

化粧品のナノテクノロジー安全性情報

【調査対象期間：2019.05.30-2019.07.31】

1. 国内行政動向

1-1. 厚生労働省

特に動きなし

1-2. 経済産業省

国外におけるナノマテリアルの規制動向について：

経済産業省では、EUおよび米国を初めとした各国におけるナノマテリアルの規制動向把握のため、動向調査の委託を行っており、月次報告および年次報告をHPに掲載している。（調査委託先：JFEテクノロジーサーチ）

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nano.html

5月分 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nanom/nano2019_May.pdf

6月分 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/nanom/nano2019_June.pdf

WGコメント：

2019年5月、6月のトピックスとして、下記の内容を共有化する。

- 1) 2019年4月23日、労働安全衛生研究所(NIOSH)は、提案された「工業ナノマテリアルの労働安全衛生実践の調査」と題した情報収集プロジェクトに関するコメント募集。プロジェクトの目的は、職場におけるナノ材料の安全な取り扱いのためのガイドラインとリスク軽減実施へのNIOSHの貢献の妥当性と影響を評価することである。(2019年6月24日期限)
- 2) 食品医薬品局(FDA)は、OTC日焼け止め製品の最終モノグラフ規則案に対するコメント期間を延長。(2019年6月27日期限)
<https://www.federalregister.gov/documents/2019/02/26/2019-03019/sunscreen-drug-product-s-for-over-the-counter-human-use> (意見募集)
<https://www.federalregister.gov/documents/2019/04/18/2019-07710/sunscreen-drug-product-s-for-over-the-counter-human-use-extension-of-comment-period> (延長について)
- 3) フランスは2020年頭に二酸化チタン食品添加物を禁止
2019年4月17日、生態学的遷移と連帯省(Ministry of Transition Ecology and Solidarity)は、フランスが食品添加物E171(二酸化チタン;主としてナノ粒子の形態)を含む食品が上市されることを2020年1月1日から禁止することを発表するプレスリリースを行った。
- 4) JRCと産業界は、ナノ材料の分類スキームを作成。JRCの科学者は、粒子サイズ測定技術の能力に関連したナノ材料の分類スキームを作るため産業界及び学界と作業してきた。A technique-driven materials categorisation scheme to support regulatory identification of nanomaterials: Nanoscale Adv., 2019, 1, 781-791

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/NA/C8NA00175H#!divAbstract>

- 5) OECD の化学物質安全および生体安全の進行状況レポート。OECDの化学物質安全と生体安全(バイオセーフティー; Biosafety)の進行状況レポートの 2019 年 4 月号には、工業ナノマテリアルの安全性を判断するための OECD の作業の更新が含まれている。ナノ材料に対するOECD テストガイドラインの適用可能性が工業ナノ材料に関する作業部会(WPMN)の作業の主要な関心事であり続けると指摘し工業ナノ材料のテストに関連する3つの新プロジェクトに関して作業することに合意し取り組むこととした:
- ・生態毒性研究のための生物学的試料中のナノ粒子の濃度測定
 - ・環境媒体中のナノ材料の溶解速度の測定(動的方法)
 - ・工業ナノマテリアルの生態毒性の測定のためのテストガイドライン 201、202、203 の使用のための補足ガイダンス。
- 6) ISOは、標準 ISO/TS 21361:2019「ナノテクノロジー—製造環境の混合ダスト中のナノ粒子サイズ範囲にある非晶質シリカとカーボンブラックの気中濃度を定量化する方法」を発行。
標準は、産業製造環境の混合ダストとして収集した大気試料中のカーボンブラックおよび/または非晶質シリカの粒子を定量化し、識別するためのガイドラインを提供する。ガイドラインは、大気試料の採取および粒径と元素組成の両方で大気試料中の粒子のキャラクタリゼーションを記述する。
- 7) IARC モノグラフのための優先順位に関する諮問グループ勧告
IARC モノグラフですでに評価され、高い優先度の評価が勧告されているリストは、多層カーボンナノチューブを含んでいる。中位の優先順位のリストには、ナノ材料、二酸化チタンまたはナノシリカ」が含まれる。[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30246-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30246-3/fulltext)
- 8) ナノ材料のライフサイクルにわたる健康と環境リスクを研究する新規プロジェクトがドイツで開始。
新規ナノ材料の、全生涯(全耐用期間)にわたる健康と環境リスクを研究する新規プロジェクトが 5 月初めに開始した。共同研究プロジェクト「InnoMat.Life」は、ドイツ連邦リスク評価研究所(BfR)によって運営されている。
https://www.bfr.bund.de/en/press_information/2019/13/innomat_life_increased_safety_for_novel_materials-240544.html
- 9) 欧州委員会、化粧品中のナノ成分に関するデータを探す。
2019 年 6 月 11 日に化粧品規制の枠組みの下で、ナノ形態のいくつかの成分に関するデータの募集を発表した。EU の執行部は、利害関係者に以下の材料について、データ要件に従って、安全性に関する科学的情報を求めている。金(ナノ)、金コロイド(ナノ)、白金(ナノ)、白金 コロイド(ナノ)、銅(ナノ)、銅コロイド(ナノ)。欧州委員会は、上記のナノ粒子が皮膚吸収を通してまたは粘膜を通過して細胞に入る可能性について懸念がある、と述べている。委員会は消費者安全に関する科学委員会(SCCS)に完全なリスクアセスメントを実行するように命じた。コンサルテーションは 6 月 11 日から 11 月 10 日まで行われる。
- 10) OECD Tour de Table を含む製造ナノ材料の安全性に関するシリーズの新しいレポートを公表
2019 年 2 月の OECD の製造ナノ材料に関する作業部会(WPMN) の第 19 回会議の機会に代表団によって提供された情報を編集している。それは製造ナノ材料に関連する活動だけでなく、国際レベルでのナノテクノロジーに関する他の活動についての関連情報を要約することを目指している。製造ナノ材料の安全性に関する代表団の進展(Developments in Delegations on the Safety of Manufactured Nanomaterials – Tour de Table);

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2019\)11
&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2019)11&doclanguage=en)

1-3. 環境省

特に動きなし

2. 国内外研究動向

2-1. 学会情報

1) 第44回日本香粧品学会

開催日時: 2019年6月28日～6月29日

会場: 有楽町朝日ホール (千代田区)

会頭: 中川晋作 (大阪大)

<http://www.jcss.jp/event/>

R17 金属ナノ粒子による金属アレルギー様病態の発症機序解明に向けた、ナノ粒子の感作性評価 (東阪和馬; 阪大院薬)

2) 第46回日本毒性学会学術年会

開催日時: 2019年6月26日～6月28日

会場: アステとくしま(徳島市)

年会長: 姫野誠一郎(徳島文理大学 薬学部)

<http://jsot2019.jp/index.html>

S6-1 セルロースナノファイバーの気管内投与手法の開発 (藤田克英; 産総研)

S6-2 ナノ酸化チタンの肺毒性 (梅田ゆみ; 労働者健康安全機構)

WGコメント: 厚生労働省としてはTiO₂NPの職業健康障害の予防の観点から複数用量を設定したフルスケールの発癌性試験を実施する事とし、日本バイオアッセイ研究センターにおいて、アナターゼ型TiO₂NP (30nm)のラット全身吸入曝露長期発がん性試験(F344ラット、雌雄50匹/群、8mg/m³、2mg/m³、0.5mg/m³)を実施中。それに先立って実施した用量設定試験(最高50mg/m³、公比2計4群)における、II型肺胞上皮の増殖性変化等の病理組織学的変化を報告。既に当所で経験した粒子状物質(MWCNT、インジウム等)の吸入所見との対比を含め、その成立過程と発癌性との関係を考察。

S6-3 チタン酸カリウム繊維(TISMO)の呼吸器毒性 (横平政直; 香川大)

S6-4 架橋型アクリル酸系水溶性ポリマーの肺毒性 (菅野純; 日本バイオアッセイ研究センター)

WGコメント: 架橋型アクリル酸系水溶性ポリマーの肺毒性の成立過程と発生機序の解明を目的とした研究のうち、ラット及びマウスの肺曝露実験の中間報告。曝露経路は、ポリマーが惹起する生体反応の概略を把握する目的での気管内投与(IT)、ヒトで生じた肺病変の成立過程と発生機序と定量的用量作用関係を明らかにする目的でのTaquann直噴全身曝露吸入(WB)の二通りを採用。単回IT(ラット100～

300 $\mu\text{g}/\text{匹}$ 、マウス15~45 $\mu\text{g}/\text{匹}$ の直後より(分布に偏り大)ポリマー貪食マクロファージ(PLM ϕ)の崩壊像と共に肺胞内に強い炎症細胞浸潤を認め、1週に最大となり4週に向けて減弱した。それに交代して肺胞内PLM ϕ 集簇形成、II型肺胞上皮の増加(TTF1、Tm4sf1 陽性反応性過形成)の出現を認めた。ポリマーの肺胞内半減期は長く組織反応を伴う炎症の遷延を認めた。IT反復26週観察、及び、全身曝露吸入の結果を合わせて報告。

S14-1 マクロファージによる無機微粒子の認識機構 (中山勝文; 立命館大)

S14-2 イソフラマソーム機構を中心とした妊娠機構における免疫毒性研究 (白砂孔明; 東京農大)

O-21 チタン酸ナノシートの細胞毒性における小胞酸性化と液胞型ATPアーゼ依存性

(西村泰光; 川崎医科大)

P-11E ナノ粒子の低用量胎仔期曝露による脳血管周囲病変とその誘導機序

(小野田淳人; 名古屋大学)

P-99 銀ナノ粒子によるヒトiPS細胞の神経分化抑制 (山田茂; 国衛研)

P-100 シングルパーティクル(SP)-ICP-MS法による金属ナノ粒子の特性評価とITOターゲット研削作業者の尿・血清試料の評価 (小林恭子; ㈱パーキンエルマージャパン)

P-101 レーザープラズマ質量分析計を用いたナノ粒子イメージングによる銀ナノ粒子の粒径依存的な肝毒性メカニズム検証の試み (井手鉄哉; 国衛研)

WGコメント: AgNPの粒径の違いによる肝毒性のメカニズムを検証する目的で、レーザーアブレーション試料導入法を組み合わせたプラズマ質量分析計(LA-ICPMS法)を用いて、肝臓凍結切片からAg NPの粒径分布、並びにAg NPと溶存イオン(Ionic Ag)の組織内分布を分析。

顕著な肝毒性が認められた10nm群では、60及び100nm群と比べて非常に多くのナノ粒子イベント及び溶存イオンシグナルが検出され、毒性発現との関連が示唆された。また、粒径が微小なものほど、腹腔内投与後に血流を介して肝臓へ到達した後、門脈域において速やかに組織中へ移行すると推察された。

P-102 酸化亜鉛ナノマテリアルの抗原経皮感作への効果及び急性毒性における粒子径の影響 (安達玲子; 国衛研)

WGコメント: ナノ酸化チタンやナノ酸化亜鉛は多くの日焼け止め製品に配合されておりヒト皮膚と接触する頻度が高い。酸化亜鉛は平均一次粒子径25,35,80nmの3種(A、B、Cとする)。

経皮感作では、Aを12.5ng-1.25 μg 添加した群のみにおいて免疫応答が増強される傾向が見られた。i.p.感作では、A、B、Cとも感作を増強したが、一部のマウスで急性毒性が見られ、粒子径が小さいほど毒性が強かった。またi.p.投与による急性毒性試験を行った。体温低下ではA,B,Cで顕著な差はなかったが、血液生化学検査では尿素窒素、ALT、グルコース、ナトリウムでA,B投与群での変動がC投与群よりも大きかった。ナノ酸化亜鉛の生体影響はその粒子径に依存する可能性が示された。組織病理像に関しては現在解析中。

P-103 F344ラットにおけるVGCF®-Hの気管内投与による13週間毒性試験

(沼野琢旬; 株DIMS医科学研)

P-104 有害性評価のためのシリカサブミクロン粒子の調整法の検討:液中分散液における粒子径とその形態学的特徴 (小林健一; 労働者健康安全機構)

P-105 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投与物質の生体内分布及び生体影響の比較 (前野愛; 東京都健康安全研究センター)

2-2. 文献情報(主として、粧工連HP「技術情報」より)(登録日2019/05/14から2019/07/31まで)

1) 母体のナノ酸化チタン吸入曝露は胎盤の血行動態を低下させる

Alaeddin B. Abukabda et al., Toxicol Appl Pharmacol, 367, 51-61, 2019 (ウエストバージニア大学[米国])

「緒言・目的」

妊娠中にナノ物質に曝露された際、その胎児に対する影響は不明である。胎盤は胎児を保護する障壁であり、母体からの物質移動を可能にする。本研究の目的は、母体のナノ酸化チタン(nanoTiO₂)肺曝露による胎盤と臍血管反応性への影響を究明することであり、肺への nano-TiO₂ 吸入曝露が胎盤血管抵抗を増加させ、臍血管反応性を損なう、という仮説を設定した。

「方法・結果」

妊娠 SD ラットを $188 \pm 0.36 \text{ nm}$ の空気力学径を有する nano-TiO₂ に全身曝露吸入させた。妊娠 11 日目(GD 11)から吸入曝露(6 h/day)を開始した。一日あたりの肺沈着量は $87.5 \pm 2.7 \mu\text{g}$ であった。6 日間で累積肺負荷量 $525 \pm 16 \mu\text{g}$ が曝露された。GD 20 に、胎盤、臍動脈及び細静脈を摘出し、カニューレ挿入を行い、アセチルコリン(ACh)、アンジオテンシン II(ANGII)、S-ニトロソ-N-アセチル-DL-ペニシラミン又はカルシウムを含まない灌流液(Ca²⁺-free)で処理した。胎盤毎の平均流出圧を測定した。

ACh は HEPA フィルターろ過空気曝露群(コントロール)では、流出圧を $53 \pm 5 \text{ mmHg}$ に上昇させたが、曝露群では $35 \pm 4 \text{ mmHg}$ であった。ANGII ではコントロール($31 \pm 6 \text{ mmHg}$)と比較して曝露群($17 \pm 7 \text{ mmHg}$)では流出圧が減少した。Ca²⁺-free ではコントロール($63 \pm 5 \text{ mmHg}$)及び曝露群($30 \pm 10 \text{ mmHg}$)において最大の流出圧であった。臍動脈内皮依存性血管拡張は、nano-TiO₂ 曝露群($30 \pm 9\%$)はコントロール($58 \pm 6\%$)と比較して減少していたが、ANGII 感受性は増加した($-79 \pm 20\%$ vs $-36 \pm 10\%$)。

「結論・考察」

これらの結果により、妊娠中の肺への nano-TiO₂ 曝露は胎盤血管抵抗を増加させ、臍血管反応性を損なうことが示された。

2) ヒト肺上皮(A549)細胞における重金属 Pb 誘導毒性に対する TiO₂ ナノ粒子の予防効果

Maqusood Ahamed et al., Toxicol In Vitro, 57, 18-27, 2019 (サウード国王大学[サウジアラビア])

「緒言・目的」

広範に使用される酸化チタンナノ粒子(nTiO₂)と、自然環境を汚染する形で至るところに存在する鉛(Pb)により、Pb と nTiO₂ のヒトへの同時曝露の可能性が高まっている。そこで本研究では、A549 細胞

における Pb 誘導毒性に対する nTiO₂ の影響を調査した。

「方法・結果」

その結果、nTiO₂ は A549 細胞に対する毒性がないことが示された。逆に、A549 細胞における Pb 誘導性細胞毒性及び酸化ストレスについては、細胞生存率の低下、細胞膜損傷、活性酸素種生成、及び抗酸化剤の枯渇により確認された。Pb はまたアポトーシス遺伝子の調節及び細胞周期を変化させていた。興味深いことに同時曝露群(nTiO₂+ Pb)では、nTiO₂ は A549 細胞における Pb の細胞毒性、酸化ストレス、アポトーシス応答を効果的に減弱させた。細胞取り込み試験では nTiO₂ が Pb の細胞内蓄積を増加させることが示された。しかし、nTiO₂ が Pb を強く吸着しているため、細胞内でさえも遊離 Pb イオンは発生しなかった。したがって nTiO₂ は、A549 細胞における Pb の生物学的利用率と毒性を有意に防止した。

「結論・考察」

今回得られた結果は、ヒト細胞において、Pb 誘導毒性に対する nTiO₂ による予防効果メカニズムを理解するための最初の報告である。今後、nTiO₂ と Pb の同時曝露影響に関する in vivo 哺乳動物モデルでのさらなる研究が必要である。

3) スルホコハク酸ジエチルヘキシル Na で安定化された銀ナノ粒子の細胞毒性に対する界面活性剤ミセル化の効果

Elena M. Egorova et al., Toxicol In Vitro, 57, 244–254, 2019 (Institute of General Pathology and Pathophysiology[ロシア])

「緒言・目的」

金属ナノ粒子の安定剤として用いられる界面活性剤の毒性作用については、細胞生存率低下に対する界面活性剤単体とミセルのそれぞれの寄与を決定することを目的として研究されてきた。筆者らは、(1) 臨界ミセル濃度(CMC)で溶液中にミセルを形成する界面活性剤分子のよく知られた性質、及び、(2)文献では種々の界面活性剤の毒性はそれらの濃度が CMC を超えると増加することを示していること、に基づき、界面活性剤分子とミセルは細胞に対する毒性作用が異なっているという仮説を立てた。本研究では、銀ナノ粒子(AgNP)の安定剤として使用されるアニオン界面活性剤であるスルホコハク酸ジエチルヘキシル Na(AOT)の Jurkat 細胞の細胞毒性を MTT 試験で確認することにより、仮説の検証を行った。

「方法・結果」

水中の CMC より高い濃度(3 mmol/L)及び低い濃度(1 mmol/L)の AOT で安定化した AgNP の二つの試料を、ナノ粒子濃度が 1–7 μg/mL の範囲になるように希釈した水溶液として細胞培地に加えた。24 時間培養後に細胞生存率の変化を記録した。同等のサイズ(約 16 nm)、同一手順による合成、かつ同一濃度で細胞培地中へ導入された AgNP は細胞生存率に異なる影響を及ぼした。すなわち、細胞生存性の低下は 3 mmol/L AOT を用いた AgNP で観察されたが、1 mmol/L AOT を用いた AgNP では顕著な変化は認められなかった。3 mmol/L 及び 1 mmol/L AOT 希釈水溶液でも対応する同様の差が検出された。

「結論・考察」

AOT 濃度に依存した毒性の発現は、AgNP と AOT 溶液中に存在する 2 つの異なる形態の AOT (単量体分子とミセル)の毒性作用機構の違いに起因するものと推定された。このアプローチは AOT が

示す毒性全体に対する単量体とミセルの寄与を推定するために検討され、AgNP 又は AOT 濃度の変化に付随した単量体及びミセルの毒性への寄与を測定することができた。得られた結果は、ナノ粒子安定剤、及び感染症抑制用医療薬剤として適用される界面活性剤の生物学的活性の研究に有用であるとしている。

4) ¹⁰⁹銀ナノ粒子強化ターゲットを用いたイチゴ果実(Fragaria x ananassa Duch)プリモリス種中の低分子量代謝産物の質量分析イメージング

Joanna Nizioł et al., Phytochemistry, 159, 3, 11-19, 2019 (ルチエストフ工科大学[ポーランド])

「緒言・目的」

バラ科のイチゴ(Fragaria x ananassa Duch)は、独特の風味、香り、及び健康に有用な成分を豊富に含むことから、多くの研究の対象となっている。

今回著者らは、¹⁰⁹Ag ナノ粒子強化ターゲット(¹⁰⁹AgNPET)を用いた質量分析イメージング(MSI)法により、イチゴ果実断面内のアルデヒド類、ケトン類、アルコール類、エステル類、有機酸類、フェノール類、アミノ酸類及び糖類に属する低分子量代謝産物の分布を調査した。

「方法・結果」

¹⁰⁹AgNPET を用いた MSI 法により、イチゴの栽培品種であるプリモリス種の果実に存在する 32 の代謝産物の分布を調べた。対象化合物の分布は均一ではなく、イチゴ果実におけるそれらの機能に関連している。GABA、キニン酸、ビタミン C 及びカテキンの大部分は防御機能のため果皮に存在する。イチゴの内核層及び皮質層の果肉全体で、アルデヒド類及びケトン類は存在した。アスパラギン、リジン、ガンピリン C、シュウ酸及び 2-メチルブタン酸は果実表面の瘦果に存在した。

「結論・考察」

イチゴ果実断面に見られる化合物の局在化は、おそらく葉緑体に位置する化合物の生合成の部位と関係があると考えられる。

5) 尋常性ざ瘡のためのトレチノイン担持ナノエマルジョン — 製造、物理化学的及び臨床的有効性評価

Mahsa Sabouri et al., Skin Pharmacol Physiol, 31, 6, 316-323, 2018 (テヘラン国立医科大学[イラン])

「緒言・目的」

尋常性ざ瘡は一般的な炎症性皮膚症状であり、広く使用されているレチノイドであるトレチノイン(TRE)を用いて治療される。ナノエマルジョン(NE)は TRE の治療効果を高め、副作用を最小化するナノサイズのコロイド粒子である。本研究では TRE 担持 NE(NE-TRE)を開発し、NE-TRE を配合した製剤の尋常性ざ瘡に対する治療効果を、従来の 0.05% TRE エマルジョンと比較することを目的とする。

「方法・結果」

高圧乳化法を用いて NE-TRE を製造した。安定な NE を得た後、加速条件下で粒子の特性と物理化学的性質を評価した。臨床試験を行い、NE-TRE と 0.05%TRE エマルジョンの治療効果を、顔面両側のざ瘡部位の数とポルフィリン産生を指標に比較した。

NE は約 150nm の安定な水中油型エマルジョンであり、円形及び分離粒子を含んでいた。予備的臨床試験では、NE-TRE 適用後にざ瘡の数及びポルフィリン産生強度が有意に減少した。

「結論・考察」

ドラッグデリバリーシステムにおいて、本処方では TRE を効率的に内包し、かつ良好な担持能を示す

としている。

6) 酸化亜鉛ナノ粒子を配合した日焼け止め剤を安全に使用するためのサポート — ボランティアにおける反復適用後の皮膚において浸透性または細胞毒性は認められなかった

Yousuf H. Mohammed et al., J. of the Investigative Dermatology, 139, 2, 308–315, 2019 (クイーンズランド大学[豪州])

[緒言・目的]

酸化亜鉛は、日焼け止め剤に広く利用されているが、そのナノ粒子(NP)の安全性について懸念が生じている。現時点では、in vivo でのヒトへの局所適用を繰り返した後の皮膚浸透性及び酸化亜鉛(ZnO)-NP の局所安全性を直接的に評価した研究はない。皮膚表面上の ZnO-NP の分布を調査するため多光子蛍光寿命顕微鏡を用い、さらに、亜鉛イオンを検出するための亜鉛特異的プローブを用いて、被験者の皮膚及び摘出したヒト皮膚での並行研究を実施した。

[方法・結果]

凝集した ZnO-NP の反復適用による安全性を検討するため、5 日間にわたりヒトボランティアに適用し、未処理の ZnO-NP 及び亜鉛イオンの皮膚浸透性と局所的な皮膚毒性を評価した。ヒト被験者における ZnO-NP の皮膚浸透性及び表皮生細胞の代謝変化を直接可視化した。また、ZnO-NP の分布は in vitro で切除されたヒトの皮膚においても確認した。その結果、in vivo では、ZnO-NP は皮膚表面上及び皮溝内に蓄積したが表皮に侵入せず、細胞毒性を引き起こさなかった。一方、切除されたヒト皮膚の表皮中の亜鉛イオン濃度はわずかに上昇した。

[結論・考察]

ZnO-NP は、表皮への浸透性及び表皮下層への毒性がないことから、世界中の日焼け止め製品で用いられているように、皮膚への ZnO-NP の反復適用は安全だと考えられる。亜鉛イオンの皮膚への放出と浸透も安全性に関連するが、これは局所毒性を引き起こすとは考えられない。

7) 生物学的関連タンパク質と酸化亜鉛ナノ物質との相互作用 — vitro ドポイントにおける交絡因子

Emilie Da Silva et al., Toxicology in Vitro, 56, 41–51, 2018 (国立労働衛生研究所[デンマーク])

[緒言・目的]

人工ナノ物質(MN)のin vitro毒性研究の結果はしばしば矛盾しており、再現性も見られない。アッセイとMNの干渉が示唆されているが、どの物質がこれらの矛盾する結果を発生させるかについて理解することは、依然として大きな課題である。この研究ではよく特性の知られた2種のZnO MN(被覆なし酸化亜鉛:NM-110及びトリエトキシカプリルシラン被覆酸化亜鉛:NM-111)と、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)及び2つのインターロイキン(IL-6及びIL-8)の相互作用を調べた。

[方法・結果]

ナノ粒子(10–640 μ g/mL)及びタンパク質を通常のin vitroアッセイ試験条件下で24時間インキュベートした。LDH活性(ODLDH)は、曝露後1時間以内に用量依存的に急激に減少したが(両方のMNの10 μ g/mLにおいてODLDH < 60%)、IL濃度は変化しなかった。Freundlichの吸着等温式にうまく適合し、LDHの多層吸着が確認された。ZnOとLDHは分散液中で中性からわずかに負の表面電荷を有しており、静電付着を妨げていた。粒子沈降は制限要因ではなかった。ZnO MNの速い溶解が確認され、ODLDHの低下にZn²⁺が関与していた可能性がある。

〔結論・考察〕

まとめると、ZnO MNは濃度依存的な吸着と、溶解したZnとの相互作用によるLDH阻害により、急速にODLDHを減少させた。毒性学的なin vitroアッセイにおけるナノ粒子による干渉のコントロールは、結果の誤った解釈を避けるのに必須とされるべきである。

8) ダチョウ油を基材としたナノエマルジョンの調製、同定及び in vivo 抗炎症の研究

Saad M. Alshahrani, Journal of Oleo Science, 56, 41–51, 2018 (Prince Sattam Bin Abdulaziz University[サウジアラビア])

「緒言・目的」

天然の鳥の脂肪油であるダチョウ油は、様々な痛みや炎症を防ぐための重要な生物学的活性を有している。本研究の目的は、抗炎症効果を確認するためにダチョウ油を添加したナノエマルジョンを開発することである。

「方法・結果」

開発したナノエマルジョン(F1-F3)の熱力学的安定性、ナノエマルジョン化の潜在能力、平均粒子径、多分散性指数(PDI)、ゼータ電位(ZP)、粘度、屈折率(RI)及び透過率(%)を含む様々な物理化学的パラメーターについて、in vitroで評価した。最適なナノエマルジョンはF2で、粒子径(99.8 nm)、PDI(0.084)、ZP(-84.2 mV)、粘度(43.5 mPa·s)、RI(1.344)、透過率(94.1%)を示した。TEM顕微鏡写真により、F2は滑らかな表面を有する球形であり、粒子形状が球状であることを前提とする動的光散乱法による粒子径測定結果を支持するものであった。さらに、ラットにおけるF2の抗炎症活性は、純粋なダチョウ油と比較すると遥かに優れていた。

「結論・考察」

本研究結果より、ダチョウ油を局所適用するためにナノエマルジョンが有効利用でき、ラットにおいては抗炎症効果が高まることが明らかとなった。

9) ヒト肺胞上皮細胞における小胞体ストレス応答を通してシリカナノ粒子により誘導されたアポトーシス

Tianshu Wu et al., Toxicology in Vitro, 56, 126–132, 2019 (東南大学[中国])

「緒言・目的」

近年、バイオセンサー、ドラッグデリバリー、バイオアクチベーター担体などの生物医学分野において、シリカナノ粒子(SiO₂-NP)及びメソポーラスシリカナノ粒子(mSiO₂-NP)はそれらの特殊な物理化学的特性がゆえに使用が増加している。しかし、それらの応用が急速に広がる一方、生物学的安全性評価ははるかに遅れている。本研究ではヒト肺胞上皮細胞(HPAEpiC)を用い、SiO₂-NP及びmSiO₂-NPの毒性を調査した。

「方法・結果」

SiO₂-NP及びmSiO₂-NPは特定の曝露量で細胞生存率を減少させ、アポトーシスを増加させることが観察された。SiO₂-NP及びmSiO₂-NPは共に細胞内に取り込まれ、小胞体(ER)に蓄積され、結果として病理学的形態変化及び細胞内オルガネラ損傷がもたらされたため、ナノ粒子誘導性アポトーシスにERストレス応答が関与していると仮定された。結果より、SiO₂-NP及びmSiO₂-NP曝露はたとえばBiP及びCHOPの2つのERストレスマーカーの発現レベルを増加させることが示唆された。これらは、ERストレス阻害剤4-PBAにより、HPAEpiCにおけるアポトーシスの減少を伴って阻害することが可能であった。

「結論・考察」

一般的に、同用量ではSiO₂-NPよりmSiO₂-NPの毒性影響が小さく、生物医学分野においてmSiO₂-NPの積極的な応用が見込まれる。細胞のアポトーシスを伴うERストレス応答を引き起こすNPの直接の標的は不明なままであるが、今回の調査結果は、有害影響を低減する目的でSiO₂-NP及びmSiO₂-NPの毒性メカニズムを調査する研究者に新しい洞察視点を提供するであろう。

10) ラット肺においてナノ酸化チタンエアロゾル吸入により誘導される短期及び長期の遺伝子発現プロファイル

Laëtitia Chézeau et al., Toxicology and Applied Pharmacology, 356, 54-64, 2018 (国立安全研究所[フランス])

「緒言・目的」

工業製品の製造過程でナノ粒子(NP)に潜在的に曝露される労働者の数は増加しているため、NP化合物の毒性学的特性を完全に特徴づける必要がある。製造過程中にNPがエアロゾル化される可能性があるため、職業曝露の主要ルートは吸入であり、最初に曝される組織は呼吸器系となる。ここでは慣習的手法及び分子毒性学的手法を用いて、二酸化チタン(TiO₂)の短期及び長期の肺毒性を調査した。

「方法・結果」

Fischer 344ラットにナノ酸化チタンエアロゾルを10 mg/m³の濃度で6時間/日、5日/週、4週間、鼻部吸入させた。肺試料は曝露後180日まで収集された。気管支肺胞洗浄液の生化学及び細胞学的分析により、曝露後3日まで肺では強い炎症反応が生じ、その後減少したことが判明した。遺伝子発現プロファイリングにより、炎症に関わる遺伝子の過剰発現が明らかとなり、これは曝露後6箇月間持続していた(長期応答)。酸化ストレス及び血管変化に関与する遺伝子もまたアップレギュレートされた。組織病理学的変化がないにもかかわらず、長期応答では曝露後180日にわたり、多数の遺伝子が異なる形で持続的に発現するという特徴を有することが見出された。

「結論・考察」

これらの変化の生理病理学的影響は完全には理解されていないが、TiO₂などの生体残留性NPの長期的な肺への影響について、懸念が提起される。

11) 酸化亜鉛ナノ粒子の吸入 — マウスにおけるスプライス接合部発現と選択的スプライシング

Pavel Rossner Jr et al., 168, 1, 190-200, 2019 (チェコ科学アカデミー[チェコ])

「緒言・目的」

ナノ物質の広範囲な応用にもかかわらず、ナノ粒子(NP)の毒性試験は多くの場合in vitro細胞モデルに限定されており、哺乳動物におけるNP曝露の生物学的影響は完全には調査されていない。酸化亜鉛(ZnO) NPは、様々な消費者製品において一般的に使用されている。今回筆者らは、マウスにおけるZnO NPの吸入効果を評価するために、遺伝子発現変化解析の代用として、肺におけるスプライス接合部発現を研究した。

「方法・結果」

雌のICRマウスに、 6.46×10^4 及び 1.93×10^6 NP/cm³をそれぞれ3日間及び3箇月間、吸入曝露した。ZnO NPの生物学的効果に関連するプロセスに関与する68個の遺伝子の298個の標的(スプライス接合部)における差次的発現及び選択的スプライシング事象の解析を、次世代シーケンサーを使用して実施した。

3日間の曝露により、IL-6のアップレギュレーション及びBID、GSR、NF- κ B2、PTGS2、SLC11A2及びTXNRD1スプライス接合部発現のダウンレギュレーションが引き起こされた。

3箇月の曝露により、ALDH3A1、APAF1、BID、CASP3、DHCR7、GCLC、GCLM、GSR、GSS、EHHADH、FAS、HMOX-1、IFN γ 、NF- κ B1、NQO-1、PTGS1、PTGS2、RAD51、RIPK2、SRXN1、TRAF6及びTXNRD1におけるスプライス接合部発現を増加させた。TRAF6及びTXNRD1の選択的スプライシングは、 1.93×10^6 NP/cm³曝露3日後に誘導された。

「結論・考察」

酸化ストレス、アポトーシス、免疫応答、炎症及びDNA修復に関与する遺伝子のスプライス接合部発現の変化だけでなく、酸化ストレスと炎症に関連する遺伝子の選択的スプライシングの誘導を観察した。著者らのデータはZnO NP吸入の潜在的な負の生物学的影響を示している。

3. その他の動向

海外ニュース

【2019/05/22】

Exposure to crystalline silica poses high risks for worker health

<https://www.anses.fr/en/content/exposure-crystalline-silica-poses-high-risks-worker-health>

フランス保健省(ANSES)は、結晶質シリカの労働者への健康リスクに関する評価結果を公表した。

(注: ナノに関する記述は無い)

[みずほ総研ケミマガより]

【2019/05/28】

Publications in the Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials

<http://www.oecd.org/env/ehs/nanosafety/publications-series-safety-manufactured-nanomaterials.htm>

OECDは、工業ナノマテリアルの安全性に関する一連の報告書 No 89、No 90、およびNo 91を掲載した。

No 89: 工業ナノマテリアルの安全性に関する代表団から提供された情報 - Tour de Table [PDF]

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2019\)11&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2019)11&doclanguage=en)

No 90: 工業ナノマテリアルのリスク評価のための物理化学的決定の枠組み [PDF]

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2019\)12&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2019)12&doclanguage=en)

No 91: ナノマテリアルの物理化学的パラメータの測定と報告に関する基本原則 [PDF]

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2019\)13&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2019)13&doclanguage=en)

WGコメント:

工業ナノマテリアルの安全性に関するOECDの一連の報告書の目的は、ヒト健康および環境安全性に関連するOECDの活動に関する最新の情報を提供することである。

リスクアセスメントを実施するにおいて、工業ナノマテリアルの物理化学的特性は、非ナノマテリアルに関して一般的に考えられているものとは異なる可能性がある。OECDは、特定の種類のナノ材料について、特性評価と識別の鍵となる、特定の物理化学パラメータを測定するのに適切な(または不適切な)試験方法を特定するためのツールを開発した。工業ナノマテリアルのリスクアセスメントを決定するための物理化学的決定

フレームワークとその基本理念は、データの質と報告の厳密さを維持しながら、最も有用なパラメタと最善の利用可能な方法の特定を容易にすることを目的としている。生物学的および非生物学的システムにおけるナノマテリアルの挙動をより完全に理解するために目的に合った物理化学的情報を集めるためのアプローチを提供する。

[NITEケミマガより]

【2019/05/31】

Publications in the Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials

<http://www.oecd.org/env/ehs/nanosafety/publications-series-safety-manufactured-nanomaterials.htm>

OECDは、ナノ材料の安全性に関する一連の出版物を公表している。

[みずほ総研ケミマガより]

【2019/06/06】

New OECD reports address safety of manufactured nanomaterials

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/new-oecd-reports-address-safety-of-manufactured-nanomaterials

ECHAは、ナノマテリアル展望台(EUON)ページにおいて、OECDがナノマテリアルのリスク評価に必要な物理化学的性状を測定するためのフレームワーク及び具体的な測定・報告方法に係る原則に関する報告書を公開したことを紹介しており、REACH規則の運用においても活用されることになるとしている。

[みずほ総研ケミマガより]

【2019/06/12】

Minutes of the Working Group Meeting on Nanomaterials in Cosmetic Products of 22 May 2019

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs2016_miwg_063.pdf

欧州委員会SCCSは、4月24日に開催された化粧品中のナノマテリアルに関する会合の議事録を公表した。

WGコメント： 議事は主として、以下の通り。(1) New Mandateとして銅(ナノ)およびコロイド銅(ナノ)(CAS No 7440-50-8, EC No. 231-159-6)と、ヒドロキシアパタイト(ナノ)-submission II、(2) Draft Opinionとして2種類のコーティングされた二酸化チタン(ナノ)として、メチコン(CAS/EC 9004-73-3/236-675-5)とパーフルオロオクチルトリエトキシシラン(Perfluorooctyl Triethoxy silane; CAS/EC 51851-37-7/257-473-3)が経皮的に用いられる化粧品(紫外線吸収剤)。意見を受信するまでは中断。SCCSナノガイダンスに関する情報更新—新たな作業への貢献と割り振りについての議論、(3)合成非結晶シリカの溶解性に関する意見があった。

[NITEケミマガより]

【2019/06/25】

Request for a scientific Opinion on Copper (nano) and Colloidal Copper (nano)

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs2019_0625_request_for_scientific_opinion_on_copper_nano_and_colloidal_copper_nano.pdf

[16_q_032.pdf](#)

欧州委員会SCCSは、銅(ナノ)およびコロイド銅(ナノ)(CASRN: 7440-50-8)の安全性について科学的意見を提示するよう欧州委員会から諮問を受けた。

WGコメント: 課題としては、(1)ナノマテリアルの銅およびコロイド銅は、皮膚、爪、角質、毛髪、頭皮や口腔衛生製品などのリーブオンおよびリンスオフ化粧品として使用するとき、添付リストで報告されている最大濃度と規格、そして合理的に予測可能な曝露条件を考えた場合に安全であるか？(2)ナノ形状の銅およびコロイド銅の使用に関して更に科学的な懸念があるか？

[みずほ総研ケミマガより]

【2019/06/25】

Request for a scientific Opinion on Hydroxyapatite (nano)

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs2016_q_033.pdf

欧州委員会SCCSは、ハイドロキシアパタイト(ナノ)(CASRN: 1306-06-17)の安全性について科学的意見を提示するよう欧州委員会から諮問を受けた。

WGコメント: 課題としては、(1)ナノマテリアルのヒドロキシアパタイトが皮膚および口腔のリーブオンおよびリンスオフ化粧品として使用するとき、添付リストで報告されている最大濃度と規格、そして合理的に予測可能な曝露条件を考えた場合に安全であるか？(2)ナノ形状のヒドロキシアパタイトの使用に関して更に科学的な懸念があるか？

[みずほ総研ケミマガより]

【2019/06/26】

Council conclusions on chemicals

<https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2019/06/26/council-conclusions-on-chemicals/>

欧州理事会は、持続可能な化学物質政策戦略の策定に関する政策指針を提供する化学物質に関する結論を採択した。特に、REACH、内分泌かく乱物質、ナノマテリアル、および医薬品を取り上げている。

<http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-10713-2019-INIT/en/pdf>

WGコメント: ナノマテリアルに関し用途と曝露の情報を収集する必要性を強調し、リスクアセスメントおよび検証済み試験方法を更新および改善すること。ナノマテリアルの定義に関する勧告のレビューを最終化すること、必要に応じてそれを修正し、法的拘束力のある定義によってすべての法律において、ナノマテリアルが一貫して識別され対処されることを確実にするようにすることを促している。

留意事項として、2017年にECHAがEU-Observatory on Nanomaterials (EUON)を設立し、2020年まで義務付けしている； 欧州委員会にECHAの任務を拡大し、これまで1トン/年を下回ってためREACHに登録されていなかったナノ形状の化学物質の特性、ハザードおよび潜在的曝露に関する研究データを入手可能にすること、および定期的にECHAにEUONの効果や影響を評価させる。

[NITEケミマガより]

【2019/06/26】

Ongoing guidance consultations

https://www.echa.europa.eu/support/guidance/consultation-procedure/ongoing-reach?utm_source=echa.europa.eu&utm_medium=display&utm_campaign=customer-insight&utm_content=homepage-howto

ECHAは、REACH登録に関するガイダンスおよび物質識別に関するガイダンスに適用可能なナノ材料に関する勧告の付録(2019/6 草案;公開 Ver. 1.0)と題するガイダンス文章を掲載した。

ガイダンス文書の草案[PDF]

https://www.echa.europa.eu/documents/10162/23047722/appendix_nanoforms_msc_rac_forum_en.pdf/a68660cd-4cf2-7437-cf0b-56e628a48d76

WGコメント: 草案は1.序文、2.全般的事項、3.ナノ形状、4.ナノ形状の集まり、5. ナノ形状、ナノ形状のセットおよびジョイント申請、参考資料から構成されている。このガイダンスは「ナノ形状」をカバーする申請資料を準備する申請者へのアドバイスを提供するために作製されている。第2章ではナノ形状の申請に関する一般的要件を、第3章ではナノ形状の考え方の説明、ナノ形状の区別、個別のナノ形状の申請時に求められる特性、第4章では個別のナノ形状の変わりにナノ形状の集まりを申請する場合に異なるナノ形状の集まりをどのように策定し規定するか、詳細な特性と報告書の要件に着目している。第5章ではナノ形状とナノ形状の集まりに関する考え方として、ジョイントでの申請の観点から説明している。

[NITEケミマガより]

【2019/07/03】

Major update to ECHA's chemicals database

<https://echa.europa.eu/-/major-update-to-echa-s-information-on-chemicals-database>

ECHAは、これまで公開してきた化学物質データベースをさらに拡張して検索しやすくするため、以下の更新を行ったことを発表した。主な更新内容は、

- ・現行法令対象や規制動向リストの並びの再構成
- ・別名や流通名での検索を可能に
- ・ナノ材料は流通実態を表示など。

[NITEケミマガより]

【2019/07/03】

Search for over 300 nanomaterials on the EU market

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/search-for-over-300-nanomaterials-on-the-eu-market

ECHAは、ナノ材料展覧台(EUON)ページにおいて、欧州で上市されている300超のナノ材料を検索可能なサービスを公開したことを発表した。REACH登録情報、化粧品規則に基づく情報、ベルギーとフランスのインベントリ掲載状況を検索できる。

[みずほ総研ケミマガより]

【2019/07/03】

Final Opinion on Solubility of Synthetic Amorphous Silica (SAS)

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o228.pdf

欧州委員会SCCSは、合成非晶質シリカ(SAS)の溶解度に関する最終意見を公表した。

WGコメント：化粧品規制のナノマテリアルの定義に照らして、合成非晶質シリカ(SAS)は生物学的系において可溶(100mg / L以上)または分解性/非難分解性であると考えるか？

(前略)化粧品規制におけるナノマテリアルの定義に関して、ドシエに含まれるSAS(親水性または疎水性)は、可溶性と見なすことはできない。事実、申請者は、SASのドシエを以下の根拠に基づいて誤って可溶性と解釈した：一部の材料の溶解度は100 mg / L以上。USP38およびUSP 38 NF33の分類では、「可溶性」の物質は33.3 g / L (申請者によって示されるように100 mg / Lではない)。(後略)

合成非晶質シリカ(SAS)の溶解度に関してさらに科学的な懸念があるか？

(前略)化粧品規制の下でのナノマテリアルの定義としては、他のサイズ／粒子関連パラメータと組み合わせによる不溶性のマテリアルに関係しており、ナノ構造のマテリアルの溶解性の問題は、化粧品での使用の観点から検討する必要がある。ナノ構造のマテリアルの場合は、完全に溶けるマテリアルを例外として、化粧品処方中での使用されるレベルにおいて不溶な状態でナノ粒子として存在する割合を設定することが重要である。(後略)

[みずほ総研ケミマガより]

【2019/07/11】

Minutes of the 10th plenary meeting, Luxembourg, 20–21 June 2019

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs2016_mi_plenary_10_en.pdf

欧州委員会SCCSは、6月21日に開催された第10回合同本会議の議事録を公表した。

[みずほ総研ケミマガより]

【2019/07/18】

Help co-create nanotechnology for the health, energy and food sectors

https://euon.echa.europa.eu/view-article/-/journal_content/title/help-co-create-nanotechnology-for-the-health-energy-and-food-sectors

ECHAは、ナノマテリアル展望台(EUON)ページにおいて、欧州の一般市民に対して、ナノマテリアルに期待する将来の社会的ニーズや懸念を共有することを求めている。EUが出資するHorizon2020の一環であるGoNanoプロジェクトは、これらの情報を市民、市民組織、産業界、研究者、政策立案者の間で共有することで、食品、健康、エネルギー分野のイノベーションを共同で創造することを目指すもの。

[みずほ総研ケミマガより]

国内ニュース

【2019/07/24】

2019年度第1回化学物質のリスク評価検討会(ばく露評価小検討会)資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_05822.html

7月26日に開催される標記会合の資料が掲載された。議事は、

1.ばく露実態調査対象物質の測定分析法等について【公開】

2.リスク評価対象物質のばく露評価について【非公開】

(注:議事1に関連し、「作業環境中カーボンブラック(告示番号 152)の高速液体クロマトグラフ(HPLC)による測定・分析手法に関する検討結果報告書」が示されている。)

[NITEケミマガより]

4. 今後の動向

1) 第78回日本癌学会学術総会

開催日時:2019年9月26日～9月28日

会場:国立京都国際会館

学会会長:石川冬木(京都大)

<http://www.c-linkage.co.jp/jca2019/outline.html>

※参考資料(以下をもとに安全性部会にて改変)

【NITEケミマガ】NITE化学物質管理関連情報;443～451号

【みずほ総研ケミマガ】化学物質管理関連サイト新着情報;第468～472号

以上