

研究評価委員会
「ナノ粒子特性評価手法の研究開発」
(事後評価) 分科会
議事録

日 時：平成23年12月1日(木) 10:00~17:20

場 所：WTC コンファレンスセンター Room A (浜松町：世界貿易センタービル3階)

出席者(敬称略、順不同)

<分科会委員>

分科会長 盛岡 通 関西大学 環境都市工学部 都市システム工学科 教授
分科会長代理 名古屋 俊士 早稲田大学 理工学術院 創造理工学部 環境資源工学科 教授
委員 市原 学 名古屋大学 大学院医学系研究科 健康社会医学専攻 准教授
委員 原田 房枝 ライオン株式会社 環境・安全性評価センター 所長
委員 平野 靖史郎 国立環境研究所 環境リスク研究センター 健康リスク研究室 室長
委員 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター総合評価研究室 室長
委員 森 康維 同志社大学 理工学部 化学システム創成工学科 教授

<推進者>

相楽 希美 NEDO 環境部 部長
岩田 寛治 NEDO 環境部 主任研究員
石毛 悦子 NEDO 環境部 主査
小峰 一義 NEDO 環境部 主査
西川 賢之 NEDO 環境部 主査
鶴谷 麻由 NEDO 環境部 主任

<実施者>

中西 準子 (PL) 産業技術総合研究所 フェロー
岩橋 均 (発表者) 岐阜大学 応用生物科学部 教授
榎原 研正 (発表者) 産業技術総合研究所 計測標準研究部門 上席研究員
小倉 勇 (発表者) 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究員
加藤 晴久 (発表者) 産業技術総合研究所 計測標準研究部門 研究員
蒲生 昌志 (発表者) 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究グループ長
岸本 充生 (発表者) 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究グループ長
森本 泰夫 (発表者) 産業医科大学 産業生態科学研究所 教授
山本 和弘 (発表者) 産業技術総合研究所 計測フロンティア研究部門 主任研究員
足立 孝司 鳥取大学 医学部 助教
五十嵐 卓也 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 主任研究員
江馬 眞 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
遠藤 茂寿 技術研究組合 単層CNT融合新材料研究開発機構 主任研究員
大神 明 産業医科大学 産業生態科学研究所 教授
篠原 直秀 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究員

島田 学 広島大学大学院 工学研究院 物質化学工学部門 教授
中里 哲也 産業技術総合研究所 環境管理技術研究部門 主任研究員
納屋 聖人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 主任研究員
藤田 克英 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究員
本田 一匡 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 副研究部門長
明星 敏彦 産業医科大学 産業生態科学研究所 教授
山元 修 鳥取大学 医学部 教授

<企画調整>

宮崎 達哉 NEDO 総務企画部 職員

<事務局>

竹下 満 NEDO 評価部 部長
三上 強 NEDO 評価部 主幹
上田 尚郎 NEDO 評価部 主査
吉崎 真由美 NEDO 評価部 主査
松下 智子 NEDO 評価部 職員
山下 勝 NEDO 評価部 主任研究員
内田 裕 NEDO 評価部 主査

一般傍聴者 2名

議事次第

(全セッション公開)

1. 開会 (分科会成立の確認、挨拶、資料の確認)
2. 分科会の公開について
3. 評価の手順と評価報告書の構成について
4. プロジェクトの全体概要について
 - I. 事業の位置づけ・必要性
 - II. 研究開発マネジメント
 - III. 研究開発成果につて
 - IV. 実用化の見通しについて
5. プロジェクトの詳細説明について (個別テーマ)
 - 5-1. 工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発
 - (1) 液中ナノ粒子の分散調製とキャラクタリゼーション
 - (2) 気中ナノ粒子の分散調製とキャラクタリゼーション
 - (3) 生体中ナノ粒子のキャラクタリゼーション
 - 5-2. 工業ナノ粒子の暴露評価手法の開発
 - 5-3. 工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発
 - (1) 吸入暴露試験を中心とするインビボ有害性試験法の開発・実施
 - (2) 生体影響プロファイルの作成・評価手法の開発
 - 5-4. 工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築
 - (1) リスク評価書、TiO₂ と C₆₀
 - (2) リスク評価書、CNT と国際状況
6. 全体を通しての質疑
7. まとめ (講評)
8. 今後の予定
9. 閉会

議事内容

(全セッション公開)

1. 開会 (分科会成立の確認、挨拶、資料の確認)

- ・開会宣言 (事務局)
- ・研究評価委員会分科会の設置について、資料1-1、1-2に基づき事務局より説明。
- ・盛岡分科会長挨拶
- ・出席者 (委員、推進者、実施者、事務局) の紹介 (事務局、推進者)
- ・配布資料確認 (事務局)

2. 分科会の公開について

事務局より資料2-1、2-2、2-3、および2-4に基づき説明し、本分科会は全て公開とすることが了承された。

3. 評価の手順と評価報告書の構成について

事務局より資料3-1～3-5及び資料4に基づき説明し、事務局案どおり了承された。

4. プロジェクトの全体概要について

事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメント、研究開発成果、実用化の見通しについて、資料6-1および6-2に基づき、推進者、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

【盛岡分科会長】 ありがとうございます。それではただ今からご説明いただきましたプロジェクトの自身に関するご意見、ご質問をお伺いしたいと思います。個別の技術の成果に関しては、午後からの議題 5 において詳細な議論をいたしますので、ここでは主に事業の位置付け・必要性、マネジメント、実用化の見通しについてのご意見をお願いしたいと考えています。当然ながら、研究マネジメントも研究成果を高めるためのものでありますし、実用化の見通しは研究開発成果があつて成立することです。この研究開発成果についてもご意見を賜りたいと思っています。特にお二人の委員は午後からご退席ということもありますので、できればその部分も含めてご質問、ご意見を頂戴したいと思います。

それではどうぞ。

【市原委員】 まず実用化ですが、気管内投与、吸入暴露をされ、組織管内投与もされ、それが全体を網羅する二軸アプローチということで、こういう考え方が有効に実用化されていくことの基礎になるものとして、まず吸入暴露はどういう位置付けなのか。一つ疑問に思ったのは、4 週間暴露の吸入暴露があつて、そこから 13 週を推測するというか、外挿するという言い方が正しいのでしょうか。4 週間があつて 13 週を見積もっている。これは最初から 4 週をやるというつもりだったのかどうか。

なぜそういうことを聞くかということですが、ほかの投与に比べて吸入暴露のメリットは何かというと、気管内投与にせよ、腹腔投与にせよ、いろいろな前提条件があつて、あくまで吸入暴露とは違うけれども、あるいろいろな前提条件の中でこういう部分を見たということで、気管内投与にしても腹腔投与にしても非常に部分的である。吸入暴露の良いところは、そういういろいろな前提条件をあまり考慮せずに、とにかくありのままでエアロゾルをつくって、そこに動物を入れてしまえばそこで起こってくることはあまり前提を多く持たずに、その結果を偏見なく先入観なく見ていこうと、ここが吸入暴露の非常に良い部分だと思います。その場合に 4 週暴露の吸入暴露が、はたして国際的に見て納得してもらえるかどうか。

おそらく戦略としては、もちろん気管内投与は良い方法だと思いますが、まず大変だけ

ども基本になる 13 週の吸入暴露をやって、それを簡略化していく方法、即ちまずヘビーなものをやっておいて、それを簡略化して、実はこれはもっと気管内投与もできるのだ、そこまでなくても気管内投与に簡略化していくこともできるのだ、あるいは今すぐには難しいかもしれませんが、将来的にもっと進めばそれが *in vitro* (試験管内) でもできるという展望が開けるかもしれない。

方向性としては、まずは非常にオーソドックスで時間もかかるし、労力もいるし、ちょっと大変だけれども、泥臭いけれども、まずは基本になる吸入暴露のちょっと重い実験をやって、それを分析して、それがどこまでもっと簡単な方法に置き換えられていくか。つまりより簡単なものの代替法は、その後にはたぶん抽出され、確立されていくのだろうと思います。

この点に関しての研究のプロセス、あるいはどうしてもいろいろな技術的な問題もあったかもしれませんが、その点に関して教えていただきたい。

【盛岡分科会長】 関連してご質問はございませんか。特に 13 週と 4 週、あるいは吸入と気管内投与の側面があります。研究の戦略を最初に立てるときに、そのことの見きわめはどうであったか、研究マネジメントとも関連します。ご質問を続けてどうぞ。

【平野委員】 研究マネジメントではなくて、いまの市原委員の質問に関連して細かいところから入らせていただきます。気管内投与法と吸入法は、もちろん吸入法のほうが良いのですが、気管内投与法、あるいは点鼻方法は代替法としてももちろん昔から使われてきた方法ですが、これは非常に凝集しやすい物質について気管内投与をされています。この最初のデータのときに、ウォーハイトとチウ・ウィンラムはラット、マウスで、2003 年だと思うのですが、カーボンナノチューブの気管内投与をして、これは凝集体であると、非常に痛烈な批判を受けたところもあります。

従って、いま気管内投与法からマージンを出していく、ある安全性レベルを評価していくと、このところでもっとサラサラしたアスベストとかシリカだとまだ良いと思うのですが、カーボンナノチューブや疎水性のもので押していくことは、外に出したときに危ないのではないかと若干感じています。これは前にも言ったと思いますが、カーボン系の疎水性のもの IT に関して、そのレベルを信用していくことは、たぶん多くの方が受け入れ難い、特に諸外国ではそういう方が沢山いらっしゃると思います。そのあたりのディフェンスをきちっとされていけば良いと思いますが、そこはかなり難しいのではないかと感じています。

ただ、これはナノと言っても、もともと粒子状物質で、古くからあった粉塵の影響、シリカとか労働衛生だった古い問題でもある。ただそれがナノのサイズで、もう少し小さい粒子になった。これは NEDO だけではないのですが、私がやっていて常に反省しながらやっているのですが、実際にアスベスト、シリカの時代からほとんど進歩していない。ただナノになっただけであるということところです。物質にしても炭素、チタンという非常に古くから使われていた物質である。この毒性を評価していくに当たって、ナノであるというところをどう評価するか、そのところはいつも曖昧になってしまう。ただの粒子状物質、あるいはただの工業製品の毒性評価ではないのかと言われてしまうところがあります。

このナノ、それからナノで疎水性、凝集しやすい、さらにそれを気管内投与の実験から類推していくというところは、若干、ディフェンスを張っておかないと危ないのではないかと思います。コメントになります。

【盛岡分科会長】 コメントもありましたが、お二人からのご意見、ご質問に対する中西 PL (プロジェクトリーダー) のお答えをお願いしたいと思います。

【中西 PL (実施者)】 最初に吸入試験中心でやると私どもが決心したときに、世界的に見て 13 週の試験は全くなかった。4 週でやっても長いほうというぐらいのところから、私どもの研究計画はスタートしました。4 週でやる、そんなに長くやるの、3 日とか 4 日しかやっていないとか、そういう時代か

らこの試験が始まったということがあります。従って、どうしても13週でやらなければならないとは、最初は考えていなかった。

しばらくして、OECDのガイドラインにのっとって13週でやったほうが良いのではないかという話は外からありました。その時に、私はたまたま気管内投与試験でサポートしながらやりましょうという決心をしました。それは平野委員がいわれるように気管内投与で決めているわけではなくて、4週吸入試験がベースにあって、それで決めている。それを13週というもので推定するのにどうするかというところで、気管内投与試験を使っている。だから補完的に使っているのであって、逆に言うと、気管内投与だけでNOAEL（無毒性量）を決めてしまおうという話は勿論ありますが、私はそう思っているわけではない。

これは市原委員と平野委員に対するお答えが一緒になりますが、一般的に言うと普通の化学物質でも吸入試験の場合に、4週試験を13週試験に外挿することは、よく行われています。それは結局、不確実性係数を取ることによってやっているのであって、例えばそれは良いこととは思いませんが、現実には2年にまでというものも沢山ある。そうして外挿することは一般的にある。しかし私たちは不確実性係数も取っていますが、それとは別に気管内投与試験をやって、もしも13週であったとすれば、どのくらい肺の中にたまるかという量を気管内投与で入れて、それを3カ月とか6カ月そういう反応がないということを見て、このNOAELでいい、外挿してもいいというかたちにはしています。従って、単に外挿しているだけではない。

ただ凝集しているからというのは、逆に言うと私たちはそこに非常に拘って、凝集したままで吸入試験をやることはナノの試験としてむしろおかしいのではないか。いかに分散してナノ状態で入れるかということに非常に拘って試験をした。従って、平野委員が言われた最後のところの問題点は、ウォーハイトなどが凝集したままバーンと入れて、どこかに炎症を起こしてしまっただろうという点とか、そういうことではない。むしろ積極的にナノ粒子というかたちで、ナノスケールのものを入れてやっていく。

ただし、あまり気管内投与だけでやったときには、当然ある種NOAELの値は違ってくる。何が違うかということ、やはり気管内投与試験の場合には一挙に入れますから、その量の効果がものすごく出て、非常に少ない量でオーバーロードします。それはものすごく劇的な反応を示してしまう。ですからそここの注意は必要だと思いますが、一応そういう注意をしながらやっています。

もう一つは、気管内投与試験と吸入試験の関係は、もちろん複雑なものもありますが、歴史的に見て、やはり代替しながら使ってきているという一つの経験の積み重ねがあるだろうと私自身は思っています。

それと、吸入試験は大変お金がかかって、現実にはできない試験であると私は思っています。これはいま世界的に見て、デュポン社はまだ自分の結果を出していませんが、バイエル社とナノシル社、BASF社しか出していない。新規技術の開発というときに、そんなところしかできないような試験を課してどうするのだ、若干問題があっても、もう少し簡単なものでいいのではないか、という考えです。さらにあまりにも大変なので、むしろin vitro（試験管内）でやっただけという意見もあります。そういうことを考えると、気管内投与はいい方法ではないかと思えます。ただ平野委員が言われるように、一応文献的にはディフェンスを考えています。

【盛岡分科会長】 ありがとうございます。では先ほどお話の中で、吸入暴露と気管内投与の間で、4週からさらにこの実験を13週で代表されるような時間帯に延ばすことについての時間と装置の限界とおっしゃったのですが、装置の面は、先ほど3社の名前を挙げられたように、これを現実に動かしていくのは実行性の面からきわめて難しいということでしょうか。

【中西 PL（実施者）】 「難しかった」ということです。

【盛岡分科会長】 「難しかった」、それで尚かつ、5年間の間に進展があります。中間評価以降のこともあります。特に皆さん方がお伺いしているのは、この最終報告に至ったこの時点で、13週を含めたもう少し長い試験の可能性、或いは見方についてはいかがでしょうか、ということがお有りになるのかも知れません。

【中西 PL (実施者)】 いま13週の試験でやっているのは、いわゆるナノサイズに分散した状態の試験ではありません。みんな気相で分けています。それならばわりあい13週はできたと思うのですが、この分散状態で、そもそも分散状態でどうしてできるのかという質問が出るくらい非常に難しいことで、途中で13週に変えるということが、技術的にできたかどうか、あまり検討はしませんでした。ただ、私たちとしては相当大変だと思っています。それによって試験の対象物がどんどん減っていくよりは、一定程度の範囲、最初予定した範囲をやりたい。そういう選択をしました。

【市原委員】 平野委員の話にも繋がってくるのですが、吸入暴露における、エアロゾルにおける凝集の問題と、気管内投与で液体として出る場合の凝集の問題とは、少し違うのではないかと思います。つまり気管内投与は無理矢理入れてしまうわけで、本来ならば鼻とか上気道でトラップされるものを無理矢理入れる可能性があるわけですから、気管内投与の受ける凝集はかなりクリティカルな問題になってくる可能性があると思います。

しかし先ほど言いましたように吸入暴露は、現実にもシエアロゾルとしてナノ物質が労働環境や環境にあった場合に、凝集しているのであればそういう凝集体もサイズに応じて、あるものは動物の上のほうの気道でトラップされることがある。それは起きるわけですから、実験系としての信頼性といった場合、気管内投与における凝集は結果にかなり影響を与えと思いますが、吸入暴露による凝集の問題は、現実のリアルな問題として起こってくる凝集だし、生物のメカニズムの中では上気道でトラップされることがあるので、それは観察できるはずです。

私が一番疑問に思うのは、もちろん凝集体もナノであるというところはこのプロジェクトの非常に進んだところであるという先生のご説明ですが、先を行くという点では、非常にインパクトはあると思います。ただ問題は、そのことによって、いま先生がおっしゃったようにもし凝集体があるような状態であればできたかもしれない、でも凝集体がナノというところに非常にこだわったために、吸入暴露が非常に短い時間しかできなかったとなると、このプロジェクトは、本来日本の中での役割としては、むしろ吸入暴露をやる。気管内投与はほかのところでもできる。全体の位置付けとしては、その吸入暴露をやり切るところはすごく大事なのではないかな。

もちろん凝集体がナノであるという吸入暴露は先生がおっしゃるように非常に大事だと思います。だけど物事は、まずはより包括的で、リアルなもの、現実起こってくるものから始めて、そこから分析的に、では凝集体がナノだけのものの影響はどうか。つまり最初は大きなところから始めて、ナノ以上の凝集体も入っているようなエアロゾルで行った吸入暴露実験がまず出ます。その結果を見て、今度は大きな凝集体を除いたらどうなるだろうと、分析的な方向に進むのが通常のプロセスだと思います。

そういうことから考えたときに、もしエアロゾルの凝集体をとにかくナノサイズにしようこだわったとすると、そのために失ったこともかなり大きかったのではないかな。

【盛岡分科会長】 どちらを取るかですね。

【中西 PL (実施者)】 要するに私たちが始めたときに、とにかくナノサイズというものだから問題だという世の中のすごく大きな声を受けて、私どもは研究を始めました。そのときに、言ってみればミクロンを入れてやったのでは、これはやはり答えにならないと思いました。ただ私たちの結果があったからだと思うのですが、これはあまり変わらないとか、そういうことは一次粒子径が同じならば、実はある程度凝集しても変わらないとか、そういうことはわかってきました。でもそれは私たちのナノサ

イズの仕事があるからであって、それがなければどんどん攻撃されるのではないか、ナノではないじゃないかという話になるのではないかと思います。ですからそれはどちらを取るかということです。

それから凝集しているのが現実に近いとおっしゃいますが、例えば試験で使う凝集体のナノ粒子が現実に近いかどうかは、そんなにわからない。凝集体のほうには、きりがいいほどバリエーションはあると思います。従って、先にできるだけ分散したナノのかたちでやってみて、やがて大きなものもやるということがあります。

今日は時間がなくてお話しできませんが、バイエル社、BASF 社などが凝集体で実験をやっています。その結果とわれわれの結果は、比表面積の補正をすれば NOAEL はあまり変わらない。ジャスト同じという感じです。ということは、吸入試験の炎症に関しては、比表面積の補正をすれば、ある程度凝集していても、分散していても、ほぼ同じである。逆に言うと表面積当たりです。表面積が同じであれば質量当たりのものも同じという感じの結果を得ています。ですからその両方がうまく使えるという感じに結果としてはなっている。

ただ、私たちの実験だけしかなかったときに、では現実に凝集しているのはどうなのかということには答えられない。それはそのとおりです。ただ凝集体での実験はほかがやっているの、これは全部を合わせれば使っていけると考えました。

【盛岡分科会長】 それでは、ほかの委員から別の側面でも結構です。

【原田委員】 違う観点での確認をさせてください。中西 PL がおっしゃったところで一番大きな成果としては、やはり比表面積が炎症の一番重要な要因であるという発見が一番大きいと思います。これを行うことで試験法が気管内投与、吸入暴露といったところから *in vitro* 試験に落とすことができる。そこが大きいと思うのですが、ここで一つ確認ですが、比表面積以外の要因で、炎症にかかわる要因の絞り込みはどのようにされてきたのか、その妥当性についてもう少し教えていただければと思います。おそらく午後のセッションで話があると思いますが、午後出られないので簡単にお願ひできればと思います。

【中西 PL (実施者)】 ナノ粒子の炎症反応の要因が何によるかということの絞り込みは、世界的に見てもほとんどできていないと思います。例えばバイエル社のパウレンが、例えばこういうようなものがあるのではないかとか、だれがこういうものがあるのではないかとというのが出ていますが、その一つとして私たちの比表面積が出てきている。

私たちは最初、そういう物理化学的な性質と有害性を関係付けるなどということは5年の中でできるはずがないと思っていました。従って二軸アプローチとして気管内投与試験で推定することで満足しようと思っていました。ところがやっているうちに、最終的に気管内投与試験をもしかしたらやらなくてもいいのではないかと。完全にそうだとやっているわけではありませんが、もしかしたらやらなくても比表面積で相当わかるのではないかと。比表面積で完全に推定できるわけではありませんが、だけどわかるのかなと思えるようなものを見つけました。それが今の状態です。

ですから、そのほかのものが何かというのは、まだあまりよくわからない。ただ、50種類ぐらいの *in vitro* 試験をやっています。そこからは一定の結果が出てきています。しかしそれは非常に広い範囲をやっていますから、ニッケル、コバルト、亜鉛など化学的な特性のほうは結構効いてしまうので、化学的な特性を全部消した上で、物理的な特性だけを大きく変えてやるのが、実際にはなかなか難しいという状況です。そういう意味では、まだ絞り込めていないと言えます。例えば二酸化チタンで言えば、デグッサ社の P25 (酸化チタン粉末) が、光触媒としての活性も高いし、生物活性も高い。ではそれは比表面積だけかということと必ずしもそうではない。その他の原因が何かはわからない。

【名古屋分科会長代理】 私たちが現場を担当しているときに一番欲しかったのは、暴露限界値だったと思っています。これを出していただいたのは、ものすごくありがたいことですが、お聞きしたかったの

は、ここに出てきた値は、先生が言われたように比表面積を考慮された値として、特にシングルウォールとそちらのほうは比表面積を考慮された値と考えてよろしいのでしょうか。

【中西 PL (実施者)】 最初、マルチウォールのカーボンナノチューブについて、 0.08mg/m^3 という値を出しました。それからシングルウォールのカーボンナノチューブについて、 0.03mg/m^3 という値を出しました。この 0.08mg/m^3 をやったマルチウォールのカーボンナノチューブの表面積が $69\text{m}^2/\text{g}$ です。これで計算すると、このマルチウォールのチューブ径は 44nm です。

それはマルチウォールのカーボンナノチューブとしては、私どもが実験を始めた当時は、世界で最もすぐれたものでしたが、今ほかの国がつくり始めているマルチウォールのカーボンナノチューブは、 15nm や 20nm で細くなっています。比表面積が 150 とか 200 とか $300\text{m}^2/\text{g}$ になっている。そうすると、そのマルチウォールのカーボンナノチューブで出した 0.08mg/m^3 を、マルチウォールのカーボンナノチューブの標準値として出すのはまずいと思い、最終的にはシングルウォールのカーボンナノチューブの 0.03mg/m^3 を両方に共通の値として提案したい。シングルウォールのカーボンナノチューブの標準に使ったものの比表面積は $1000\text{m}^2/\text{g}$ を超えて、 $1064\text{m}^2/\text{g}$ です。計算値で純粋につくった場合に、 $1300\text{m}^2/\text{g}$ ぐらいになります。ですから 1000 いくつというの、今つくれる限界に近いものです。

そういう意味で言うと、比表面積を考慮して、最も厳しい値を取ったということで、もう少し比表面積の小さいものでやるときは、もう少し緩くてもいいかなというぐらいの感じの使い方がいいかなと思っています。

【名古屋分科会長代理】 もう 1 点、例えばチタンやフラーレンについても、やはり比表面積が効いてくるということも同じような考え方でよろしいですか。

【中西 PL (実施者)】 私が考える限り、フラーレンはナノではないという感じが非常に強い。1 分子の大きさが、たまたま 0.7nm で結晶です。結局、これを壊していかないとナノにならない。壊していくと、実は結晶形が壊れてしまったりして、フラーレンの比表面積は $0.7\text{m}^2/\text{g}$ ぐらいです。ですからナノではないので、それは別です。

二酸化チタンは、私は最初から比表面積と関係しているのではないかとってはいたのですが、実際にやってみると比表面積以外の要素がすごく強くでだめなのです。ただ、同じ条件でやっている実験だと、比表面積が大きいと、それは活性が高いという結果が出ます。しかし別の研究室の二酸化チタンを比表面積だけで比較すると、バラバラになってしまう。たぶん二酸化チタンは、さまざまな加工などが行われている。それに比べてカーボンナノチューブはまだそんなに加工する段階ではなくて、純粋のカーボンナノチューブだったので、こういう結果が出てきたのではないかとと思っています。

【名古屋分科会長代理】 たぶん私たちがも光触媒でやったときに、チタンはものすごく活性が違って、分解する物質が全部違いますので、たぶんそんなところかなと思います。

もう一点お聞きしたいことは、そうすると、例えばシングルウォールとかこういうかたちのものを現場で測定されるときは、一応これは出ているのですが、比表面積で測る測定器はなかなか難しいので、ミリグラムで測るときには、普通の測定器を、例えばナノサイズの質量計がありますので、それを使って測ったときに、測った値をそのままここに使っても、環境管理をすれば大丈夫ですか。

【中西 PL (実施者)】 先生が今言われたのは、二次粒子の大きさが測れてしまうのではないですか。

【名古屋分科会長代理】 そうです。

【中西 PL (実施者)】 それはだめです。二次粒子の大きさはあまり効かないで、結局一次粒子の大きさが効くことになると、やはり BET の比表面積を測るか、電子顕微鏡で見るかとかたちになるかと思っています。

【盛岡分科会長】 今どちらかというやや研究開発成果の中身に関する議論も展開されているように思い

ますが、午後に個別の研究開発の成果の発表があります。できれば全体としての実用化の見通しのご説明いただいたところでの実用化の対象の成果物、国際的な ISO との対応、行政施策の効果などの側面についての皆様方の総括的なご意見、ご質問をお伺いしたいと思います、いかがでしょうか。

【広瀬委員】 私も研究の対象に何を選ぶかというのは、すごく大変です。結果として二酸化チタン、フラーレン、ナノチューブをメインでやってこられて、それなりのインパクトがあったと思います。最初、NEDO のマネジメントのところ、それなりの投資効果というところと、物質を選んだというところのバランスが良かったのかどうか。数字でわからなかったの、ナノ全体でどのくらい研究されていて、どういう開発がされている中で、ではフラーレン、二酸化チタンは、実際はどのくらいの開発投資をして安全性を見られたのか、そのバランスの中で今回のアウトプットした 3 種類だけで良かったのか。もっとほかのこともやれたのではないかという気がしていますが、その辺について、今後の見通しかもしれませんが、十分成果が得られたということについてもうちょっと具体的に。

【盛岡分科会長】 それでは両者からと思いますが、石毛主査から発言のご用意があるようなので、もし良かったら発言されても結構です。或いは、中西プロジェクトリーダーからでも結構です。

【中西 PL (実施者)】 CNT (カーボンナノチューブ) やフラーレンが今後どれくらい使われるものかはちょっとわからないところがあります。今の段階で研究の費用対効果を考えると、まだそんなに使われていないので無駄ではないか、みたいなことは、ないわけではないと思います。例えば今問題になっているコピーの粒子、トナーとか、いろいろなところで使われている塗料とか、そういうものはナノ粒子として、どちらかという大量にありそうだとすることがありますので、そういうものもやらなければいけない。それは現実問題としてはあると思います。

しかし研究プロジェクトを始めるときには、何と言ってもカーボンナノチューブとかフラーレンという、ナノという新しい物質が出てきたというところがあって、その新しい物質についてリスク評価をしなければいけないということだったので、そのことを取り上げたと思います。私たちもそれについてやるべきだと経済産業省にも言いましたし、NEDO にも言いました。そういうことも影響しているかと思っています。

その後、実はトナーとか、現実に使われているものの中に相当ナノ粒子があって、タイヤから出るとか、何から出るとか、いろいろな問題があるので、そういうものもやるべきだというのは、現実問題としてはありますが、研究としては非常に新しい物質について評価をすることで選んだと思います。今後カーボンナノチューブがどのくらい使われるのか、それはあと 5 年も 10 年もたないとわからないところがあるのではないかと思います。

もう一つは、世界的に見ても、カーボンナノチューブについて仕事をしたのは良かったと思っています。今世界でナノ粒子の安全性の問題で、やはり最も注目されているのはカーボンナノチューブだと思います。もう一つはそれがファイバーという性質があったからというのもあると思いますが、そういう意味で奇妙な言い方をすると、うまく当たったと思っています。

では私たちがなぜカーボンナノチューブをこんなに一生懸命やったかという、先ほども言ったように非常に新しい物質に興味津々だったから、また新しい技術を開発していくときにはどういうリスク評価が必要かについて考えるべきだというのがあったからです。もう一つ、実は内心を言いますと、産総研がカーボンナノチューブの技術開発をしていたから、これはやらなければいけないのではないかという思いが非常に強くあって、経済産業省などに訴えていったということも一つあるかと思っています。

【岩田 (推進者)】 基本的には、中西 PL の説明にあったとおりですが、例えば広瀬委員が求められたように、ナノ関係のマテリアルは、使用量から見ればカーボンブラックなどいろいろなものがありますが、それらに対してそれほど精緻な見通しがあったわけではありません。先ほど石毛主査が申しましたの

は、事業原簿に書いてあるように、ナノ材料総体としては、ラフな見通しで数兆円程度の産業に育つということで、かなり大ざっぱな見方からすれば、20億円の投資は、それなりに効果があるのではないかと考えておりました。

いま特にカーボンナノチューブについて、中西 PL から詳しい説明がありましたが、カーボンナノチューブが機能性で期待されて、例えば樹脂に混ぜて強度を増すとかいろいろ利点がある一方、もう一つ、午後にまた説明があると思いますが、アスベストに似ているので、アスベストは当時非常に大きな問題を起こしていましたので、そういう懸念というところからも、これを明らかにすべきだという側面もありました。

【森委員】 知的マネジメントで標準化の観点についてお聞かせ願えればと思います。OECD と ISO に提案されるとお書きになっていますが、それが通る見通し、どれぐらいの状況か、各国の思惑がありますので、いまのこの成果がどの程度反映できるか、その見通しをお聞かせいただければと思います。

【中西 PL (実施者)】 森委員からのご質問は、標準化ということでしたが、私は必ずしも標準化のかたちで言っていないと思います。評価手法のところ、計測などはもちろん標準化を目指していますし、それなりの勝算があると考えています。有害性の評価は、リスク評価の新しい枠組みが必要である、また吸入試験だけをやっていただけでは新しい技術に向かないということ、とりあえずは訴えていく。こういう枠組みで、こんなことがわかります、あるいは物質を選ぶときに比表面積である程度種類分けをすれば分類分けをするべきであるというようなことを訴えていく。それはじわじわと使われていくということではないか、それが急に標準化というかたちには必ずしもならないのではないかと考えています。

【森委員】 いまおっしゃったことはよくわかっているのですが、私もそういう関係の活動をしていますので、日本からの考え方がなかなか浸透しない、発信しないというところがあるような気がしてなりません。そのあたりはどのような戦略をお取りなのかお聞きしたかったわけです。

【中西 PL (実施者)】 すごく難しいと思うのは、私自身はもう退職してしまいます。私は昨日考えたのですが、この委員会で先のことを言われたときに、私は何を言うべきなのか。しかもこのプロジェクトはこれで終わりです。終わりのときに、いろいろやれと言われても、予算措置はどうするのか、研究はだれがやるのか、そういうことがあって、本当に私が約束して良いのかというのが、実はよくわからないのです。

ただ、自分がやるとかということとは関係なしに、もし私が言うとしたら、やはり吸入試験の代わりにこれだけ気管内投与試験が使えますよということだし、気管内投与試験、あるいは比表面積でこういうものを分類していこうという、もう少し基礎的な研究をみんなでやりましょう、世界で分担してやっていきたいと思いますというかたちになると一番良いとは思っています。

いま私たちが産医大でやっている気管内投与試験を、私たちは一応ガイドラインというかたちで公表していますが、気管内投与試験の方法としてそれが本当に最善かどうか、もっともっと調べる必要があるわけです。そういう意味で言うとそれ自体を標準にするわけではなくて、この考え方で、世界で委員会をつくってやりましょうというような方向性ではないかと思っています。

【盛岡分科会長】 5年間のプロジェクトとして、当然ながら報告書が出て、さらに英文化もされている。個別の論文も沢山出している。そういった論文等が国際的な場面で、いかほど利用されているか、あるいは先ほどご説明いただいたようにさまざまなワークショップ等でも積極的に講演をされている。プロジェクトリーダーとしてその効果を総括的に言うと、どれを見れば私どもはわかると理解すればよろしいでしょうか。これは今日の午後になるでしょうか。

【中西 PL (実施者)】 私が答えなければいけないと思うのですが、論文などもつい最近公表みたいな感じで、それがすぐにどんどん引用されるというかたちにはまだなっていません。

2年ぐらい前に出した論文、例えば篠原研究員のフラーレンについての論文なども最もたくさん読まれたものの2番目とか3番目とか、そういうものを出されていますし、気管内投与については小林氏がやったものも非常に沢山の人が読んで引用されています。部分的にはそういうものがあります。しかし全体としては、論文自体非常に遅く出ていますので、さらに5年後ぐらいに評価していただくしかないと思います。

もう一つは、これは私が横浜国大でやったときのプロジェクトもそうでしたが、それぞれの専門のところに論文を出しますと、このプロジェクトから50も論文が出ているということはだれもわからない。結局、この雑誌には五つぐらい、この雑誌には五つぐらいという感じになって、まとめて出すところはない。

ですから先生のご質問に対しては、われわれがホームページか何かで、こういうものがあります、こういうものがありますと言いつけるしかないのでしょうか。そこは考えたことがありませんでしたが、非常に難しい。

【盛岡分科会長】 たぶん私が最も関心を持っている領域からすれば、この最後のリスク評価の評価結果から生まれた概念というところでご提案されている時限の暴露の限界値、これは非常に新しい考え方であると同時に、ディフェンス的にもいろいろな意見があろうかと思えます。このことについて国際的なディベートの中でさらされ、またそれをディフェンスした中で信頼性が高まっているという状況に関するご説明はございますか。

【中西 PL (実施者)】 「時限」の考え方は、いまここで出してきたもので、まだ出したばかりです。中間報告版で私はその原理になるアダプティブマネジメントという原理を出しました。そのときに、それはすでにOECDの報告書の中に入っています。それはこのOECDを私たちがスポンサーシッププログラムなどをやっているところではなくて、リスク評価というところに中西はこういう考え方を出しているということは、一応書かれています。従ってそういう分野で、たぶん議論され、うまくいけば一般化されていくのではないかという希望を持っています。

それから今回SRA(米国リスク研究学会)などにも3報出しますが、そういうものを通じて出していきますし、この考え方については、ぜひとも「Risk Analysis」に論文を出したいと思っています。ただ、みんな遅れていて、少しずつというところですよ。

【盛岡分科会長】 確かにSRA、The Society for Risk Analysisのサイテーションは、リスク評価の面では大変影響力を持ちます。ですからそこで国際的に日本の立ち位置、あるいは研究集団としての成果を発表するのは、非常に大事だと私は思っています。ありがとうございました。

5. プロジェクトの詳細説明について(個別テーマ)

○「工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発(1)液中ナノ粒子の分散調製とキャラクタリゼーション」について、資料7-1に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

【森委員】 ナノ粒子の分散という非常に難しい課題をよく実施されたと評価致します。カーボンナノチューブの分散に関しては何種類かの方法を採用されています。それぞれの特徴があつてそのような方法を実施されたと思いますが、どの方法が良いのかは書かれていない。もう一つは次の生体への影響の項での質問になるかもしれませんが、実際に投与した時点での粒子径分布がどうなっているかが明快ではないというのが気になりました。

【盛岡分科会長】 では、続けて質問を伺いましょう。

【平野委員】 カーボンナノチューブのところ、Triton X100、普通0.1%溶液で細胞を溶解する非常に強力な界面活性剤ですが、これは本当に大丈夫なのか。それから球形でないものに対してDLS（動的光散乱法）で評価していくというのは本当に受け入れられるのかどうか。

【盛岡分科会長】 それでは質問が計4点ありましたが、どうぞ。

【加藤（実施者）】 まずカーボンナノチューブを分散する際には、長さを調整するためにいろいろな手法を用いたというのが事実です。例えばプローブ型の超音波、一般に言われるホモジナイザーを使うと、短くなってしまいます。超音波バス等を使うと、より弱い超音波パワーなので、もう少し長い状態で調整できるということで、大きさをコントロールする意味合いで最適な手法を選択したというのが初めの質問に関する答えになります。

二つ目の質問ですが、そこはなかなか難しいところがあります。この後、生体中の顕微鏡の評価などでも出てくると思いますが、意外と液中で分散された粒子のサイズが保たれた状態が電顕で見えます。ですから液中で分散調整されたサイズが体内中に入れられても結構保たれている。というのは、体内中に入れられると濃度はかなり下がってしまうので、粒子間同士がお互いにインタラクションしてくっつくことはほとんど起こりえないということで、狙ったサイズで分散されたものが生体中でもある状態であったという答えになります。

【森本（実施者）】 Triton ですが、これはマルチウォールカーボンナノチューブで使ったもので、後で有害性評価のところデータを示します。そのときに改めて質問していただければと思います。

【加藤（実施者）】 もう一つはDLSですが、そこは初めに悩みました。もちろん形状というファクターは非常に重要なパラメータで、DLSでは球状換算で出して評価しています。DLSを使っても、うまい測定法や特殊な測定法を使うと、形状というパラメータを出すことができます。ただし、それは汎用的ではなく、誰が使っても同じような粒径値を出してくるものではない。

そこで考えたのは、DLSで出てくる球形換算の粒径はあくまでも拡散係数、要するに移動速度から出してくる粒径です。液中に分散されている試料は、液中で移動して細胞に当たる、体内で移動してあるところに当たるイメージで、拡散係数から換算されてくる粒径はまさに液中での物質の移動状態、移動速度を反映させています。その部分では必ずしも形状に関しては反映されていないが、移動速度では共通指標として合うということで、まず球形換算。

もう一つの理由は、DLSにおいて球形換算で測定したものに関しては、いろいろな装置を使ってみても、解析手法を変えてみても、ある程度一定の値で合うとわかりました。いろいろな装置や解析法を使うことで、これに関しては検証することができました。そのことを顧みると、いろいろな解析手法、測定装置を持っていて、それらを共通化しなさいというのは困難であり、球形換算で出てきたサイズは世界にわたっても日本国内においてもすべて共通指標として比べることができるイメージということで、今回はそういう評価手法を手順書としてまとめました。

【市原委員】 液中分散する場合、凝集体は超音波をかけたり、ビーズミルをやったりしても残るのですか。ここに遠心分離と書いてあるのは、残ってしまった凝集体を取り除くためにやっているということですか。遠心して、きれいに分散しているところだけを取って、それを動物に投与している。そうすると重量濃度はどう調べるのですか。

【加藤（実施者）】 それはものによって違うのですが、遠心や限外濾過などで元の入っている濃度が変わってしまうので、例えばCNTなら分光光度法などを用いることで濃度を定量しています。金属イオンならICP（誘導結合プラズマ発光分析装置）やXRF（蛍光X線分析装置）を使ってみて、投与したときはどの程度の濃度だったかを追跡しつつ、かつその濃度も安定した状態のものを与えているということです。

○「工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発 (2) 気中ナノ粒子の分散調製とキャラクタリゼーション」について、資料7-2に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

【平野委員】 フラーレンとカーボンナノチューブ、SMPS（走査型移動度粒径測定器）で粒径を見ておられると思いますが、フルーレンは非常にきれいにえています。カーボンナノチューブも電顕の写真をみると揃っている気がしますが、資料7-2の6ページの下分布を見ると分散が広がっている。この広がっているというのは、上の写真で、例えば長さはだいたい良いと思うのですが、太いものもあります。その太いものが右側に大きく出ているということよろしいのですか。

【榎原（実施者）】 広島大学の島田教授がおられるので、先生のほうから。

【盛岡分科会長】 では実施者の一員であるということで、どうぞ。

【島田（実施者）】 このパートを担当した広島大学の島田です。資料7-2の6ページの下右のグラフのことをおっしゃっていると思います。ここで見られるエアロゾルに対応している分布はこのみに対応しており、ここはこの写真には写らない分散剤の残渣粒子です。それは別法で、それが分散剤オンリーだと確認しており、この分布はある意味生データですが、ここだけ取り出してみると、百数十から二百数十 nm のモビリティの粒子に対応することも確認しています。

【平野委員】 その右側にももう1個ピークがありそうですね。

【島田（実施者）】 これはモビリティアナライザーで計測したときのアーティファクトで、ここが主役であるということは先ほどの説明のとおりです。

【平野委員】 左側のフルーレンは分散が良さそうな感じですが、ここで分散剤の影響を受けずに、分散剤がフルーレンにくっついているということですか。

【島田（実施者）】 この写真では、そちらからでもわかると思いますが、表面が玉っばいところと滑らかなところがあります。これはコーティングのように分散剤が付いた状態で、つまりセパレートには出ないで、一式としてこういう粒径分布に、だいたい90nmですが、なっているということです。

【名古屋分科会長代理】 フィルタの捕集効果の中で、ナノチューブと食塩の透過率が違うと書いてあるのは、捕集機構が粒子と繊維では違うから違う、透過率が低いとされているのですか。

【榎原（実施者）】 横軸が移動度等価径ということで、サイズの定義がまず問題になります。同じ移動度等価径で比べたときに、繊維状のものはさえぎり効果で横に掛かりやすい。球形の粒子はその部分が一つあるので、マルチウォールカーボンナノチューブの透過率が球形粒子より低いということになっている。

【名古屋分科会長代理】 フィルタの選定は、マスク、集塵機というかたちのものが考えられる。この場合、フィルタの概念は二つ加味しているのですか。

【榎原（実施者）】 これはフィルタメディアを想定しているので、そのメディアをマスクに使うことも、集塵機、空気を清浄にするために使うこともできます。

【名古屋分科会長代理】 濾過捕集機構が集塵装置の使う機構とマスクで使う機構では違うと思っている部分があって、どちらを設定されたのか。性能は同じだから、これを使えばどちらでも良いと判断してよろしいのですか。

【榎原（実施者）】 ナノ粒子に対するメディアの捕集効率を初めて評価しようということであり、どちらか一つに設定して評価したわけではありません。私はフィルタの専門家ではなく、これは金沢大学の仕事ですが、フィルタにはいくつか種類があります。例えば高性能フィルタは集塵機のHEPA フィルタ、ULPA フィルタ、もう少し粗いものはマスクに使われている。こういうものに対してナノ粒子の捕集効率がわからなかったの、それが初めて明らかになったということです。

【森委員】 先ほどの分散の件ですが、液相状態をそのまま気相の状態へ分散できないという問題があると

思います。最終的には測っておられるとのことですが、液相中での分散した粒子が分散時に凝集してしまっている可能性があります。この問題の他に、このように粒径分布が非常に大きい場合を DMA (微分型モビリティアナライザー) で測定することが可能であるかが次の質問です。

【榎原 (実施者)】 液中での分散については割と長期にわたって分散状態を確認した上で、気中でのエアロゾル化をやっています。そういう意味では、液中で分散していれば、気中について、細かい液滴を飛ばして、液滴の中に粒子が一つもしくはゼロ個入っている状況が実現できれば、それを乾燥することによって、液中での粒径分布が気中でも基本的には実現できると考えています。これも島田先生にもコメントがあればお願いします。

DMA については問題がいくつかあると思います。その一つはカーボンナノ粒子のような繊維状のものについて、DMA の場合はチャージの分布を仮定した上で粒径分布を出していますが、ある粒径のものに対してチャージが一つ付くのか二つ付くのかという想定がもし間違っていると、ここは間違ってくる。それはいまのところ球形粒子の想定をやっているの、ほぼ確実に違ってくる。ただ、それを補正するだけの知識が世界的にもないということで、あくまでも球形粒子対象の換算になっていることが問題点の一つです。

大きい粒子については、二価のチャージの補正等もする必要がありますが、それも同じような意味で十分正確にできていない。これが本当に厳密に粒径分布かと言われると必ずしもそうではなくて、ある一定の近似の下に導き出された移動度径分布であるということになると思います。

【島田 (実施者)】 少しだけ補足させてください。最後の分布の話です。森委員は左を問題視されているわけではなく、右の話でよろしいですか。

【森委員】 どちらでも良いのですが、結局は DMA の問題があるので、いま榎原さんからあったように、1 個の液滴の中に何個かの粒子が入る可能性がかなりあるのではないかというのが私の指摘です。

【島田 (実施者)】 その点に関しては、可能性はあるし、その可能性をできるだけ無くす方向に向かわせることも可能ですが、そこが濃度とのトレードオフだった点は否めません。液中の粒を太らせない状態で気中に出すことは可能ですが、濃度の関係だったということです。

もう一つは右側のマルチウォールカーボンナノチューブですが、ここで右側がピンとなっているのは、放電を含めたアーティファクトです。申し上げたいのは、モビリティ径以外にも、慣性を利用したエアロダイナミックダイアミターの測定装置でも測っており、それとモビリティ径の比較をすると、モビリティ径のこのレンジの測定でおおよそ気中に浮かんでいるマルチウォールカーボンナノチューブはとらえられていることを確認しています。すなわち、このグラフよりも右側の大きさのものはほとんどなかったことを確認しているということです。

【名古屋分科会長代理】 個別詳細説明の資料 7-2 の 14 ページに多元特性の同時測定系と書いてあります。このときに三つの測定器を使って、最後に CPC (光散乱式粒子計数器) と書いてあるのですが、ここをやるときには最後は CPC で評価して良いと読み換えてもいいのですか。このグラフの意味がよくわからない。

【榎原 (実施者)】 CPC というのは粒子を一つ二つ数える装置になっており、物理的特性評価するのは丸で囲んでいる部分です。

【名古屋分科会長代理】 矢印がどういう意図で書かれているか。三つを全部同時に測定しなかったら評価できないのか。そうではなくて、矢印が 1 本あるので、トータルとして、そこがわかったら CPC で評価して良いのか。その矢印の意味がよくわからなかった。

【榎原 (実施者)】 この矢印は粒子が流れるパスとして書いたつもりです。DMA と APM は測定器ではなく、分級器です。ですから DMA 分級してサイズが決まり、APM 分級して質量が決まり、最後、縦軸が CPC でのカウントした個数濃度となります。この図で言うと、粒径の質量が APM 装置で決ま

って、こちら側のサイズがDMA装置で決まる。この縦軸がCPCによる測定結果です。

【名古屋分科会長代理】 質量も、 mg/m^3 というかたちではないのですね。

【榎原(実施者)】 粒子1個1個の質量です。フェムトグラムのオーダの質量です。

○「工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発(3) 生体中ナノ粒子のキャラクタリゼーション」について、資料7-3に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

【平野委員】 気管内投与したカーボンナノチューブを定量されたということですが、投与量は前にあった1mgでよろしいですか。

【山本(実施者)】 そうです。

【平野委員】 1mgを投与されて、3日後に100 $\mu\text{g}/\text{g}$ of lung tissueある。

【山本(実施者)】 このデータでは、確認しなければいけません、マルチウォールカーボンナノチューブの投与量を変えていて、肺ドーズの場合は1mgですが、0.2mgの.....。

【中西PL(実施者)】 0.2はラット当たりなので、体重に直すと0.67kgという感じです。

【平野委員】 体重当たりそれだけということですか。

【山本(実施者)】 お手元の事業原簿には細かいデータが出ていると思います。

【平野委員】 もう1個、これはうまく撮れたと思いますが、スライドの5番目に、TEMの写真があります。これはシングルウォールカーボンナノチューブをライソゾームの膜の中にあるまま組織を壊さずに、この硬いチューブを横にスパッと切った、それができたということよろしいですか。

【山本(実施者)】 そうです。シングルウォールカーボンナノチューブはダイヤモンドナイフで切れます。マルチウォールカーボンナノチューブは切れません。

【平野委員】 それでこのように見られたということですか。膜ごとで組織が壊れずに、よくこんなものが出たと思って感動しました。

あと関連することですが、マルチウォールカーボンナノチューブが細胞内に取り込まれているのはわかるのですが、カーボンナノチューブが取り込まれていたライソゾームの膜構造は見えないのですか。カーボンナノチューブはなぜ毒性が高いかということで、細胞膜、あるいはオルガネラの膜、それらを完全に包括することができなくて、どこかで膜構造が壊れているのではないかと思うのですが、そのあたりが見えるかどうか。

【山本(実施者)】 マルチウォールカーボンナノチューブの場合、ダイヤモンドナイフで切れないので、切っているときに引っかかって伸びてきて、ここで穴が開いていると思いますが、組織が壊れてしまいます。だからなかなかきれいに見えないのですが、カーボンナノチューブの一重膜が見える観察が多々見られるので、突き刺さるのではなく、細胞として包まれて、ファゴサイトーシスのように取り込まれていくのではないかと今は考えています。

【森委員】 成果を良く表す電顕写真が撮れています。化学物質質量全体を測定されていますが、いまポイントとなっている粒子の大きさという観点で評価すると、かなり厳しい結果になると思います。見直しも含めて、どんな状況かをお話いただきたい。

【山本(実施者)】 体内で取り込まれている粒子の個々の分布を測っていくとなると、例えば普通の分散液中での統計的な処理もそうですが、測定点を多くしなければいけないということで、動物の匹数をかなり使って測定点を大きくしていくことが必要になると思います。今回のプロジェクトでは、新しい技術開発という観点から、電子顕微鏡観察に提供できる動物の匹数が限られていたので、多くの測定

点ができなかった、個体差も見ることができなかったということで、そこまで統計的にカウントすることはできません。現状の技術を使って行うとしたら、統計的に計測点を増やして処理していくしかないと思っています。

【森委員】 組織の中に入っているのは、現実には大きさが見えている、特定できるということですね。

【中西 PL (実施者)】 それは溶け出すような操作をして測っても構いませんか。

【森委員】 そう思います。

【中西 PL (実施者)】 それはあります。私どものところのもそういうのがあるのですが、パウレンというバイエル社の方が測っていて、その長さの分布などは入れたときの分布とあまり変わらない。

【森委員】 特定のところに特定のものが集まるということはないのでしょうか。

【中西 PL (実施者)】 それはわかりません。要するに大量に取ってきて溶かして測っているということです。

【山本 (実施者)】 先生のお話は組織の中でどのような分布だということで、溶け出したということではないと思います。

【中西 PL (実施者)】 そちらですか。私は、組織というのはマルチウォールカーボンナノチューブ自体の大きさのことを言っておられると。

【森委員】 勿論そうです。一部の小さな組織を取ってきて、電顕で見るとごく一部しか観察できません。そこで、ある特定の組織に対して、全量を溶かしてでも良いから測定すれば、ある組織にはどのような形状の粒子が集まってくるのかがわかるのではないかと考えました。

【中西 PL (実施者)】 私が言っているのは、組織別ではなく、肺全体で取ってきてという感じです。

【山本 (実施者)】 細胞に取り込まれるときに、例えば 30nm に分散したフラーレンが 30nm のまま取り込まれているかということ、そういうことはありません。ファゴサイトーシスというメカニズムで取り込まれると、まとまって取り込まれていくかたちになるので、0.1~0.2 μm の大きさの袋の中にフラーレンの粒子などがまとまって取り込まれて貪食されていくという取り込まれ方をします。それが凝集かということ、凝集とは言わないと思いますが、そのような状況があります。

【森委員】 なおコメントですが、ナノ粒子を扱う分野では、凍結乾燥した粒子の大きさを数える、観察するということがかなり以前から実施しています。このような技術は初めてということをおっしゃったのですが、そうではないことを指摘しておきます。

【山本 (実施者)】 電子顕微鏡のコミュニティでいろいろ調べました。あと日本電子、日立、FEI、その三つの電子顕微鏡メーカーで世界のシェア 100%近く握っているのですが、いままでそのような観察例、アプリケーション例はないという話だったので、こういう判断をしました。

○「工業ナノ粒子の暴露評価手法の開発」について、資料7-4に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

【市原委員】 特に工業ナノマテリアルの暴露評価の問題は、従来の重量濃度だけではなくて、個数や表面積の問題が入ってくるというのが新しい点です。

これはおそらく暫定許容濃度を出すときの考え方ともつながってくる問題だと思いますが、一つは暴露評価として何を基準に置くべきか。やはり重量濃度でやっていけるのか、あるいは重量濃度プラス個数あるいは表面積を付け加えていくかたちにするのか。どういうものを物差しにしていくのか。今後の標準化を考えたときに、どういう方向に行くのかということがこの研究結果から言えるのかと

ということが一つです。

【小倉 (実施者)】 リスク評価の結果として、許容濃度自体は重量濃度で出ていますから、当然、重量濃度は大事な指標になってくると思います。

それからサイズによって肺への沈着率が違いますし、いまのところ二次粒子のサイズによって有害性自体はそれほど変わらないという結果が出ていますが、やはりサイズの情報は必要になります。

サイズの情報をどのように取るかという、いまは重量濃度あるいは個数濃度ということになって、特に小さいところは重量がありませんので、個数で取るというのが普通になると思います。実際にできる方法という意味も含めて、個数濃度の粒径分布と重量濃度が、一番基礎となるメトリクスとして必要かなと思っています。

【中西 PL (実施者)】 一つ追加させていただいて良いですか。二酸化チタンの場合には、私たちのところで実験していないのです。従って Bermudez らの論文を基に NOAEL を出しています。

そういう意味では二次粒子径が約 1400nm というものを使った実験結果で、実際に一次粒子径は 25nm ですが、一次粒子径と二次粒子径の違いを考慮したデータにはなっていない。カーボンナノチューブやフラーレンのように自分たちのところで二次粒子まで粒径をきっちり揃えて実験をしているわけではないというところは、一つだけ知っておいていただきたいと思います。

【市原委員】 もう一つは、作業現場で暴露評価のデータを今後積み重ねていく。産総研のプロジェクトだけでなく、日常の現場で暴露評価をしていくための手法として推薦できるものは何ですか。

つまり SMPS (走査型移動度粒径測定器) のようなものをすべての現場に導入するのは難しいという可能性が高いので、その場合に基本となる暴露評価の方法というか、この研究ではまだそこまで行っていないと考えて良いでしょうか。

【小倉 (実施者)】 この研究プロジェクトの中では、それに解を出す研究を行ってきたわけではないのですが、私見としては、やはりコストの問題がありますので、どこでも SMPS を使えば良いのかというと、そうではないと思います。それからバックグラウンド粒子がありますので、SMPS で測ったとしても、おそらくバックグラウンド粒子で埋もれてしまう部分があると思います。

われわれは重量濃度で許容濃度を出しましたが、それは吸入性粉じん相当の値として出していますので、まずはそれを測っていただいて、それを守れるようにしていただくというのが一つだと思います。ただ材料によっては、われわれが調べた限りではあまりないのですが、ある特殊な材料で小さい粒子が非常に出てくる場合があるかもしれない。そういうより特殊な材料を開発した場合には、例えば模擬排出試験を行って粒径分布を見ておく。そして粒径分布があまり変わらないのであれば、現場の管理としては、より簡易な重量濃度等の方法で良いのではないかと考えています。

【名古屋分科会長代理】 1 点お聞かせ願いたいのは、現場の調査のときに、袋詰めなどの作業をいろいろされていますが、局所排気装置が付いているところでやられているのですか。見ていないのでわからないのですが、自然発生的にやられたのか。あるいは作業所には局所排気が付いていますので、飛散している粒子は実験と全然違います。そのときの相関性は取れているのですか。

要するに環境が管理されているところでやっているものと、そうではなくて、ただの広い広場で袋詰めしているものと、それはたぶん実験と合うかもしれないけれども、現場はそんなことはないと思います。暴露濃度はかなり低くなる。局所排気の制御風速によって全然違ったデータ出てくるので、そことの相関性はどうか。

【小倉 (実施者)】 調査の目的として、工場に入ったときにその工場の管理の状況の評価するために入っているというよりは、材料によって、どのようなものが出てくるのかということを知りたくて調査に入ったところがありますので、あえて局所排気装置のないようなところで測らせていただいています。それは局所排気装置等がなかった場合には、どのような濃度になるというような情報を得たかったと

ということです。

【名古屋分科会長代理】 それではあえて現場に行かなくても、その材料を持ってきて、自分たちで拡散させたほうが、より現実に近いものが出てくるのではないのでしょうか。要するにそのデータを使って評価したときと、どういう事業でどういう粒子が出てくるかということは、あえて作業所に行かなくても、その材料を持ってきて、同じ作業を別の所でやったほうが、粒度分布とか、いろいろなことがわかったのではないかと思います。

【小倉（実施者）】 それができれば良いのですが、なかなか同じ規模でやるというのが、そういう部屋をつくって、クリーンにしてやれば良いのですが、それ自体が非常に大変だったのです。

【名古屋分科会長代理】 これだけの費用があったら、簡単にできるのではないですか。

【小倉（実施者）】 なかなかそれが難しいということと、やはり現実のプロセスということでやっています。

【名古屋分科会長代理】 あともう1点は中西 PLにお聞きすることだと思いますが、ナノカーボンの中で比表面積が問題になると言われて、そのときにたぶんサイズのところであえて mg にしておられた。要するにファイバーでの議論は一回もされなかったのか。それともファイバーで議論をすることは難しく、やはり重量で行ったのか。アスベストがちょっと引っかかっている、その辺はどうなのでしょうか。

【中西 PL（実施者）】 カーボンナノチューブの話でよろしいですか。もとの評価書のほうには、一応ファイバーの数を出しています。ただちょっとした分散の状態、3乗ぐらいは効いてくるわけですから、本数は全く違ってくるわけです。従ってファイバー数で表すと、ちょっと太いものと、例えばアスベストの規制値に近いぐらいの本数でも問題というぐらいになるし、ちょっと細いものになると、その1000倍、1万倍でも OK というぐらいになってしまっていて、試験条件にもものすごく左右されます。いまのところ、それをいきなり数に直すということは、非常に現実的ではないということがあります。それが第1です。

私も最初はファイバーで行きたいと思って、計算はいろいろしましたが、ちょっと試験条件が違くと、すぐに違ってしまうということで、これは危ないということで、とりあえず粒径を一定限度に抑えながら、重さというものを使っているということです。

【森委員】

スライドの8番のところで、袋詰めと屋外で重量濃度の粒径分布を出されています。非常に分布が違っていると思います。

それに対して、袋詰めとラットの吸入暴露試験の比較をされたときに、粒径ごとの気中の重量濃度分布はよく似ているというお話をされました。このあたりの相関はどうなっているのですか。先ほどのお話ですと、屋外でやったようなデータが生データだと理解しました。

【小倉（実施者）】 ここの屋外は、工場の外という意味です。ちょっとわかり辛くて、すみません。

【森委員】 わかりました

【小倉（実施者）】 袋詰めは実際の作業現場で、屋外は工場の外、つまりおそらく二酸化チタンなどは入ってこなくて、車の排ガスなどが入ってくるということです。

【森委員】 そういうバックグラウンドを取られたというイメージでよろしいわけですね。

【小倉（実施者）】 そういうイメージです。

【森委員】 そうすると袋詰めの状態というのは、ナノ粒子を扱っているにもかかわらず、非常に大きな凝集体が沢山あるというのが私の印象です。

【小倉（実施者）】 実際に凝集しています。

【森委員】 非常に凝集した状態の暴露試験を実施された。つまり作業環境では、このような凝集体が多く存在するとお考えなのかということです。

【小倉 (実施者)】 作業環境自体はそういうものだったということなのですが。

【森委員】 実際のナノ粒子を扱っている作業環境でも、ナノ粒子ではなく、凝集粒子下での作業だと考えていいですか。

【小倉 (実施者)】 大部分はそうだと思います。

【中西 PL (実施者)】 凝集しているから、大きくなっているということですね。そういうものが多い。重量で表すと、ナノ粒子を扱っている現場でも、二次粒子としては粒子の大きいものがある。だからそういう意味では表面的に出ている二次粒子であれば、これは評価書の別の所を書いてあるのですが、むしろサブミクロンやミクロンを押さえれば、もうそれでいい。

そしてもともと有害性が完全に二酸化チタンで証明されているわけではないのですが、カーボンナノチューブと同じようであって、一次粒子径に効いているとすれば、凝集していても結局同じだから、大きいところだけ取れば良いという感じになるということです。

【広瀬委員】 私は暴露の専門ではないのですが、たぶん一番気になるのは測定をして管理すれば良いのですが、それができないような状況であれば、モデルを使って、こういう場合は安全であるということで、モデルを作業の手順管理等に使えるということが理想的ではないかと思えます。

そういう意味で見えていて、一つわかりにくかったのは、環境中というときにイメージするのは自然環境ですが、作業環境ですよ。そこで使えるモデルだということで、例えばもっとあとでライフサイクルの話もしているの、そういうところにはまた別のモデルがある。このプロジェクトではそこまで目的としていないかもしれませんが、そういうことに使えるモデルなのか、それはまた別なのですか。

それから最初に言った排出シナリオ、OECD で使っている評価書にこの成果をアウトプットする可能性について、お聞きします。

【盛岡分科会長】 一般環境を含めた、より拡大の議論と、OECD 排出シナリオ等への知的貢献という部分です。

【小倉 (実施者)】 このモデル自体は粒子のかなり単純な拡散と凝集を主眼としたモデルですので、特に作業環境に絞る必要はなくて、一般環境にも適用可能です。ただ一般環境といった場合には、一般環境に浮遊しているナノ材料以外の粒子も考慮していかなければいけません。

【盛岡分科会長】 一般論としてはそうなのですが、なかなかそれを今回ご紹介いただいたもので説明するのは難しいですね。

【中西 PL (実施者)】 それは時間もあって、出たばかりのところをやっていますから。

【盛岡分科会長】 そうですね。ちょっと誘導に引っかかったような気がします。それでは後半の部分を。

【小倉 (実施者)】 OECD のほうへ、このまま直接出す予定はいまのところはありません。粒子の発生メカニズムは非常に難しく、その他の化学物質のように、蒸気圧などで決まってくれば比較的良いのですが、粒子は大きさや表面の状態によって、全く粒子の飛散性が変わってきてしまいますので、なかなか一般化するのは難しい。

その代わりに、できるだけ簡易な模擬排出試験を行って、排出ポテンシャルという、ある意味で物性値のようなものを取るのが一つの方法かなと考えています。

【名古屋分科会長代理】 ここの模擬試験と現場の例えば TiO_2 のデータを見る限りにおいては、別にあえてナノの測定器を使わなくても、粒子径を見ると、普通の市販のデジタル粉じん計が使えると思います。

そうすると例えばチタンの粒度分布を見ていると、例えばナノのところが生体にもものすごく強かったら、たしかにそれは分離して測らなければいけません、ここを見る限り、かなり大きな粒子が多いという結果が出ています。

普通貰った原材料をこういうかたちでシミュレーションしてみて、その分布を見た限りにおいては、管理するときにあえてナノで測るのではなくて、一般の粉じん計を使って管理をしても良い。あるいはナノの粒子が多いから、ここはCPCを使って管理するというようなかたちの棲み分け、一次的な考え方、二次的な考え方というかたちのモデルは、これで考えてよろしいのですか。

【中西 PL (実施者)】 そもそも一次粒子径が同じものが、大きな粒子と小さな粒子になっているのであれば、そういう考え方は成り立つと思いますが、実際には二次粒子径の大きなものは、もともと一次粒子径も大きなものである。小さいものはもともと一次粒子径も小さいものである。そういう質的な違いがあるとすれば、そう簡単には行かないということです。

そのため、ここからはこのプロジェクトを離れて、私の先走った考えですが、やはり比表面積を測ってほしい。分けたあとの比表面積というのは難しいのですが、それをすれば、少なくともものすごく違うものかどうかということがわかります。そこは押さえてほしいという気がしています。

【名古屋分科会長代理】 例えばわれわれは現場に行ってもCPCで測ったあとに、必ず電子顕微鏡で見ます。

それプラス比表面積を入れて測ったほうが安心ですねということです。

【中西 PL (実施者)】 入れてほしいなと思います。

○「工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発 (1) 吸入暴露試験を中心とするインビボ有害性試験法の開発・実施」について、資料7-5に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

【中西 PL (実施者)】 先ほどご質問のあった Triton のことについて。

【森本 (実施者)】 今回の多層カーボンナノチューブでは Triton の 0.05% のものを使用しました。先ほどご質問があったように、Triton は高濃度になってくると、細胞の障害性があります。われわれも分散性を良くするために、Triton をほかの濃度でも使っていました。0.2%、0.3% でやったことがあります。そうすると Triton を気管内注入しただけで、好中球の浸潤が出てきます。非常にそれで分散性は良くなるのですが、その分散液だけで細胞毒性が認められたので、分散方法としては優れていたのですが、生体影響へは使えないということで却下しました。

この 0.1% や 0.05% の Triton であれば、懸濁液を注入しただけでは好中球の細胞浸潤や炎症細胞の浸潤等は認めませんでしたので、われわれはこの程度の濃度であれば、さほどたいした影響はないのではないかと考えました。

【市原委員】 一つ質問です。多層カーボンナノチューブを投与して、吸入暴露の場合は吸入 3 カ月までで評価は完了ということで、僕が一番気になるのは、カーボンナノチューブはいろいろな種類があって、この結果を普遍化するというか、どこまでこれがいろいろな種類のカーボンナノチューブの適用できるかということです。

メカニズムと言うと大袈裟ですが、どうして酸化ニッケルと比べたときに、時間経過も含めて炎症の程度の違いが出てくるのかというところの理解がおそらく大事なのではないか。その場合に私が一つ質問したいのは、多層カーボンナノチューブを吸入暴露して、吸入が終わってから 3 カ月あとに評価したときに、肺組織上では多層カーボンナノチューブはどんどん減って行って、クリアされて、肺の外へどんどん出ていってしまうから、炎症が治まってくると考えてしまっても良いのかどうかということです。

一つの仮説としては、多層カーボンナノチューブの長さとか、そういったファクターによって、非常にクリアランスが良いものと悪いものがあるとすると、この結果がどこまで適用できるか。どうい

うタイプのカーボンナノチューブまで適用できるかということの考察になってくるのではないかと。

この前、国際シンポジウムがあって、バイエル社やBASF社で吸入暴露をやった人たちの話を聞いたのですが、あそこと比較して、結果の違いがあったとすると、そこはカーボンナノチューブの何の特性によって、その差が出たとか、そうした考察が非常に有益で、重要なのではないかと感じます。

【森本 (実施者)】 まず最後の質問からですが、吸入暴露試験におけるクリアランスと肺の病変との関係については、クリアランスが行われれば、病変が少なくなるのではないかとということで、基本的にはそういう考え方をしております。例えば多層カーボンナノチューブだけではなく、アスベストにおいても、そのような考え方がありまして、アスベストの短期吸入暴露試験のクリアランスは長期の吸入暴露試験の結果には相関があります。クリアランスが遅延するものは、長期的には肺に線維化や腫瘍化が起こります。アスベストの代替品などのうち、クリアランスの良いものは、肺の中に炎症も起きず、腫瘍、繊維化も起こさないことも報告されています。今回、われわれはMWCNT (多層カーボンナノチューブ) の吸入暴露でクリアランスを測定しました。正確な値は覚えていませんが、クリアランスの著明な延長は認めていなかったと思いますので、著明な炎症病変を示さなかったことと関連していたのではないかと思います。

【中西 PL (実施者)】 MWCNT (多層カーボンナノチューブ) でクリアランスのデータが出ているのはどこかというところ、まずうちが一つ初めてこれを出しています。半減期が70、ただこれは実験誤差が相当大きいので、1度は70と出ても、2度目には200ぐらい、そのぐらいの精度かなと思っていますが、これは非常に驚きです。

バイエル社が出しているのは、コバルトが不純物で入っているので、コバルトを測っています。それで半減期である程度測っている。それでもう一つのBASF社のほうは、いままで測ったことがなかった。この前のシンポジウムに来て、こういう測り方ができるということで非常に感激したと彼女は帰っていききましたが、そういう意味ではクリアランスというのは非常に関係していると思われるのですが、現実にはMWCNTで測られたのは一つしかない。

吸入試験の結果は、比表面積の補正をすれば、三者とも同じ、NOAELの値が同じという結果です。

【森本 (実施者)】 あともう一つはメカニズムについてということでもよろしかったですか。

【盛岡分科会長】 いまの話に関係しているのです。

【市原委員】 いまの話でだいたいわかりました。

【平野委員】 いままで何をされていたか、だいたいわかっていたのですが、まとまった結果の発表をいま初めて聞きまして、全く驚くことばかりでした。

酸化ニッケルで非常に強い反応があるということ、かなり長期間にわたって見られています。この肺胞腺腫はアデノーマですか、アデノカルシノーマですか。

【森本 (実施者)】 アデノーマです。アデノカルシノーマまではなっておりませんでした。

【平野委員】 これは有意に上がるのですか。

【森本 (実施者)】 今回は有意差を示せるほど数が多くなくて、発がん性試験では1群50匹とか、そういうレベルだと思いますが、われわれの場合は5匹、6匹といったレベルでしたので、有意差の検討を行っていません。

【平野委員】 これが有意だったら、すごいことだなと思っていたのですが、あともう1点はカーボンナノチューブにおいて、24カ月のところで一部グラニューローマのようなものが少し残っていると思います。これは24カ月で治まってきたということですか。

いろいろな気管内投与をした実験では、かなり激しい肉芽様の変化が見られる。これはいままで常識だったというわけではないのですが、ITをした場合はたしかにそうかなと思っていたのですが、これはあまり強く見られていません。24カ月経ったから、こうなったのか、あるいは6カ月とかで見ら

れたら、もっとすごい状態だったのでしょうか。

【森本 (実施者)】 今回は分散状態を良くして気管内注入をやったわけですが、分散状態が良いと、初期の段階で肉芽腫は認めづらくなります。これは NIOSH (米国立労働安全衛生研究所) がマウスの実験をやった報告でも同様で、初期に肉芽腫は認められなく、そのあと線維化が広がりました。我々の今回の試験では 0.2mg では最初ほとんどなくて、1mg のほうで若干認められるぐらいでした。慢性期になり、肉芽腫様の病変も認められはしましたが、凝集した CNT を曝露した試験ほど、沢山は認められていません。

【平野委員】 もう 1 点、また酸化ニッケルに戻るのですが、投与終了後 3 カ月経っても、ニュートロがかなり有意に上がってきていますから、炎症が起こっているのは明らかだと思います。先生のところは、ほかの金属酸化物もされていると思いますが、だいたいこんな感じになるのですか。金属酸化物はもっとイナートで、こんなことは起こらないのではないかという印象だったのですが。

【森本 (実施者)】ほかの金属酸化物とは？どこまでを金属と言って良いのか、よくわかりませんが.....。

【平野委員】 コバルトや銅ぐらいはけっこう行くかなと思います。

【森本 (実施者)】 それはやっていません。ただ金属ではないのですが、シリカをポジティブコントロールで気管内注入した場合、同じように 3 カ月、6 カ月続くということは観察できています。

【平野委員】 遊離ケイ酸であれば、勿論そうだと思いますが、ニッケルの場合は硫化ニッケルとニッケルカルボニルは発がん物質ですが、酸化ニッケルはそんなに毒性はない、イナートかなと思っていたのですが、3 カ月経っても、ニッケルが溶出して、持続的に肺に炎症を起こさせていると考えるべきでしょうか。

【森本 (実施者)】 そのメカニズムのようなことはわかりませんが、一部、溶解しているということは間違いないので、溶解による影響はあるだろうと思います。ただしクリアランスされずに残っている部分もありますので、そういう残っている部分が持続的に影響するというところもあると思います。どっちがどれだけ影響するかというところはわかりません。

【中西 PL (実施者)】 *in vitro* のほうで酸化ニッケルについて言っているのですが、岩橋さん、ちょっと話してください。

【盛岡分科会長】 それでは関連して、*in vitro* のほうをなさっておられるということで、どうぞ。

【岩橋 (実施者)】 あとでデータを一部お見せしますが、微粒子がナノ粒子になると、明らかに溶解性が増えます。酸化ニッケルのブラックとグリーンでは溶解性が全く逆転する。微粒子とナノ粒子では *in vitro* の影響が全く逆転する理由は、溶解性に依存するということになります。溶解性はかなり上がってきます。

【平野委員】 最後にもう 1 点だけ、胸腔の病変は見ておられませんか。

【森本 (実施者)】 まず肉眼的には見ました。特に大きな著変は認められませんでした。胸腔だけでなく、腹腔のほうも見ております。胸水がたまったりするような病変がある場合は、あわせて病理学的に観察することにはしていましたが、特にありませんでした。ただ臓側胸膜に関しては、病理学的にも、著明な異常は認めませんでした。

【広瀬委員】 私は中間のときには話を聞いていなくて、今回初めて慢性影響を見させていただきましたが、なぜもっと長いものを投与しなかったのか。

さっきの残留性の話からすると、アスベストは 5 μm 以上の長いものが蓄積しやすいというのが原因の一つになっています。今回はわりと短そうに見えるのですが、ひょっとして分布があつたら、その分布で何%が何 μm 以上というのを一緒に出されたほうが、評価の解析に重要だと思っておりますので。

【森本 (実施者)】 分布はおそらく評価書に載っていると思いますが、結論から言うと、今回は長いものが

そんなになかったと思います。

【広瀬委員】 もちろん分散するのがとても難しいという問題がありますので。

【森本（実施者）】 ほとんど単離するようなかたちに分散することが、大きな目的でした。この長さよりも長くすると、分散ができなくなるため、分散することを優先しました。

【中西 PL（実施者）】 マルチウォールは事業原簿のⅢ-2 の 2-8 の図で良いですね。もう一つのシングルウォールのカーボンナノチューブは、長いものをつくるのがものすごく大変で、20 ちょっと超えるぐらいのところまで分布を伸ばしたものと両方を気管内投与で比較しているのですが、いまのところ変化がない。両方違わないという感じです。

【広瀬委員】 あととはたぶん慢性までやらなくても、残留性が長いものと短いもので変わるということも参考になるのかなと思いました。

【森本（実施者）】 シングルだけではなく、マルチでも少し長いものを併せてやっています。そちらのほうに関しては、あまり大きな差はなかったですが、15 μm 、20 μm といった長いレベルまではやっていないということです。

【森委員】 確認します。カーボンナノチューブの気管内注入試験の電子顕微鏡写真があって、粒径分布を求められたと思いますが、吸入暴露試験の暴露チャンバー内での粒径分布は元と同じことを確認されたと理解して良いですか。

【中西 PL（実施者）】 元というのは溶液中ということですか。

【森委員】 気管内注入試験と吸入暴露試験に使った粒子径分布は同じものですか。

【中西 PL（実施者）】 同じにしたかったのですが、同じになっていません。それは先生の先ほどからのご質問のとおり、エアロゾルにすると凝集しやすいのではないかとということですね。

【島田（実施者）】 30%は凝集します。

【森委員】 この凝集による粒径分布の違いが、気管内注入で吸入暴露試験の代用ができるというときのお話にどう関与するかということになります。

【中西 PL（実施者）】 最初に 60nm ぐらいで、こっちが百何十 nm ぐらいになったりして、平均値はどうしてもそういう感じになります。

【森委員】 その辺が病理の専門ではないのでわからないのですが、その分布の違いが生体にどのような影響を与えるかかということを押さえておかないと、代用に使えるという話にはならないのではないかと思います。

【中西 PL（実施者）】 フラーレンについて、論文を *Environmental Science and Technology* に出したときに、やはりそこが問題になるので、一応、私どもなりにディフェンスはしているのですが、一つの問題点であると認識しています。

【盛岡分科会長】 ありがとうございます。だいぶ問題、課題が明確になってきたように思います。それでは続いて、生体影響プロファイルの作成評価手法に進んでいきたいと思います。よろしくお願ひします。

○「工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発 (2) 生体影響プロファイルの作成・評価手法の開発」について、資料7-6に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

【盛岡分科会長】 ありがとうございます。非常に膨大な成果をまとめられたということになるかと思ひます。

【市原委員】 酸化ニッケルのような溶解性が一定であるものと酸化チタンを比べた場合に、*in vitro* でも、*in vivo* (生体内) でも少なくとも急性に関して言えば、わりと良く一致した結果が出る。

それで先ほどの森本先生の話のときにもあったのですが、逆に今度は排泄や溶解性といった観点に立ったときに、一部イオン化するようなもののほうが排泄されやすいのか。いわゆる持続的な炎症、慢性まで行かなくても、亜慢性ぐらいまでの炎症の持続性ということを考えてときには、もう一つ調べなければいけないことが出てくる。それを *in vitro* で調べるのでしょうか。

つまり将来的に *in vitro* で評価していくということであれば、一つは急性の影響を見るのと同時に、*in vitro* をうまく使って排泄性を評価していくということがないと、*in vitro* で完結できない。

【岩橋 (実施者)】 全くおっしゃるとおりだと思います。例えば酸化亜鉛の場合、亜鉛そのものは金属としてもクリアランスされますから、量が少なければ影響はないわけです。ただしナノ粒子として打ち込みますと、当然、初期に急性影響が出ます。でもそれが発がん性に行くかということ、それはクリアランスによってまずないと思います。

これは酸化金属に限ったことですが、溶解性とクリアランスのバランスは金属によるだろうし、ナノ粒子によるだろうし、微粒子だったらどうなるだろうということ、いろいろなファクターが入ってきてしまう。総じてそういうことになるのかなと思います。ただ考え方の基本としては、場合によっては溶解性があるのか、ないのかというのはすごく重要ですし、クリアランスも考えなければいけない。その考え方の基本はつくれたのかなと思いますが、結果がどうなのかと言われると、やはりケース・バイ・ケースになってくると思います。

【平野委員】 テクニカルなことを聞きたいのですが、このナノパーティクル、セリウムはタンパク質とカルシウムを吸着と書かれています。これはタンパクの凝集ではないですか。

【岩橋 (実施者)】 吸着です。

【平野委員】 どういうふうに分けているのですか。吸着されたという上澄みを測られているのですか。

【岩橋 (実施者)】 そうです。

【平野委員】 遠心して上澄みを見ている。

【岩橋 (実施者)】 どれだけ減ったかということです。

【平野委員】 ナノ粒子を何%か加えて、かなりアグットのような状態になるのではないですか。

【岩橋 (実施者)】 基本、DLS で見えていますので、粒子そのものは安定している状態だと思います。

【平野委員】 遠心しているわけですね。それが落ちてきて.....。

【岩橋 (実施者)】 それを NMR (核磁気共鳴) でも観察していますので。

【加藤 (実施者)】 簡単にご説明すると、遠心をやったあとに電気泳動でタンパク質を検出するというのをやっていますが、それ以外の方法でも検出します。一つは PFG-NMR (パルス磁場勾配 NMR) という特殊な方法ですが、完全に自由、全く束縛されていないタンパク質の拡散係数、移動速度がわかっている、そのようなかたちで速く移動しているタンパク質量がどの程度あるかというのを定量的に計測できます。

自由に拡散しているタンパク質量は、PFG-NMR という今回のプロジェクトで開発した特殊な手法を使用すると容易に図れるので、それによって定量的にどの程度の量のタンパク質が吸着されているか、されていないかということの判別することができます。それが実際に反映されたということです。

【中西 PL (実施者)】 吸着しているか、凝集しているというのがご質問です。

【加藤 (実施者)】 たぶん目で見てわかるのではないかと思います。

【岩橋 (実施者)】 そういう点ではタンパクの沈殿が見えるというわけではないということです。

【平野委員】 それは下に.....。

【岩橋 (実施者)】 タンパクの沈殿ということはないのですが。

【平野委員】 カルシウムも沈殿するし、いわゆるバイオケミストリーでいうアグリゲーション、粒子のアグロメレーションではなくて、タンパクのアグリゲーションが起こって落ちる。何かそういう現象があるのではないかと。ただやったことがないので。

【岩橋 (実施者)】 否定はできないと思いますが、結局一緒だと思います。

【中西 PL (実施者)】 結局、効果は同じではないですか。タンパクがないから飢餓が起きる。

【平野委員】 これは100mg/ml とかなり高濃度で、実際に1mg/ml に比べると、最後のほうは真っ白に雪が積もるぐらいあると思います。そういう実験をやるかどうかというスタンスの問題だとは思いますが。

【岩橋 (実施者)】 けっこうそういうレベルのものもあることもあったりするということです。それからカルシウムはちょっと大きいかなと思っています。

【平野委員】 もう1点、ニッケルの場合で良いのですが、粒子が細胞の中に入ってから溶けて影響が出ているのですか。それとも培地の中にいて、溶けているということですか。

【岩橋 (実施者)】 勿論それを厳密に見ているわけではないから、培地で溶けている分もあるのですが、一般的にニッケルイオンは細胞の中に入りにくいと言われていました。

【平野委員】 でもこれはエンドサイトーシスに入るというスキームを書いております。

【中西 PL (実施者)】 間違っていたら言ってください。私が記憶している限りでは、ナノ粒子の場合に、細胞の中に入ってしまっただけで、それからナノではないサブミクロンは細胞の外で.....。

【岩橋 (実施者)】 両方とも入ります。両方とも入るのですが、入ったあとと溶けるということです。外でも溶けます。溶けたものが攻撃することもあります。それもすべて総じてですが、ニッケルイオンそのものは細胞にあまり影響がない。全然影響がないわけではないのですが、毒性はあまりないと言われていました。

【平野委員】 それは本当ですか。

【岩橋 (実施者)】 程度によります。例えば亜鉛と比べてどうかと言われると.....。

【平野委員】 細胞フリーの状態、培地だけでナノパーティクルのニッケルをやっておいて、サスペンションして、それで粒子成分を除いて、どれぐらいイオンがあるかとか、そのあたりは簡単に測れると思います。

【岩橋 (実施者)】 それはやっています。その上でそういう評価をしています。

【平野委員】 溶けているのですか。溶けていないのですか。

【岩橋 (実施者)】 全然溶けていなければ、全く関係ないと言えるのですが、一部はやはり溶けるのです。ただその濃度は影響があるような濃度ではなくて、それと同じ濃度を細胞にかけても死なない。

【平野委員】 だから上澄みを細胞にかけても、それは影響がなかった。

【岩橋 (実施者)】 死なない濃度ですが、ナノ粒子だと中に入って溶けているのだらうということです。

【広瀬委員】 細胞の試験でマルチウォールは1種類ですか。それとも何種類かのマルチウォールでやられたのですか。動物実験では何種類やっていて、in vitro ではこれしかやっていないというのは、何か技術的な問題で大変だったということですか。

【岩橋 (実施者)】 in vitro で調整するのはすごく大変です。かなり苦労しました。

【広瀬委員】 あとのほうで、in vitro で遺伝子が変わっていない。マーカーになるかどうかは別にして、そういう遺伝子が見つかるのですが、in vitro でも見つかりますか。

【岩橋 (実施者)】 そこまでできていないというのが正直なところ。本当にMWCNTは最後の年によりやくできたかなぐらいの感じで、非常に難しかったです。

【広瀬委員】 何か理由があるのですか。

【岩橋 (実施者)】 その理由ですか。

【広瀬委員】 技術的だとおっしゃったので。

【森委員】 私も素人ですが、酸化ニッケルでブラックとグリーンとおっしゃっているのは、いまそこに出ている緑色と黒色に対応しているということですか。

【岩橋 (実施者)】 はい。

【森委員】 そうすると大きなときには、グリーンが溶けないけれどもというお話ですか。

【岩橋 (実施者)】 手元に資料がないので、グリーンとブラックが入れ替わるかもしれませんが、世の中では、微粒子についてはグリーンのほうが安全と言われています。その理由として、これまで溶解性はブラックのほうが高いからということでした。ところがナノ粒子になりますと、これが逆転します。

【森委員】

いまお使いになっているナノ粒子の大きさは 20 nm と 100 nm ですよ。ブラックが 20 nm 径で、グリーンが 100 nm 径の粒子を使うということですよ。これらの粒子を使っておられるのであれば、ブラックのほうがよく溶けるということになりませんか。

つまり 1 粒子の大きさが 20 nm のブラックと、100 nm のグリーンと比較すると、中西 PL が示された指標である比表面積から考えて、ブラックのほうが小さいですから、よく溶けるはずですよ。

【岩橋 (実施者)】 ところがグリーンのほうが溶けているということです。

【森委員】 それは溶けているということをごどのように調べられたのでしょうか。

【岩橋 (実施者)】 溶解度を測っています。

【森委員】 溶解度を測られたら、グリーンのほうがよく溶けている。

【岩橋 (実施者)】 そうです。

【森委員】 そうすると今回の有害評価指標は、ナノ粒子の大きさではなく、表面特性ということですか。

【岩橋 (実施者)】 それも出てくると思います。結晶の構造の問題も当然あると思います。

【森委員】 有害評価に新たな指標があるとのことですね。わかりました。

○「工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築 (1) リスク評価書、TiO₂とC₆₀、(2) リスク評価書、CNTと国際状況」について、資料7-7および7-8に基づき、実施者より説明が行われ、以下の質疑応答が行われた。

【平野委員】 まず安全評価のほうにどういうふうに入っていくかというところを非常にクリアに説明していただいて、良くわかりました。

ちょっと確認したいのですが、1 カ月から 3 カ月への外挿のときに、UF (不確実性係数) を 2 にして、それからインタースピシーズの補正として UF の 3 を用いられています。この 2 と 3 はどういう根拠に基づいているのか、教えてください。

【蒲生 (実施者)】 1 カ月から 3 カ月の外挿での 2 は、肺の局所影響での亜急性から亜慢性への外挿で一般的に使われている UF の値でもあるということで、基本的にはその数字を援用しているところです。

それからもう一つの種間外挿の 3 ですが、これは私のほうでのチタニアとフラーレンの説明のところでの、肺沈着速度の計算では必ずしも安全側ではないということに該当しますが、ここについては必ずしも具体的な根拠がないというか、従来、粒子が長期に残存するようになるときに、ヒトとラットの種間差をどう考えるかという考え方が整備されていないという状況から、試みに 3 という数字を当てた我々の提案というのが実情です。

一般的な化学物質ですと、半減期や残留の仕方はそれほど効いてこないと思いますが、今後、ナノ

材料の評価で、例えばラットでの試験をヒトにどう外挿するか。今後、議論が科学的になればなるほど、たぶんそのあたりが議論として浮上してくるだろうと思っています。現状としてはエイヤの算定をしているというところです。

【平野委員】 一般的にはインタースピーシーズが10で、イントラスピーシーズ、感受性を10取るというのが多いのではないかと考えていたので、3というのはちょっと甘く見ているところがあるのではないかなと思ったので。

【中西 PL (実施者)】 そのこのところでちょっと良いですか。

【盛岡分科会長】 中西 PL も全体の総括で表明されていますから、それでは中西 PL。

【中西 PL (実施者)】 そのこの不確実性係数は、いま平野委員が言われたことと実は同じです。10というのは3×3、感受性が3で、キネティックスが3というところです。

感受性に関しては、まずラットのほうが非常に高いので、これは1で良いでしょうというのが全体的にあります。それで今回のもう一つのほうは、一応キネティックスのほうの3を取った。そういう考え方です。ですから10を取ったというのと、デフォルトを使ったということでは同じようなことです。

【盛岡分科会長】 ラットの感受性で、3をあえて1とした。

【中西 PL (実施者)】 そうです。それから作業環境のほうの1は、労働安全基準で人間の個体差は1を取っているということです。ですから100の代わりに3というかたちになっていますが、一つひとつを見ていただくと、そんなに緩くなっているわけではないということは理解していただけるのではないかと思います。

【平野委員】 そのスライドに、肺胞表面積は体重に比例と仮定とあります。僕はあまりこういうものを見たことがないのですが、やるとしたら体重の3分の2乗、いわゆる基礎代謝、体表面積に比例するというので、そっちのほうが良いのではないかと思います。

肺胞表面積が人間とラットでどう違うか。それを推定するのに、体重と比例すると考えるというのはあまり見たことがない。3分の2乗というのも正しくはないのですが、いろいろデータが出ているので、詳しくはそのデータでも良いと思います。ただざっくりやるのは3分の2乗かなと思います。

【中西 PL (実施者)】 一応、EPA (米国環境保護庁) などのデータを調べまして、いま体重当たりというかたちにするほうが、やや安全側の評価なので、だいたい比例して動いていくということで、体重当たりというかたちに変えましたが、厳密にそのこのところは3分の2乗、3分の3乗、いろいろな説があるので、それはちょっと考えていません。

ラットや人間の肺の表面積に関するデータが非常に少なく、バラバラした値が沢山あるので、EPAの出している値を基準にして、一応あまり変わらないというところで使わせていただきました。

【平野委員】 パーティクルが表面に沈着すると見て、その表面に細胞がいるとして、その細胞にどれぐらいパーティクルの負荷がかかるかということを見るわけです。従って表面積として補正したほうが良いと思います。

【中西 PL (実施者)】 そのとおりですが、いろいろなデータが出てくるときに、肺胞の表面積についてのデータが出ていなくて、データベースを調べると、非常にいろいろな数値があるので、EPAのデータを調べたところ、ラットと人間との間の換算は体重にしても変わらなくて、むしろ体重にすると安全側の評価になるので、そちらを取ったということで、原理は肺胞表面積だと思います。ただ肺胞表面積をいくつにするかというところの意見がいま違っていると考えます。

【広瀬委員】 同じような意見ですが、私自身は10を分割して、キネティックスを使うということについてはすごく賛成できると考えます。保持量を見ているのはダイオキシンで見たのと同じような手法なので、そういう意味で慢性影響は保持量に依存するのかなというところが良いのではないかと思います。

す。

炎症と発がんとの関係というか、もちろん発がんの影響がないままに、炎症を仮定に置いているところから少し無理があるのかもしれませんが、炎症というと、どちらかというと蓄積量ではなくて、瞬間の濃度のほうが影響と比例しそうな感じがするのですが、この評価はたぶんもっと先の慢性まで見ているので、蓄積量でやったというような意味をもう少し強調されたほうが良い。短期の炎症しか見ていないというイメージになっているような気がします。

【中西 PL (実施者)】 いま広瀬委員が賛成ですと言ってくださったのはありがたいのですが、実は違うのです。ダイオキシンの場合は肺の保持量、体内蓄積量と比例して考えますが、この場合は体内蓄積量を取っているのではないのです。そこが非常に複雑で、私たちのリスク評価の中で一番難しかったところです。ここをどう乗り越えるのかというのが一番大変で、眠れないぐらいの感じでずっと考え続けました。

それで正直に言いますと、NIOSH は人間とラットで肺胞の保持量が同じであれば、同じ影響というのを取っています。しかしバイエル社、私ども、BASF 社はそういう考え方を取っていません。取らなかった理由は、ラット同士の中での影響の大きさというのは、肺の中の保持量で基本的に決まると考えています。それで先ほどの吸入試験と気管内投与試験を補完するということも、いつも肺内の保持量を比べながら、この数値を使って良いですねというかたちでやっているわけです。しかし人間とラットという非常に大きないろいろな違いがあるものの中で、それを使うと、いろいろな経験的な事実と合わない。例えば炭鉱労働者の場合に、ある程度の肺の保持量があっても、そんなに病気にならないとか、様々なことがあって、人間の肺のマクロファージとラットのマクロファージは活性、数、いろいろな意味で違ってくるといようなこともあって、それをいきなり取るということとはとてもできない。

そういうことで考えて、何を取るべきなのかということ、さっき平野委員が言われた肺胞表面積に対するプレッシャー圧、濃度という考え方を取ったのです。それで濃度に近い沈着速度というかたちを取っているのです。そしてそこに不確実性係数を入れているというかたちです。ですから肺の中に溜まっている量を取っているわけではない。そのところを賛成していただいたのはすごく嬉しいのですが、ちょっと違うということです。

【広瀬委員】 要するに沈着速度は炎症の強さと比例するということですね。そうするとメカニズムに戻って、炎症がなければ発がんしないという論理はもうちょっと説明しないと、これは遺伝毒性がないから、炎症がなければ発がんしないという論理が成り立ちますが、遺伝毒性があると、炎症がなくても、遺伝毒性で発がんは起きるので、用量の関係は逆転するはずですよ。

【中西 PL (実施者)】 皆さんのほうが私よりもずっとご存じだと思いますが、こういう粒子状のものが残存することによる発がん性は、ニッケルオキシドのようにケミカルなものを除いて、基本的に二酸化チタンのようなものについては、炎症が非常に高濃度の暴露で長く起きたときにがんになる。こういう考え方です。

その炎症の NOAEL と発がんの NOAEL を比べると、発がんの NOAEL のほうがずっと高い。これが従来、言われてきたことだと思います。NIOSH の報告書を見ても、ほとんどそういうふう書いてあります。

ところが二酸化チタンについては、もしかしたら納屋さん、江馬さんに説明していただいたほうが良いかもしれませんが、NIOSH は二酸化チタンの遺伝毒性試験を調べると、かなりのものは陰性であるが、陽性のももある。従って直線近似の推定をしなければいけないと言っています。

私どもは二酸化チタンで遺伝毒性の試験で陽性が出るというのはなぜかということ、いろいろ論文を調べて、基本的に遺伝毒性にも間接的な遺伝毒性と直接的な遺伝毒性がある。確実には言えない

のですが、どうも二酸化チタンの場合には間接的な遺伝毒性ではないか。それを一つの根拠にしています。

100%そうだという証拠はないのですが、そのような論文の証拠などを考えて、そちらのほうが妥当だろうと考え、あったとしても間接的な遺伝毒性である。そのようなことから、発がんについては、炎症が起きて初めて起きるがんであるという考え方を取っています。

従って炎症についての NOAEL を取れば良いとわれわれは思っているわけですが、がんの重大さを考えると、それだけで良いかどうかというのは、ちょっとよくわからないというところがあって、今回出した OEL (暴露限界値) を時限のものとして、現在、厚生労働省で 2 年間の吸入試験などをやり始めておりますので、そういう結果を見て、再度見直すということで、時限の OEL を出させていただいたということです。

【盛岡分科会長】 ありがとうございます。中西 PL の書かれた概略に、いまお話しいただいたことが書かれていまして、私も事前に勉強しなければならぬと思って、見てきました。

NIOSH の 2001 年に出た論点も踏まえた上で、なおかつ肺の炎症を欠いた状態で粒子によって誘発される遺伝子損傷を指す直接的遺伝毒性と、誘発された炎症中に産出された活性酸素種等々による酸化的な DNA 損傷を指す間接的遺伝毒性は分けて考えなければいけないとおっしゃっています。

このことに関して、先生の表現の中では明らかにされてメッセージを出しておられるのですが、今日のお二人のご発表の中にはその部分はちょっと見当たりませんでした。ですから期限を切って、10 年、15 年の議論をしていくときの、論理補強がちょっと弱かったような印象です。

【広瀬委員】 たしか酸化チタンは遺伝毒性ではない。遺伝の毒性があるものと、ないもので、もちろん直接外挿をする、しないは、現在は分けているところです。クリティカルなのはアスベストが有るか無いかだけで、アスベストでさえ、たぶんわかっていないので、その辺は別の評価を中皮腫用に加えていらっしゃるので、それで保証していると思います。

【中西 PL (実施者)】 カーボンナノチューブについて、最初に高木さんなどの論文が出たときには、どういうカーボンナノチューブだったら中皮腫を起こすかということはあまりはっきりしていなかったわけですが、さらにその後のいろいろな論文などを見て、また最近出てきた Donaldson の論文などを見ると、結局、ニードルライクの CNT が胸膜に残って、そこで中皮腫を起こす。いままでの中皮腫に関するいろいろな方の論文を見ても、中皮のあるところにカーボンナノチューブを入れると、たしかに中皮腫が相当起きるとするのは認めることだと思います。

それでは吸入試験の場合に、中皮のあるところに本当に行って、そういうものを起こすかどうかということが一番わからなかったのですが、やや仮説であります、Donaldson の論文が出てきて、それは短いものは、丸まっているようなものについては、そういう性質はないけれども、アスベストのような、真っ直ぐのニードルライクのようなものについては、そういう性質があるということが言われています。そして多くの人々がそれを信じている。

われわれはそれが正しいかどうか、なかなかわからないのですが、一応そういうものがあるということ踏まえた上で、気中の状態を調べて、そのようなものについては特別に考慮しましょう。いま単に炎症を防げれば良いということではないのではないかとということで、そういう提言をしているということになります。ですからそのところはやや不明確です。

【広瀬委員】 数字だけが先に出てしまうと、それだけが走ってしまうので、その辺の解説が必要です。もちろん聞けばわかりますが、もっとわかるようなかたちにする.....。

【中西 PL (実施者)】 もう少しそこをきちんと説明しなければいけない。

【広瀬委員】 それだけです。

【名古屋分科会長代理】 これは作業環境管理をするという立場でちょっとお聞きしたいのですが、フレー

レンのところ、製造工場の最高濃度が 6×10^3 と出ています。これはたぶん本を読むと、どのぐらいの工場数がある、どのぐらいのところのものを測って、何人の作業員でやったということはちゃんと書かれているのですか。

この数値が出てくると、たぶん一人歩きすると思うのです。この数値が最高だとしたときに管理限界は0.39、要するに管理しなくても良いよという結論がこれで出てしまっていることになる。有害性のガイドラインがあって、それは扱っている事業所がいくつあって、その中で統計的に処理をして何工場がやりなさい。その中の共通性のある工程はいくつあるかというOECDのガイドラインができていて、それに従ってやっているときに、このデータが出てしまうわけです。われわれが行政とやっているときに、一次評価値をつくっても、これが最高値だとしたら、やらなくて良いねという話になってしまうので、この辺の数値の扱いはどうなのですかということが聞きたかったのです。

【中西 PL (実施者)】 フラーレンというのは、実際にはつくっているところがすごく少なくて、篠原さん、どうですか。

【篠原 (実施者)】 現在、フルーレンが大規模に製造されている工場は基本的に九州にある1カ所のみです。今回、想定したフルーレンの製造量は、現在の製造量に比べて、1桁以上多い数字で計算をしています。そういった観点からすると、現状もしくは今後5年、10年といったところで、全国で飛躍的にフルーレンの使用量が増え、工場・作業現場が増えるということがない限りは、今回の評価ではある程度過大な見積もりをしていると考えています。

【名古屋分科会長代理】 工場で何人やるかということも全部わかっているのですよね。そこに行って測定したとき、暴露濃度はいつも違うはずですよ。そうすると例えば何日間の標準偏差で見たときにどうなのか、あるいはそんなことは関係なく1桁上だよというかたちになっているのかということが、ちょっとわからなかったのです。

【中西 PL (実施者)】 このデータそのものは、国環研のデータです。計測は非常にきちんとやられていると思いますが、1回だけの計測です。私たちの暴露のデータは、二酸化チタンもCNTも含めて、そのような統計的なデータになっていない。たまたま測ることができたところのデータを測っている。あるいは反応器を切って、出させて、そこで測っている。ですからこれが現実だということではないと申し上げたほうが良い。要するにこういう例がある。そういうものだとして理解していただければと思います。

【名古屋分科会長代理】 それはどこかに書いてあるのですか。

【篠原 (実施者)】 書いております。それが非常に大きな課題になっているところも書いておまして、実際の国環研の調査では、フルーレン濃度ではなく粒子濃度を経時的に測っているのですが、それが袋詰めをする瞬間だけ非常に高くなっています。その瞬間の高い濃度が長い間続いた場合という仮定を置いて計算を行っております。また実際の排気、空調施設をつけないような、室内が高くなるような条件でやられた数字を使っている、いくつかの条件において過大になっているので、少なくとも今後フルーレンがつくられたり、使われたりしていく中では、安全側の見積もりになっているのではないかと考えている。そのあたりについては、評価書に説明を書いております。

【名古屋分科会長代理】 フルーレンはたしかに事業量が少ないのはわかりますが、酸化チタンはもっと多いですよ。そこで1mgというのはとてつもなく少ない。もっと多いところはいくらでもあるのに、ナノのプロジェクトでこれが出てくるといことは、ものすごく影響力が強いので、きちんと書いてもらっておかないと、酸化チタンで吸入性暴露を測ったら、これだけですよということになってしまうと、現場を担当する者としてはまずいかなと思います。見ていないのは申し訳ないですが、そこは何人で、実際にやられたところはどのぐらいなのかということを書いておいていただけるとありがたいかなという気がします。

【中西 PL (実施者)】 その点は確かに足りなくて、本来もう少し現場のことをきちんとやろうと思えば、まさに推定をしなければいけないのです。このぐらいの工場の規模で、こういうことをやっているところだとすれば、だいたいこのぐらい出そう。それで管理が非常に悪いとその100倍であり、管理が非常に良ければ100分の1であるというぐらいのところまで本当は行けばよかったです、今回そこまでは行くことができなかったということです。

【名古屋分科会長代理】 いまガイドラインを見ると、例えば事業者が何人測ったときに、統計的に処理をすると、実際の暴露よりも高く出るような統計処理の仕方もあるので、そういうのがあると良かったかなと思いました。もう一つは管理の中で、ここはなかなか賛成できるのですが、管理の仕方とところで、CNTの作業環境の提言はよくわかります。このときに管理の仕方を作業管理にするのか、作業環境管理にするのかということが明示されていません。これはどちらを想定して提言されているのか、教えてください。

【中西 PL (実施者)】 基本的には私自身は作業管理であり、そのもっと前に商品管理だと思っています。例えば袋詰めや詰め替えは、やはり作業そのものを変えてほしいと思っているわけです。そここの急のフィルタを付けたり、何かをするのではなくて、その工程自体をなくすというか、完全に機械化するというでなければいけない。その前にもう一つは商品管理があって、カーボンナノチューブなどはフラフラ外に出るようなかたちで商品を製造しないでほしい。少なくとも丸まって、球になって出てくるとか、そのものは崩さないで、レンガみたいになって出てくる。そういうことをすると、表面のカーボンナノチューブの質がちょっと悪くなるという報告があります。でもそのぐらいのことは犠牲にしても、安全のために暴露を少なくするような商品にすべきだという考えを持っています。ただ完全に今回の評価書の中ではそこまでは行っていない。いろいろな意味での時間が足りなかったりして、まだそこまでは行っていないということです。

【盛岡分科会長】 今日書いておられる作業環境管理に対する提言の部分は、いま中西 PLがおっしゃったこととは少しベクトルが違う部分を含んでいますね。ありがとうございます。

【中西 PL (実施者)】 広瀬委員と平野委員が言われたことについて、私たちが不確実性係数3を取っているということについてですが、バイエル社は2ぐらいの数値を取っていて、BASF社は20という数値を取っています。ラットから人間に換算するとき、不確実性係数に近いものとして、そういう数字を取っています。バイエル社のほうの2というのは、単に不確実性係数を入れたということではなくて、人間の肺のマクロファージとラットのマクロファージの数の違いや活性の違いを入れて、その数字が出てきているというものです。それでBASF社のほうの20というのは、感受性の2、キネティックスの2、5は安全のためにさらに入れたと言っておりまして、言ってみれば最初のところは4です。NOAELの値がわりあい近いだけではなくて、OELにするところの考え方もわりあい近い。BASF社が20ということで、さらに5付けていますが、そういうところがある。BASF社が5を付けている理由は、彼らとしてはそれが付けられるということですが、基本的にカーボンナノチューブを製造しているところではなくて、プラスチックに練り込むという作業のところであるということで、たぶんそれは十分守れるのだらうと思いますが、そのような同等さと違いがあるということです。

【盛岡分科会長】 ありがとうございます。いまのお話は、ご説明からすれば、岸本さんのお話の中の、パワーポイントの後ろから3枚目の部分に関する詳細のご説明ということになりますね。

【中西 PL (実施者)】 そうです。

【名古屋分科会長代理】 1点だけ、お聞きします。実際にいま原材料のナノカーボンをつくっているところは大きなメーカーで、ほとんど管理されているところが多いと思います。でも本来的にはそれを製品に練り込まれたところで粉碎したり、糸にしたり、要するに川下側のところでの健康管理、作業者の暴露といった影響がすごく大きいと思います。そのときにこの指標が出ているおかげで管理はでき

と思いますが、今回はその辺のところも少し入れられるのか。あるいは元々がちゃんとわかっている、濃度が出ていれば管理できるから良いというかたちで、川下までは当たらなかったのでしょうか。

【中西 PL (実施者)】 今回は、川下のほうには行っていません。ただ問題提起としては、プラスチックに練り込んだりしたものが廃棄物となって、廃棄物処分場で何かするときにとどれぐらいの量が出るかということ、一応計算しました。ただ計算になっていないと言えば、計算になっていないので、今後はそういう問題があります。BASF 社はいまそこを出してきています。

【名古屋分科会長代理】 われわれがやってみると、ナノの細かい粒子は柔らかいから、裁断しても出てこないのですが、硬い粒子は折れてくるので、やはりそういうところから出てくる可能性があります。そんなところがあれば、ちょっとお聞きしたいと思います。

【中西 PL (実施者)】 それは今回全く手が着いていません。

6. 全体を通しての質疑

【平野委員】 今回はカーボンナノチューブに特に重点を置かれたというのは、その通りかと思います。その中で極めて重要な点はやはりディスペースのところを非常に詳しく研究されて、非常に良い分散状態をもって実験することができたということは非常に大きな成果だと思います。

それそのものは良いのですが、結果としては $10\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 以下という非常に短いところで揃ったのかなと思います。森本先生の実験も、非常に炎症性が少ないし、長期の実験でも肉芽腫様の変化は見られていないということで、安全であるという結論になるかと思います。ただこの $5\mu\text{m}$ という数字は、アスベストの定義でいくと $5\mu\text{m}$ 以下はアスベストとしてカウントしていません。Stanton の法則では、 $8\mu\text{m}$ より小さいファイバーはフラグメントであって、ファイバーではないので、生体への毒性は少ないとしています。それははっきりしてしまっていて、細胞の大きさが $10\sim 20\mu\text{m}$ と考えると、 $5\mu\text{m}$ は細胞がアコモデートできる長さとしてリーズナブルだと思います。

今回この結果は、カーボンナノチューブはあまり毒性がない。酸化ニッケルに比べると毒性が少ないという結論になるとと思いますが、世の中で問題にしているのは実は $5\mu\text{m}$ 以上、これはアスベストの時代からそうなので、そこをどう考えるかということです。たしかに分散はできたのですが、これでカーボンナノチューブは安全であると言って良いのかどうかというのは非常に微妙だと思います。アスベストの場合は、大気中に実際にそういうものが出てきていたわけですから。従って $5\mu\text{m}$ 以上のカーボンナノチューブが出てくるという状況が将来あるのかどうかというのはわかりませんが、そのところが若干気になった点です。アスベストの場合は、逆に $100\mu\text{m}$ 以上は考える必要はない。それは呼吸器、肺胞に入ることはないからで、従って $5\sim 100\mu\text{m}$ のあたりをどう考えていくかというのは、これは終わってしまったと思いますが、課題かなと感じました。

【中西 PL (実施者)】 ありがとうございます。もちろん私ももう少し長くて分散したものをつくりたいということで、相当努力してはいますが、いまでもまだ分散剤をいろいろ工夫して、長いものをつくらうと努力しています。ただなかなかつかれない。

それはそもそも長いものはぐるぐるっと凝集してしまうというナノの性質によって、逆に言うときけないのではないかと。結局、大きなもの、長いものという、凝集した塊で入れるということで、塊で入れましょうという欧州流の考え方になってしまいます。それでみんなが納得するかということですが。みんなが納得するのは、真っ直ぐで $20\sim 30\mu\text{m}$ です。 $20\mu\text{m}$ ぐらいまでなら何とかつくれますが、それも一部が $20\mu\text{m}$ 、だいたい $5\sim 10\mu\text{m}$ です。平野委員はどうしたら良いとお考えですか。

【平野委員】 出てこなければ良いと思うのです。確かにアスベストも、いわゆる白石綿 (クリソタイル)

はタングルした状態ですが、青石綿とアモサイトは真っ直ぐ出てきます。従って青石綿、アモサイトのほうが悪いという結論になったと思います。

例えば5 μ m以上で直線性が高くて、アスペクト比も高い。そういうものが本当に出てこないのであれば、あまり気にする必要はないかなと思います。

【中西 PL (実施者)】 それはいま小倉が1000本調べていますが、もっと統計的にきっちり調べる必要があるかなと思っています。いままでの経験ですと、あまり外にこのことが出てしまうと、いい加減なことが出てしまうと迷惑かなと思いますが、カーボンナノファイバーで、わりあいまずいで、けっこう長くて、硬いというものはたしかにあるので、その辺をきちんと差別化していくということがもう一つの方法かなとも思います。

【広瀬委員】 たしかにナノが安全かどうかを説明するためには、分散して取る。一方で実際のものというのは球になっていたりする。分散できないということは、実際の暴露も分散していないのだろうということになると、一方でそれで見えた安全性もやらないといけないのかなと思います。

【中西 PL (実施者)】 それは私がやらなくても、ほかがやっていますから。

【広瀬委員】 気になったのは、二次粒径が変わっても、変わらなくても同じだということで、生体の中に入って分散している可能性があるということですか。

【中西 PL (実施者)】 非常に長い時間をかけるとどうかというのはわからないのですが、最初の私の作業仮説は、生体の中に入れば、生体の中にはDNAもあれば、様々なバイオサーファクタントもあるので、必ず分散するに違いない。従って分散状態で調べなければいけないということが研究目的に書いてあります。ただ現実にはそうではなかったのです。いろいろなものを見ましたが、現実にはそんなに簡単に生体の中で壊れていないのです。むしろさつき山本が言ったように、どちらかというマクロファージによってやや凝集するというか、そんな感じがあるぐらいです。

【広瀬委員】 でもそれは細胞の中ではちょっと違いますよね。細胞の外でほぐれて、中で凝集するのではないのでしょうか。

【中西 PL (実施者)】 それはもう一回調べてみます。

【納屋 (実施者)】 毒性試験を一緒にやらせていただきました産総研の納屋です。ちょっと補足させていただきます。

われわれは二酸化チタンとカーボンナノチューブで肺のマクロファージの取り込みを見ております。そうすると一つひとつ単離したような分散状態の良いような粒子がマクロファージに貪食されて、マクロファージの細胞質の中に集まっていくという様子は確認できております。それがそのうちリンパ装置のほうに移動して行って、処理されていく。そこまでは追いかけております。ここから何が言えるかという、凝集したナノ材料を無理やりラットに投与したときに、ラットの細胞外でまた分離するのではないかという仮説に関しては、証拠がなくて、むしろマクロファージがそれぞれ単離したものを貪食することによって、マクロファージの中で凝集することはあり得る。それ以上のことはないのではないかと、いままでのこのプロジェクトの中では観察しております。

【名古屋分科会長代理】 この中で先生方が努力されて、ナノに対して暴露限界値を出してくれたのはものすごくありがたくて、これから作業環境管理をする中で、ものすごく役立つ指標だと思って感謝しています。たぶんこれは暴露実験でこれを出すことが大きな目的だったと思いますが、事業所はものすごくあるわけです。ですからこれを使って作業環境管理をするというときに、もう少し具体的な提言が欲しかった。現状あるものをどういうふうに使って評価するのかということと、それから何をどうしたらいいかという具体的な提案があったら、もう少しありがたい。われわれも含めて、事業所でやる人たちに大いに役立って、それを参考にしながら環境管理ができるかなと思いました。感想です。どうもありがとうございました。

7. まとめ (講評)

【盛岡分科会長】 ありがとうございます。最後の全体としての質疑という時間の中で、すでにご意見も講評もお話しいただいている面がありますので、ここでもう一度、先生方に義務として講評ということば申し上げませんが、もしまとめるにさらにご発言いただけるようであれば、お時間を取りたいと思います。森委員から順番に、一言、二言、ご発言をいただけますでしょうか。

【森委員】 ナノ粒子のリスクを明らかにするというので、非常に興味を持って、このプロジェクトを見守ってきた1人です。今回の報告をお聞きして、カーボンナノチューブのような針状粒子と、いわゆる球状のナノ粒子を分けて議論をする必要があるとの感想を持ちました。中西PLが何度かおっしゃったように、一次粒子が凝集して二次粒子になったときの大きさを問題にするだけではなく、比表面積としての評価、つまり一次粒子の大きさも問題にする必要があるという話と、それから針状で長ければ有害性が高いという話とは、やはりちょっと違うと思います。その部分が少し混同されているとの印象を持ちました。

次に、リスク評価や有害性評価をすべき現場に近づくほど、重さで評価し、ナノ粒子の大きさという特性が評価されにくくなっていると思います。困難であることは承知していますが、ナノ粒子であれば、やはり個数基準で評価すべきであるし、凝集体の大きさも評価の対象として考える必要があると思います。最後の環境評価では、重量濃度で示されているあたりは、これで良いのかなという気がしました。

【中西 PL (実施者)】 重さで最終的に表現はしていますが、比表面積を測ってもらえば、その粒子がどのぐらいのナノ特性を持っているかということばわかる。それは是非やってほしいと思っています。

【森委員】 今中西 PL の結論が最後の環境基準に示されることを希望します。以上です。

【広瀬委員】 5~6年前に、こういうことをやるという話を聞いて、これはすごく大変なことをよくやられるなどと思って、私もやっていますが、とてもこんなリソースをかけてやるのは大変でできません。かなりすごいなという感じです。

ただ物質のリスク評価をするというのはすごく難しく、何らかのリスクなりシナリオをある程度想定しないと、リスク評価は難しいので、あっちもこっちもというリスク評価書になると、どこに焦点があるのかということばはたぶん難しい。それでもこれだけ包括的にやられているので、物質も特定されているかもしれませんし、素晴らしいという感じを持っています。

あと一つは、特にこのプロジェクトということではなくて、個人的な関心も入っているのですが、国際貢献の中で、ISOで沢山の文書をつくっていらっしゃいます。安全性のほうで取り入れてもらえるかという話がありましたが、国際の舞台というのは、つくって持っていけないといけません。いつか取り上げてもらえるのを待つのではなくて、私も別の化学物質をやっていますが、やはり文書をつくって持っていけないといけないということで、その辺のところについても、是非、リソースなり予算をつけてフォローしていただけるとありがたいと思います。

【中西 PL (実施者)】 安全性の問題について、ISOは相当荷が重い感じがします。OECDのほうがまだ何となく取りつきやすいのですが、ISOはやはり相当、人的な資源がないとできないかなという感じです。皆さん、少しずつやっているのですが、お話は伺っておきます。

【平野委員】 ナノマテリアルという魑魅魍魎たる物質の評価ということで、本当にご苦労されたことだと思えます。ナノマテリアル、ナノパーティクルはある意味ではふざけた話でして、1~100nmの小さい粒子はどうなのかと言っておきながら、カーボンナノチューブに至っては5μm以上、ミクロン単位以上の大きいものはどうなのかという話を一緒にしているわけです。

本当は、これはサブカテゴリーに分けて議論しなければいけなかった問題なのだろうと思います。それが、それよりも増して、世の中のほうの関心が高まってきて、バタバタと取り組んだというのが実際

のところだと思います。

先ほどのカーボンナノチューブにしても、一般の人たちは毒か、毒ではないのかという観点で見る。つまり長さとか、そんなことは気にせずにいると思うので、この発表のときに暴露条件、どういうものを評価したのか、どういうもので評価したのかということをはっきり書かないと、将来的に誤解を招いていくのかなと思いながら聞いていました。これはよく言われることだと思いますが、30年ぐらい前に日本はハイテクで、ガリウムヒ素とか、非常に新しいケミカルズが出てきて、その毒性は私たちもちょっとやりました。その時代が終わって、今度はナノテクということになったときに、カーボンや酸化チタン、あるいはほかの金属元素についても、カドミウムなどの毒性の強いものではなくて、本当に無毒だと思っていた元素でも、形状や粒径によって、毒性が大きく違うと言われて、今日があると思います。大きく見るとやはりバイオパーシスタント、溶けないものの毒性ということで、ナノというよりも粒子状物質とわれわれ生体はどのような関わりがあるのだろうか。タンパクにしても、細胞にしても、カドミウムやダイオキシソと違って、ヘテロ界面での反応が起こっているわけです。

そのあたりのところに注目して研究していけば、もっと面白いことが出てきて、最終的にはナノパーティクルをどう考えるのかということも自ずと明らかになってくるのかなと思いながら、自分も研究をしようと思いながら聞いていました。どうもありがとうございました。

【名古屋分科会長代理】 先ほどお話したことと全く同じです。やはり有害性評価の中で暴露限界値を出していただいたおかげで、これから暴露評価のところではそれを使って進んでいくと思います。

もう一つは、いままでは普通の計測だけだったのですが、やはりその中で比表面積を測れという大切な知見を貰いましたので、そういうかたちのものも、今後評価していくときに役立てていくということで、いろいろなことを教わりました。本当にありがとうございました。ご苦労様でした。

【盛岡分科会長】 私自身は中間評価及びプロジェクトの立ち上げのときに少しお手伝いをさせていただいたということがありまして、たぶん一番年長だから、分科会長をやるようにというご指名があったと思います。それでリスク学の研究を少しやってきた立場から言いますと、中西 PL が最初に仮説を立てられた道筋は、日本のこの種の化学物質のリスク管理においては極めてイノベティブ、新しい地平を切り開かれたということに対して、プロジェクト全体に高い評価を差上げたいと思っています。

このプロジェクト自体の評価というのは、当然ながら評価書を見て判断される部分もありますし、総括的な公表された報告書を見て、評価される場合もありますが、一方でこれから学会及び社会に対する積極的なコミュニケーション戦略によって、ずいぶん変わってくるのではないかと考えております。その面で、中西 PL が最後にまとめられております概要は、非常にわかりやすい言葉で、もちろん一つひとつの内容は極めて先進の部分であり、先生のお立場から解釈・咀嚼した上で、ストーリーをつけておられると思います。

このストーリーで得られた結論は、一言で言えば、作業環境の10年ないし15年という期間を設定した上での暫定的ではあるが、世界に発信できるエビデンス付きの報告であるというのが一番大きな成果だろうと思います。この要約に書かれた内容について、いまはやや話し言葉になっているところがありまして、私たちには非常にわかりやすいのですが、ぜひ本格的な図書として、従前のフラーレンやカーボンナノチューブといった物質別の評価書とは別におまとめいただくことを切に願っております。もちろん先生は PL ですし、産総研ということで、そのお立場ではないのかもしれませんが、これをおまとめになられることが、しかも英語でまとめられることが極めて大きなインパクトを与えていると思いますので、ぜひお進めいただきたいということを申し上げて、分科会長としての責任を果たしたいと思っています。本当にありがとうございました。ご苦労様でした。

【盛岡分科会長】 それでは最後になりますが、当プロジェクトの推進に当たった中西 PL と、この事業のリーディングの推進部を代表して、相楽部長からご挨拶をいただけますでしょうか。

【中西 PL (実施者)】 ナノの仕事を 7 年ぐらい精いっぱいやってきたということで、NEDO にこういう機会をいただき、なおかつ今日も、それからこれまでも多くの専門家の方から、ご批判をいただいて、そのことがすごく勉強になりました。自分としては定年退職するかと思うぐらいのときに転がり込んだ仕事で、5 年間全部やるとは最初は思っておりませんでした、5 年間やらせていただきました。そういう意味では皆さんのおかげで、現役最後にすごく大きな仕事をさせていただいたと思っております。この結果を、盛岡分科会長からも言われておりますように、きちんとしたかたちで、できるだけ広く世界に発信していきたいと思えます。皆さん、どうもありがとうございました。研究員の皆さんもありがとうございました。

【相楽 (推進者)】 どうもありがとうございます。私はいま NEDO の立場ですが、10 年ほど前に産総研の仕事をしていたこともありまして、そのときに中西 PL に横浜国大から産総研にお越しいただいたということがありました。中西 PL には、ナノパーティクルの NEDO プロジェクトに大変精力を傾けていただいて、ここまでおまとめいただいたことに感謝しますとともに、本日の評価委員会で、われわれ実施者が頑張ってきた内容について、評価委員に非常に質の高い、深い討議をしていただきました。今日 1 日、長い時間お付き合いいただいたことに心より感謝しております。実施者の皆様方もありがとうございました。それから評価委員会の委員の方もどうもありがとうございました。

8. 今後の予定

9. 閉会

配付資料

- 資料 1-1 研究評価委員会分科会の設置について
- 資料 1-2 NEDO技術委員・技術委員会等規程
- 資料 2-1 研究評価委員会分科会の公開について（案）
- 資料 2-2 研究評価委員会関係の公開について
- 資料 2-3 研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について
- 資料 2-4 研究評価委員会分科会における非公開資料の取扱いについて
- 資料 3-1 NEDO における研究評価について
- 資料 3-2 技術評価実施規程
- 資料 3-3 評価項目・評価基準
- 資料 3-4 評点法の実施について（案）
- 資料 3-5 評価コメント及び評点票（案）
- 資料 4 評価報告書の構成について（案）
- 資料 5 事業原簿
- 資料 6-1 プロジェクトの概要説明資料（公開）
 - I. 事業の位置付け・必要性
 - II. 研究開発マネジメント
- 資料 6-2 プロジェクトの概要説明資料（公開）
 - III. 研究開発成果について
 - IV. 実用化・事業化の見通しについて
- 資料 7-1 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 5-1 「工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発」
 - ・液中ナノ粒子の分散調製とキャラクタリゼーション
- 資料 7-2 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 5-1 「工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発」
 - ・気中ナノ粒子の分散調製とキャラクタリゼーション
- 資料 7-3 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 5-1 「工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法の開発」
 - ・生体中ナノ粒子のキャラクタリゼーション
- 資料 7-4 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 5-2 「工業ナノ粒子の暴露評価手法の開発」
- 資料 7-5 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 5-3 「工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発」
 - ・吸入暴露試験を中心とするインビボ有害性試験法の開発・実施
- 資料 7-6 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 5-3 「工業ナノ粒子の有害性評価手法の開発」
 - ・生体影響プロファイルの作成・評価手法の開発（in vitro 試験・OMICS 解析）
- 資料 7-7 プロジェクトの詳細説明資料（公開）
 - 5-4 「工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築」
 - ・リスク評価書 TiO₂ と C₆₀

資料 7-8 プロジェクトの詳細説明資料（公開）

5-4 「工業ナノ粒子のリスク評価及び適正管理の考え方の構築」

・リスク評価書 CNT と国際状況／社会受容性

資料 8 今後の予定

以上