータの届

出・登録の義務化への整備が進められており、米国においてもEPAを主体に規制および監視を検討している。ナノテクノロジーの応用により食品・食品容器分野においても積極的な利用が期待される一方で、マイクロプラスチックと同様にナノプラスチックの有害性も問題となってきている。また、食品添加物や食品サプリメントなどへの使用が増えてきているが、毒性学的評価などの科学的知見についての情報は依然不足している。令和元年度は、欧州食品安全機関（EFSA）の科学

ネットワーク主催による「2019年食品及び飼料中のナノテクノロジーのリスクアセスメントの年次報告」に関する調査、およびフランス食品環境労働衛生安全庁(ANSES)による二酸化チタン安全性に関する再度勧告と、それに対するEFSAのステートメントに関する調査を実施した。さらに、市販のプラスチック製ティーバッグについて文献調査を実施した。

B. 研究方法

欧州食品安全機関(EFSA)の科学ネットワーク主催による「2019年食品及び飼料中のナノテクノロジーのリスクアセスメントの年次報告」に関する調査を実施した。また、フランス食品環境労働衛生安全庁(ANSES)による二酸化チタンの安全性に関する再度勧告と、それに対するEFSAのステートメント(EFSA STATEMENT, 10 May 2019)に関する調査を実施した。さらに、プラスチックについて文献調査を実施した。

C. 研究結果

1. 2019年食品及び飼料中のナノテクノロジーのリスクアセスメントに関するEFSAの科学ネットワークの年次報告書

2019年 Nano Network 会議

食品および飼料分野におけるナノテクノロジーのリスクアセスメントの科学的ネットワーク(Nano Network)は、EFSAの加盟国との協力およびネットワーク化への構築に従い、EFSAアドバイザリーフォーラム(Advisory Forum: AF)によって2010年に設立されたものである。このNano Networkは、EFSAと加盟国間において情報や専門知識について交換することにより、加盟国間の対話の強化や、リスクアセスメントの原則について相互理解を図り、EUで実施される科学的評価の知識と信頼を向上していくことを掲げている。

今回、2019年 Nano Networkの年次報告書では、Nano Networkの具体的な活動と成果について、一般市民、利害関係者、および研究コミュニ

ティへ提供するものであった。2019年の年次会議は、レギュラトリーサイエンス2019のナノテクノロジーおよびナノプラスチック

(GSR2019)のグローバルサミット(イタリア、9月)に組み込まれており、約30か国のリスクアセスメント機関との間で、レギュラトリーサイエンスの優先事項について世界的規模での議論が行われていた。本会議の目的は、EFSA Nano Networkが、ナノテクノロジー分野のレギュラトリーサイエンスの研究優先事項に関する国際的な議論や、ナノプラスチックによる新たなリスクを網羅するような研究ニーズに関する評価を議論するものであった。今回、ネットワーク議長のReinhilde Schoonjansより、本会議への期待およびGSGR2019の一部としての活動への統合について議論された。

以下、幾つかの論点について述べている。

- EFSA横断的作業部会(ccWG Nano)は、ナノテクノロジーに関するccWG Nanoの活動と、リスクアセスメントに関する科学的ガイダンス文書の更新と実施の状況について述べていた。中でもナノスケール内の小さな粒子で構成されている、若しくは、これらの粒子を含む可能性のある規制製品の評価に関して、幾つかのEFSAのユニットおよびパネルへ助言するものであった。具体的には、フッ化物修飾アルミナ、イノシトール安定化アルギニンケイ酸塩、バクテリアセルロース、第二鉄ナトリウムEDTA、またはオルトケイ酸とバニリンの複合体で処理された二酸化チタンの規制用途について示していた。
- 加盟国代表は、加盟国レベルでのリスクアセスメントに関するEFSAの科学的ガイダンスの利用状況へのフィードバックを実施したが、現時点では、まだ利用状況はかなり低いものであると強調していた。ネットワークでは、規制製品に関する申請書や書類を作成する際のガイダンスの推奨事項を

検討するために、申請者へのガイダンスの普及に向けて特に注意を払うべきであると述べている。従って、加盟国代表は、市場への新製品の参入を希望する当事者へのアウトリーチを継続するよう求めていくことを提唱した。

- José Tarazona は、ccWG Nano の支援を受けた EFSA と欧州委員会との対話後、EFSA は DG SANTE[欧州委員会 (EC) の保健衛生・食の安全総局 (Directorate-General for Health and Food Safety) から規制食品および飼料製品中のナノスケールの粒子の存在を定義するために技術的ガイダンスへの委任の承諾を伝えるものであった。また、議論中、規制 (EU) 2015/2283 に基づく工学的ナノ材料の定義は、食品香料、食品添加物、飼料添加物にも直接/間接的に適用され、新しい食品に加え、他の規制食品も対象とすることを示すものであった。EFSA の方針に沿って、技術ガイダンスの草案は、2020 年半ばに予定されている公開協議の対象となっている。ネットワークは、この活動への普及に貢献することが期待されており、公開協議中に意見やコメントを提供することが可能であると報告している。また、このような方針は、ネットワークの使命に沿って、2020 年のネットワークワークプランに含まれるものであった。
- 上記に示したように、José Tarazona は、APCRA の世界的なイニシアチブの下で開始されるナノファイバーに関するレギュラトリーサイエンスへの提案についても概説するものであった。消化管内のナノファイバーの動態を評価するための *in vitro* 手法に焦点を当てており、上皮細胞によるそのもの、または消化されたナノファイバーの取り込みについて、または血液への移動について網羅するものであると述べていた。このネットワークは、この活動およびこの分

野での NAM (New Approach Methodologie) の促進を目的とする他の活動について定期的に通知されることを述べていた。

- Reinhilde Schoonjans 議長は、2020 年の EFSA 作業計画について、ccWGNano の主要な活動については、科学的ガイダンスの最終化であり、また、DG SANTE からの委任を受けてパイロットフェーズからのすべての知見とその後の新しい補完的な技術的ガイダンスについて検討することが必要であると述べていた。

以上、Nano Network のメンバーは、年次 Nano Network 会議へ参加することにより、他国との専門的知識の意見交換や、各国家レベルでのリスクアセスメントに関する EFSA ガイダンスへの普及と、食品/飼料分野の特定の事例に関するガイダンスの実施へ貢献するものであった。さらに Nano Network のメンバーは、加盟国レベルで EFSA からの科学的情報や教育への定期的な普及と、利用者へのフィードバックアンケートを開始した H2020 研究プロジェクトへの貢献に期待されると結論付けている。

2. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) による二酸化チタン安全性に関する再度勧告と、それに対する欧州食品安全機関 (EFSA) のステートメント

食品添加物 E171 は、主にナノ粒子形状の二酸化チタン(TiO₂)粒子として多様な食品に使われている。2017 年に実施された専門家評価以後、2019 年 2 月にフランス食品安全衛生局 (ANSES) は、E171 の経口毒性に関する最新の研究に関するレビューとその助言を更新するよう求められた。2019 年 4 月 15 日に ANSES は、利用可能な最新の科学研究について検討し、食品添加物の二酸化チタン (E171) の暴露に関するリスクについて意見を述べていた。さらに、欧州委員会は EFSA に対し、ANSES が発行

した意見に関する緊急の科学のおよび技術的支援を提供するよう要請するものであった。

ANSES の意見では、2017 年のラットによる発がん性促進作用の可能性を示した E171 の経口毒性に関する専門家による評価(NANOGUT 試験、Bettini 他、2016 年)を発表したが、当時 ANSES は、その試験で報告された効果について確認若しくは否定するような新たな毒性試験の実施の必要性を強調するものであった。さらに、E 171 の正確な物理化学的特性評価は、食品添加物のリスクアセスメントに必要な最初のステップとして認めるものであった。また、推奨事項においては、ナノ領域に含まれる食品添加物二酸化チタン (E 171) の粒子の割合について言及していた。

一方、欧州規則に従って食品添加物を評価する責任を負う欧州食品安全機関(EFSA)は、2016 年の E171 の評価において、生殖毒性のデータは一日摂取許容量(ADI)や最大量を設定するのに適切ではないと強調していた。従って、2016 年以後の 2017 年から 2019 年の間に公開された 25 件の新たな試験の文献レビューを実施した。幾つかの試験で、マウスの細胞生物学的メカニズムの変化や無脊椎動物の発達異常などの新しいシグナル、および酸化ストレスを介した *in vitro* の遺伝毒性効果について明らかにしたが、いずれも NANOGUT 試験で報告された E171 の潜在的な発癌促進効果を議論するには不十分なものであった。

以下、幾つかの試験調査について示されている。

➤ マウスの細胞生物学的メカニズムの変化 (発がん作用に関する研究)

ANSES の意見では、Unitane® (サイズ分布が指定されていないアナターゼ型の二酸化チタン) を用いた発がん性試験 NTP (1979 年) の研究結果に関する発がん作用の証拠の欠如について、ANS パネルの結論を認めていたが、試験物質の特性の欠如について言及する

ものであり、食品添加物の発がん性の評価に関する研究との関連性については、疑問視するものであった。

2016 年の EFSA の意見では、Unitane® で得られた研究結果に基づき E171 の発がん性は無いものと結論付けていた。しかし、Unitane® と E171 の物理化学的特性に関する類似性を保証するような情報記載はなかったと述べている。Urrutia-Ortega (2016 年) ら、Bettini (2017 年) らによって実験的に立証した E171 の潜在的な腫瘍促進の効果については、幾つかのバイオマーカー (異常陰窩巣 (ACF)、ムチン枯湯巣、ベータカテニン蓄積陰窩等) を含む新しい研究の実施により確認する必要があると述べている。Proquin (2018 年) らによって実施された研究において、E171 は癌の発生を促進するような生物学的メカニズムに影響を及ぼし、更に、アゾキシメタン (AOM) /デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 処理によって結腸の発がん性を促進させるものであったと結論付けていた。また、「TiO₂」緊急専門家評価グループ (GECU) は、7 日間の処理後のヒストンの発現レベルがエピジェネティックな変化の基となる可能性に注目していた。

➤ 発達障害に関する研究

ANSES は、無脊椎動物種の研究から二酸化チタン (E 171) の暴露後の発達異常の出現を報告するものであった (Jovanovic et al., 2018; Savic-Zdravkovic et al., 2018; Ma et al., 2019) 。

Jovanovic (2018 年) らは、分化メカニズムを研究するためのモデルとしてショウジョウバエを用いた多世代の研究を実施した。ショウジョウバエに関するこの研究の主な特徴として、ヒトへの暴露を想定する用量で E171 を摂取させた後に発達障害 (非遺伝的起源) の出現が認められた。また、ユスリカの幼虫の段階と発達障害の出現に関する Savic (2018

年)らの研究では、E171への暴露によって誘導される発達障害の出現が認められ、Jovanovic(2018年)らのショウジョウバエを用いた研究結果と一致するものであったと述べている。ANSESは、これらのモデルはヒト(哺乳類)との種間の外挿が困難であるために、食品添加物のリスクアセスメントとしては適さないという見解を認めている。しかし、その結果は、潜在的に悪影響を示すとして更なる調査の必要性について言及していた。この推奨事項は、Heringa et al(2016年)が強調している生殖器官への影響と内分泌攪乱に関する見解の欠如によって裏付けられると結論付けている。

➤ 酸化ストレスを介した遺伝毒性作用に関する研究

これまで、TiO₂粒子の遺伝毒性効果に関して多くの研究が実施されているが、Charles(2018年)らによるレビューでは、*in vitro* 遺伝毒性データを含む36文献において調査するものであった。その結果、特定のTiO₂(結晶性、サイズ、コーティング)との関連性を見出すことはできなかったが、遺伝毒性研究の60%が遺伝毒性の作用について報告する内容であった。このレビューでは、調査した殆どの文献で遺伝毒性作用は、酸化ストレスを介した二次的なメカニズムによって引き起こされたことを示すものであったと述べている。さらに、新たに調査した研究では、Charles(2018)らの結論を覆すものはなかったと結論付けている。

3. マイクロ・ナノプラスチックに関する調査

近年、プラスチックのゴミ、小さなプラスチックの破片に加えて、いわゆるマイクロプラスチックは主に海洋環境で検出され、さらに、淡水、土壌、空気中に存在する可能性があり、今日の知識に基づくと、限られた範囲の食品中に存在する可能性があるため、大き

な懸念となっている。関連する研究プロジェクトの数は増加しているが、マイクロプラスチックの検出と定量化のための適切で、検証された分析方法がまだ欠けており、それらのリスク評価を可能にするハザードと運命データが欠けていることを強調する必要がある。この状況のなか、2019年8月にWHOは「飲料水中マイクロプラスチック」に関する技術文章を作成し、現状におけるマイクロプラスチックによる健康影響への懸念について情報を整理すると共に、今後の課題についての提言を公表した。その文書における要旨を以下に示す。

➤ 環境水系における検出：マイクロプラスチックは環境中に遍在しており、海水、廃水、淡水、食品、空気、飲料水(ボトル水と水道水の両方)で検出されている。マイクロプラスチックは、多くの経路から淡水環境に入るが、それらの寄与を定量化するためのデータは限られている。限られた証拠から、飲料水中に含まれる一部のマイクロプラスチックは、水道水の処理および配水システムおよび/またはボトル水の瓶詰め由来する可能性があることが示されている。最近の文献の系統的レビューにより、いくつかの初期の結論を引き出すとすれば、淡水では、ポリマー種類による微小プラスチック粒子の頻度は、プラスチック生産量およびプラスチック密度と一致した。飲料水中のマイクロプラスチックを分析した研究(9件のみ)で、主な形状は破片と繊維であり、最も頻繁に検出されたポリマーは、ポリエチレンテレフタレートおよびポリプロピレンであった。

➤ 飲料水中マイクロプラスチックの健康懸念：マイクロプラスチックに関連する潜在的な危険性には、物理的危険性を示す**粒子**そのもの、**化学物質**(環境中の非結合モノマー、添加剤、および吸着化学物質)、および

バイオフィルムとして知られるマイクロプラスチックに付着して定着する可能性のある微生物の3つの形態がある。利用可能な限られた証拠に基づくと、飲料水中のマイクロプラスチックに関連する化学物質および微生物病原体は、ヒトの健康に対する懸念は低い。ナノ粒子の毒性に関する確固とした結論を引き出すための情報は不十分であるが、それが懸念であることを示唆する信頼できる情報もなかった。

- **粒子**：粒子の暴露による毒性は、サイズ、表面積、形状および表面特性、ならびに粒子の化学組成を含む物理的特性に依存する。摂取後のマイクロプラスチックの運命、輸送および健康への影響は十分に研究されておらず、摂取されたマイクロプラスチックに関する疫学的またはヒトの研究は確認されていない。毒性に関するデータベースは非常に限られており、いくつかの影響は生物学的クリアランス機構を圧倒するような非常に高い濃度でのみ観察されている。現時点では、飲料水を介したマイクロプラスチック粒子への暴露に関連した明白な健康上の懸念を示唆するデータはない。
- **化学物質**：マイクロプラスチックの疎水性性質は、疎水性残留有機汚染物質 (POPs) を蓄積する可能性を有することを意味するが、POPs は環境中の有機炭素に無差別に吸着するため、マイクロプラスチックに吸着される POPs の割合は、他の環境媒体と比較して小さいと考えられる。マイクロプラスチックに関連する化学物質への暴露に関連する潜在的健康リスクを評価するために、WHO は化学物質への高暴露と組み合わせたマイクロプラスチックへの高暴露を想定した保守的暴露シナリオを開発し、暴露マージン (MOE) アプローチを適用した。リスク評価から導かれた MOE は十分に保護的であることが判明し、極端なばく露状況であ

っても、飲料水の摂取による化学物質へのヒトのばく露に対する健康上の懸念は低いことが示された。

- **バイオフィルム**：飲料水中のバイオフィルムは、飲料水用のパイプやその他の表面で微生物が増殖する際に形成される。バイオフィルム中のほとんどの微生物は非病原性であると考えられているが、いくつかのバイオフィルムには、自由生活微生物や、緑膿菌・レジオネラ等の病原体が含まれている。バイオフィルムを形成する微生物は、親水性の表面よりも、プラスチックのような疎水性の非極性表面に速く付着する。淡水での限られた測定研究は、マイクロプラスチックが病原体の長距離輸送を可能にし、微生物間の抗菌耐性遺伝子の移動を促進する可能性を示しているが、飲料水中のマイクロプラスチック関連バイオフィルムによるヒトの健康リスクを示唆する証拠はない。

- **提言と研究の必要性**：

飲料水中のマイクロプラスチックの日常的なモニタリングは、ヒトの健康への懸念を示す証拠がないため、現時点では推奨されない。水安全計画の一環として、水供給事業者は、微粒子除去と微生物学的安全性のための水処理プロセスを最適化すべきであり、結果としてマイクロプラスチック粒子の除去も改善できる。しかし、淡水と飲料水中のマイクロプラスチックの発生源と発生状況、様々な水処理プロセスとその組み合わせの有効性、および処理廃棄物の流れからのマイクロプラスチックの環境への流入の可能性を理解するための研究を行うことが適切であろう。健康影響の可能性に関しては、ヒトの健康リスク評価に関連するプラスチック粒子の最も一般的な形態について、質の保証された毒性学的データが必要である。さらに、摂取後のマイクロプラスチックとナノプラスチックの取り

込みと運命に関するより良い理解が必要である。

市販のプラスチック製ティーバッグからのナノ粒子の放出(Environmental Science & Technology, Hernandez LM et.al., 53(21):12300-12310, 2019)

カナダのマギル大学の研究チームによって、プラスチック製の素材からなる4種のティーバッグについて、茶葉を取り出しカップに熱湯を注ぐと、マイクロ/ナノプラスチックと呼ばれる微小なプラスチック粒子が1袋につき百億も放出されるという最新の研究結果が報告された。この研究結果、単一のプラスチック製ティーバッグを95°Cの抽出温度に浸すと、マイクロプラスチックは約116億個、さらに小さいナノプラスチックは約31億個もの粒子が抽出液中に存在したことが明らかとなった。また、放出された粒子の組成解析は、ティーバッグの素材であるナイロンおよびポリエチレンテレフタレート(PET)と一致した。しかし、ナイロンとPETが分解してナノ粒子を形成するメカニズムは、まだ研究されていないと述べている。興味深いことに、この研究で用いた4種のティーバッグのうち2種から放出されたマイクロおよびナノ粒子は、同様の形状(球状)とサイズ分布:大きく(約50~100 μm)不均一なサイズと、サブミクロンの粒子(約10~400 nm)サイズを有していた。また、ティーバッグ別の2種から放出されるマイクロおよびナノ粒子も同様の形状(凝集体)とサイズ分布:小さな(約1~50 μm)不均一なサイズと、サブミクロンの粒子(50~600 nm)サイズを示していた。幾つかの研究で、食物連鎖で比較的低濃度のマイクロプラスチックを検出したという報告はあるが、この研究では、プラスチック製のティーバッグに入れたお茶を飲む際に摂取される可能性のあるプラスチックの量が、以前に他の食品で報告されたレベルよりも数桁高いものであったと報告されている。

D. 考察

2019年Nano Network会議においてReinhilde Schoonjans議長は、2020年にネットワークが科学的ガイダンスの最終化や技術的ガイダンスへの草案への任務を果たし、EFSAと加盟国との協力体制に貢献するきっかけとなることを提唱していた。今回の議論は、ナノサイエンスやナノテクノロジーのみならず「高度な材料」へのネットワークの関わりと、その範囲を広げていくための、将来に向けた予備的な提案について検討するものであった。これにより、多くの分野が新規素材の生産に統合されていく中で、得られた教訓を新規開発へ生かすことができると考えられた。

2017年にANSESによって発行された以前の推奨事項では、結腸における二酸化チタン(E171)の腫瘍促進能を調査するための新たな毒学的なデータに関して繰り返し述べるものであった。また、推奨事項には、複数のバイオマーカー(異常陰窩巣(ACF)、ムチン枯渇巣、ベータカテニン蓄積陰窩など)を統合するような、より長期的な暴露研究を含むものであり、二酸化チタン(E171)の腫瘍発生因子の可能性に関する調査への必要性についても繰り返し述べるものであった。ANSESの意見で「TiO₂」緊急専門家評価グループ(GECU)は、発達障害に関する研究で評価された内容は、ヒトが摂取する暴露レベルに置き換えることが困難であるため、ヒトへのリスクアセスメントとして考慮することはできないが、この研究で、発達障害に関するいくつかの警告を強調するものであったと述べている。*in vitro*試験の酸化ストレスの生成に関しては、食品用二酸化チタンがDNA損傷を引き起こすメカニズムの1つであると考えられ、2017年以降、E171の*in vivo*試験では1件のみ特定するものであった。ANSESの意見では、遺伝毒性活性と酸化ストレス生成の欠如を指摘するものであったが、この研究のプロトコルとの関

連性はなかったと述べている。また、二酸化チタンナノ粒子とDNA および/または紡錘体との直接的な相互作用を示すような研究報告はないが、遺伝物質または遺伝物質と相互作用するような他の分子に関する二酸化チタンナノ粒子の直接的な影響については排除できないと結論付けている。

マイクロプラスチックおよびナノプラスチックの主なヒト暴露経路の1つとして、経口摂取による可能性が高く、その可能性の一つとして、飲料水経路による暴露とそのリスクに対する見解が公表された。それによれば、マイクロプラスチックは環境中に広く遍在している他、水道水の処理および配水システムおよび/またはボトル水の瓶詰め由来などの、多くの環境経路から飲料水中に含まれる可能性が示された。利用可能な限られた証拠に基づく、飲料水中のマイクロプラスチックに関連する化学物質および微生物病原体は、ヒトの健康に対する懸念は低く、ナノ粒子の毒性に関する確固とした結論を引き出すための情報は不十分であることがしめされた。一方で、市販のプラスチック製のティーバッグから過去に報告されたレベルよりも数桁高いマイクロ・ナノプラスチックの放出と、経口摂取の可能性があることが報告された。この報告に対して大手企業ではすでに材質の変更などで対策を講じており、実質的な懸念はなくなっているところではあるが、プラスチック製品に依存した現代社会では、いつでも起こりえるリスクであることも顕在化した。WHOの提言に示されているように、ヒトの健康リスク評価に関連するプラスチック粒子形態や、毒性データの収集と共に、摂取後のマイクロプラスチックとナノプラスチックの取り込みと運命に関する研究は必要であると考えられる。

E. 結論

EFSA Nano Network は、農業/食品/飼料製品中のナノ材料のリスクアセスメントに関する科学

的な情報を交換するためのプラットフォームとして機能するものであり、収集した情報については、効率的な方法へと変換していき、作業の重複を避けるために利用されることを述べていた。2019年の年次総会で、EFSAの横断的作業部会のメンバーおよび関連するEFSAスタッフと共に、19の加盟国代表が参加していた。参加者らは、EUの法律の策定、EFSAガイダンスの実施、および研究活動に関する最新情報を受け取るものであった。メンバーは、EFSAガイダンスの技術的な実装と普及、および欧州委員会(EC)のDG SANTE(保健衛生・食の安全総局)の委任に沿って開発される規制製品の補足的なテクニカルガイダンスについて引き続き焦点を当てていく予定であると結論付けている。

今回のEFSAの声明では、2019年4月に公表されたANSESの意見で、2016年と2018年のANSパネルでEFSAが発行した食品添加物の二酸化チタン(E171)の安全性に関する2つの科学的意見の結論を覆すような新しい発見を特定するものではなかった。また、最新のANSESの意見では、以前に特定された不確実性とのデータのギャップについて繰り返し述べるものであった。現在は、以前に実施されたEFSAの評価とその推奨事項から成るフォローアップ作業の状況の中で対処されていた。このフォローアップ作業に加えて、ANSESは*in vivo* 遺伝毒性の更なる調査を推奨について提唱していた。従って、EFSAは、現在進めている食品添加物二酸化チタン(E171)の物理化学的特徴についての作業完了後に、推奨事項の再検討の必要性があると結論付けている。

ナノプラスチックのヒト健康影響へのリスクについては、ナノプラスチックに関するヒトへの暴露と潜在的な毒性に関するデータの不足により、まだ予測には至らないものであった。しかし、ナノプラスチック粒子の取り込みの速度/潜在的な生物学的応答/生体への毒性メカニズムに関するこれまでの工業的ナノ粒子のナノ

毒物学的研究成果から、ヒトへの外挿性についてより深い議論が必要であることを示している。

F. 研究発表 (論文発表)

Miyazaki A, Watanabe S, Ogata K, Nagatomi Y, Kokutani R, Minegishi Y, Tamehiro N, Sakai S, Adachi R, Hirao T. Real-time PCR Detection Methods for Food Allergens (Wheat, Buckwheat, and Peanuts) Using Reference Plasmids.

J Agric Food Chem. 2019 May 15; 67(19): 5680-5686.

Landsiedel R., Gamo M. Hirose A. The Role of *In vivo* Screening Studies in Assessing Manufactured Nanomaterials, *In vivo* Inhalation Toxicity Screening Methods for Manufactured Nanomaterials, Takebayashi T., Landsiedel R., Gamo M. eds, In Current Topics in Environmental Health and Preventive Medicine, Springer (Springer Nature Singapore Pte Ltd), pp1-21, 2019, DOI:10.1007/978-981-13-8433-2

Abdelgied M., Elgazzar AM., Alexander TW., Numano T., Iigou M., Naiki-Ito A., Takase H., Hirose A., Taquahashi Y., Kanno J., Abdelhamid, M., Khaled AA., Takahashi S., Alexander BD, Tsuda H. Carcinogenic effect of potassium octatitanate (POT) fibers in the lung and pleura of male Fischer 344 rats after intrapulmonary administration, Particle and Fibre Toxicology <https://doi.org/10.1186/s12989-019-0316-2> 16:34, 2019.

Numano T., Higuchi H., Alexander D., Alexander W., Abdelgied M., Elgazzar AM., Saleh D, Takase H., Hirose A, Naiki-Ito A., Suzuki S., Takahashi S., Tsuda H. MWCNT-7 administered to the lung by intratracheal instillation induces development of pleural mesothelioma in F344 rats, Cancer Sci., 110 (8): 2485-2492, 2019

Abdelgied M., Elgazzar AM., Alexander D., Alexander W., Numano T., Iigo M., Naiki-Ito A., Takase H., Abdou KB., Hirose A., Taquahashi Y., Kanno J., Abdelhamid M., Tsuda H., Takahashi S. Pulmonary and pleural toxicity of potassium octatitanate fibers, rutile titanium dioxide nanoparticles, and MWCNT-7 in male Fischer 344 rats, Arch. Toxicol., 93(4): 909-920, 2019

Elgazzar AM., Abdelgied M., Alexander D., Alexander W., Numano T., Iigo M., Naiki A., Takahashi S., Takase H., Hirose A., Kanno J., Elokke OM., Nasem AM., Tsuda H. Comparative pulmonary toxicity of a DWCNT and MWCNT-7 in rats, Arch. Toxicol., 93: 49-59, 2019

(学会発表)

J. Kanno, Y. Taquahashi, A. Hirose., Improved aerosol generation method and newly designed whole body rodent inhalation apparatus for the testing of nanomaterials. EUROTOX 2019(55th Congress of the European Societies of Toxicology) (2019.9.10), Helsinki, Finland, Poster

Yuhji Taquahashi, Satoshi Yokota, Koichi Morita, Masaki Tsuji, Akihiko Hirose, Jun Kanno., Improved Aerosol Generation Method and Newly Designed Whole Body Rodent Inhalation Apparatus for the Testing of Nanomaterials in Human-Relevant Exposure Scenario. 第15回国際毒性学会(ICT XV) (2019.7.16), Hawaii, USA, Poster

Y. Taquahashi, S. Yokota, K. Morita, M. Tsuji, Y. Hirabayashi, A. Hirose, and J. Kanno, Development of Whole Body Inhalation System for Well-Dispersed Nanomaterials Toxicity Testing (Taquann Direct-Injection Whole Body Inhalation System). Society of Toxicology (SOT) 58th Annual Meeting (SOT2019) and ToxExpo, (2019.3.12), Baltimore, USA, Poster

前野 愛、坂本 義光、北條 幹、湯澤 勝廣、長谷川 悠子、長澤 明道、久保 喜一、安藤 弘、

海鋒 藤文、田中 和良、鈴木 俊也、猪又 明子、守安 貴子、広瀬 明彦、中江大．多層カーボンナノチューブ (MWCNT) のラット気管内投与試験の生体内分布と呼吸器毒性における投与器具の比較．第 46 回日本毒性学会学術年会 2019.6.27 (徳島)

Hojou M, Maeno A, Sakamoto Y, Onuki A, Hasegawa Y, Yuzawa K, Kubo Y, Nagasawa A, Ohnishi M, Goto Y, Suzuki T, Inomata A, Moriyasu T, Hirose A, Nakae D. Clearance of multi-walled carbon nanotubes in rat lungs after intratracheal instillation: a comparison of different instillation devices. 55th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2019) 2019.9.10 (Helsinki, Finland)

坂本義光、広瀬明彦、中江大 Time course of histopathology and the status of involved humoral factors during the carcinogenesis of MWCNT in rats.第 78 回日本癌学会学術総会 2019.9.28 (京都)

北條 幹、坂本 義光、山本 行男、前野 愛、多田 幸恵、長谷川 悠子、湯澤 勝廣、長澤 明道、田中 和良、矢野 範男、鈴木 俊也、猪又 明子、守安 貴子、広瀬 明彦、中江 大．MWCNT 誘発性のラット腹膜中皮腫発症過程における炎症および免疫関連因子に着目した病理組織学的解析．第 36 回日本毒性病理学会学術集会．2019.2.14 (東京)

坂本 義光、北條 幹、前野 愛、鈴木 俊也、猪又 明子、守安 貴子、広瀬 明彦、中江 大．多層カーボンナノチューブを反復気管内投与したラットにおける肺神経内分泌細胞 (PNEC) の増生．第 36 回日本毒性病理学会

学術集会 2019.2.14 (東京)

前野 愛、坂本 義光、北條 幹、湯澤 勝廣、長谷川 悠子、長澤 明道、大貫 文、鈴木 俊也、猪又 明子、守安 貴子、後藤 裕子、大西 誠、小林 憲弘、広瀬 明彦、中江 大．異なる投与器具を用いた多層カーボンナノチューブ (MWCNT) のラット気管内投与試験における肺毒性と肺負荷量の比較．第 36 回日本毒性病理学会学術集会 2019.2.14 (東京)

Watanabe W, Akashi T, Hirose A, Miyauchi A, Yoshida H, Kurokawa M. Effects of double-walled carbon nanotubes on the early phase of respiratory syncytial virus infection in mice. 55th Congress of the European Societies of Toxicology, (September 2019 Helsinki, Finland)

Nishimaki-Mogami T, Cui H, Soga K, Adachi R, Tamehiro N, Hachisuka A, Kondo K, Hirose A: Discovery of an inhibitor of multiwall carbon nanotubes-stimulated IL-1 β secretion via inflammasome activation (EUROTOX 2019) (September 2019 Helsinki, Finland)

大野彰子、渡邊昌俊、広瀬明彦．多変量解析手法を用いた二酸化チタンナノ粒子の物理化学的性状に基づく毒性評価への応用．日本薬学会第 140 年会 2020 年 3 月 27 日 (京都)

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)

