

technosphere

Ecosphere, biosphere

Products system

environment

Bio-system

production

Reactive intermediates  
*Exposure in work*

delivery

Condensed condition  
*Vibration & impulse*

usage

Degeneration, Defection  
*Intended/unintended Ingestion*

disposal

Heavy processing  
*Exudation, Diffusion*

the environment  
released during life-cycle

Exposure

x

Hazard

absorption

Skin, Lung, Digestives  
Cell wall

translocation

Blood, Lymph  
Cytoplasm

accumulation

Cell  
Nucleus, mitochondria

attack

Radical, Poison  
transcription disorder

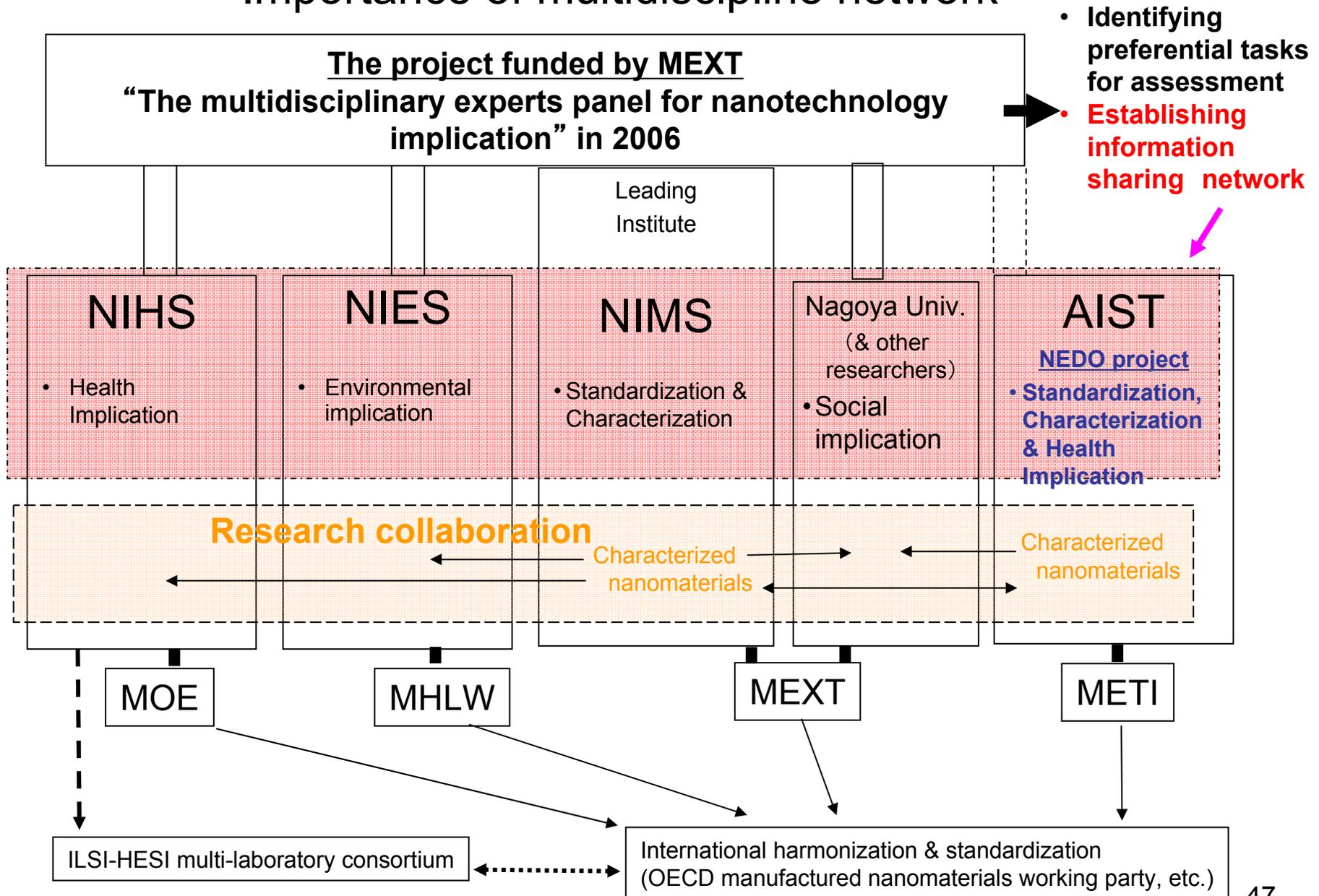
Life-cycle Manager

Risk analysis

Toxicity test

ナノテクノロジーの健康・環境・社会影響への取り組みに対するアンケート集計結果(カッコ内はシンポジウム聴講前後の変化)	total	ここ一年で緊	2-3後の重点	5年着実
急性毒性 acute toxicity	100	55 (-8)	33 (2)	12 (1)
慢性毒性 chronic toxicity	131	34 (-6)	59 (6)	38 (-2)
遺伝子毒性 Genotoxicity	113	35 (-8)	44 (3)	34 (-2)
予期せぬ生体影響の存在 Unpredictable organ effects	100	23 (-2)	45 (6)	32 (-5)
生体内蓄積挙動 bioaccumulation	123	40 (-3)	51 (-2)	32 (4)
体内動態 Kinetics	128	48 (6)	48 (3)	32 (7)
生体吸入挙動 Inhalation behavior	124	41 (-13)	61 (20)	22 (2)
他の生態影響 Other ecotoxicity	93	16 (2)	36 (-2)	41 (6)
予期せぬ環境影響の存在 Unpredictable ecotoxicity	89	20 (8)	32 (2)	37 (-9)
ナノ粒子の暴露技術 Exposure technique	112	62 (17)	38 (-6)	12 (-3)
ナノ粒子の分散・制御技術 Dispersion technique	105	57 (9)	34 (-13)	14 (-2)
標準ナノ粒子の提供技術 Standard nano-particle	113	65 (16)	34 (-10)	14 (-3)
存在様式のキャラクタリゼーション In-situ Characterization	96	43 (-1)	35 (2)	18 (2)
生体内挙動観察技術 Observation technique of behavior in organ	102	39 (11)	42 (-3)	21 (-2)
リスク評価 Risk assessment	116	41 (1)	45 (-1)	30 (-6)
ライフサイクル・マネジメント手法確立 Life-cycle management	96	28 (14)	31 (-3)	37 (-4)
パブリック・アクセプタンスの方法確立 Public acceptance	89	24 (9)	40 (11)	25 (-10)
市民参加型テクノロジー・アセスメントの実施 <small>Technology assessment with public involvement</small>	98	27 (6)	46 (9)	46 (-1)
専門家間ラウンドテーブル Experts' round-table	112	52 (11)	40 (5)	20 (3)

# Importance of multidiscipline network



## 懸念される生体影響に関して

- 急性影響
- 変異原性
- 反復・慢性暴露による蓄積性→発がん性
- 生殖発生毒性
- 免疫毒性
- 神経毒性
- 未知の影響を検出するための
- スクリーニング法

## 試験対象となるナノマテリアル

- フラーレン
- カーボンナノチューブ ( MWCNT、SWCNT )
- 酸化チタン
- カーボン系ナノマテリアル
- 金属系ナノマテリアル
- 有機物質系ナノマテリアル
- 生産量や使用用途により優先順位付け？
- 新規の少量生産ナノマテリアルの扱い？

## 曝露評価手法における課題

個数,表面積,重量-粒径分布  
化学組成-粒径分布  
形態  
表面の形状  
表面の化学的性状  
凝集状態における形態

計測手法の開発

生産量の動向  
製造から廃棄までのライフサイクル解析  
各過程での曝露濃度の解析

## 体内挙動における課題

粒径と沈着、取り込み、滞留、クリアランス  
大気中粒径分布と沈着部位、沈着量  
単体と凝集物の動態  
凝集体の分散  
細胞の認識  
細胞内動態

血中への移行全身に影響を及ぼす可能性（心，脳，生殖器，等）  
リンパ節への移行（アレルギーとの関連）  
鼻粘膜から脳への移行  
皮膚の透過  
消化管からの吸収  
排泄

計測手法 標識

# 曝露手法に関する課題

## 曝露(吸入・投与)手法の検討

曝露評価で得られた曝露粒子の物理・化学的性状を反映した曝露手法

単体曝露手法

発生・分散手法

計測手法(指標)

## 培養細胞への曝露手法の検討

分散方法

液中での形状の把握のための計測法

経時変化

# ナノ物質のライフサイクル管理のための動態把握の現状と課題マップ

	暴露評価	体内動態			暴露手法
		呼吸器からの取り込み	皮膚からの取り込み	消化器官からの取り込み	
<p>これまでの取り組み、到達点</p> <p>注)斜線はこれまで日本で取り組みが弱く本調査で発掘したもの</p>	<p>生産量や用途、製品のライフサイクルの各過程を考慮に入れた暴露評価に関する報告はほとんどない。製造現場における暴露調査の報告も少ないが、多くはナノ粒子として存在せず凝集体として存在するとの報告が多い。</p>	<p>20-30nmのナノ粒子は肺胞沈着率が高い さらに小さくなるにつれ上部気道に沈着 小さいナノ粒子の方が肺胞での滞留時間長い 血中への移行し全身にリンパ節への移行多い 神経軸索内移動 ミトコンドリアへの集積</p>	<p>短期の塗布試験では角質層より深く浸透しない 毛穴から内部に入り真皮から血中に移行する可能性 分散媒により影響を受ける 表皮培養構成細胞内にカーボンナノチューブは入り機能に影響</p>	<p>経口での取り込み後大部分は消化器官を通過し排泄されるが消化器官から一部取り込まれる。 同一粒子の場合、取り込みは粒径が小さい物ほど取り込まれる。 血中や肝臓へ移行</p>	<p>細胞への曝露、動物への気管内投与や吸入曝露の場合も凝集状態等を考慮した曝露あるいは曝露時における存在状態を計測している報告はまれ。</p>
<p>今後取り組むべき課題</p>	<p>生産量・用途の把握 ライフサイクル解析</p> <p>各過程での暴露調査 物理・化学的性状の有害要因の選択 曝露される媒体(空飲料、食物、化粧品等)中の有害要因 曝露量の計測 計測・分析手法の開 個人曝露量</p>	<p>沈着部位 上皮細胞、基底膜、間質、内皮細胞の通過による血中への移行 傷害のある気道では 血中への移行後の動態(循環系、脳、生殖器等) 貪食や飲作用を介した細胞内への取り込みとその後の動態 貪食や飲作用を介さない膜通過 神経軸索内移動 細胞の認識 細胞内動態</p>	<p>各種のナノ粒子を用い、凝集状態、形状、粒径、化学的性状、被覆物質、などの物理・化学的性状や分散媒などが経皮吸収におよぼす影響の検討 皮膚内部における微細粒子の動態や皮膚構成細胞内におけるナノ粒子の動態をより詳細にとらえることが可能な分析手法の開発 内部表皮や真皮を通過し血流への移行や貪食細胞へ取り込まれた後の動態 日焼けやアトピーなど皮膚に傷害があるときの皮膚の透過</p>	<p>各種ナノ粒子を用いた消化器官からの取り込みと動態検討する必要 物理・化学的性状と取り込み、血中、肝への移行などの動態や排泄の評価</p>	<p>吸入曝露、気管内投与手法の開発 細胞への曝露手法の開発</p>

# ナノ物質の生体等への影響の優先的試験事項の現状と課題マップ

	生体試料中の分析法	<i>In vitro</i> 試験系	<i>In vivo</i> 試験系 (経口+経皮)	<i>In vivo</i> 試験系 (吸入)	基礎研究	エンドポイント
検討が必要な点	検出法の開発 定量化法の開発 (定量時の単位、重量、表面積、粒子数などの設定) 簡便な定量的手法 (スクリーニング・モニタリング用) 高感度化、高解像度化	分散剤使用の是非 (物理的な分散のみ or 通常使用の範囲) 分散剤の選択 (界面活性剤、生体成分(脂質タンパクなど)) 細胞系の選択 (First コンタクト組織由来細胞-急性影響、吸収性等の検討、標的組織由来細胞-慢性的沈着、遺伝毒性)	投与方法 ・溶媒の選択(物理的分散 or 界面活性剤の使用) ・投与液中の分散化 (界面活性剤、生体成分(脂質・タンパクなど)) 動物種(皮膚モデル)の選択 曝露時間(単回曝露、繰り返し曝露) 曝露量(濃度、表面積、粒子数)	経気道投与(投与溶媒の分散化技術の開発) 吸入曝露試験系の開発 (エアロゾル化-分散媒体の選択、粉体曝露-物理的微粒化) 曝露粒子径の測定 曝露時間(単回、反復)	生体分子との相互作用の解析(生体分子との反応、吸着、理論の構築) 細胞膜表面、細胞内小器官との相互作用の研究	急性影響(刺激性、細胞毒性) ADME(吸収、分布、代謝、排泄) 反復・慢性曝露(発がん性含) 変異原性( <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> ) 生殖発生毒性 免疫毒性(アレルギー) 神経毒性 未知の影響
これまでの到達点(現状)	ICP/MSによる元素分析 透過型電子顕微鏡解析 吸光度による分析、HPLC、LC/MS/MS(フラージェン)	界面活性剤 血液中脂質タンパク質、有機溶剤、血液中脂質、リポソーム、水分散剤(含接)	食品中油脂(コーン油・スクワレン、界面活性剤、膜構成脂質成分、血液中脂質、リポソーム、水分散剤(含接)、有機溶剤)	経気道投与-分散剤として肺洗浄液や肺サーファクタント 吸入曝露発生装置-物理的な分散、Tween 20等を用いたエアロゾル化	細胞によるエンドサイトーシスが認められる マクロファージによる貪食作用が認められる	急性、亜急性の曝露データはあるが、凝集状態曝露の可能性 吸収後の再分布組織での残留性 ナノを含む金属微粒子の吸入で発がん性を示す知見もある
今後取り組むべき課題	生体内の対象物質の直接定性解析法の確立 長期間投与あるいは、長期間の蓄積性について把握する必要がある	ナノ粒子の培養液中の粒子径分布 投与溶液中の共存物質の無(低)影響物質の検討	動態のトレーシング技術 粒子の大きさや形状による吸収率や体内分布の比較検討	分散剤そのものの結果に及ぼす影響 粉体による安定した濃度での吸入曝露法の開発	粒子の大きさや形状による細胞や生体成分との相互作用の比較検討 細胞内における局在	分散した状態での <i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 研究が必要 吸収後の組織での蓄積性を検討する必要がある 蓄積性が高い場合には、慢性影響を見る必要がある。

# 生体影響試験ナノ粒子キャラクタリゼーションの現状と課題マップ

	摂取経路	存在状態	相互作用	標準物質
視点・論点	血液中分散 体液中分散 呼吸凝集 分散技術ができていないのがネック (No surfactant で分散は可能か?)	肺内胞トラッピング 血液への付着 臓器付着・滞留 代謝物質移動 生体内での溶解 細胞内ナノ粒子分布の定量解析	細胞内侵入 凝集 細胞成長変化 イオン交換(ナノサイズ化による溶解)、化学毒性とは違う視点で検討	サイズ効果 形状効果 分散媒とのイナートさ。 細胞、培養液の標準化、入れ方、センサー。生化学検査に適用可能な粒子
これまでの取り組み、到達点 注)斜線はこれまで日本での取り組みが弱く本調査で発掘したもの	気相分散--AIST、広島大 液相分散--化評研 Virusサイズレベル->AIST Surfactant使用による皮膚透過試験	TEM(死んだ組織、部分的) SEM観察-> 高分解能電顕 無染色観察技術 低解像度元素分析	体内蓄積—北大 プローブAFM(簡易評価) 長期毒性(レスキューが働くか否か、機構を見る)	計測標準—AIST 純度制御--producers 統計的手法 標準サイズ粒子 標準形状粒子
今後取り組むべき課題(本質的)	ナノ単分散状態での投与 共存影響物質フリーの投与 トレーシング技術	生体内のナノレベル無損傷直接観察 生体内のカーボン系ナノ物質同定・観察 脳などへのナノ粒子の存在状態定量分析法の確立(量子ドット、光る粒子利用、しかも安全)	毒性評価法の標準化 細胞・ナノ物質間作用 長期毒性(加速試験は可能か)	標準物質(ネガティブコントロール、ポジティブコントロール)の提供とオーソライズ(単純なシリカ等でまず確立)
今後取り組むべき課題(緊急)	生体系物質による分散 (医用物質もナノ物質程度の微量では要チェック)	低加速電圧電顕 軽元素高感度分析 生きた細胞をそのままみる。(レーザー顕微鏡、電子顕微鏡) 動いた粒子を見る。 界面の状態を見る。(解けるなど)	分散剤影響の評価 分散剤などの吸着による細胞取り込みの変化→相互作用を評価、簡易スクリーニング	サイズ形状標準粒子 標準粒子の状態評価 ノンサーファクタント分散物質=酸化物が有効(SiO <sub>2</sub> , TiO <sub>2</sub> )→サーファクタント影響評価なども可能 その上で炭素系に炭素系がOKであれば、その中に光る物質入れる。

## 技術アセスメントとコミュニケーションの現状と課題マップ

	社会的影響のTA	コミュニケーションのあり方
視点・論点	短期・長期、プラス・マイナスの影響評価 複雑・予測困難な影響評価	科学技術意思決定やTAへの市民参加科学者と市民の相互理解科学リテラシーにおけるナノテク
これまでの取り組み、到達点 注)斜線はこれまで日本での取り組みが弱く本調査で発掘したもの	(海外)英国王立協会、米NRC等政府機関評価 (日本)第3期科学技術基本計画に明記、産総研・物材機構などでの取り組み ・「構造化」方法論の有効性と限界を確認	(海外)Upstream Engagement, Participatory Democracy, Dialogue, Consensus Conf, etc. (日本)市民科学研究室、産総研ナノテク部門、カフェシアンティフイック名古屋、など ・政府の予算に基づく実施 ・海外も開発途上、模索中 ・ただし公的な場合はTAが目的
今後取り組むべき課題	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ナノテク固有の社会影響、予想困難な影響を評価することの重要性、</li> <li>・(TA)社会科学系専門家との連携、専門家間の連携、定量的分析が必要、代替技術との比較</li> <li>・(コミュニケーション)多様な手法の開発と試みが必要。目的の明確化と社会に取り込む仕組みの確立。</li> <li>・研究者、市民のそれぞれの立場で、「科学技術意思決定・TAにいかに関わるべきか」のリテラシーが必要。</li> <li>・TAとコミュニケーションの連携、目的の明確化</li> </ul>	

開発する側からの視点	メリットに市民提供	ナノテクノロジーを社会に導入する可能性は、社会的にどの程度か、市民生活にどのような影響があるかを、市民生活に密着している事柄を題材にして提示する(例えば「計算機の計算速度が速くなる」「角砂糖1個に国会図書館分の情報量が格納」では実感がない) (4)市民参加の第一段階として、まずは「科学者と市民との媒介者」を対象とすることも一案である。			○ (e.g. 国民生活コンサル)	○	
	リスク情報の市民への提供	蓄積されたリスク研究の結果を整理し、信頼できるリスク情報を市民に分かりやすい参考事例あり。(ヨーロッパに)	(1)ある程度リスク研究の蓄積があるような題材の選定が必要。 (2)現時点での知識では答えられない内容を質問された場合の答え方についても検討する必要がある。 (3)事故や事件が起きてからではなく、現段階から情報提供できるようになる必要がある(GMOの経験)。 (4)市民参加の第一段階として、まずは「科学者と市民との媒介者」を対象とすることも一案である。	○ (特に能力・責任を有する科学者)	○ (e.g. 国民生活コンサル)		
	科学者のコミュニケーション能力の向上	既存の技術にはないナノテクノロジー固有の魅力やメリットを、科学者自身が市民に対して伝えられるよう、コミュニケーション能力を向上させる。 科学者が自分の研究分野の周囲まで視野を広げたり、自らの社会的責任や倫理を考えるきっかけをつくる。	プログラムの設計は今後の課題。(参考)大阪大学や北海道大学の活動。 プログラムの設計は今後の課題。	○	○		
市民側からの視点	すでに市場に出ているナノテク製品への対応	市場にナノテクノロジーの効果を謳って出回っている製品の評価や規制のあり方について、適宜市民の視点を取り入れながら検討を開始する。	(1)製品の目的別の評価方法や、毒性学的知見が出てきたときの規制策などを具体的に検討していく必要がある。 (2)市民参加の第一段階として、まずは「科学者と市民との媒介者」を対象とすることも一案である。	○	○	○ (e.g. 国民生活コンサル)	○
	市民の科学技術リテラシーの向上	科学技術や、それらがもつリスクという概念を、市民が理解すること促進する。	(1)学校教育の一環として実施することが考えられる。ただしプログラムの設計は今後の課題。 (2)市民参加の第一段階として、まずは「科学者と市民との媒介者」を対象とすることも一案である。	○		○ (e.g. 国民生活コンサル)	○ (学)
	テクノロジーアセスメント	専門家だけでなく、一般市民の視点を取り入れながら、ナノテクノロジーの社会導入に伴う社会影響を明らかにする。	(1)アセスメントの対象は、ナノテクノロジー全体ではなく、製品や用途ごとに提示する。 (2)市民参加型会議手法の実施に関しては、関連他分野で手法を確立することが先決。	○	○	○ (e.g. 国民生活コンサル)	

# まとめ I

- ナノテクノロジーは、従来の物質利用の域を超えたりスク管理を必要とする可能性が大きい。
- 一方で、ナノ領域における生体等への影響把握は不十分であり、ナノ特有のリスクを明確にしえていない。
- また、ナノ物質の製品化技術も発展途上であり、ナノテク・リスクの課題は不確定の曝露と不確定の有害性を予見的にとり組む課題。

## まとめⅡ

- ひきつづき学問領域を超えた科学的知見の結集が重要である。
- 従来の化学物質管理に基づく「ありすがた」のリスク管理と、ナノトキシティーに係る知見を区別して議論を進める必要がある
- リスクコミュニケーションの前提として、ナノテクノロジーの開発者がその有用性とビジョンを社会的に発信していく必要がある