

生体影響予測を基盤としたナノマテリアルの統合的健康影響評価方法の提案
分担研究課題名：ナノマテリアルの使用状況、安全性などの既存情報の収集と整理

分担研究者：三宅 祐一 静岡県立大学食品栄養科学部 助教

研究要旨：本サブテーマではオランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）が開発した ConsExpo-nano を用いたナノマテリアル曝露評価に必要な情報を調査し、室内でのスプレー型の消費者製品の使用を想定したケーススタディを行った。また、ConsExpo-nano を用いて曝露量を推定する際にパラメータが結果に与える影響を定量的に評価するため、感度解析を行った。ConsExpo-nano は、ナノマテリアルの曝露量に関する初期評価には、使用可能であると考えられるが、今後、対象とするケースを増やした研究が望まれる。また、ConsExpo-nano を用いる際には、パラメータが変動しうる範囲も考慮する必要があるが、曝露量と非線形関係にあった入力パラメータについてより詳細に調査・入力することが、より正確な推算値を得るために効率的であることが示唆された。

A. 研究目的

昨年度までに行った消費者製品に含まれる化学物質や粒子の曝露評価ツールに関する調査にて、特に汎用性が高く使い勝手も優れていると考えられた、オランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）が開発した ConsExpo-nano の、ナノマテリアル曝露評価に必要な情報を調査し、室内でのスプレー型の消費者製品の使用を想定したケーススタディを行った。また、ConsExpo-nano を用いて曝露量を推定する際にパラメータが結果に与える影響を定量的に評価するため、感度解析を行った。テクニカルガイダンスの作成も行った。

B. 研究方法

ナノマテリアルの安全性評価に関わる曝露評価ツールを用いたケーススタディ

ConsExpo-nano は、塗料や洗剤、パーソナルケア製品などの消費者製品からの化学物質の曝露量を評価するツールである ConsExpo をベースに開発され、ナノマテリアルの性状を考慮して、消費者製品に含まれるナノマテリアルの消費者への曝露量を推定することが可能なツールである。本ツールを用いて室内での二酸化チタンを含むスプレー型の消費者製品の使用を想定し、ケーススタディを行い、推算値の精度を文献値¹と比較することで評価した。ConsExpo-nano を用いてナノマテリアルの曝露量を推定するために必要な入力パラメータを表1に示し、入力画面を図1に示す。また、出力パラメータを表2に示す。ConsExpo-nano

では、ナノマテリアルの粒径ごとの曝露量（図2）や、粒径ごとの沈着部位別の沈着比率（図3）、沈着量（図4）を推算することも可能である。また、以上の結果は、Microsoft Excel へのエクスポートも可能である。表3には、本ケーススタディにて使用した入力パラメータを示す。

感度解析は、ConsExpo-nano のデフォルト値を基準とし、デフォルト値が設定されていないパラメータは二酸化チタンを含む消臭製品の使用を想定し、基準値を設定し、±50%変動幅させた際の曝露量に及ぼす影響を評価した。ConsExpo-nano で最大値、最小値が設定されているパラメータもあり、変動幅を±50%にできないパラメータは、変動できる範囲で感度解析を行った。表4に感度解析で用いた基準値と変動幅を示す。

C. 結果

ナノマテリアルの安全性評価に関わる曝露評価ツールを用いたケーススタディ

ナノマテリアルを含むスプレー型の消費者製品を使用した際の、使用者へのナノマテリアルの曝露量を推定するために必要なパラメータを収集、整理した。ConsExpo-nano で設定できるパラメータは、曝露時間 (min)、エアロゾル粒子密度 (g/cm^3)、製品に含まれる対象物質の重量割合 (-)、エアロゾルの粒子径 (μm)、変動係数 (-)、最大粒子径 (μm)、噴霧速度 (g/sec)、製品に含まれる不揮発性物質の重量割合 (-)、気中比率 (%)、噴霧時間 (sec)、部屋の体積 (m^3)、部屋の高さ (m)、換気速度 (h^{-1})、ナノマテリアル密度 (g/cm^3)、ナノ粒

子径 (nm)、ナノ粒子高さ (nm)、ナノ粒子厚み (nm)、ナノ粒子表面積 (nm²)、溶解率 (day)、曝露頻度 (year)、シミュレーション時間 (day)、呼吸速度 (m³/h)、噴霧 1 秒後のクラウドの体積 (m³) であり、ナノマテリアルの性状を条件として入力することが可能であった。ConsExpo-nano では、ほとんどのパラメータにおいてデフォルト値が設定されていたが、ナノマテリアル密度 (g/cm³)、ナノ粒子径 (nm)、ナノ粒子高さ (nm)、ナノ粒子厚み (nm)、ナノ粒子表面積 (nm²) のようなナノマテリアルの性状については数値を入力する必要があった。ConsExpo-nano を用いた、ナノマテリアルを含むスプレー型の消費者製品を使用した際の、使用者へのナノマテリアルの経口曝露量の推定結果の例を図 5 に示す。ConsExpo-nano の場合、吸入曝露量 (mg)、エアロゾル粒子径の沈降率 (%), ナノ粒子の体積 (m³)、エアロゾル粒子の体積 (m³) がアウトプットされた。

これらの情報に加え、曝露量に関する情報が記載された文献¹を用いて、二酸化チタンを含むスプレー型の消臭製品についてケーススタディを行い、ConsExpo-nano の推算値の精度を評価した。ConsExpo nano を用いて推定した消臭スプレーに含まれる二酸化チタンの使用に伴う吸入量および肺泡沈着量は、それぞれ 5.9×10^{-3} および 4.1×10^{-4} mg kg⁻¹ であった。同様のケースにおける既往研究¹の推定値は、それぞれ 5.7×10^{-2} および 4.0×10^{-4} mg kg⁻¹ であり、ConsExpo-nano を用いて推算した曝露量と文献値¹の比は、吸入量については 0.104 倍、肺泡沈着量については 1.02 倍となった。

ConsExpo-nano への入力パラメータについて感度解析を行った結果、入力パラメータとエアロゾル粒子の曝露量の関係は大きく分けて、線形関係 (図 6) と非線形関係 (図 7) の 2 つに分けられた。製品に関するパラメータ、エアロゾルに関するパラメータ、製品使用状況に関するパラメータは、エアロゾル粒子の曝露量と線形関係にあった。一方、非線形関係にあった入力パラメータと推定された曝露量として、エアロゾル粒子の最大粒子径とエアロゾル粒子の曝露量、ナノ粒子径と曝露されると推定されたナノ粒子数、エアロゾル粒子径と曝露されると推定されたエアロゾル粒子の表面積、ナノ粒子の表面積と曝露されると推定されたナノ粒子数が挙げられた。ConsExpo nano においては、エアロゾルの最大粒子径は、粒子径の中央値や変動係数とともに、粒子径分布を求めるために使用され、統計的な意味と異なって使用される。具体的には、最大粒子径以上の分布は切り取られ、中央値以下の最大値も許容される。

以上の結果をもとに、ConsExpo-nano を用いて行政関係者および事業者などが手軽にナノマテリア

ルの曝露リスク評価を行えるようにテクニカルガイダンスを図 8 のように作成した。

D. 考察

本研究で参考にした文献¹には、ConsExpo-nano での推算に必要なすべてのパラメータが記載されていたわけではなく、いくつかのパラメータは文献¹の状況を反映しきれていない可能性があるデフォルト値などの数値を用いたため、これによる誤差も含まれていると考えられる。そのため、ConsExpo-nano 自体の評価には、パラメータを揃えた実験が必要だと考えられる。

E. 結論

ConsExpo-nano は、ナノマテリアルの曝露量に関する初期評価には、十分使用可能であると考えられるが、今後、対象とするケースを増やした研究が望まれる。また、ConsExpo-nano を用いる際には、パラメータが変動しうる範囲も考慮する必要があるが、曝露量と非線形関係にあった入力パラメータについてより詳細に調査し、入力する必要があることが示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

鰐川 雅花, 多田 智彦, 徳村 雅弘, 王 齊, 三宅 祐一, 雨谷 敬史, 牧野 正和. ConsExpo nano を用いたスプレー製品中ナノマテリアルの曝露量推定における曝露パラメータの影響評価, 2020 年室内環境学会学術大会, 郡山. (2020 年 12 月)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

引用文献

Park, J.; Ham, S.; Jang, M.; Lee, J.; Kim, S.; Kim, S.; Lee, K.; Park, D.; Kwon, J.; Kim, H.; Kim, P.; Choi, K.; Yoon, C.; Spatial-temporal dispersion of aerosolized nanoparticles during the use of consumer sp

ray products and estimates of inhalation exposure. *Environmental science & technology* **2017**, *51*, (13), 762-7638.

表 1. ConsExpo-nano を用いたナノマテリアルの曝露量の推定に必要な入力パラメータ

| Scenario type | Variable | Putty spray/Spray glue | | Unit |
|-----------------------|-------------------------------|---|-----------------------|--------------------------------|
| | | 30 | 240 | |
| Scenario type | Cleaning and washing | All-purpose cleaning spray | - | - |
| | Spray scenario | Exposure duration | 60 | ±50% min |
| | | Density aerosol particle | 4.5 | -80%~default g/cm ³ |
| Diameter distribution | Monodisperse | Weight fraction nano material in aerosol particle | 1 | -90%~default |
| | | Aerosol diameter (mass median) | 15.1 | 15.1 μm |
| | Log normal | Aerosol diameter (mass median) | 15.1 | 15.1 μm |
| | | Arithmetic coefficient of variation | 1.2 | 1.2 |
| | | Maximum aerosol diameter | 10 | 10 μm |
| Exposure Pattern | Single event | Simulation duration | S | S day |
| | | ICRP: Male (light exercise) | S | S |
| | Deposition model | ICRP: Female (light exercise) | S | S |
| | | Inhalation rate | 1.4 | 1.4 m ³ /h |
| | Exposure frequency unit | Per day | S | S |
| | | Per week | S | S |
| | | Per month | S | S |
| | | Per year | 1 | 12 |
| | | Simulation duration | 365 | 365 day |
| | | ICRP: Male (light exercise) | S | S |
| Deposition model | ICRP: Female (light exercise) | S | S | |
| | Inhalation rate | 1.4 | 1.4 m ³ /h | |

* 「-」は入力が必要な値
* 「S」は画面上に候補が表示される

表 2. ConsExpo-nano の出力パラメータ

| Event doses | Dose measure | |
|-----------------|---|--|
| | Inhaled dose per event, Alveolar dose per event | |
| Event doses | Mass | |
| | Number of nano particles | |
| | Surface of area nano particles | |
| | Volume of nano particles | |
| | Surface area of aerosol particles | |
| | Number of aerosol particles | |
| Distributions | Volume of aerosol particles | |
| | Inhaled mass distribution | |
| | Deposition fraction mass distribution | |
| | Deposited mass distribution | |
| Dose-time plots | Inhaled and alveolar dose one event | |
| | Alveolar load | |

表 3. ConsExpo-nano でのケーススタディに用いた入力パラメータ

| Variable | Unit | | |
|----------------------|----------------------------|---|-------------------------|
| Cleaning and washing | All-purpose cleaning spray | - | - |
| Scenario type | Spray scenario | Exposure duration | 138.3 min |
| Aerosol | Spray scenario | Density aerosol particle | 4.5 g/cm ³ |
| | | Weight fraction nano material in aerosol particle | 1 |
| | Log normal | Aerosol diameter (mass median) | 7.7 μm |
| | | Arithmetic coefficient of variation | 1.9 |
| | | Maximum aerosol diameter | 10 μm |
| Spray | Mass generation rate | 0.3625 g/s | |
| Usage | Spray scenario | Airborne fraction | 1 |
| | | Spray duration | 8 s |
| | Room | Room volume | 40 m ³ |
| Room | Spray scenario | Room height | 3 m |
| | | Ventilation rate | 0.5 Per hour |
| | Nanomaterial | Density nanomaterial | 4.5 g/cm ³ |
| Nanomaterial | Monodisperse | - | - |
| | sphere | Nano particle diameter | 100 nm |
| Simulation | Single event | Simulation duration | 365 day |
| Simulation | Deposition model | ICRP: Male (light exercise) | - |
| | | Inhalation rate | 0.594 m ³ /h |

表 4. ConsExpo-nano での感度解析に用いた入力パラメータの基準値および範囲

| Variable | Default | Range | Unit |
|----------------------|----------------------------|---|------------------------------------|
| Cleaning and washing | All-purpose cleaning spray | - | - |
| Scenario type | Spray scenario | Exposure duration | 60 ±50% min |
| Aerosol | Spray scenario | Density aerosol particle | 4.5 -80%~default g/cm ³ |
| | | Weight fraction nano material in aerosol particle | 1 -90%~default |
| | Log normal | Aerosol diameter (mass median) | 2.4 ±50% μm |
| | | Arithmetic coefficient of variation | 0.37 ±50% |
| | | Maximum aerosol diameter | 10 -90%~default μm |
| Spray | Spray scenario | Mass generation rate | 1.6 ±50% g/s |
| | | Weight fraction nanomaterial in product | 0.03 ±50% |
| Usage | Spray scenario | Airborne fraction | 0.006 ±50% |
| | | Spray duration | 13.8 ±50% s |
| | | Room volume | 15 ±50% m ³ |
| Room | Spray scenario | Room height | 2.5 ±50% m |
| | | Ventilation rate | 2.5 ±50% Per hour |
| | | Density nanomaterial | 4.5 ±50% g/cm ³ |
| Nanomaterial | Monodisperse | - | - |
| | sphere | Nano particle diameter | 100 ±50% nm |
| Simulation | Single event | Simulation duration | 365 - day |
| | Deposition model | ICRP: Male (light exercise) | - |
| | | Inhalation rate | 1.4 ±50% m ³ /h |

図 1. パラメータの入力画面

Distributions

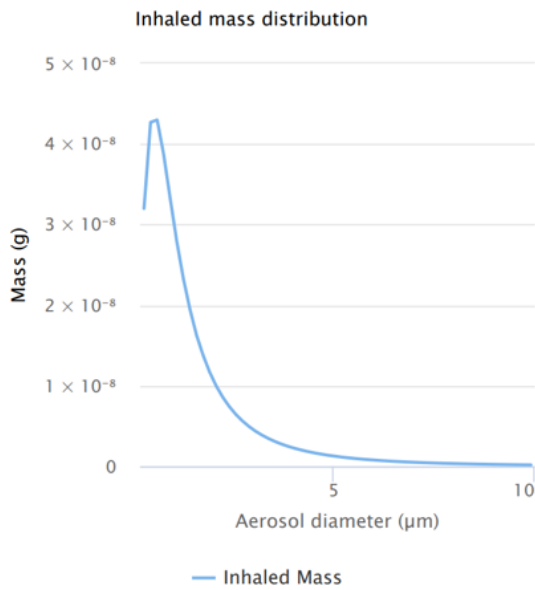


図2. ナノマテリアルの粒径ごとの曝露量

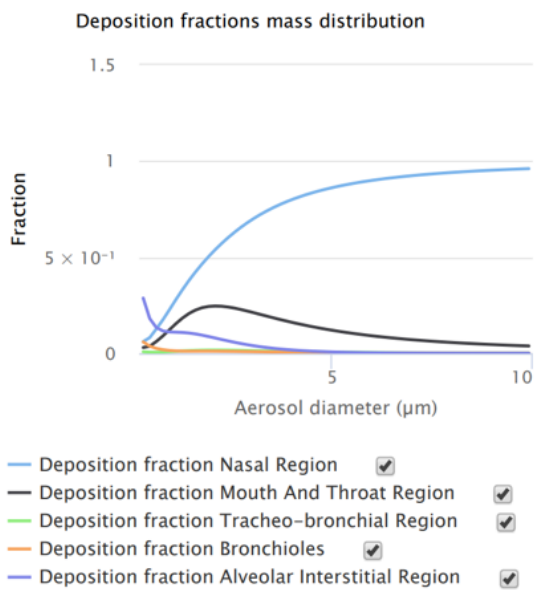


図3. ナノマテリアルの粒径ごとの沈着部位別の沈着比率

Deposited mass distribution

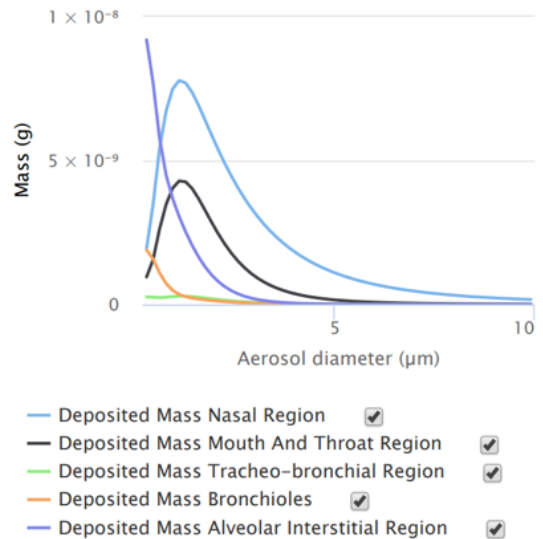


図4. ナノマテリアルの粒径ごとの沈着部位別の沈着量

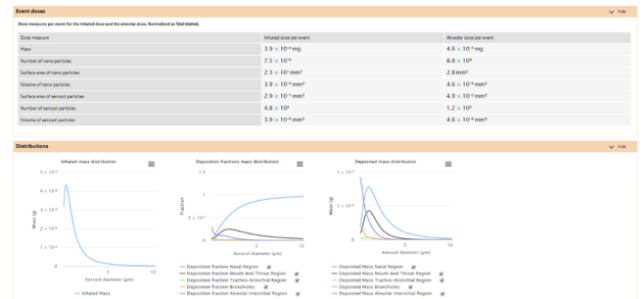


図5. スプレー型の消費者製品を使用した際のナノマテリアルの曝露量の推定結果の例

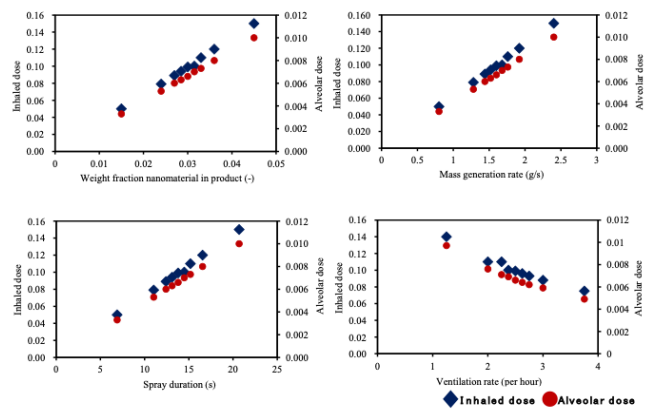


図6. 曝露量と線形関係にあったパラメータ

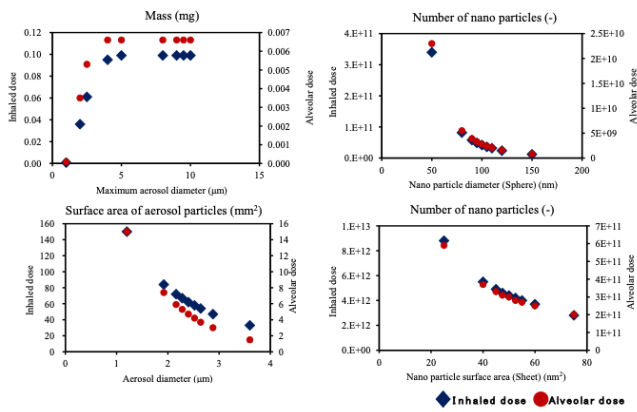


図7. 曝露量と非線形関係にあったパラメータ



図8. テクニカルガイダンス