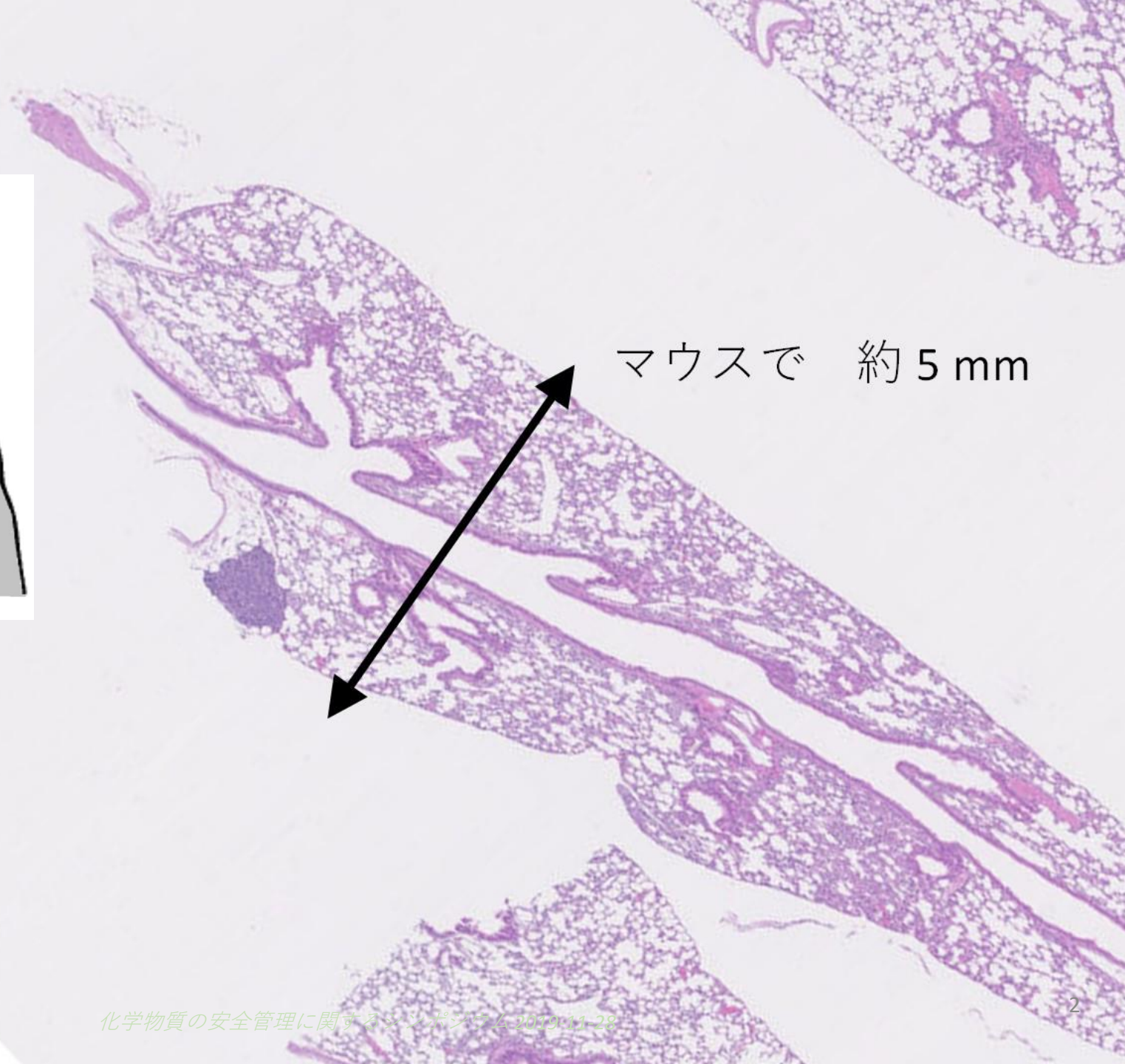
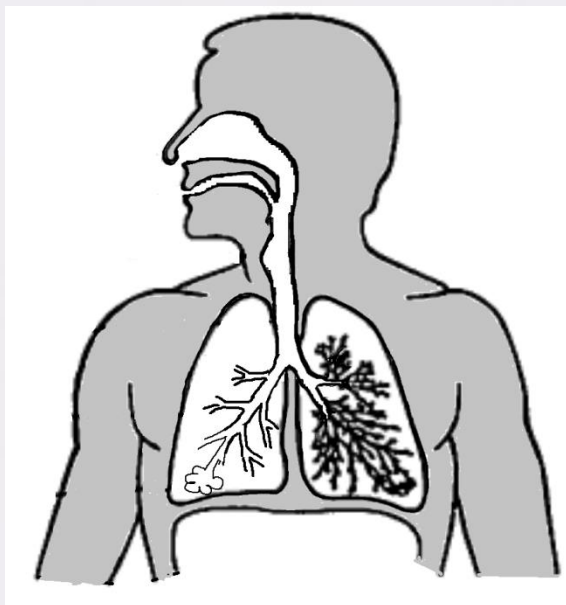


吸入による肺毒性の評価手法とツールについて

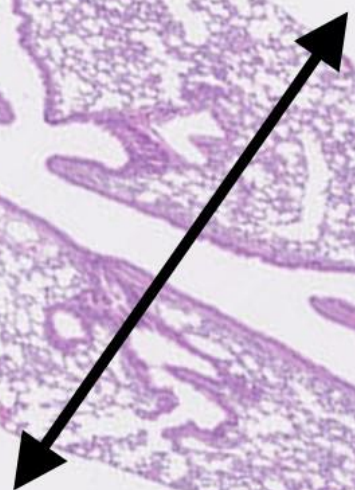
菅野 純

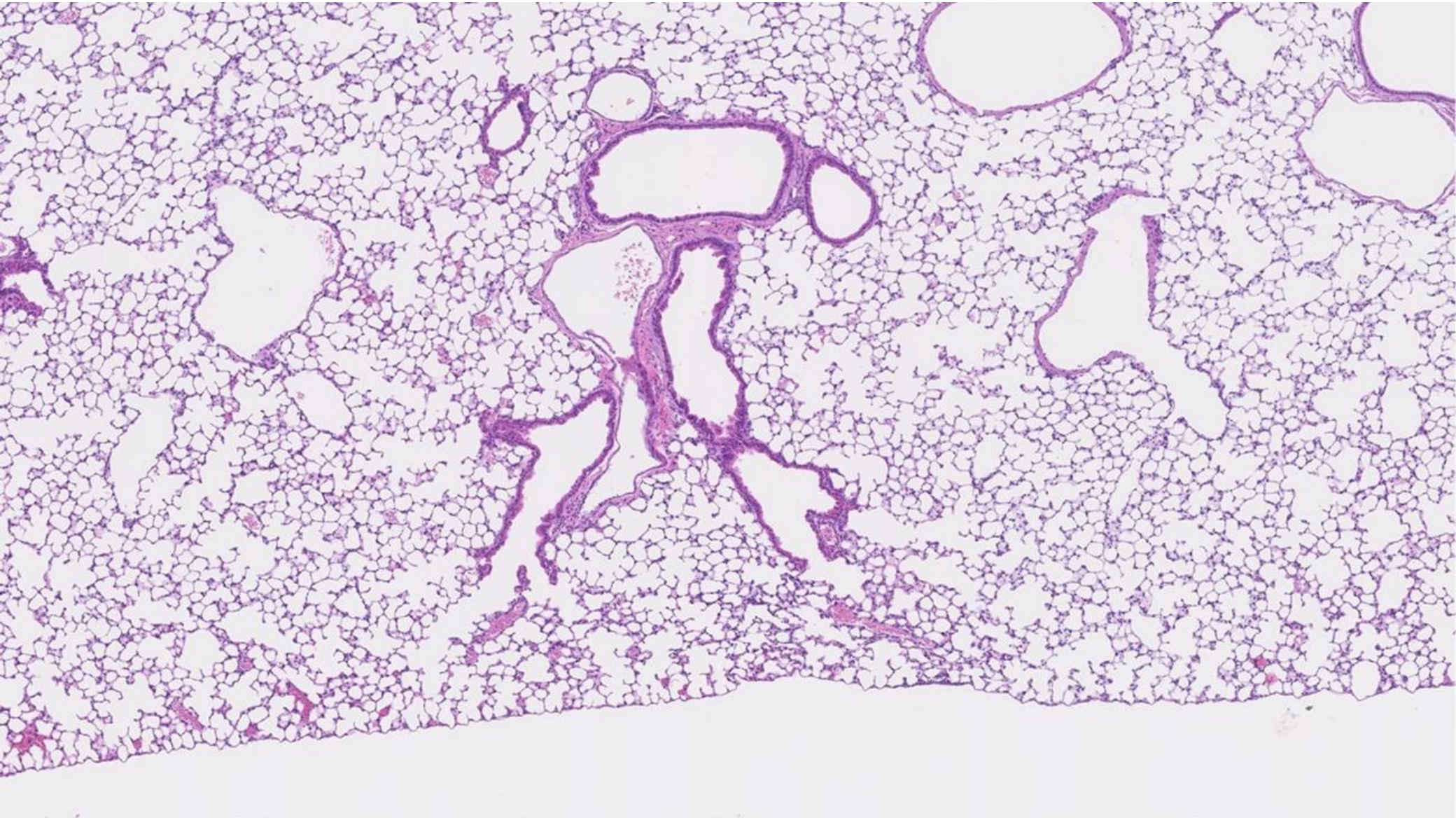
独立行政法人 労働者健康安全機構
日本バイオアッセイ研究センター

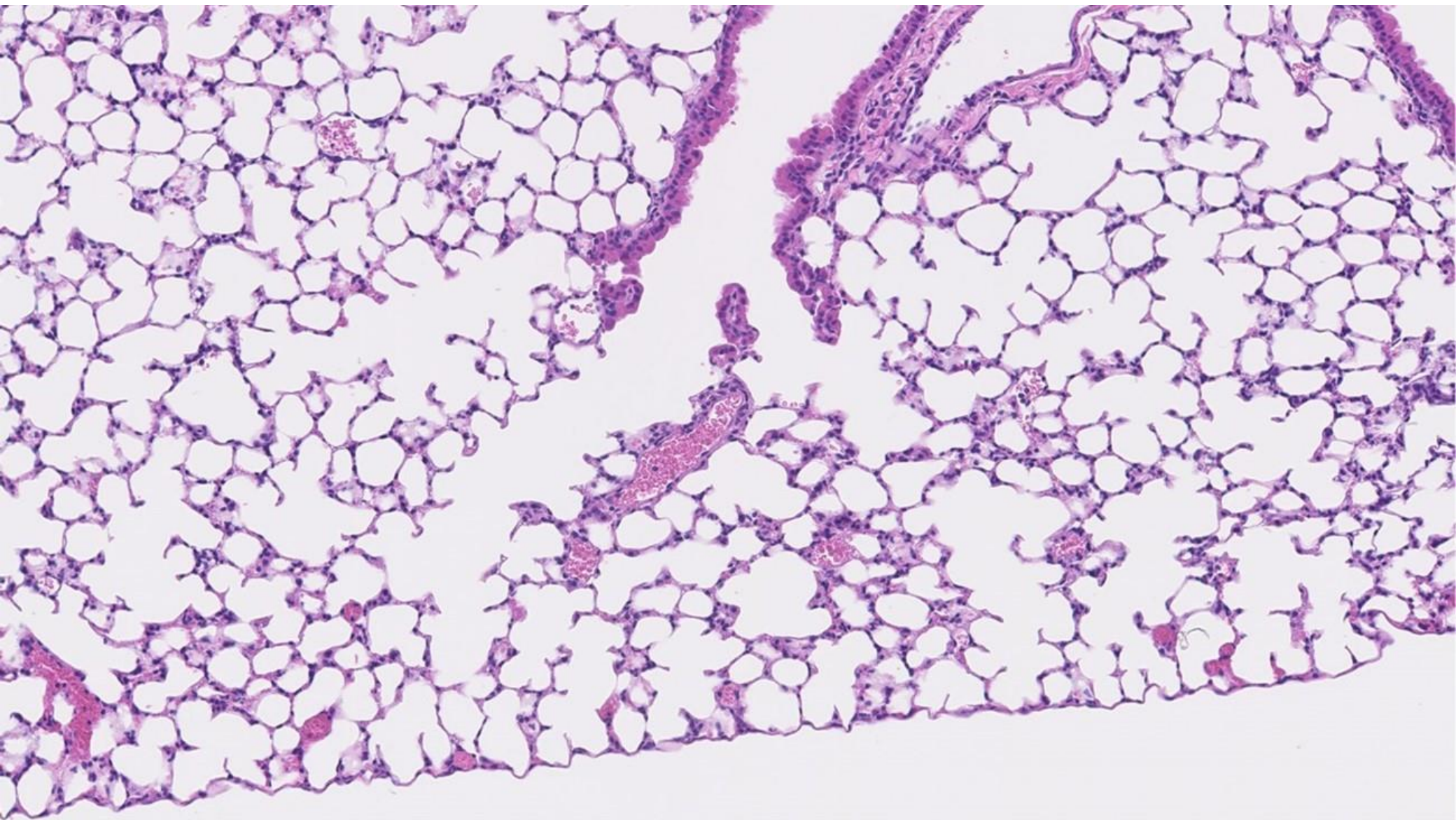
〒257-0015 神奈川県秦野市平沢2445番地
TEL. 0463-82-3911 FAX. 0463-82-3860
e-mail: jkanno@hh.ij4u.or.jp
(CC: jun-kanno@jbrc.johas.go.jp)

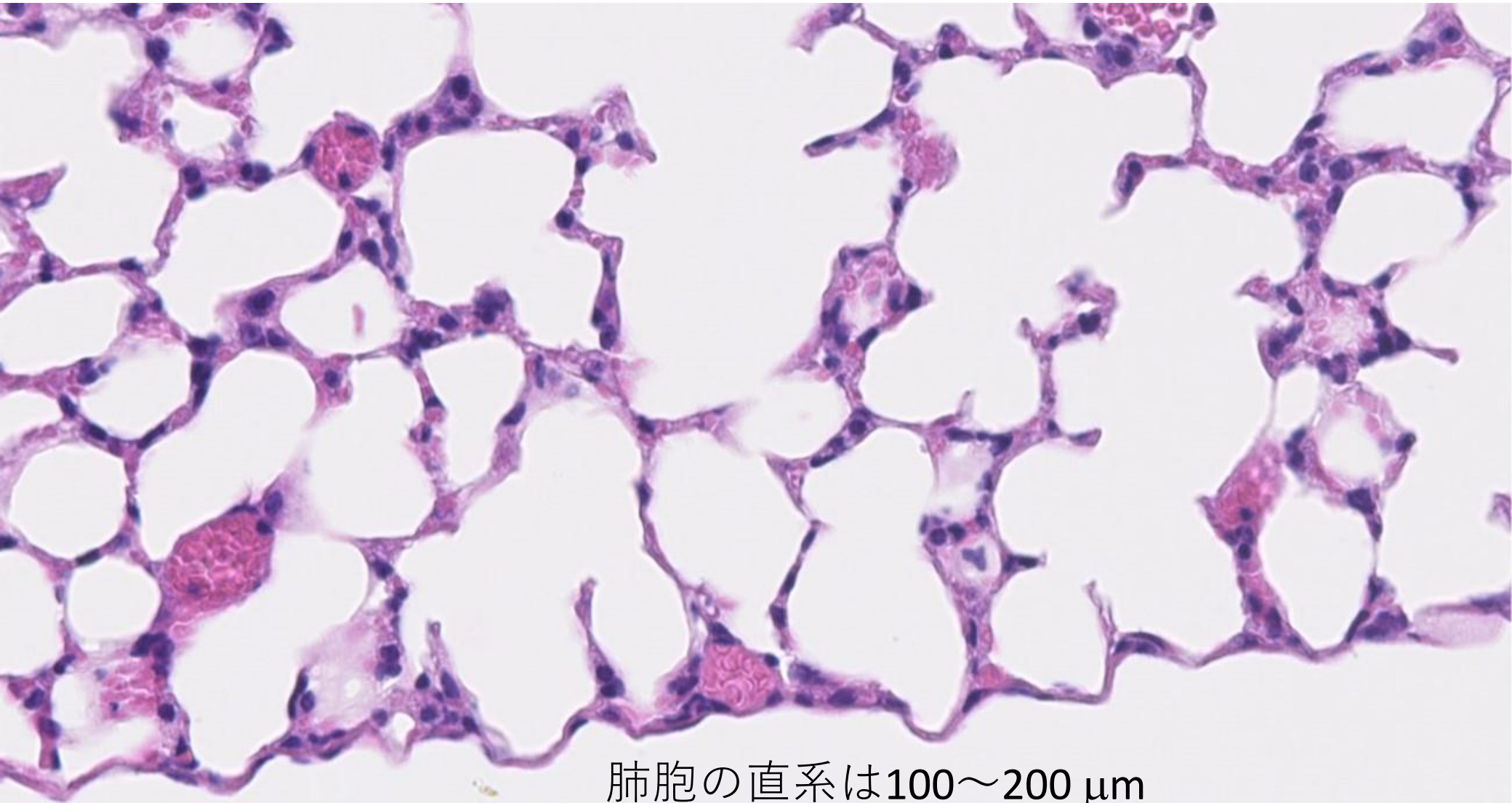


マウスで 約 5 mm





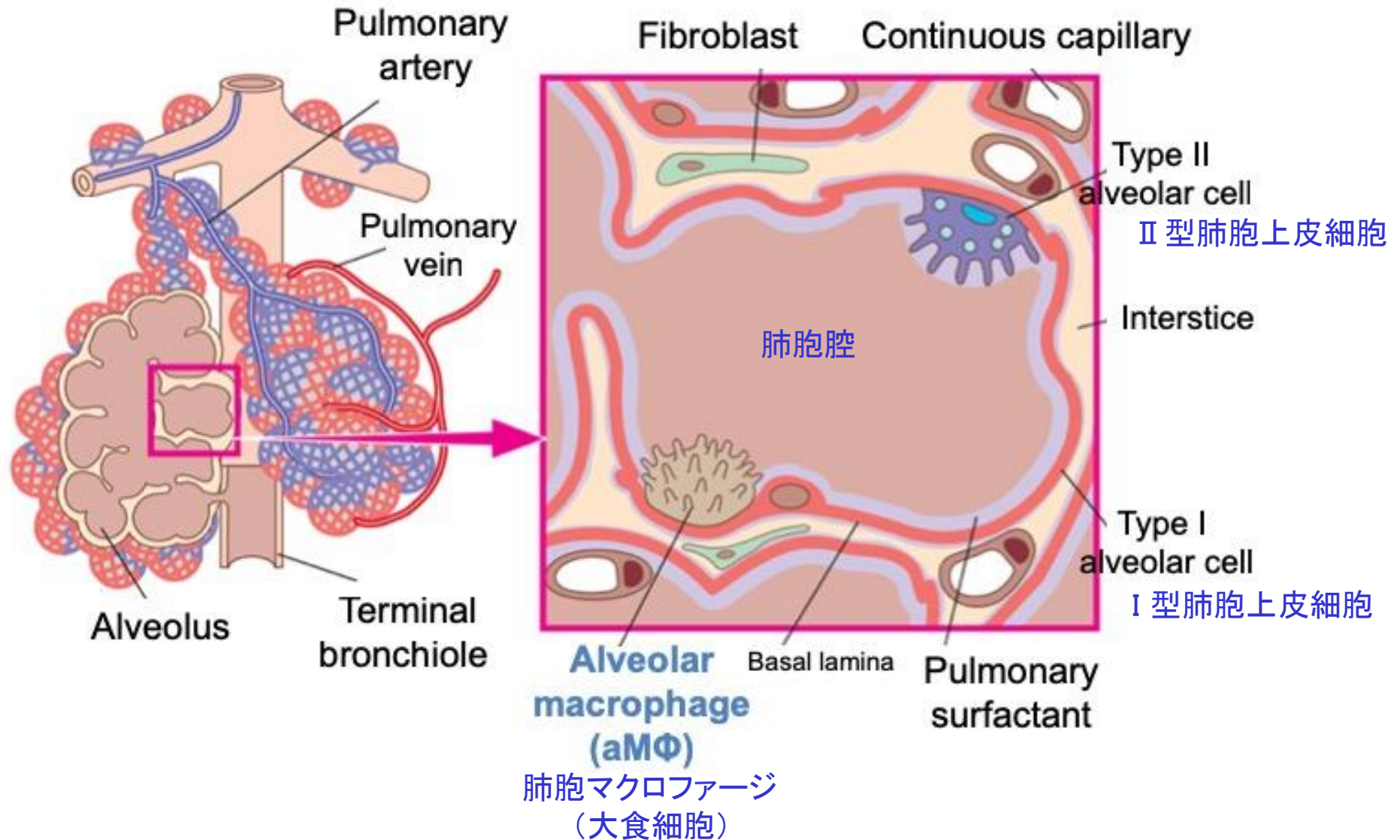


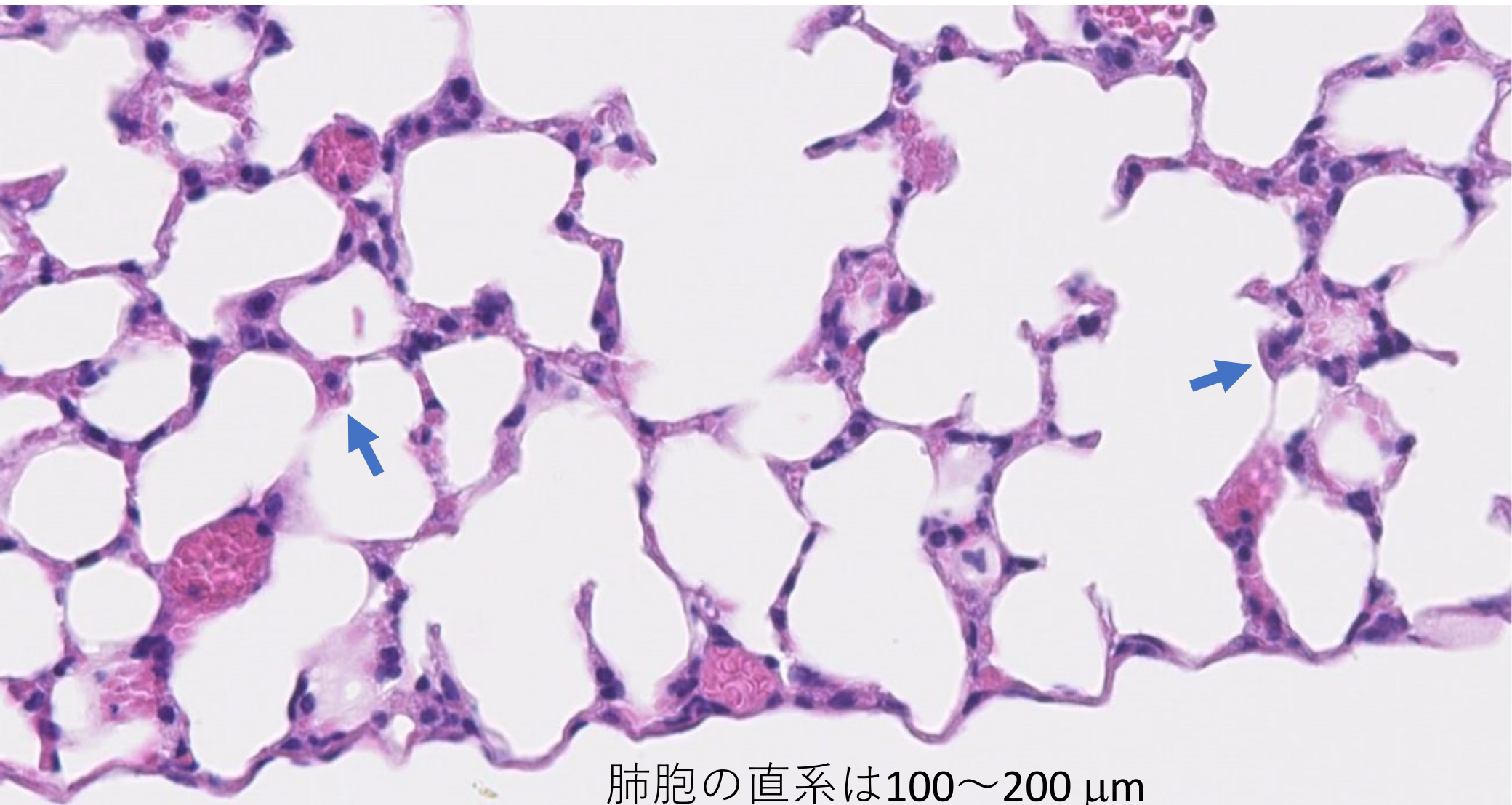


肺胞の直系は100~200 μm

Alveolar macrophage (aMΦ)

【徳島大学 石丸真澄教授 発表資料より借用】





肺胞の直系は100~200 μm

肺毒性の試験法(1)

- 気管内投与 = 誤嚥性肺炎モデル
 - Respirable (肺胞到達可能)な大きさを超えた粒子を強制的に注入
 - 高濃度
 - 肺内の粒子の大きさとその局在が人工的
 - 人工的な(質的にも量的にも)炎症などの毒性所見

論議:

- 粒子状物質の吸入による慢性肺疾患の解析には不適
- 発癌性同定には使えるのではないか？

↑

吸入と同様の変化に落ち着くのに6カ月以上かかるというデータあり

肺毒性の試験法(2)

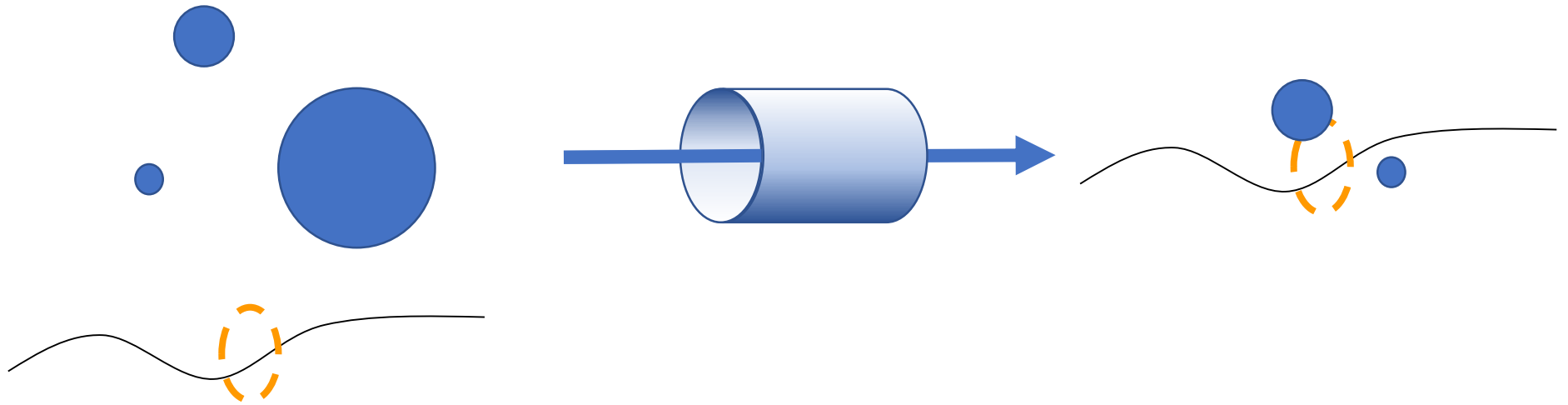
- 全身曝露吸入

- Respirable (肺胞到達可能)な大きさの粒子のみが肺に到達
- 低濃度～高濃度
- 自然な肺内局在
- 自然な炎症(質的にも量的にも)とそれによる毒性所見

論議:

- 粒子状物質の吸入による急性・慢性肺疾患の解析に適合
- 発癌性同定に適合
- ヒトへの外挿に適する

狭い管を通る際の空力学的直径 ()



(独)労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター

Japan Bioassay Research Center (JBRC)

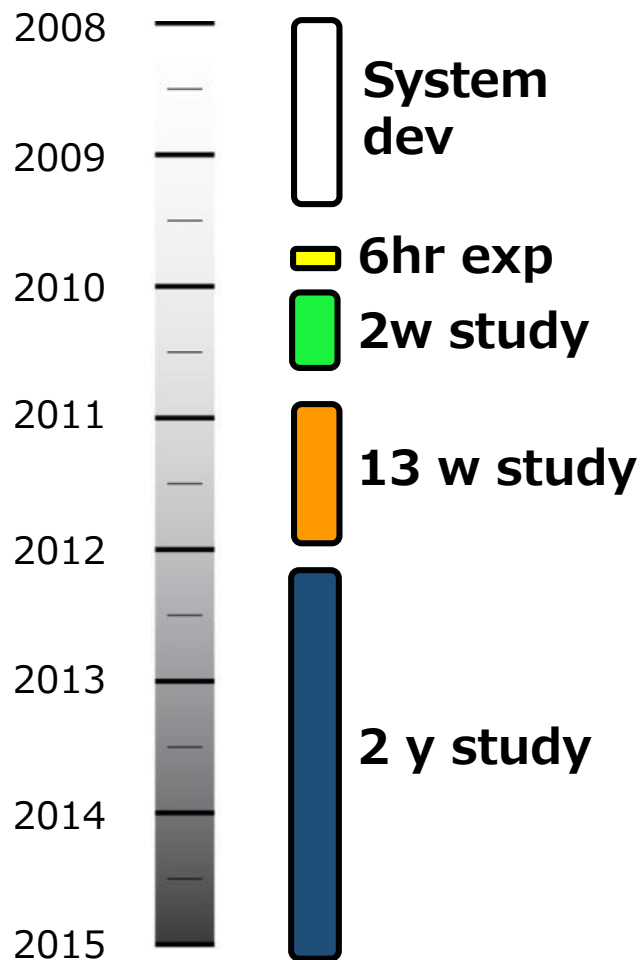
Japan Organization of Occupational Health and Safety

2445, Hirasawa, Hadano, kanagawa, Japan 257-0015



MWNT-7 rat 2 year whole body inhalation Carcinogenesis study (GLP)

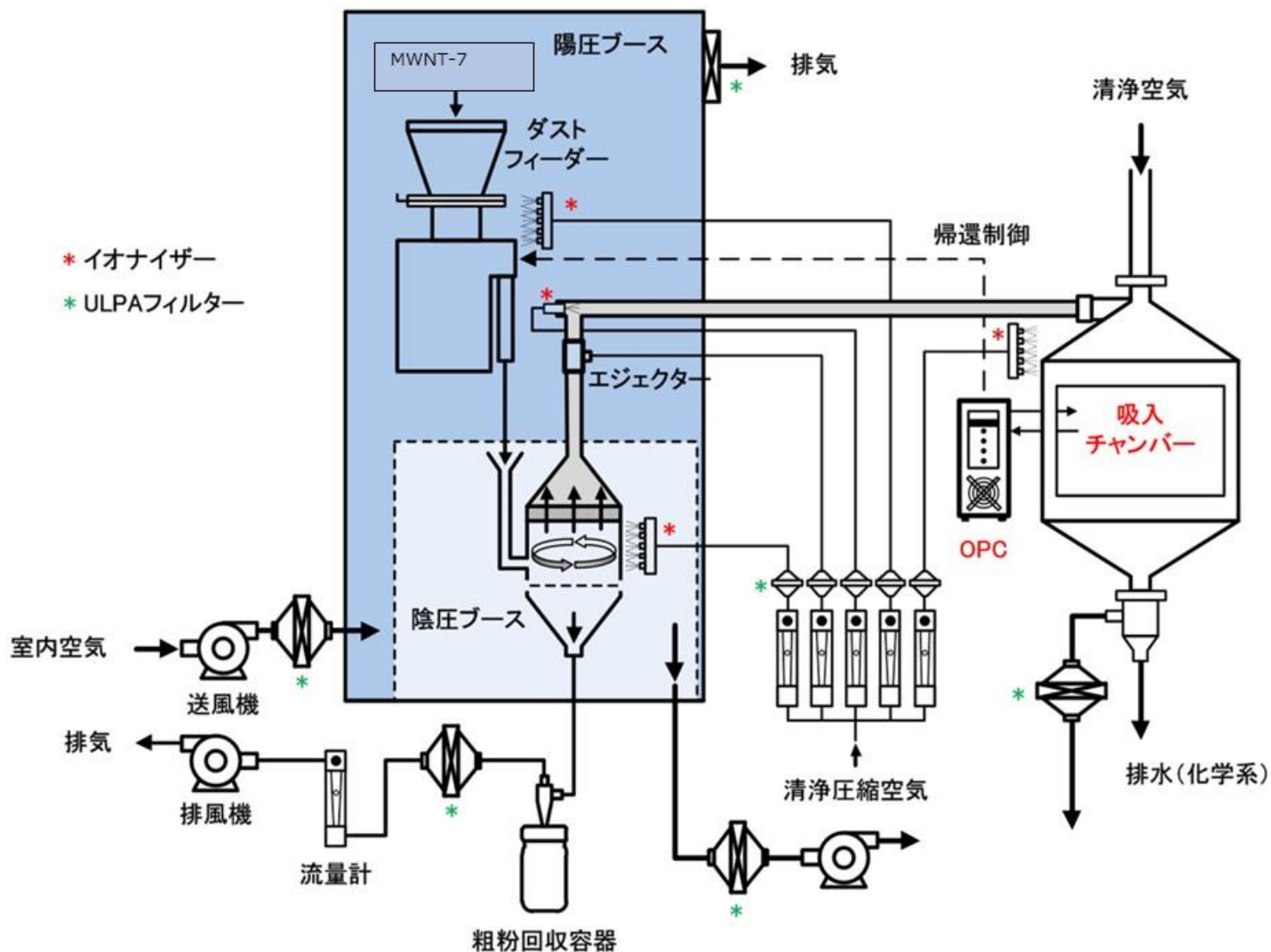
Kasai et al., Part Fibre Toxicol, 2016



Whole body Inhalation facility (JBRC)

♂50/♀50 X 4 dose levels = total 400 rats per study

Mitsui MWNT-7 エアロゾル発生装置



TiO₂
2-year whole body
Inhalation study

Tayca AMT-600

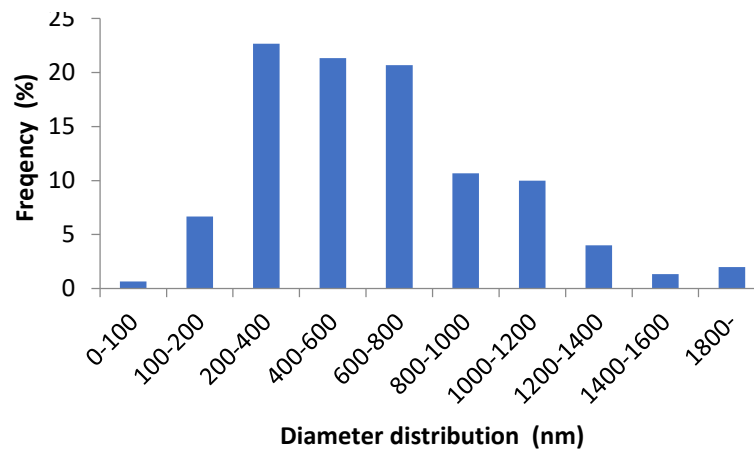
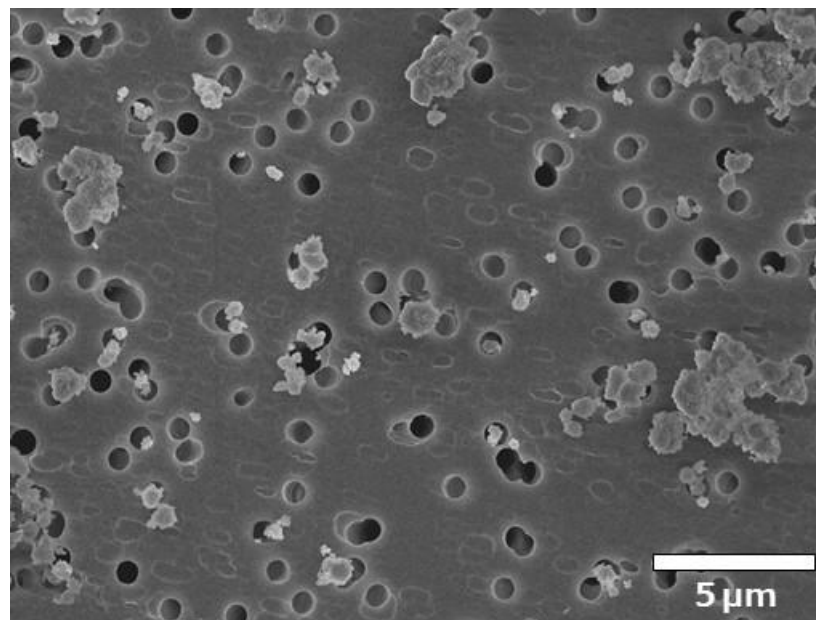
Dose levels

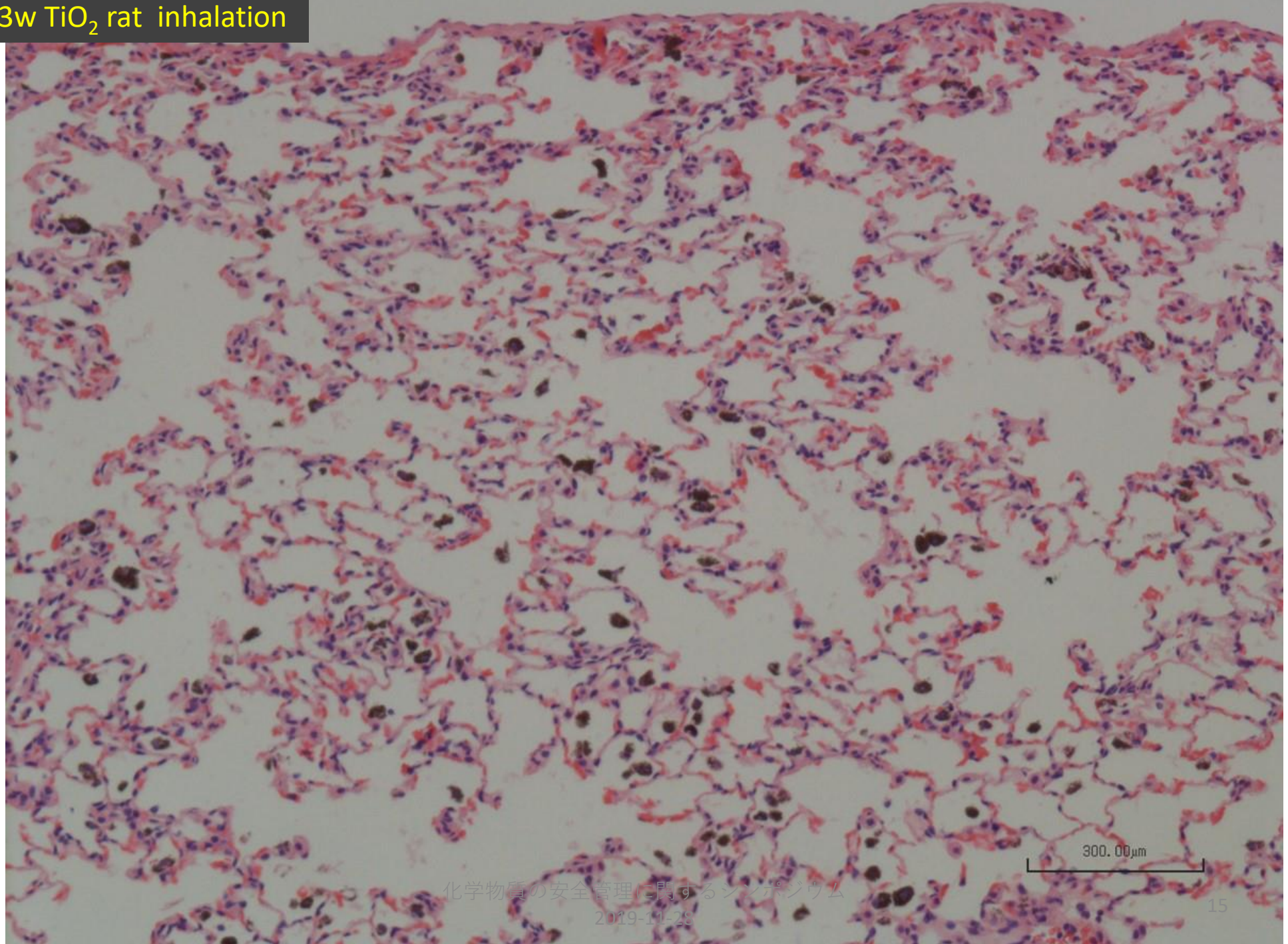
8

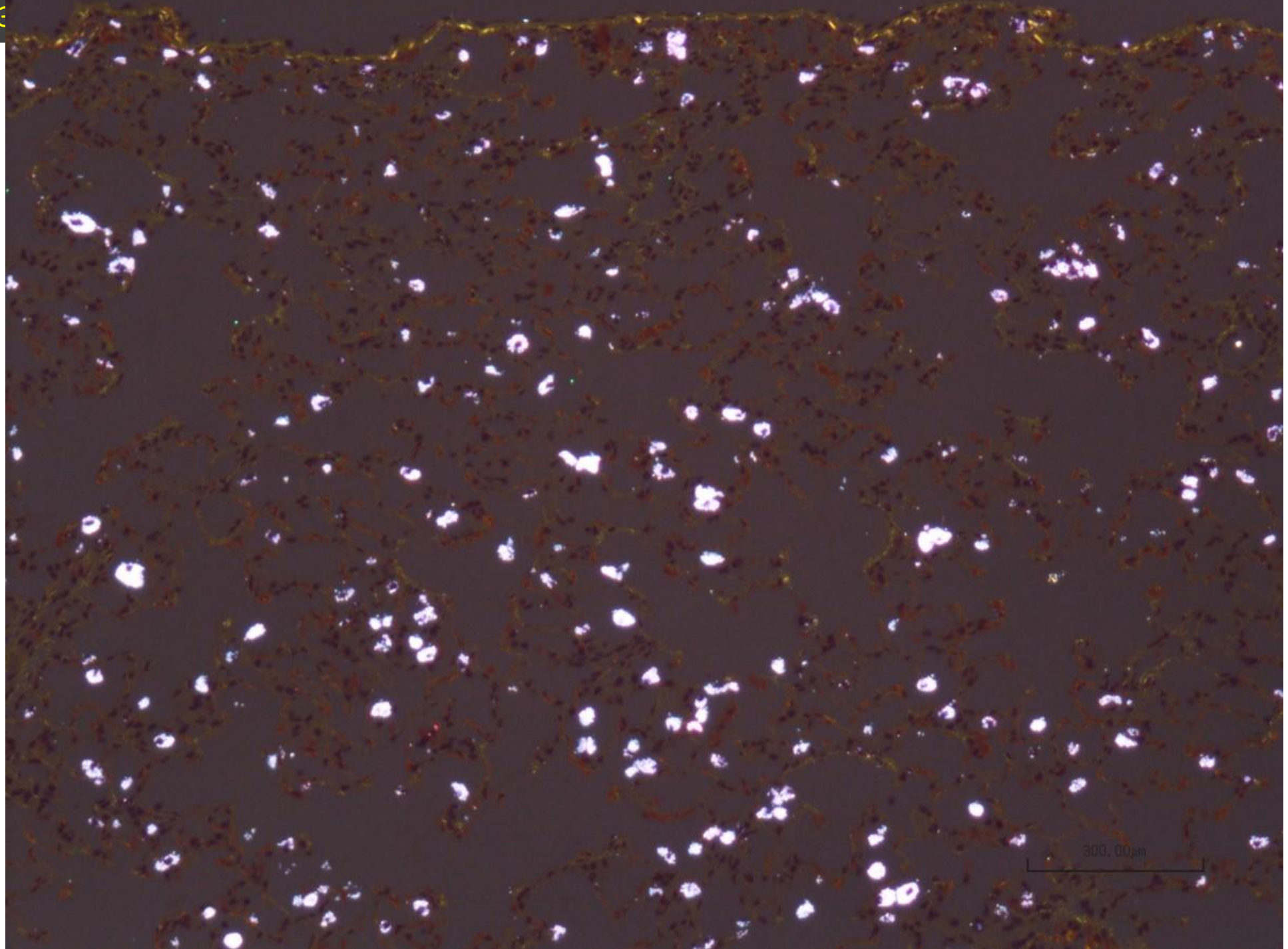
2

0.5

TiO₂ 25mg/m³

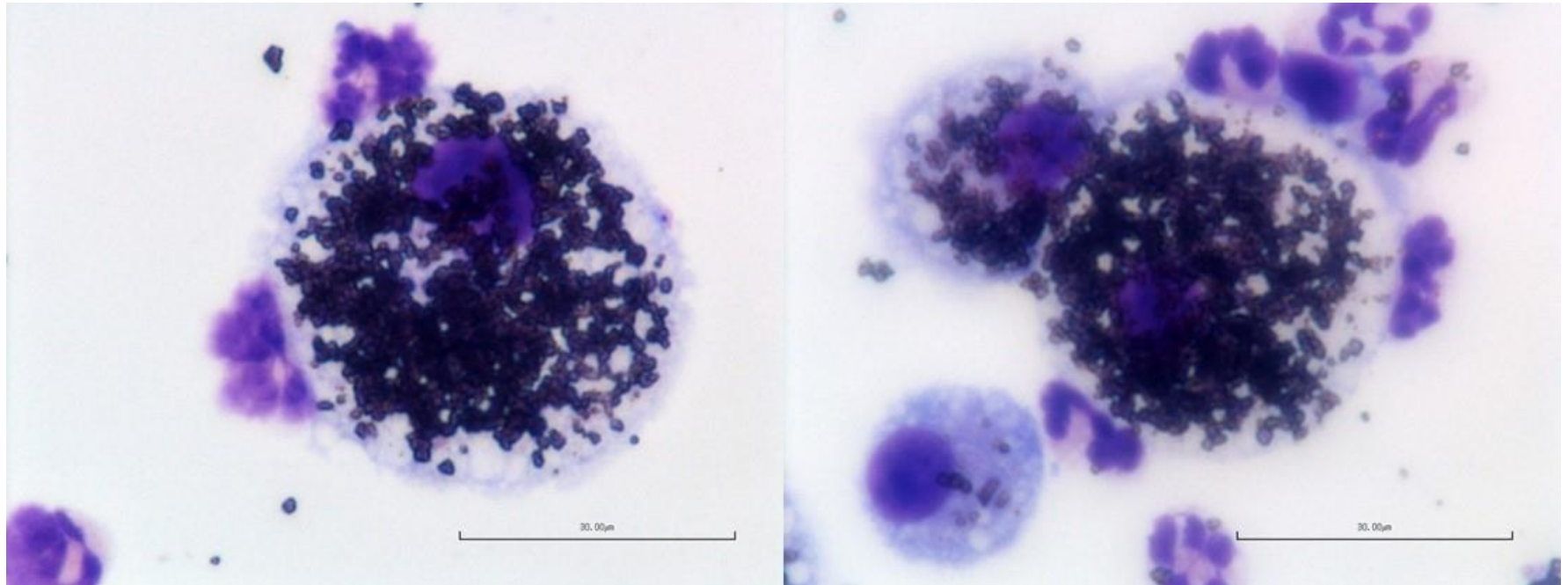






300.00µm

肺胞洗浄液中のマクロファージ(肺胞貪食細胞)



小型全身曝露吸入試験装置(厚労科研費)

1. Taquann分散法＝液相分散ろ過＋臨界点乾燥

Taquahashi et al., J Tox Sci, 2013

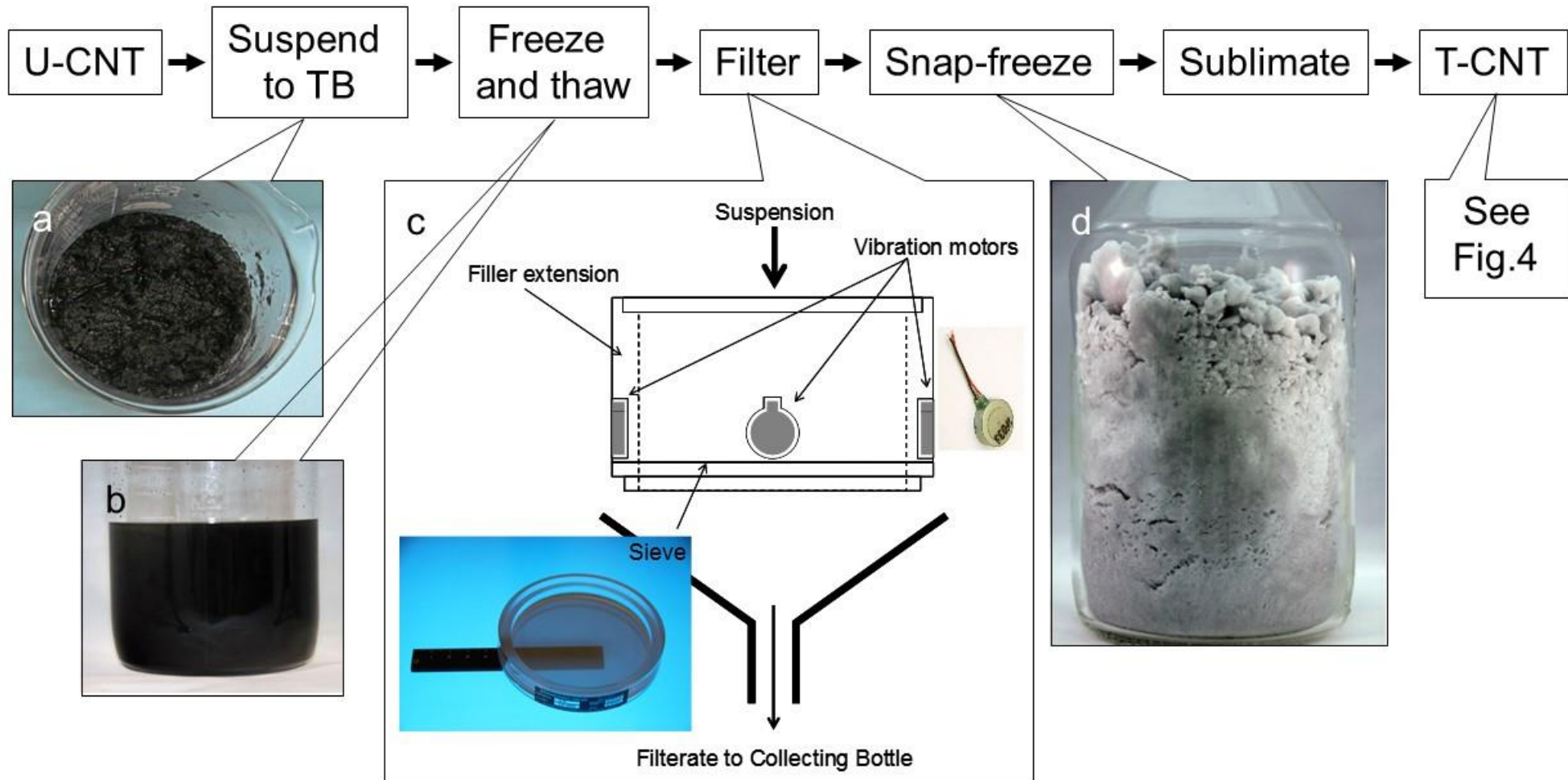
2. Taquann直噴式全身曝露吸入試験装置

柴田科学株式会社との共同開発

特徴:

- 安価(機材、設備)
 - SPF動物施設内に、若干の工事のみで設置可能
- 検体の交換が比較的容易 → 短期間に次の検体へ
 - 清掃、部品交換が容易

Taquann分散法 = 液相分散ろ過 + 臨界点乾燥

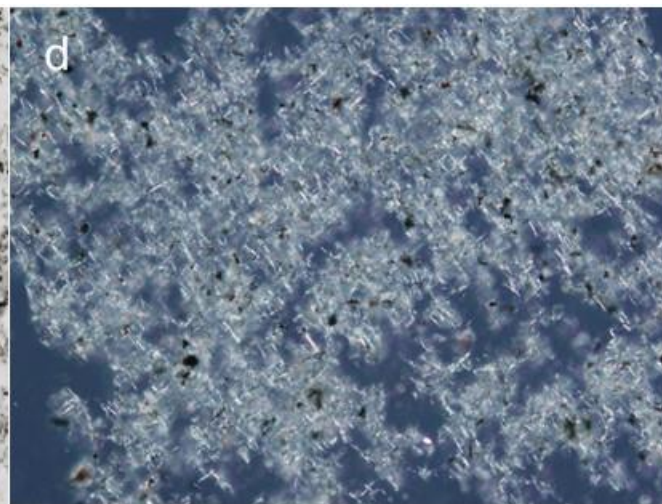
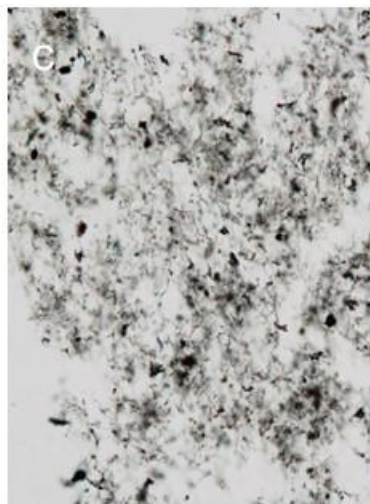
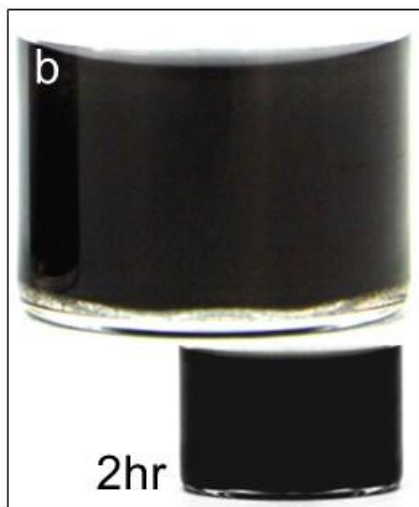
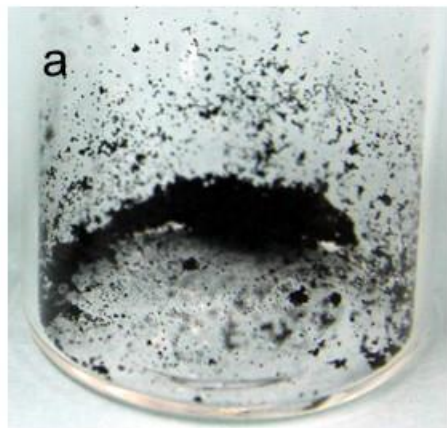


TB: Tertiary butyl alcohol (f.p. 25.69 °C)

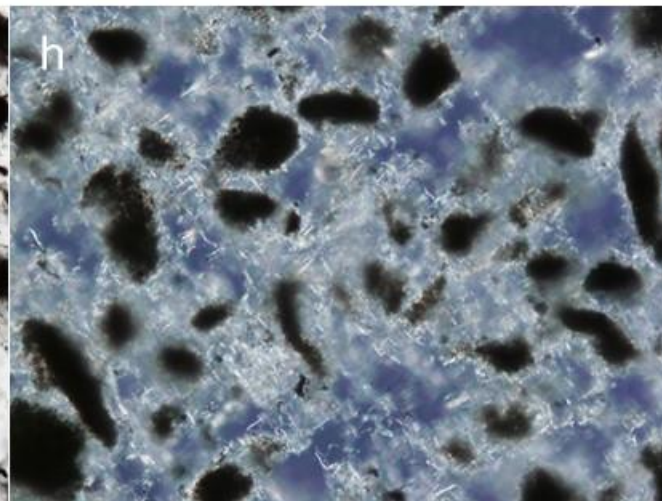
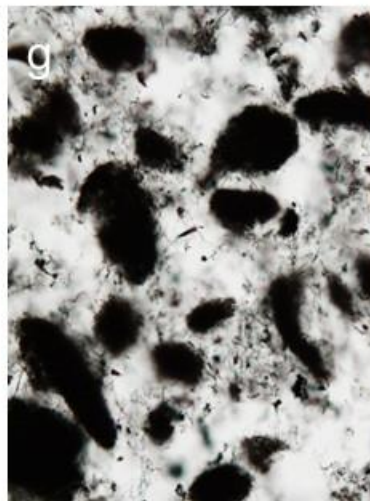
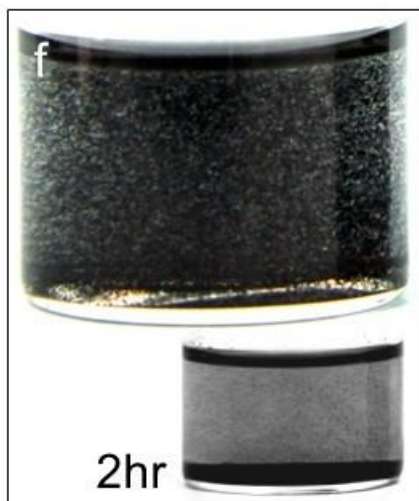
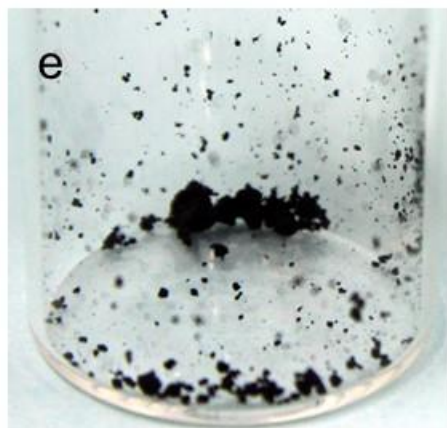
Taquahashi et al., J Tox Sci, 2013

Figure 4

T-CNT

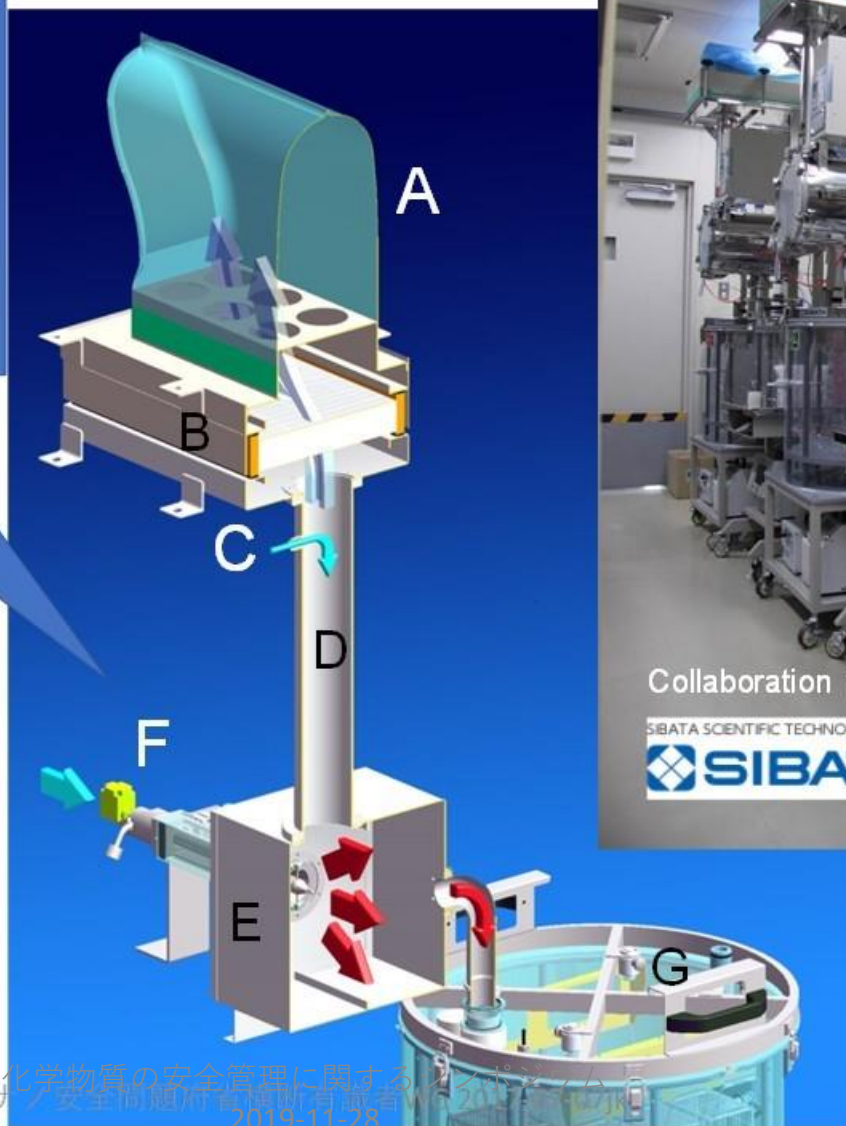
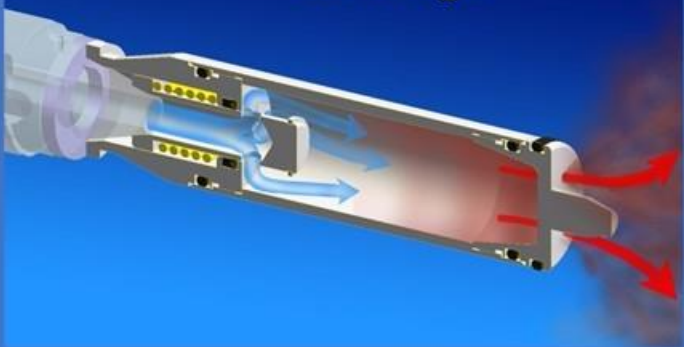


U-CNT



Taquann 直噴式全身曝露吸入装置 2.0

Cartridge



Collaboration with

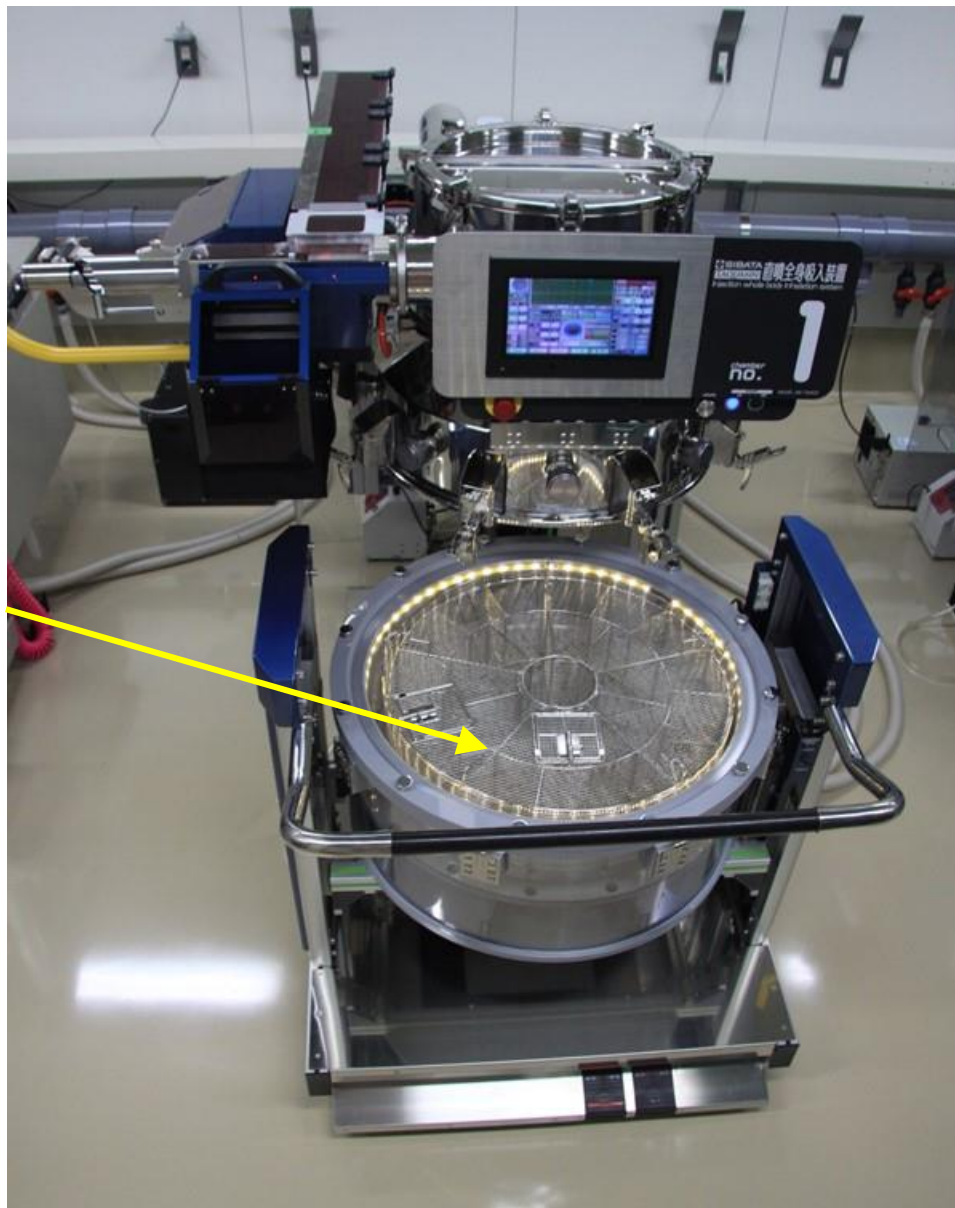
SIBATA SCIENTIFIC TECHNOLOGY LTD.



Taquann 直噴式全身曝露吸入装置 ver 3 (NIHS川崎納入例)

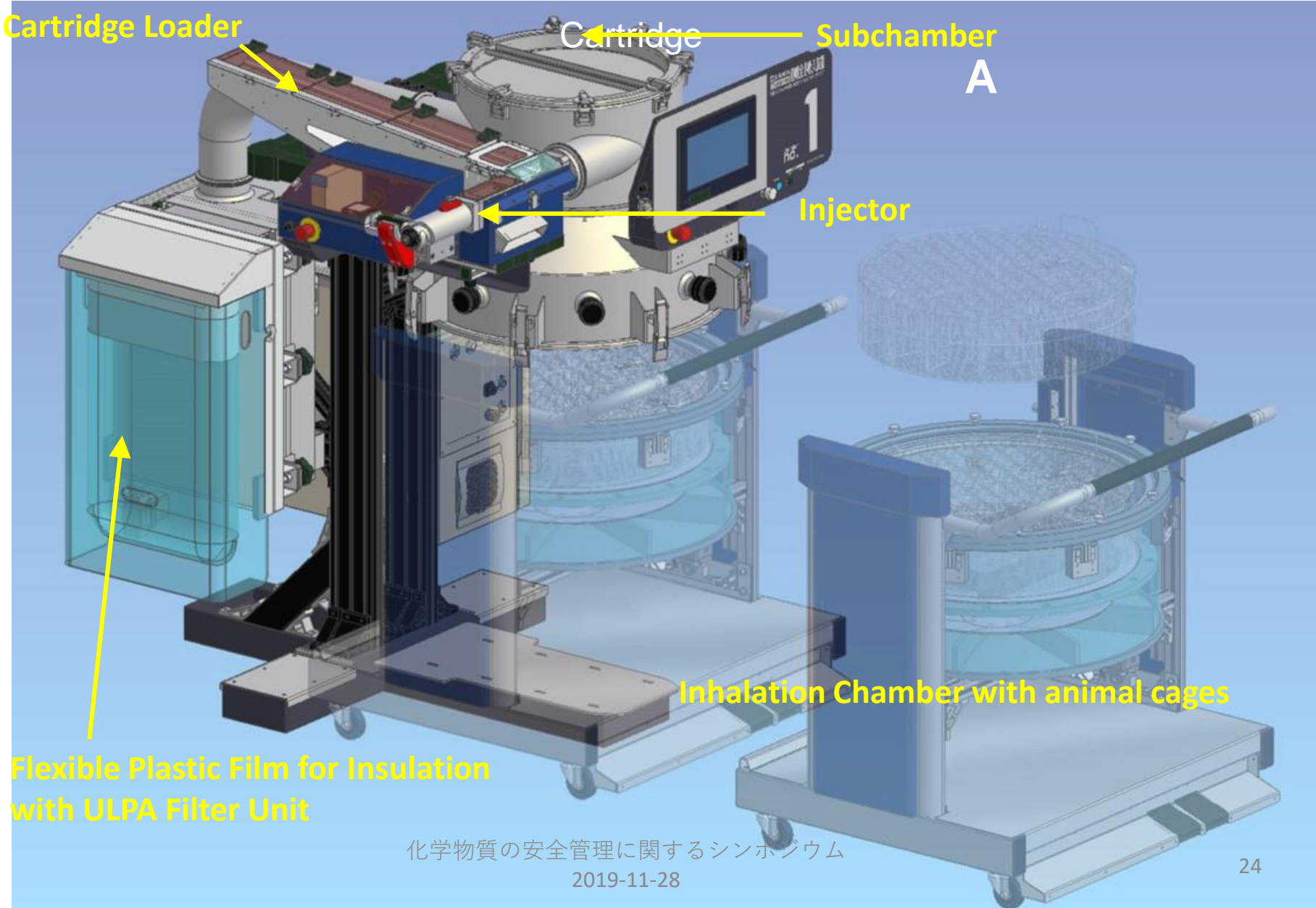


**Inhalation Chamber
with animal cage**

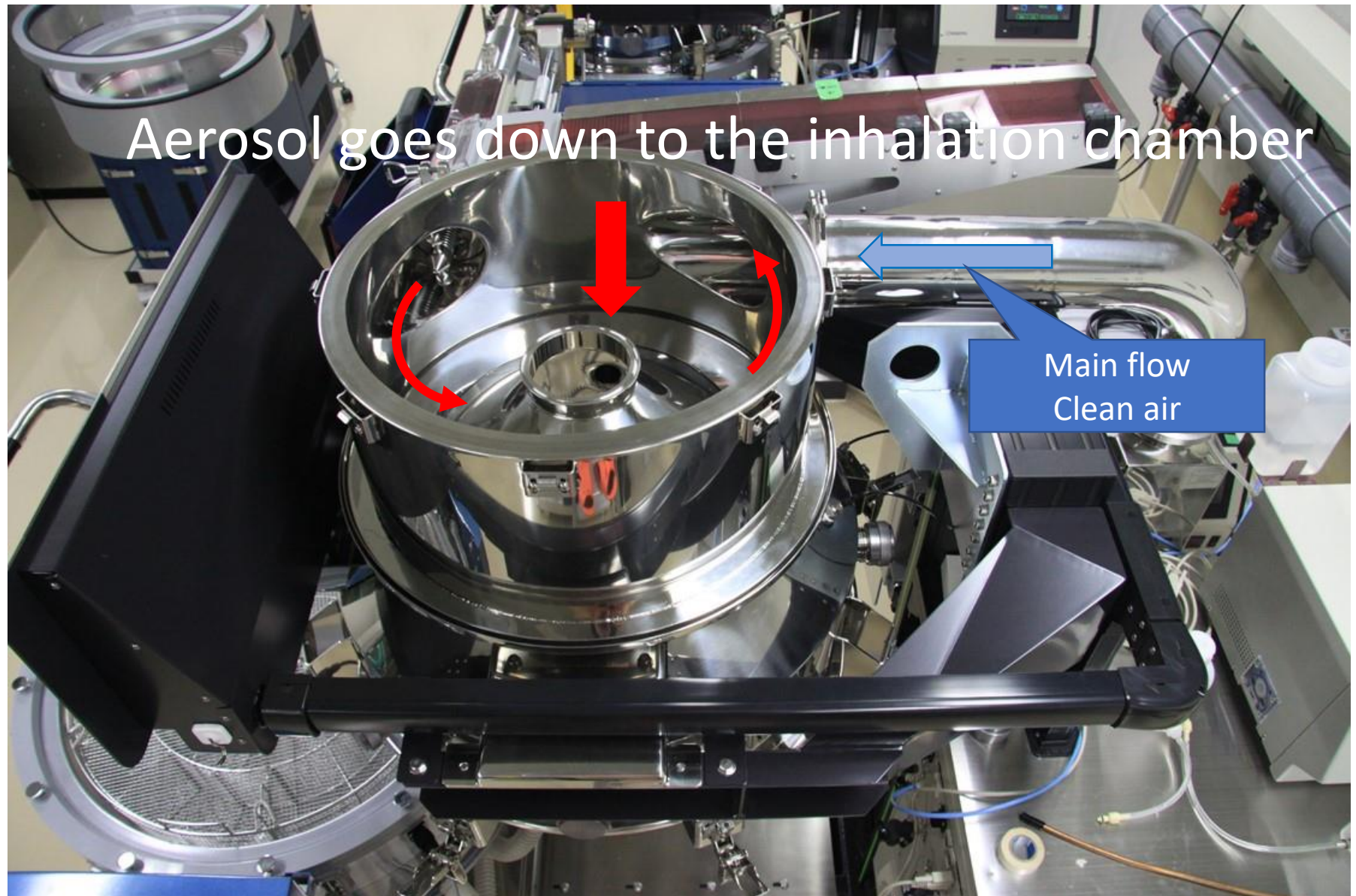


Taquann Direct-Injection Whole Body Inhalation System Version 3.0

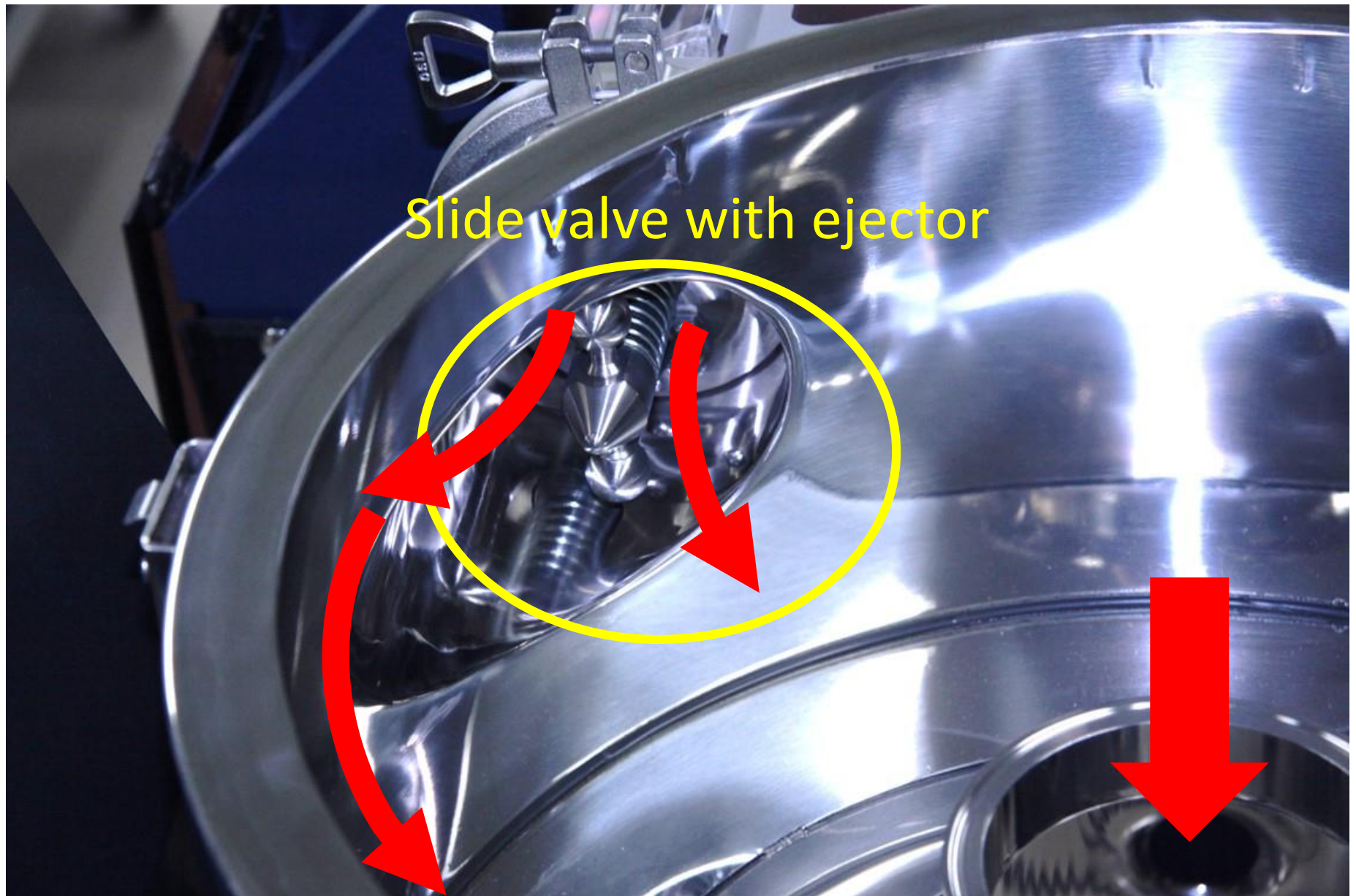
Schematic diagram



Inside of subchamber from above

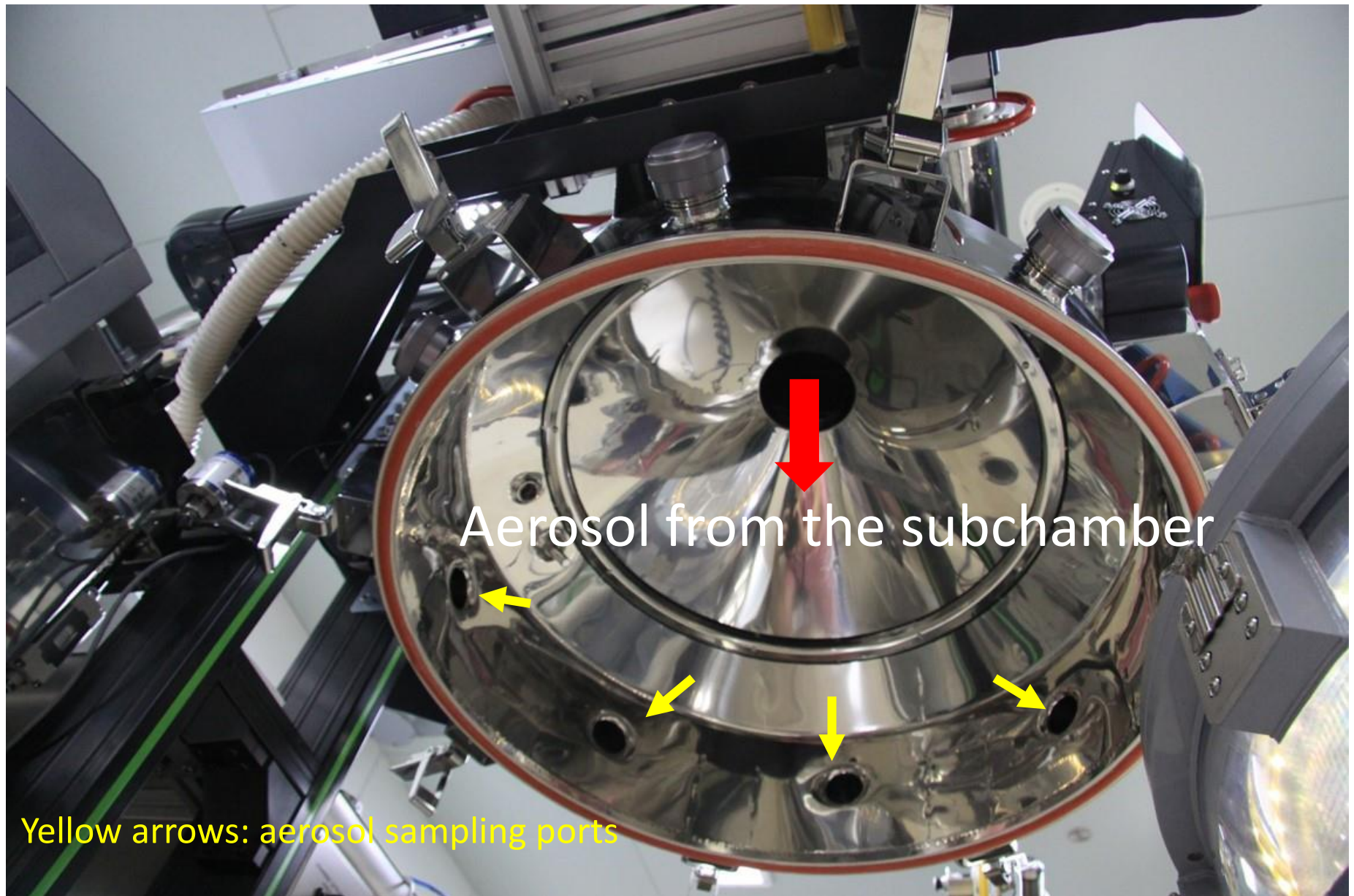


Inside of subchamber from above



Slide valve with ejector

Inside of top parts of inhalation chamber from below



Cartridge ver. 2.5

Monolithic structure

Rear injection/Front ejection

High Cost (ca. \$200/cartridge)



Cartridge ver.3.0

Double structure with Inner and outer cartridge

Front injection/Front ejection

Low Cost (Inner cartridge: ca. \$10/cartridge So far!)



Outer Cartridge

Inner Cartridge

Injector/ejector

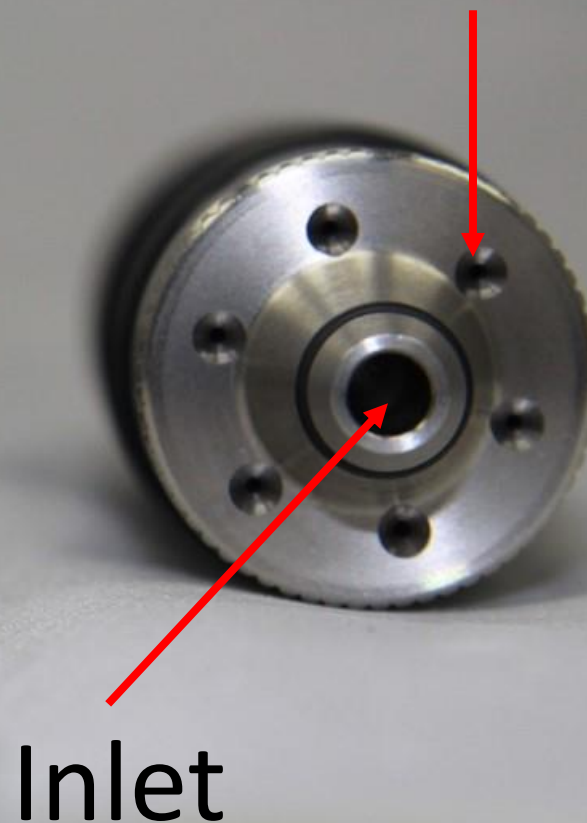
Cartridge ver. 2.5

Outlet



Cartridge ver. 3.0

Outlet





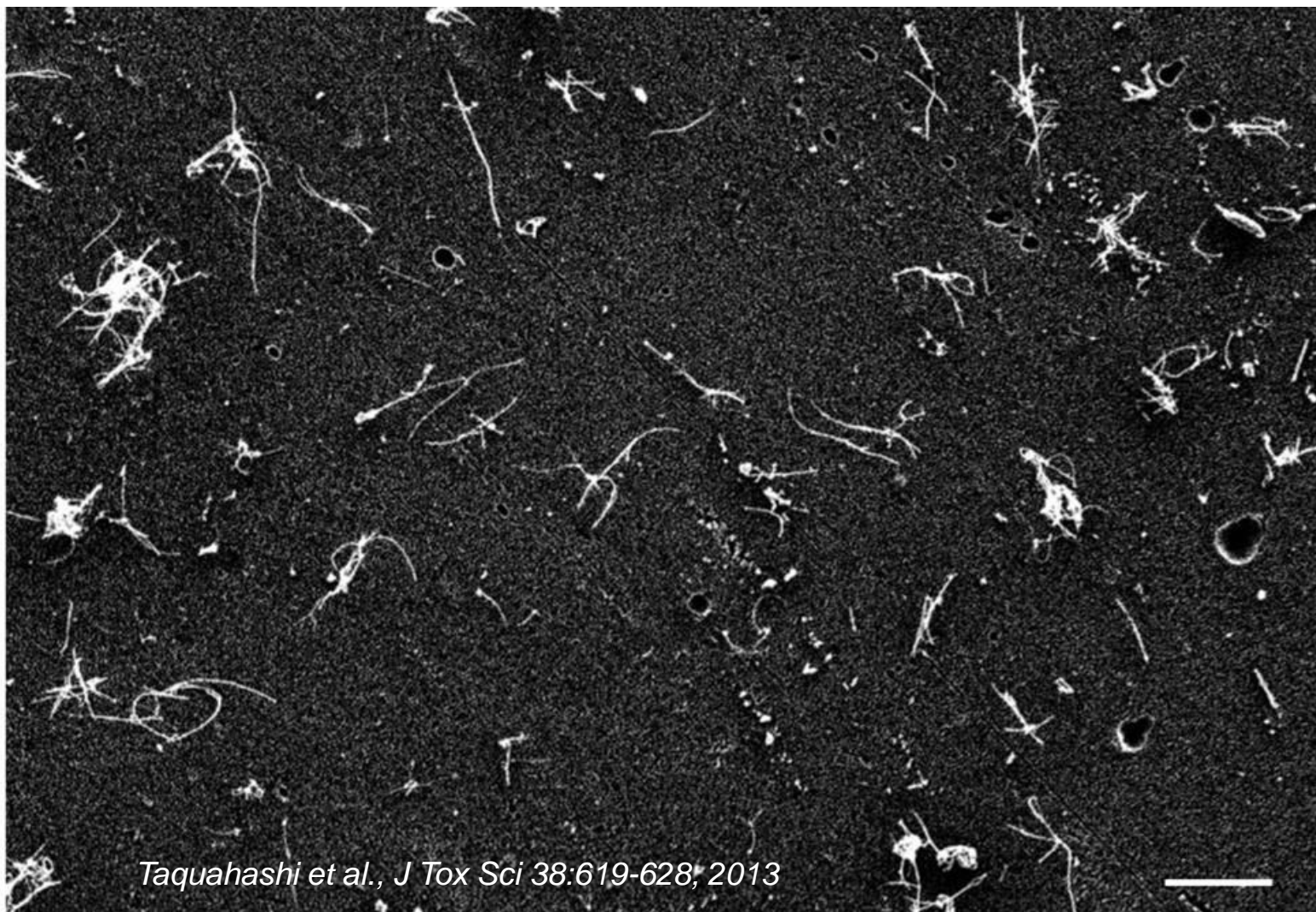
Taquann 直噴式全身曝露吸入装置 ver 3 (JBRC)



Taquann 直噴式全身曝露吸入装置 ver 3 (JBRC)



Mitsui MWNT-7 (曝露チャンバー内)

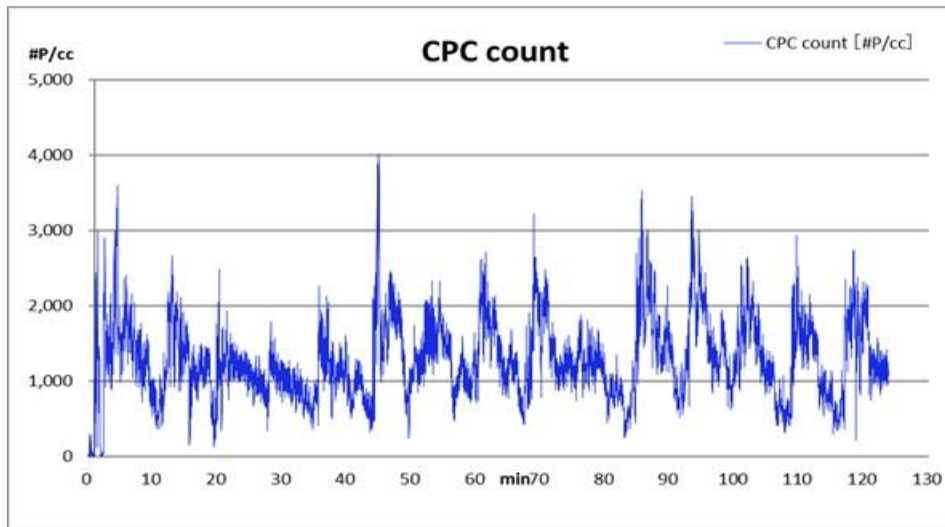


Taquahashi et al., J Tox Sci 38:619-628, 2013

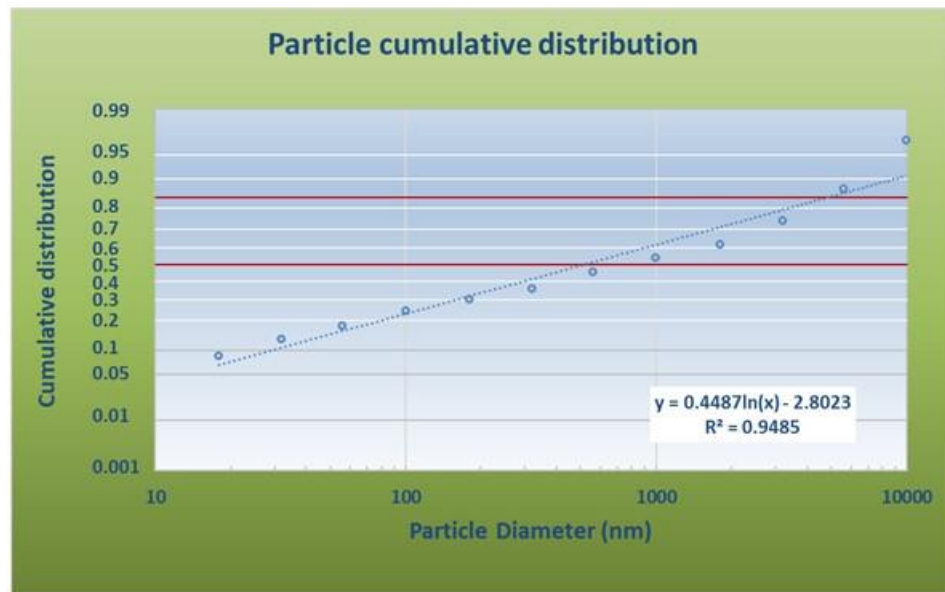
5L/min for 3 minutes SEM x1,000 (scale bars are 10 um).

化学物質の安全管理に関するシンポジウム
2019-11-28

Multi-walled carbon nanotube (MWNT-7)



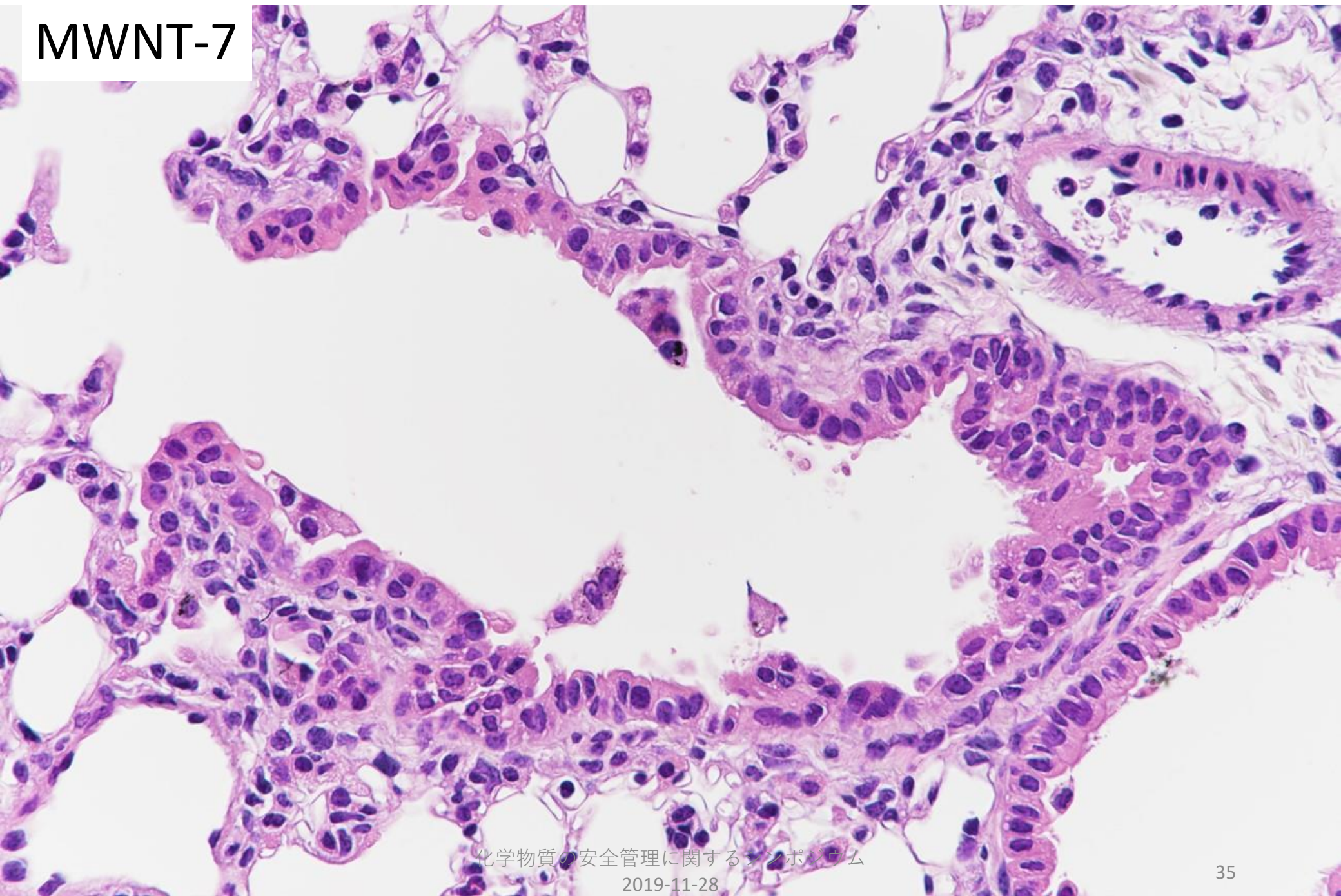
Air flow rate	22.5 LPM
Test substance/cartridge	0.5 mg
Number of cartridges	16
Time of exposure	120 min
Nominal mass concentration	3.0 mg/m ³
Actual measured mass concentration	2.3 mg/m ³
Efficiency of aerosol generation	77%



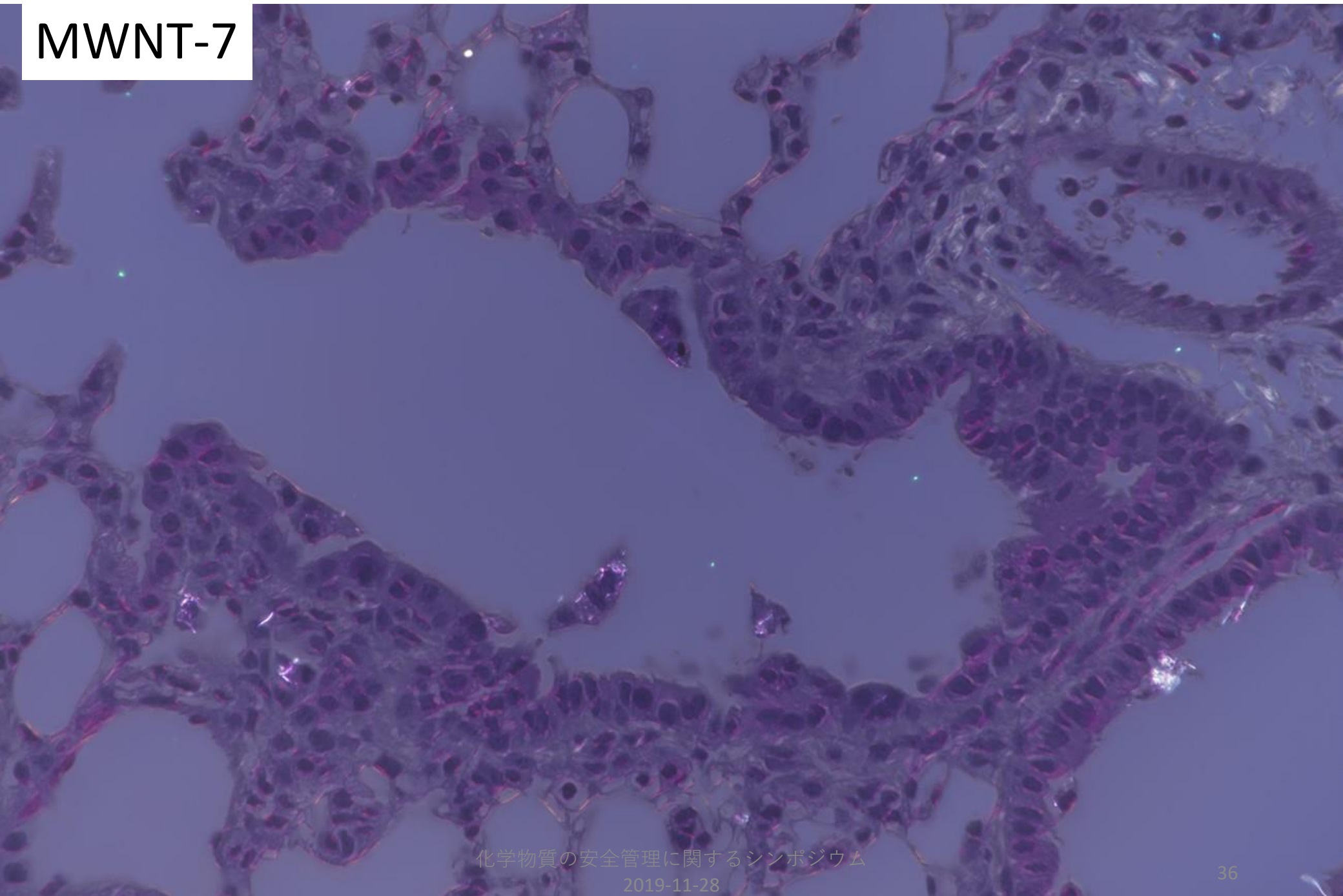
Model 125R Nano-Moudi™ II Impactor
Sampling flow 10 LPM

MMAD : 515 nm
Standard Deviation: 9.28

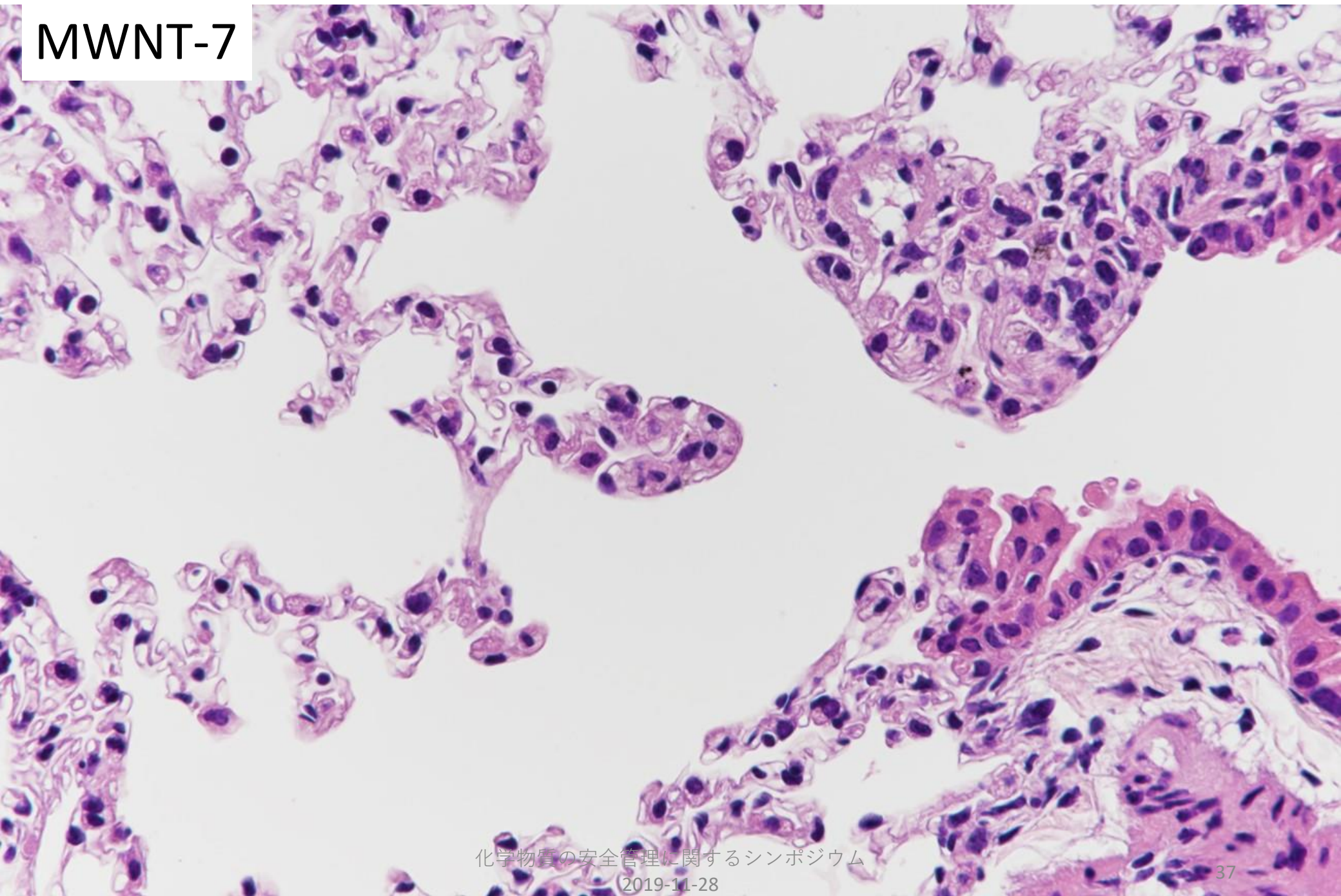
MWNT-7



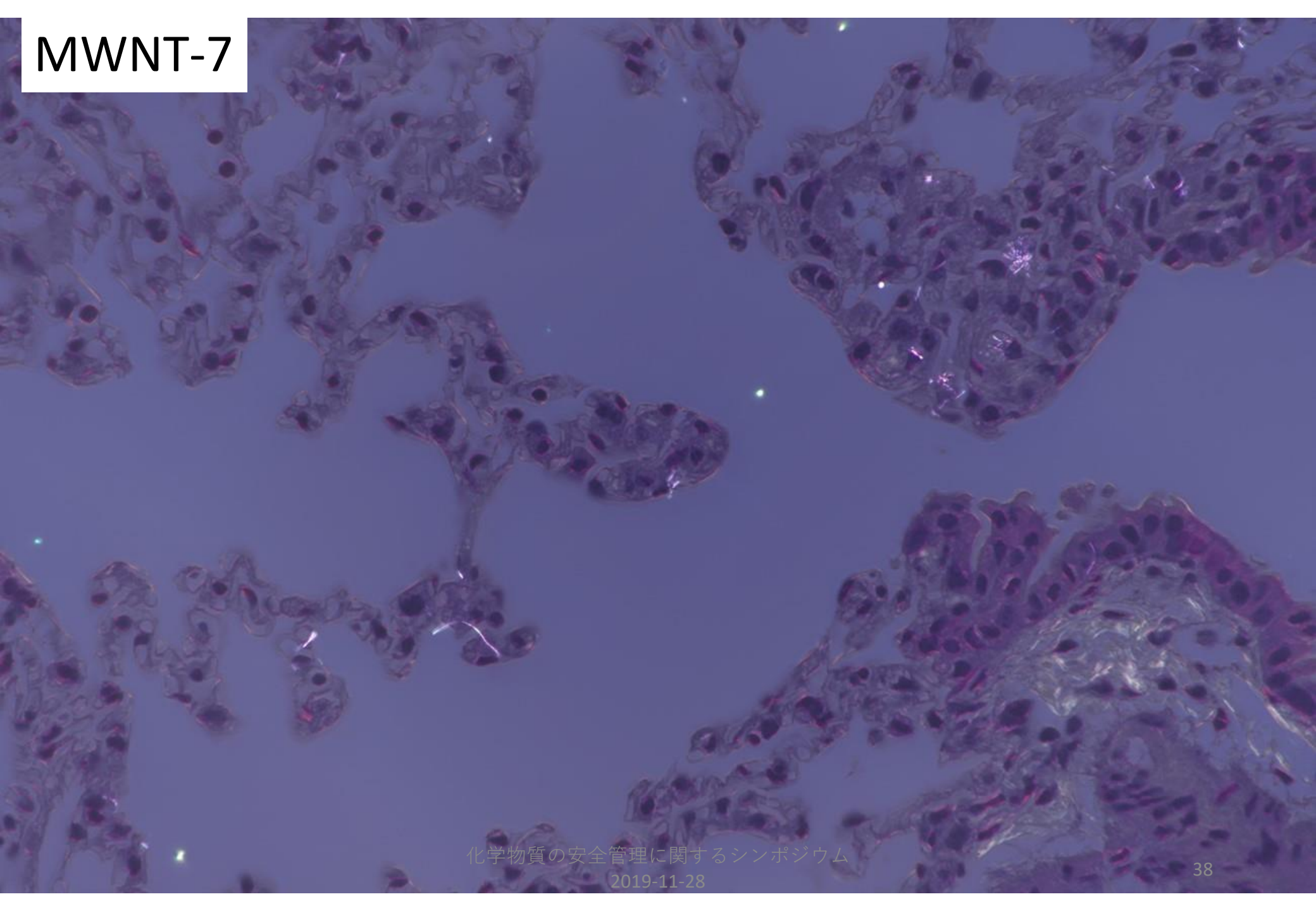
MWNT-7



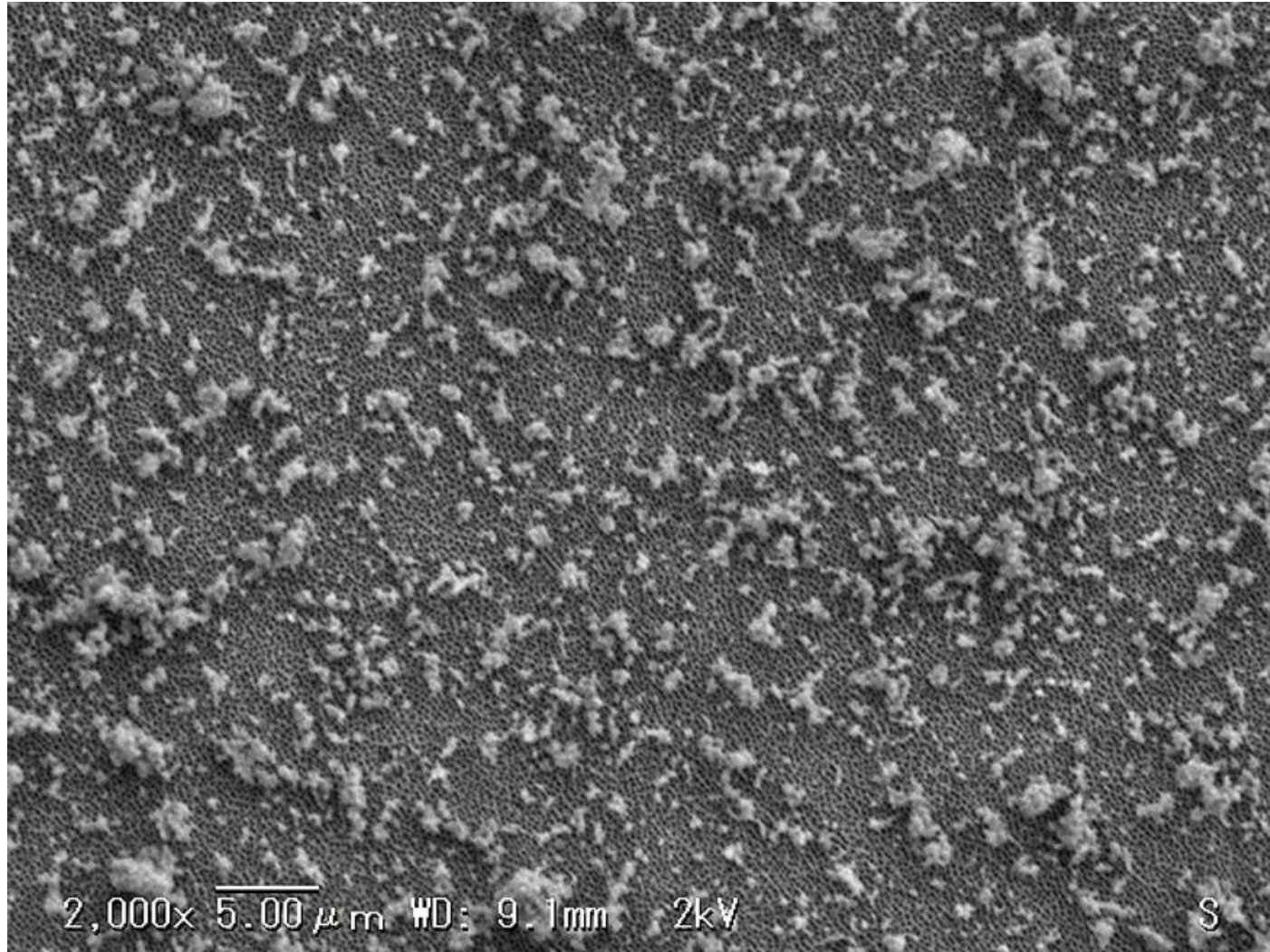
MWNT-7



MWNT-7



TiO₂ (曝露チャンバー内)

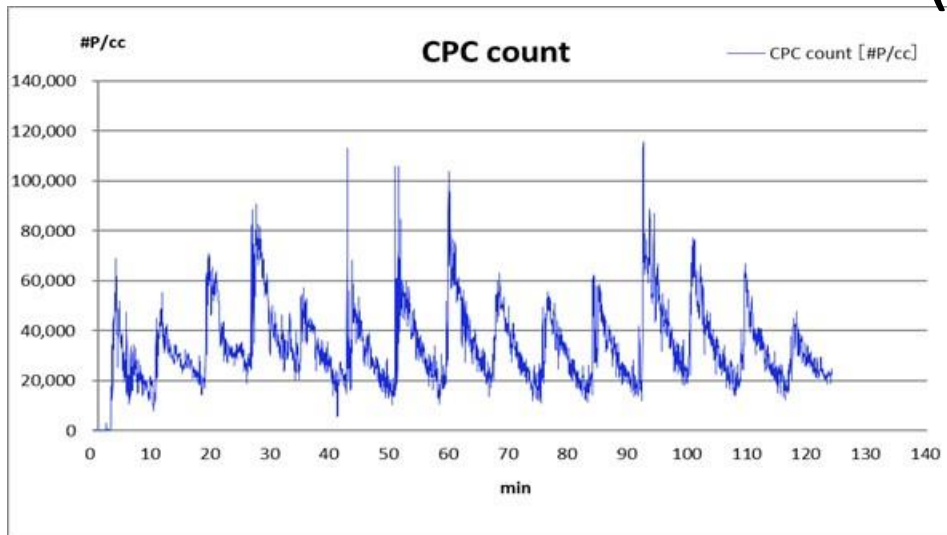


5L/min for 6 min on Φ 25mm Anodisc25 Inorganic aluminum oxide membrane filters, Whatman, pore size; 0.1μm

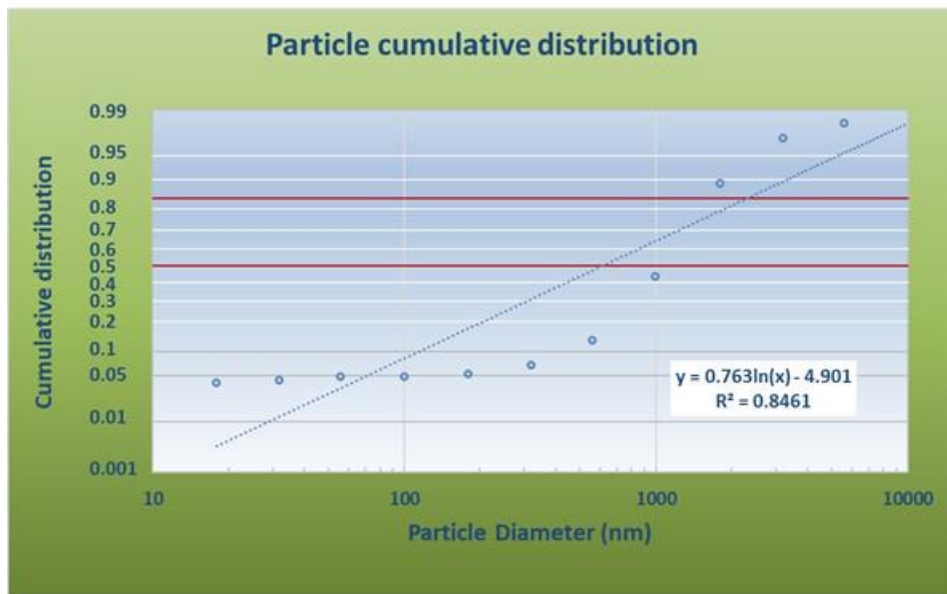
化学物質の安全管理に関するシンポジウム

2019-11-28

Titanium dioxide (AMT-100)



Air flow rate	22.5 LPM
Test substance/cartridge	0.5 mg
Number of cartridges	16
Time of exposure	120 min
Nominal mass concentration	3.0 mg/m ³
Actual measured mass concentration	1.5 mg/m ³
Efficiency of aerosol generation	50%



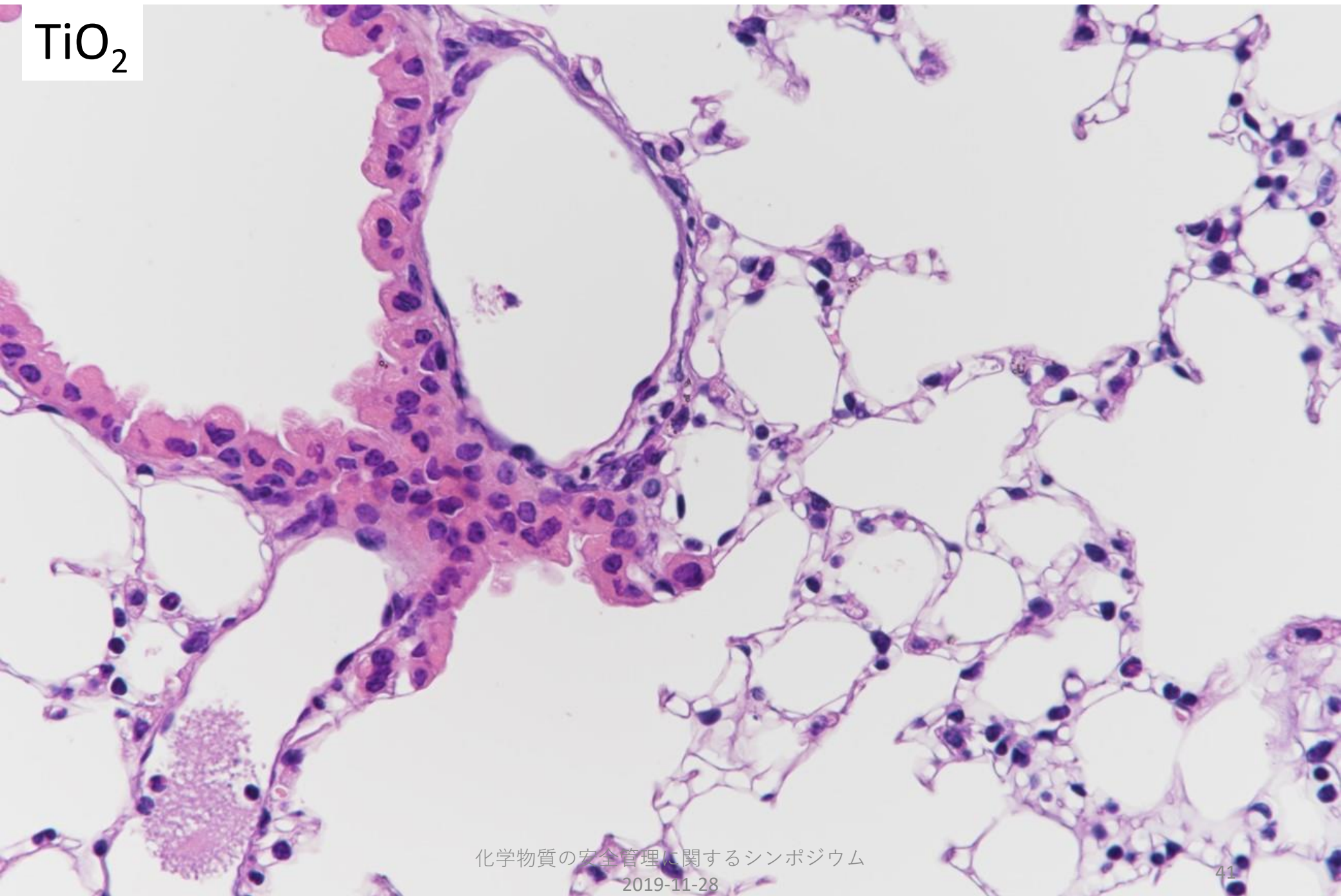
Model 125R Nano-Moudi™ II Impactor
 Sampling flow 10 LPM
 Primary particle diameter: 6 nm

MMAD : 616 nm

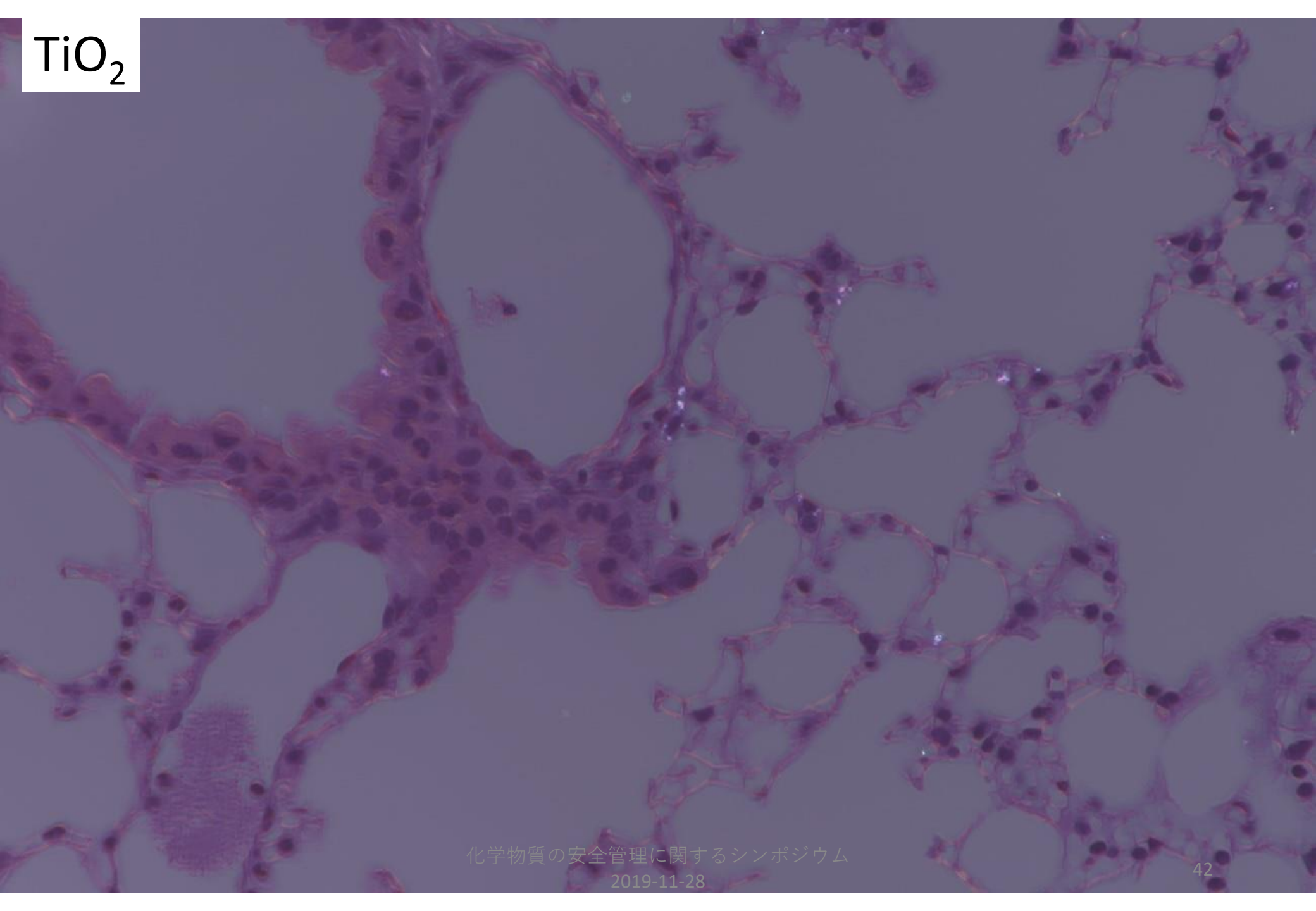
Standard Deviation: 3.70

Primary particle diameter: 6 nm

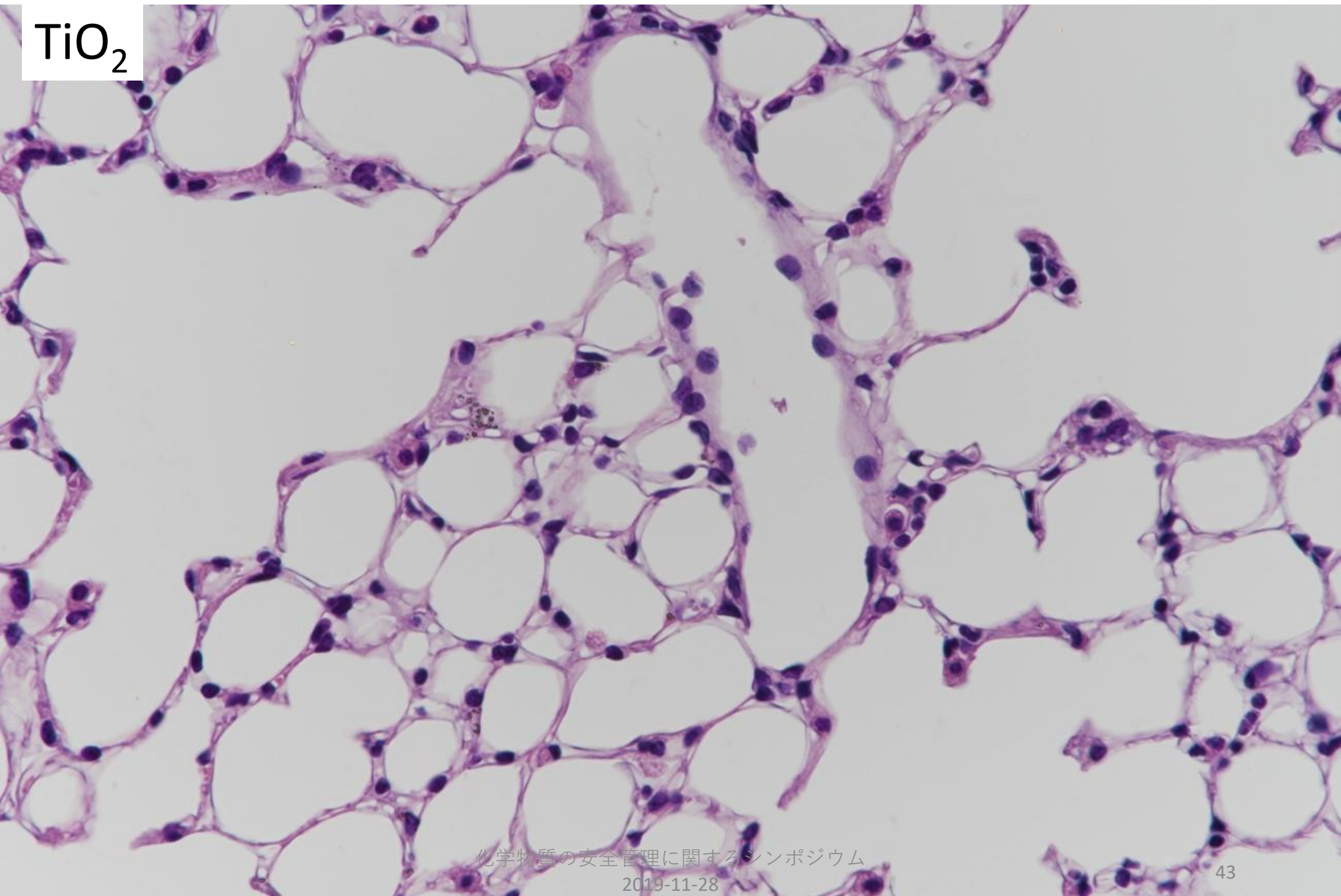
TiO₂



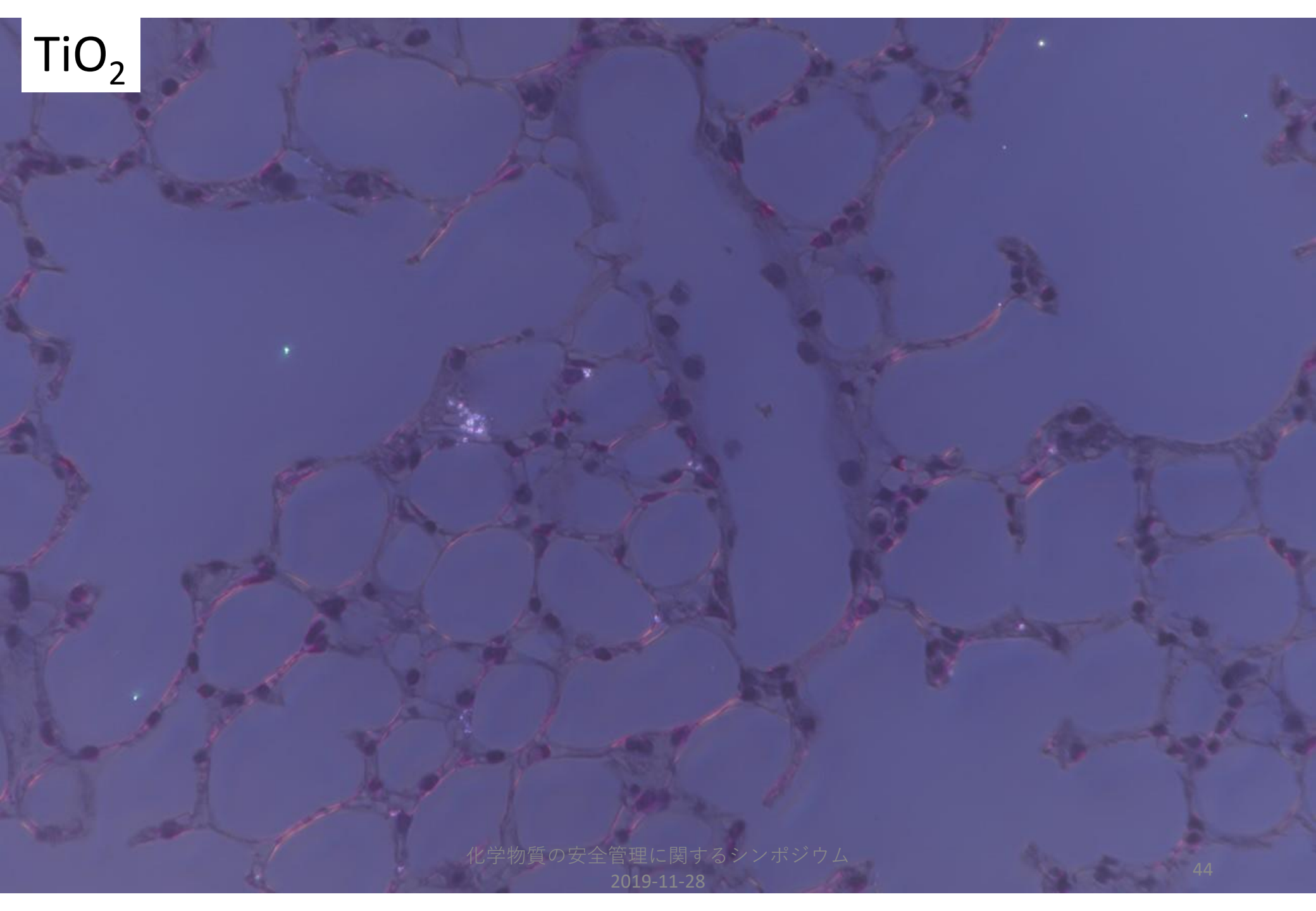
TiO₂



TiO₂



TiO₂



評価方法	試験期間	概算費用	メリット	デメリット	備考
吸入暴露試験	2年	数億円	毒性学的に信頼性が高い	<ul style="list-style-type: none"> ・評価期間が長い ・費用 ・企業集団での実施例 	MWNT-7**のデータあり
吸入暴露試験 (米国有害規制法で要求)	90日	5,000万円*	試験データの提出により米国でのビジネス展開が可能	費用 試験機関が限定	米国に安全性データが集中
Taquann 全身曝露 吸入システム	<ul style="list-style-type: none"> ・可変(数日～) ・間歇曝露プロトコール可 ・長期観察可 	経口曝露試験の2倍程度を予想	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性学的に信頼性が高い ・検体の切り替えが容易 ・少量の検体から可 ・設備導入が容易 (SPF動物施設への設置が容易) 	<ul style="list-style-type: none"> ・設備投資が必要 = 約1.5億(5チャンバー) ・現行モデルでは収容動物数に制限がある(マウス25匹/チャンバー、ラット12匹/チャンバー) 	ISO TC229/WG3 TR19601 に収監
気管内投与試験 + 同等性判断基準		1,600万円*	<ul style="list-style-type: none"> ・低コスト(?)で1次スクリーニングが可能 ・特殊な設備が不要 	吸入暴露試験との相関が未確認	国際標準化活動中(7年程度かかる)

政策統括官（科学技術・イノベーション担当）組織

政策統括官（科学技術・イノベーション担当）

総括・広報担当

国際担当

基本政策担当

オープンイノベーション担当

イノベーション創出環境担当

予算システム改革担当

社会システム基盤担当

安全社会担当

産業技術・ナノテクノロジー

エネルギー環境担当

人・暮らし担当

原子力担当

原子力の研究開発及び利用に関する関係行政機関の事務の調整に関する業務。
原子力委員会の庶務に関する業務

[このページの先頭へ](#)

JSTトップ > 研究開発戦略センター (CRDS) > 報告書等 > 研究開発の俯瞰報告書



- ◎ カテゴリー
- ◎ 戦略プロポーザル
- ◎ 研究開発の俯瞰報告書
 - 海外の科学技術・イノベーション政策
 - ▶ 国際比較調査
 - ▶ 海外調査報告書
 - ▶ 海外トピック情報
- ◎ 各種報告書
 - ▶ 調査報告書
 - ▶ ワークショップ報告書
 - ▶ その他報告書
 - ▶ 書籍

2019年3月
(研究開発の俯瞰報告書) ナノテクノロジー・材料分野 (2019年) / CRDS-FY2018-FR-03

エグゼクティブサマリー

ナノテクノロジー・材料分野は、わが国において長年の技術蓄積に基づく強みを有する技術分野であり、原子分子レベルの微小構造の設計・制御、そこで生ずる諸現象の観測・理解を通じて、魅力ある機能や材料の創出を目指す技術分野である。精密機械加工や積層造形などの製造加工技術、高分解能顕微鏡などサブオングストロームの分解能におよぶ計測、第一原理電子状態計算による物質構造と機能の予測、シミュレーションやモデリングによる解析技術などを柱として、環境・エネルギー分野、ライフ・ヘルスケア分野、情報通信 (ICT) ・エレクトロニクス分野などの多様な分野の先端を拓く、異分野融合の技術分野として特徴付けられる。

米欧中を中心として、ここ数年で、IoT/AI時代を支配するAI・半導体・量子技術などの技術覇権争いが顕在化しているなか、それらを支えるナノテクノロジー・材料分野に対する社会的期待は益々高まりつつある。そのため本報告書では、前作2017年版の「IoT/AI時代を牽引するナノテクノロジー・材料」という立場を踏襲しつつ、最新情報や技術動向をアップデートし、SDGsに代表される持続可能社会実現に向けてナノテクノロジー・材料技術がどう貢献できるのかの視点も含めて記述した。将来社会を見据えたときに必要となるナノテクノロジー・材料分野の研究開発の方向性を示すとともに、技術進歩と実用化に伴って生み出される新規物質や新製品の健康・環境への影響、倫理面の取扱い、リスクの評価・管理、さらに標準化といった国際的な課題についても十分に記述した。これらの検討過程において総勢170名を超える産学官の専門家の協力によって、情報・意見を収集し、ワークショップ等での議論を重ねた上で、CRDSの視点から見解をまとめたものである。

 報告書本文PDFをダウンロード  [PDF:10.4MB]

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	取り組み水準	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ナノ材料の安全性に対する取り組みは国家プロジェクトの多くが終了して、現在も顕在化する国家的な取り組みはほとんど見られない。 ナノ EHS に対する体制は脆弱であり、再構築が必要だが、できていない。 多層カーボンナノチューブの有害性評価研究など、個別のナノマテリアルに関して一定の成果が見られる。また、成果の活用に関しても、個別のナノマテリアル、例えばカーボンナノマテリアルなど、に関しては実施されており、活かすべき蓄積・専門家の光明はある。国際標準化の体制も継続して維持され、これらの活動は世界で善戦している。 ナノ EHS や標準化において主導的役割を果たすには国際的なコミュニケーション能力を具備するエキスパート人材育成が急務だが、対応できていない。 ELSI に関しては自発的・限定的な活動に限られている。 政策的には、内閣府がナノ安全に係る府省横断検討会を立ち上げたが、1年間ほどでその後は継続されず、有識者 WG を通じてまとめられたリスク評価に関する方向性は、実行に至らないままとなっている。
	実効性	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 現状は国家レベルでの基本施策が欠如しており、予算的な措置も縮小され、国研の研究者や企業技術者の自発的な貢献に依存する状況にある。 中長期的な実効性ある組織的取り組みが困難になりつつある。 特に、評価データや経験によって得られた成果の活用に関して、データ共有の仕組み構築など、改善の余地が大きいと考えられる。
米国	取り組み水準	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> NNI など国家レベルの推進体制は堅持されている。 ナノ EHS に対する取り組みも、戦略的な体制と予算が継続されている。NNI2019年予算においても5%となっている。 国際標準化においてもナノ EHS を中心に全分野で主導的役割を継続。 欧州との積極的な連携など、産官学の協調と国際連携が重視されている。
	実効性	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 近年の届け出規制は現実的であり、事業者と十分なコミュニケーションのもと戦略的にルールづくりが進められている。 環境保護庁の取り組みなど、EHS の課題に関して確実に実施されている。

欧州	取り組み水準	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ナノ ELSI/EHS に関して旺盛な研究開発体制と潤沢な予算措置が継続中。 標準化に関しても主導的かつ積極的 REACH 附属書が改訂され、ナノ形状物質が評価の対象として明記された。 次期フレームワーク PG の Horizon Europe へ向けても、現在までの体制と蓄積を活かした準備が着々と進められている。
	実効性	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 欧州連合として研究開発体制が構築されており、多数のエキスパートが参加、産業界との連携も十分に図られており、実効性は極めて高い。 規制・登録の対象として EU や各国でナノ形状物質のルール整備が進む。製造・輸入されるトン数に応じ情報が要求されることになってきた。 コミュニケーションや情報の共有に関して、利用可能なツールの開発と公開（活用）がしっかりと行われている。
中国	取り組み水準	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ナノ EHS への投資は 15 年以上にわたってナノテク予算の 7% を継続確保。 国際標準化を国家レベルで重要施策に位置付けている。ナノテクの国際標準化においても材料規格において主導的に活動 国際標準化に関するデジュール標準戦略が極めて明確
	実効性	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ナノ EHS に関する研究体制ならびに人材は欧米から戻った研究者が今後重要な役割を担うと予想される。
韓国	取り組み水準	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ナノ EHS に対する取り組みは活発に国家主導で行われている。 ナノテクの国際標準化においても WG4 のコンビナーを獲得するなど、活発化
	実効性	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ナノエレクトロニクスに関連する世界有数の産業を有しており、産業界と連携、国際標準化においても積極的

(註1) フェーズ

取り組み水準：政策/制度/体制面の充実度合いや具体的活動の水準

実効性：上記取り組みの実効性に関する見解・事柄

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

吸入による肺毒性の評価手法とツール

• ツール

- 全身曝露吸入 → 自然な炎症(質的にも量的にも)とそれによる毒性所見
 - 大型施設 JBRC
 - 小型施設 Taquann直噴吸入装置 NIHS JBRC

• 評価手法

- 齧歯類(Rat、Mouse)を用いた試験
- 短期曝露(13週)～長期暴露(104週)
- 間歇曝露＋短期観察～長期観察
- 病理診断(光学顕微鏡、電子顕微鏡、FCM分析、免疫染色、In situ hybridization、など)
- 分子診断(サーファクタント、サイトカイン、タンパク、mRNA、等)

• 規制決定に用いる事が出来るデータ

- 現状では実験動物を用いた毒性試験(In vivo試験)
- 代替法の開発と、規制決定に用いるための検証には時間がかかる

END