

# ナノ粒子の健康リスク

## ～ 母子伝達と次世代影響 ～

武田 健

(東京理科大学・副学長／同・薬学部教授／

東京理科大学戦略的環境次世代健康科学研究基盤センター長)

東京理科大学の武田と申します。どうぞよろしくお願いいたします。上田さんが非常に迫力のある、またわかりやすいナノテク、ナノ粒子の話をして下さいましたので、私はナノ粒子の健康影響、それが体に入るとどういふ悪さをするかということについてお話ししたいと思います。特に次世代影響といって、ナノ粒子が妊娠期の母親の体内に入ったときにそれがどう子供に伝わってどのような影響を及ぼすかという、一見特殊なお話になるかもしれません。しかし、このお腹の中の「子供」が最も感受性の高い時期にあたりますので、その点を中心にナノ粒子が私たちにどう影響するかということの全体像を眺めてみたいと思います。私のあとには梅澤さんから、リスク管理の方まで含めてナノ粒子の有害性と評価はどのように行われるかということと、そのリスクの管理をどうしていくかということのお話があります。その前に私は「健康影響」という点についてお話ししたいと思います。今回の講演会のタイトルにあります「ナノ粒子の健康リスク」は、先ほど上田さんの話にあったように、ナノテクノロジーの基盤材料として造られるナノ粒子あるいはナノマテリアルも重要ですが、それから今中国の方で話題になっているPM2.5に含まれるナノ粒子についてもほとんど同じように考えられるのではないかなと思っています。その理由をこれからお話ししていきたいと思っています。

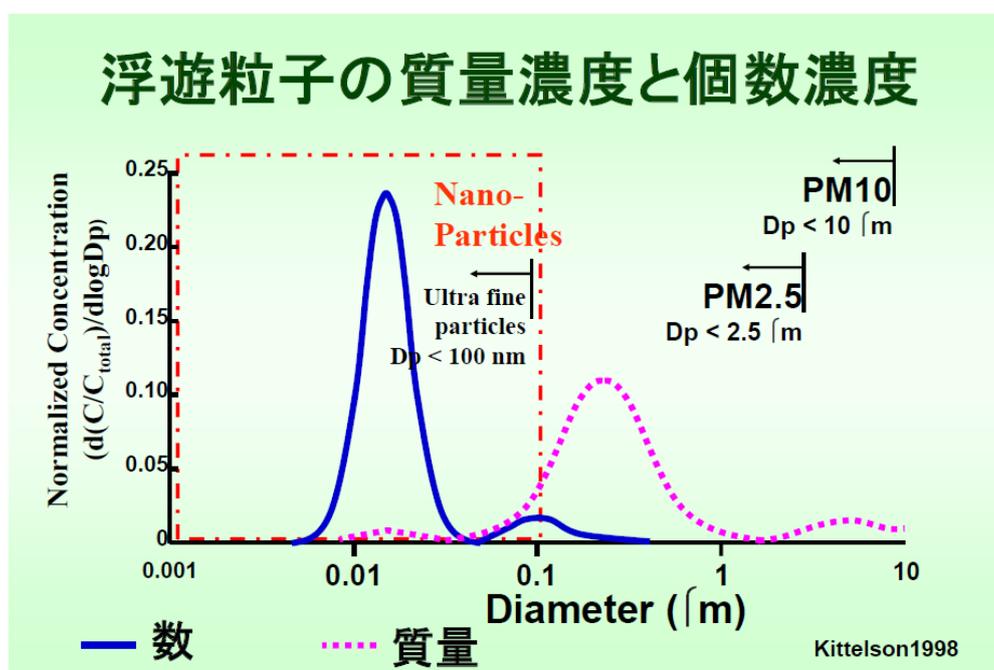


最近、ニュースで中国のPM2.5による大気汚染が頻繁に報道されるようになりました。そのため、今は私たちがPM2.5とは何かを説明しなくてもいいようになるくらいになっています。しかし、PM2.5のことを正確に理解してもらうのは難しいところがあります。ここで景色がこれだけモヤになって霞んでいる原因は、実はPM2.5ではないのです。PM2.5というのは粒子が小さいため、濃度が少々高くても見えません。もう少しダストというのか、煙や煤、霧のような形になった大きな粒子が、曇って見えているのです。ここには亜硫酸、硫酸なども付着していますから、喉がヒリヒリしたり目が刺激されたりします。直に影響がわかるレベルですね。呼吸器に直接的な影響があると思います。一方で実際のPM2.5は、もう少し目に見えない形で影響が来ます。



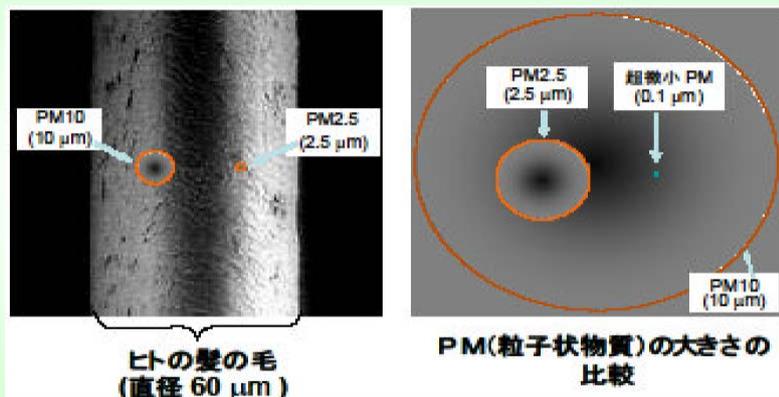
中国のほうの基準を見ますと、PM2.5については年平均で  $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、1日平均値で  $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、この値は日本とは違うのですが、1日を通しての平均が“75”であっても、1時間あたりですとか瞬間的には著しく高くなる時もあります。しかもこの“75”というのは、今の日本の状況と比べてかなり高いレベルと言えます。今日本の基準が約半分で  $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (1日平均値) ですね。こちら (年平均の基準値) はもう少し小さくて  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、WHO ではもう少し小さい数字を目標として掲げているというのが現状です。中国のニュースの中ではとんでもない数字が出てきますので、中国の人への健康影響は本当に心配です。さて、次に直径が  $2.5 \mu\text{m}$  (マイクロメートル) 以下の粒子について、私たちが日常どのくらい吸ってしまうのかを、ちょっと考えてみたいと思います。重さとして比べてみますと、食べ物は1日1kgか2kgですね。水も1L~2Lですから、1kgか2kgです。ところが空気は  $16\text{m}^3$  (立方メートル) 吸いますので、両手を広げた風船、1.5m くらいの風船に入ったものを1日で吸っているくらいなんですね。重さにすると、20kg あります。ここに含まれる直径  $2.5\mu\text{m}$  以下の粒子の重さがどのくらいかといいますと(※)、先ほど1立方当たり  $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$  という基準値を紹介しましたね、1日平均値として。この濃度の空気  $16 \text{m}^3$  に含まれるPM2.5を計算しますと、約0.5mg なのです。0.5mg っていうのは、耳かきにちょっと乗せた

ぐらいですね、本当に少ないです。実は直径  $2.5\mu\text{m}$  以下の粒子というのは、ここには健康影響が懸念されているナノサイズの粒子も含まれているのですが、これは目に見えないくらい非常に少量です。大気汚染物質として粒子は、以前はサイズの大きいものも含めた「浮遊粒子状物質」全体として問題になり、その次に直径  $10\mu\text{m}$  以下の粒子 PM10 が注目されました。その後、実はもう少し小さい粒子 PM2.5 が大きな健康影響を及ぼすと分かってきたのです。今は PM2.5 が話題になっていますが、私たちの研究ではさらに小さなナノ粒子「PM0.1」が健康影響を及ぼしているのではないかと懸念を報告しています。そこで、重要な問題は PM 2.5 よりもさらに小さな直径  $0.1\mu\text{m}$  以下であろうと考えていますので、今日はそのお話をさせていただきます。(※  $16\text{m}^3$  は 16000 リットル。日常の気圧・温度下でこの体積の気体は、約 700 モルの分子を含んでいることとなります。大気の実平均分子量は約 29 ですから、700 モルの分子は約 20000 g、すなわち 20kg に相当します。)



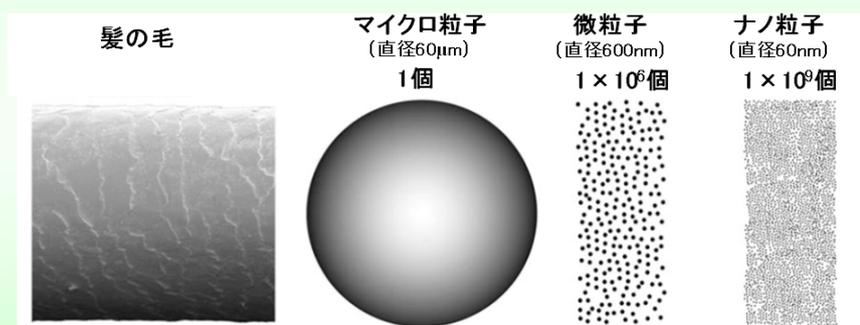
これはキッターソン(Kittelson)という方が論文に出して話題になったものです。浮遊粒子状物質というのを重さで評価しますと、このくらいの直径の粒子が多いということが示されています(点線)。これが今 PM2.5 と話題になっているものです。ところが新しい測定器が開発されて、重さではなく数を測ってみると、この重さには現れない直径  $0.1\mu\text{m}$  以下のところに、実は数のピークがあることが分かったのです(実線)。ここは粒子があまりにも小さいので、重さはほとんどないのです。そのため、以前は問題になっていなかったのですが、数を見るとこの部分の粒子が圧倒的に多いということで、その健康影響の可能性が注目され始めたのです。私たちの研究でも偶然そこが重要な問題かもしれないということを見つけたのですが。

## PM10、PM2.5および超微小PMの比較



(資料:東京都環境局)

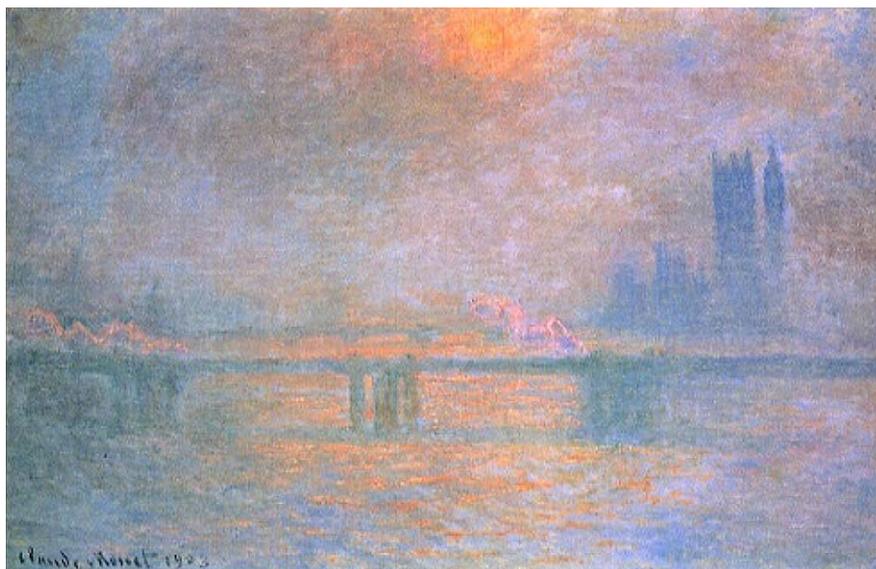
## 粒子の大きさと個数



Biointerphases vol. 2, issue 4 (2007) pages MR17 - MR172 より改変

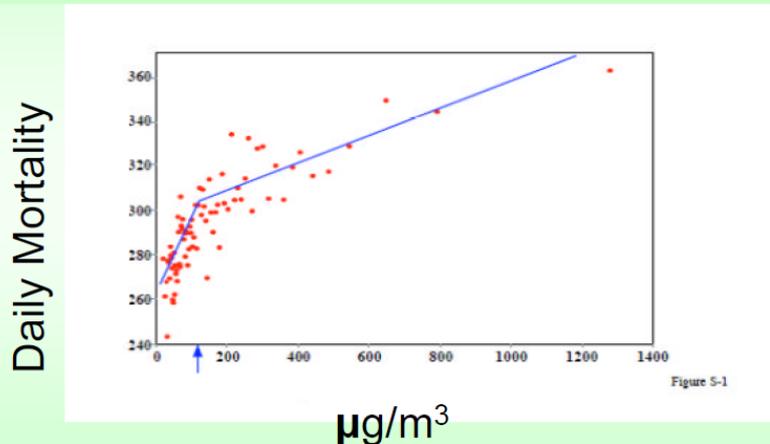
さて、先ほども髪の毛の太さが出てきましたけども、PM2.5でこの程度ですね。少し図を作り直してみると、これがPM2.5とすると、PM0.1というのはこのくらいで、小さくて見えません。もう少し数字を詳細に見ていただくと、髪の毛1本の直径が約60μmです。基準値の35μgというと、直径60μmの粒子50個分の重さです。ところがそのさらに1000分の1の大きさ(直径60nm)の粒子ですと、直径60μm(髪の毛の太さ程度の大きさ)の粒子1つと同じ重さで、個数で言うと10の9乗個、なんと10億個になります。この髪の毛の太さ程度の1粒を壊してみても比べると、重さは同じでもナノ粒子(直径60nm)だと10の9乗個。この大きさ(ナノ粒子)は実は様々なところから出てきます。例えば、一部の車が出している粒子がこのくらいの大きさなのです。1個ずつの重さはないけれども数としては非常に多い粒子、これを大気中に出してしまうものがあるのが現状です。少なくとも、ディーゼルエンジンは、この大きさの粒子を大量に発生してしまうことが分かっています。通常の室内環境では、おそらくこの部屋でも1立方cmあたり4000~5000個のごく小さな粒子が漂っていて、私たちもそれを吸っているというのが現状です。ナノ粒子はそのくらいに小さく、数が多いということになります。さて、これを電子顕微鏡で





さて、これは1903年と書いてありますが、モネがフランスからロンドンに渡って、こういう絵を1900年代の始めごろに何枚も描いていたのですが、この頃からロンドンではスモッグが始まっていた。彼はこれを絵に描いたわけですが、1952年にスモッグの健康影響が顕在化して（スモッグ事件）、実際に1万人以上が亡くなっています。これは先ほどの中国の写真と同じように粒子によって空気が霞んで見えるような状態で、亜硫酸ガスと浮遊煤塵が元で、人々の呼吸器をはじめとして大きな健康影響が出たわけ。その後法律が出来て、ロンドンの空気の状況は改善されていくのですが、その過程でロンドンにおける大気浮遊粒子状物質濃度と死亡数の関係をシュワルツ(Schwartz)という統計学者が出しまして、これが驚きの結果を示したのです。

## ロンドンにおける大気粒子状物質濃度と死亡数の関係 (1958-1972)



Schwartz and Marcus 1990

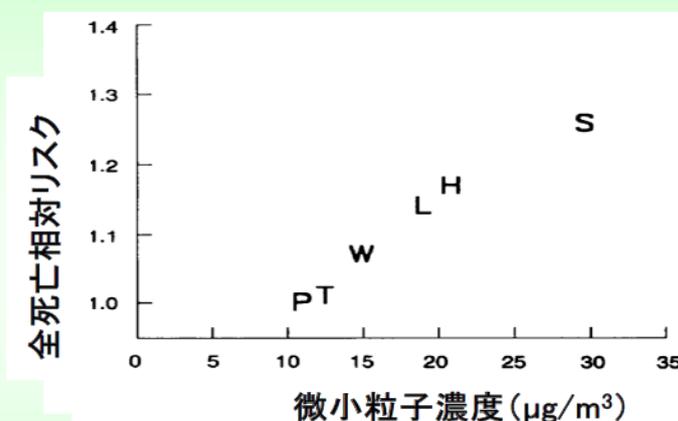
横軸は粒子の大気中濃度を重さで、つまり1立方メートル当たりの $\mu\text{g}$ として表しています。これは毎日空気中の粒子の濃度を重さで記録していったデータですね、縦軸は毎日死亡した人の数を示しています。この、毎日死亡した人の数とその日の粒子の濃度を記録して得られた結果は思いのほか単純で、このようにプロットしたら綺麗に2つの直線に乗ったというのです。濃度が低いところほど傾きの急な直線で、濃度の高いところでは緩やかな線なのですが、一応直線に乗っかっていうことです。これ以降の研究で、死亡以外の様々な指標についても粒子の濃度との関係が調べられましたが、やはり粒子と死亡者数とは比例関係にあって、他にこれだけはっきりと相関するものは見つかっていないというのが現状です。

## 浮遊粒子状物質の濃度と死亡者数

NMMAPS (2000)	アメリカ90都市 (PM10)	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1.4%	↑
Schwartz (2003)	アメリカ10都市 (PM2.5)	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	3.5%	↑
Burnett (2003)	カナダ8都市 (PM2.5)	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	2.2%	↑
APHEA-2 (2003)	ヨーロッパ29都市 (PM10)	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	3.0%	↑

それから、これも非常に驚くべきデータなのですが、その後疫学者がアメリカやカナダ、ヨーロッパ、様々なところで自分たちの都市、あるいはその他のいくつかの都市での結果を報告していき、そこでも同じような結果が示されているのです。いずれも、粒子状の物質の濃度と死亡者数について、たとえば1立方メートル当たり25 $\mu\text{g}$ 濃度が上がるごとに3.5%死亡者の数が増えたということが報告されています。この3.5%の死亡者数の増加、つまり100人の内に3人くらい死者の数が増えたということは、日常私たちが生活しているときには全く気がつかないことです。ところが、統計学者が大きな人口について調査してみると、こういう差が出てくるということです。ちなみに、1日あたりの「死亡」者の数として影響が出てくるということで、この場合は呼吸器よりも循環器の病気やそこへの影響が大きいであろうと考えられています。

## ハーバード6都市研究における粒子状物質の疫学研究



PM2.5

\* 縦軸は都市別の全死亡相対リスク(ポーテジの全死亡リスクを1とする)  
 S; スチューベンビル (オハイオ州)、H; ハリマン (テネシー州)  
 L; セントルイス (ミズーリ州)、W; ウォータータウン (マサチューセッツ州)  
 T; トペカ (カンザス州)、P; ポーテジ (ウィスコンシン州)

出典:Dockery ら (1993)

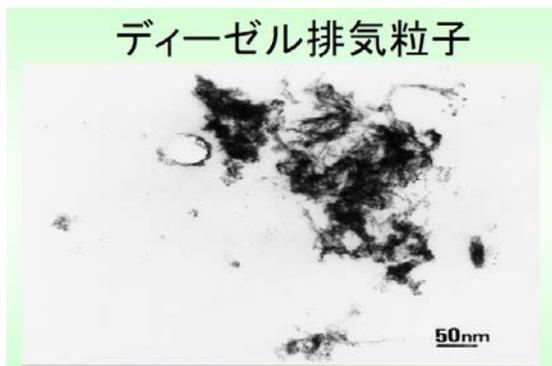
そのさらに少し後に有名なデータが出ました。ハーバード6都市研究というのですが、ここでは6つのアメリカの都市で粒子としてPM2.5の濃度を測定しています。その1立方メートルあたりのµg(重さ)を横軸にとって(基準値になっている「35」というのもここにあります)、縦軸には全死亡相対リスク、ここの「P」を1としたときに、他の都市でどれだけ死亡リスクが上がっているかを比較して示した結果です。このPというのはウィスコンシン州のポーテジという名前の町で、田舎ののどかな町です。このPM2.5の濃度は10µg/m³くらいなのですが、ここでの死亡のリスクを1として各都市での相対リスクを示しています。その結果、各都市におけるPM2.5濃度と全死亡の相対リスクとの関係も、このような直線に乗ったのです。このSというのは、スチューベンビルというオハイオ州の工業都市で、工業が盛んなところでは粒子の濃度が高く、人に生じた影響も大きい。この結果はその後何年かにわたって、繰り返し研究が行われました、その結果、やはり最初のデータの結論が確かめられて、ますますその結論の信頼性が増したのですけれども、このデータを基に、アメリカの基準値が作られたのです、1日平均値として35µg/m³、ひとまずこれを基準にして、これを超えないようにしようと。これを見て日本でも、同様に基準値を「35」と決めました。いろいろな議論がなされてプラスマイナスをしながら、最後はやはり35でした、という結果になったのですが、とにかく先ほど紹介した研究結果が基になっているということです。ですから、なんといっても環境基準というのはまず人で統計的に「こういう影響があります」ということがはっきりしたときに作られる場合が多いのです。それも普段私たちは気がつかないようなことを、調べてみると「実際に悪さをしています」ということが示されることが重要になるわけです。その後、疾患別でもこのような疫学調査が行われました。そうしてみますと、循環器が重要であるという結論に至ったのです。それは、循環器に重い症状をもった人が粒子濃度の上がったときに倒れるというケースが多くあったためです。粒子を吸入したときに呼吸器に影響が生じるというのは、誰にも

想像できますよね。粒子を吸うと肺に入りますので、肺に疾病を抱える人に影響が生じるというのはわかりやすいのですが、循環器が重要であるとなると、少しまた別なことを考えないといけません。なぜ循環器にまで影響するのだ、ということになりますので。そのため、循環器疾患の多い欧米では現在、粒子の循環器への影響についての研究が盛んです。実際に、ボランティア研究などが盛んに行われています。ボランティア研究というのは、人に粒子を吸ってもらって血液を採ったり、心電図と取って何か悪いところがないかを調べるんですね。

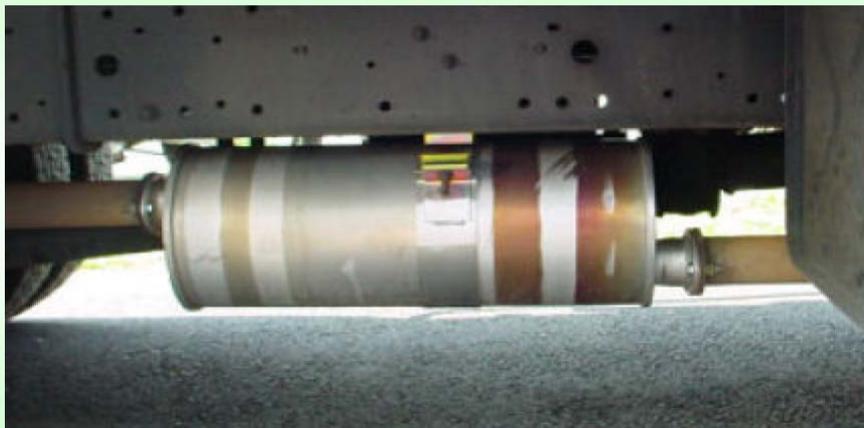


さて、これは、有名な石原さんが都知事に当選した直後に排ガスの粒子入りペットボトルを振って見せた写真です。記者会見をテレビで見ましたら、本当に中の煤をばら撒いてましたね(笑)、粒子を皆さんに吸わせていた(笑)。これは衝撃的で、その後ディーゼルNO 作戦を展開して、東京都は本当に大きな粒子を減らしましたので。

実は排ガスの粒子を私たちがちょっと調べてみると、少し固まったような煤のところには、これ(右下に示した小さな直線)が50nmなのですが、小さな粒子がこのように凝集して黒く見えていますね。



## ディーゼル車に装着された粒子減少装置



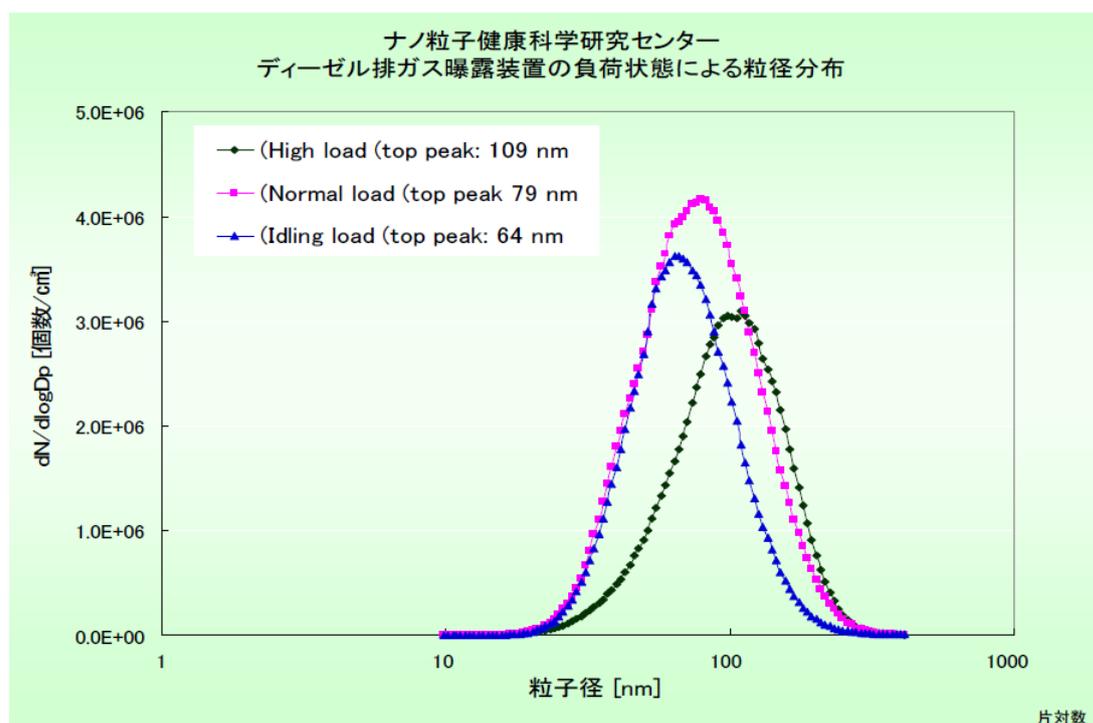
(資料:東京都環境局)

## ディーゼル排ガス曝露装置

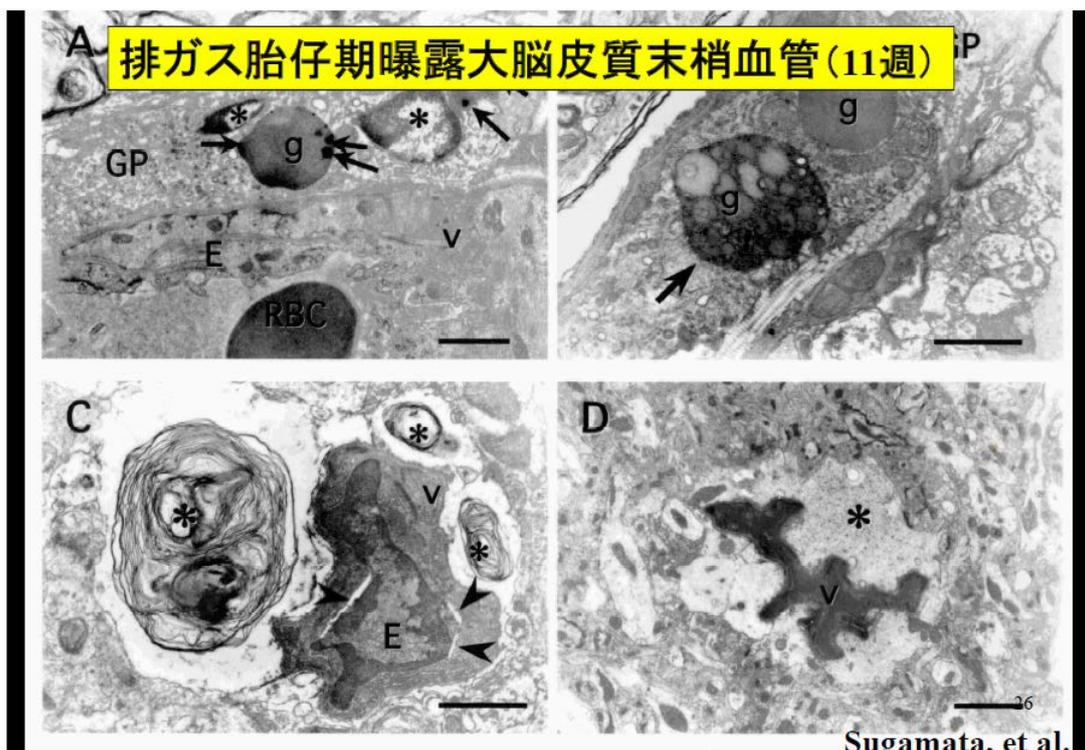


それからここには、このように繊維状のものも入ってまして、これはカーボンナノチューブのタイプのものです。拡大していくとナノチューブの型が見えます。つまり、排ガスの中にはチューブ状のものを含む粒子が作られ、それらがこう凝集して煤になっているのです。石原さんの政策により、排ガス中の粒子の除去装置を東京都では大きなバスやトラックに着けるように、特に7年以上経った古いディーゼル車は着けるようにということになり、それにより大気環境中の粒子も減ってきました。重さとしては確かに減ってきていて、クリーンになってきているように見えています。ただし、ナノ粒子を測定して、それらも減っているかという、そういうデータはまだ見たことがありません。大気環境中の粒子が、極めて軽いナノ粒子も含めてどれだけ改善されたかっていうのは、私は知らないのです。そこで、「ナノ」の観点から大気中の粒子のことを調べなければいけないと思い、私たちは大学の中にディーゼル排ガスの曝露装置を作らせてもらって、ここに排ガスを希釈して、ごく小さな粒子がどれだけ健康影

響を及ぼすかということを実験的に調べる研究を進めました。行ってきたのは、動物を使った実験です。さて、ディーゼル車のエンジンからは、直径が100nm以下の粒子が実際に出ていまして、走行状態（エンジンへの負荷をはじめとする条件）によってこの粒子の大きさや質が変わることが分かっています。一番細かな粒子を出すときというのは、空吹き（アイドリング）のときで、ガスを吹かさずに潤滑油だけが燃えるようなときはとくに小さな粒子が、しかも質的には健康に悪いものが出るのではないかとということが分かっています。



しかし、疫学調査にあるように、粒子というのは誰に対しても健康影響を及ぼすということではないようです。健康な成人は、現在の実際の環境レベルの粒子を吸っていても影響はほとんどないと言えます。少なくとも、統計的に影響はないという結果になるレベルだと思います。現在の中国の場合に影響が出たというのは、PM2.5の影響が短期間に出たというわけではなく、硫酸や他の化学物質を含んだ粒子の影響を指しているのだと思います。ただし、もっと脆弱集団・感受性の高い集団に対してはどうかということをお明らかにしなければいけないというのが私たちの研究のスタンスで、とくに一番影響を受けやすいのが胎児だろうと考え、母親、とくに妊娠期の母親が吸ったときに子供にどう影響が及ぶかということをお調べされる、そういう実験系を動物で作ってきたのです。具体的には、母親マウスに先ほどのディーゼル車の排ガスを薄めたものを吸わせて、生まれてきた子供を観察します。生まれてきた子供には直接的には全く排ガスを吸わせていません。妊娠の途中から、母マウスをきれいな空気環境で飼育していますので、子マウス自身は吸っていません。ここでまず子供が11週齢（青年期に相当）になったときの脳、大脳皮質を電子顕微鏡で観察した写真をお見せします。

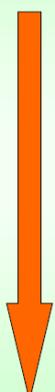


Sugamata, et al.

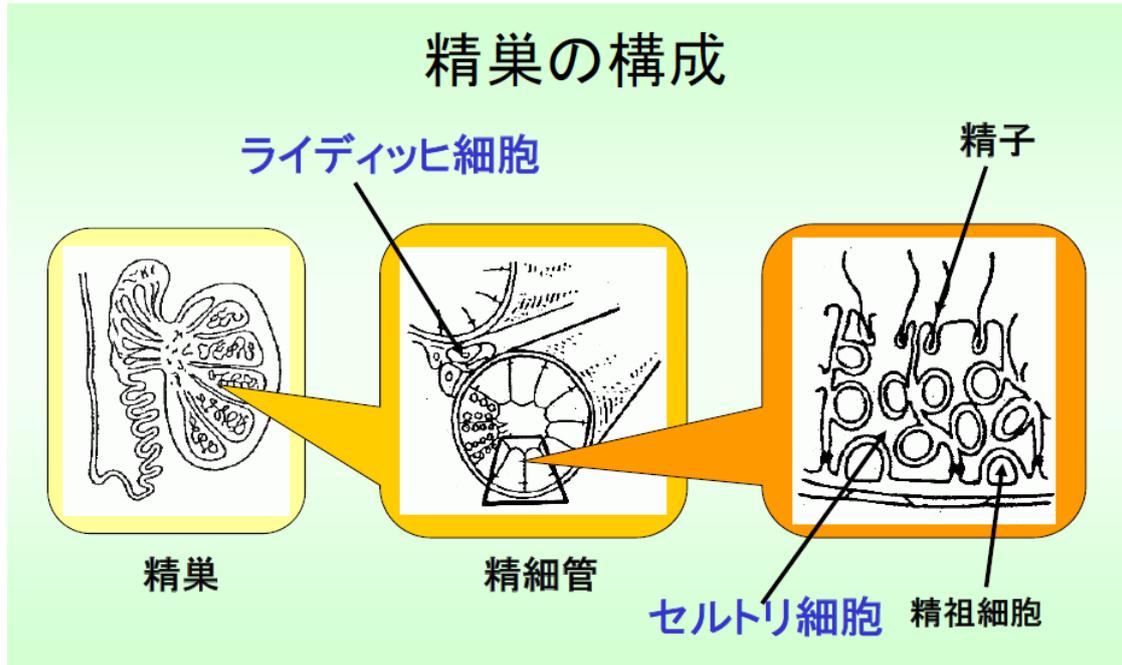
これは菅又昌雄先生という、病理の先生が撮ってくれた写真なのですが、そこに粒子が、粒子状の物質がありましたよというのが、彼が最初に写真を撮ったときの観察結果なんですね。これが脳の末梢血管という非常に細い血管で、これは血管の断面を示しています。これ(RBC)が赤血球です。この血管の中に流れている赤血球1個がこのくらいの大きさに見えるわけですから、これは非常に細い末梢血管です。その血管の周りに何種類かの細胞があるのですが、これ(GP)が血管の中に流れてくる“悪いもの”(異物)を、積極的に取り込んで溶かしてしまう役割を持った細胞なのです。これは脳を守る非常に重要な役割を持っています。その防御の役割を持った細胞が、粒子を溶かそうと思って細胞の中に取り込んだところ、粒子が溶けないために残って溜まっているらしいというのがこの写真です。それから、こちら(写真C)にも同じような血管周囲細胞があるのですが、粒子を取り込んだはずの顆粒が白く抜けて壊れかかっている、こちらの細胞は死に掛かっているというのが、病理解析の結果です。さらにいくつか写真を見て頂くと、これは11週齢のマウス的大脑皮質の末梢血管です。この写真でも、ここに顆粒があって、その中に黒いものが入っています。これは細胞の中心にある核なのですが、核も2つに割れてスカスカになってしまっているということで、この細胞もダメージを受けています。この下の写真も脳の血管の断面です。ここはもう血管が詰まってしまう状態です、赤血球はもう流れていないといった部分なのですが、その血管の周りにここから栄養をもらっている神経の方の細胞なのですが、これが溶けたようになってしまっていて膜状のリン脂質の構造体を作っています。こちらにも少しそういう構造体がありますが、さらに周りが少し溶けたようになっています。さらに、この血管の内側で頑張っていた内皮細胞は、やがて死んでしまっという状態になっています。これも末梢の細い血管ですが、潰れてしまって、血液がもう流れていない状態ですね。その上にこの周りの細胞が少し膨らみかけて、こちら溶けたような状態になっています。病理の先生が粒子を取り込んだ細胞を観察してみると、脳

の血管の周囲がこのように変化することが明らかになりました。これは海馬という、脳の別の領域ですが、やはり血管が詰まった状態、それからこれも血管の周囲が溶けたようになり、膜状のものが渦を巻いている状態がみられます。神経細胞の方には栄養が行きにくくなっている状況・・・そういう像が、やはり海馬の方にも見つかりました。先ほどの実験での比較対照（コントロール）はどうなっているかということを見て頂くと、これが細い血管の断面で、これが赤血球ですね、1個流れているのが見えます。これが血管の内皮細胞で、これ全体が血管の断面ということになります。さらに病理の写真をいくつか見て頂きますと、まず大脳皮質を特別な染色法で染めると、細胞が死んでいく過程がわかる、死につつある細胞が染まるというものがあります。ナノ粒子の曝露を胎児期に受けたマウスの大脳の細胞では、こういう所に死んでいる細胞がポツポツと現れます。小脳では、この青く染まっている細胞の外側に大きな樹状突起を持つプルキンエ細胞があるのですが、この細胞が特にやられてしまってここでは茶色く染まって見えています。このプルキンエという細胞、小脳の非常に重要な機能を持った細胞がやられやすいのです。そういうことが、妊娠マウスにナノ粒子を曝露して生まれてきた子供の脳で見つかりましたというのが私たちの研究の結果です。こうした病理の先生の観察がありましたので、ここで機能的に変化、影響が生じていないかということで私たちも排ガスの濃度を変えて、様々な解析をしてきました。今日はその結果は示しませんが、神経伝達物質というものの動きを測定すると、様々な脳の部位で変化がみられることが分かってきました。具体的には神経伝達物質のドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンと、それぞれの代謝物ですが、その量に対して影響があったのです。それから行動試験を複数行い、どのような影響が動物で認められるかということも調べてきました。その他にもいろいろな指標で脳の機能的変化を解析してきました。

## 行動評価試験

- 
- ① Spontaneous motor activity (行動基本量を評価)
  - ② Elevated plus-maze test (不安情動性を評価)
  - ③ Rotating rod test (運動協調性を評価)
  - ④ Water maze test (学習記憶能力を評価)
  - ⑤ Prepulse inhibition test  
(脳内感覚ゲーティング機構を評価)
  - ⑥ Forced swimming test (意欲を評価)

さて、実は精巣にも影響は来てまして、ここでは生まれてきた男の子マウスの生殖器をみているわけですが、まず精巣は精細管というのがあり、この精細管の中で精子が作られます。このときにセルトリ細胞というものが非常に重要な役割を担っています。それからホルモンを作るライディッヒ細胞というのも、重要な役割を持っていますので、こういう所に注目して粒子の影響を解析してきました。



ディーゼル排ガス（多少高めの濃度設定）を妊娠マウスに曝露し、生まれてきた子供を観察するとこのような影響が認められます。その詳細について今日は触れませんが、精子の産生量の減少をはじめとした影響が認められます。一方で、このような影響が出るような条件に対して、排ガスからフィルターにより粒子を除いて他のガス成分は除かないという条件で曝露した場合と比較すると、かなりこれらの影響が軽減されるのです。粒子を除くと影響が軽減される。こういう実験結果からも、粒子が悪さをしているということが言えると考えています。ただし、これだけでは本当に粒子が影響を及ぼしたという証明にはなっていないので、ディーゼル排ガスの粒子を母親に投与する実験なども行いました。実験の結果をまとめますと、排ガスを吸わせたときにどうも小さな粒子が母親から胎児に伝わって、脳や精巣に影響を及ぼしている、異変を起こしているということがわかってきたのです。



そうなりますと、先ほど上田さんの紹介にありました通り、ナノテクノロジーで使うナノマテリアル、ナノ粒子も影響があるのではないかと考えて、一通り調べてみる必要があるということで、今度は意図的に作られる方のナノ粒子に注目して、研究を同時に進めてきたのです。先ほどのカーボン系のナノ粒子、それから金属系のナノ粒子に注目しました。私たちは化粧品が非常に気になりましたので、この辺りから重点的に研究を始めました。このように酸化亜鉛も多量に使われている他、このカーボン系のものも注目して、研究を続けてきました。この表はナノマテリアルの種類と用途を表にしたものです。

## ナノ粒子の種類と由来

### 非意図的生成

#### 大気環境

ガス状から粒子状物質への凝縮  
燃焼過程  
(ガソリン、**ディーゼル**、  
天然ガス)

#### 室内環境

料理(テフロン加工のフライパン等)  
スキーのワックスがけ  
**煙草**

#### 職場環境

冶金、  
製造過程

### 意図的生成

#### 産業

ナノテクノロジー(ナノ材料)  
**カーボンナノチューブ**  
**フラーレン**  
**酸化チタン**  
**カーボンブラック**  
ナノクリスタル、  
ナノ結晶シリコン  
ナノシリカ  
ナノ触媒、

ポリマーヒューム  
金属ヒューム

## ナノマテリアルの用途

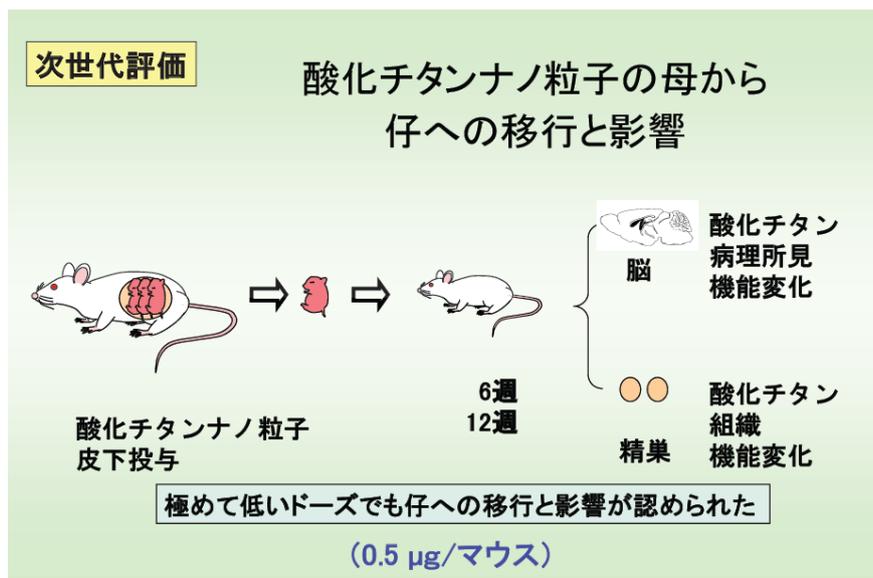
	医薬品 等	食品、 食品包装	化粧品	繊維	家庭用品、 スポーツ	家電、 電子製品	塗料、 インク
フラーレン	△		○		○	△	
SWCNT						○	
MWCNT	△			△		○	○
カーボンブラック			○			○	○
銀+無機微粒子		○	○	○	○	○	○
酸化チタン			○	○	○	○	○
アルミナ			○			○	△
酸化亜鉛	○		○	○	○	△	○
シリカ	○	○	○	○		○	○
ニッケル						○	

○:現状の用途、△:将来可能性のある用途

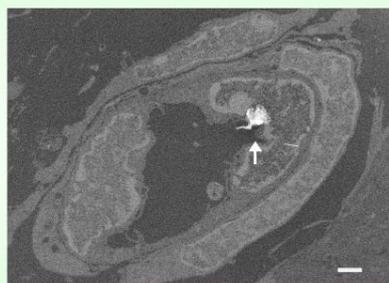
厚生労働省<sup>33</sup>

今日は実験で調べた限りで分かった結果を要約したものを少し見て頂きますが、先ほどの酸化チタンナノ粒子を、まずは皮下投与により妊娠中の母マウスに入れました。この妊娠している母親から生まれてきた子供を、生後6週(思春期に相当)や12週(青年期に相当)経った子供に対して、先ほどと同様に

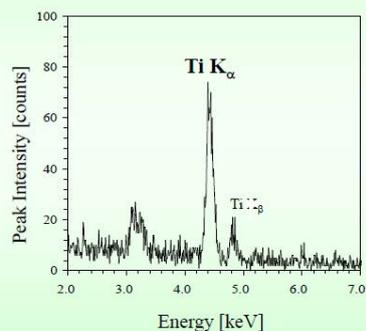
脳や精巣を見てきました。しかも、この研究ではディーゼル排ガス粒子と異なり、粒子が母から子に移行したと証明していくことが可能だったのです。その結果として証明されたのが、母親の体内に入った酸化チタンが子供に移行するということです。子供の6週齢の脳を見たときに、脳でこういう粒子状の物質が見つかった、ここで、白いものがあればこれが粒子だという判定はすぐには出来ませんが、白いものにX線を当てて返ってくる「特性X線」を検出すると、この白いものが何かというものを判定できるのです。



### 酸化チタンナノ粒子の脳への移行 妊娠母マウスから仔の脳へ(6週齢)



嗅球末梢血管内皮



EDS (X線スペクトロ測定装置)

Takeda et al JHS2009<sup>36</sup>

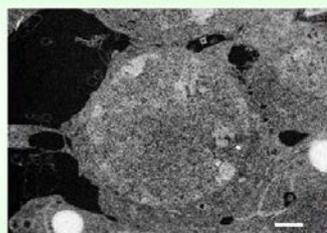
すると、例えばここに、チタンのシグナルがはっきりと出ましたので、このツブツブはチタンを持っていた酸化チタンだという事が分かったのです。このデータは、母親から子に粒子が伝わって、しかもそれが脳で検出されたということを直接的に証明した初めてのデータです。初めて粒子の母子移行を証明したということです。

さて、この脳に見られた粒子を拡大してみますと、ナノ粒子は凝集しやすいということを先ほどお話ししましたけども、やはり塊になっていることが多いのです。酸化チタンも、このような塊になっていると。

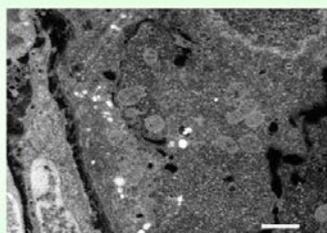


丸く見えるもの1個が酸化チタンの粒子1つなのですが、それがこのくらいのナノ粒子7~8個の塊になったものが脳で見つかります。このくらいの塊になっていると、電子顕微鏡で見つけやすくなるということもあるかもしれません。しかも、見つけたときに元素がチタンであることを証明しやすいということもあります。この大きさは200~300 $\mu\text{m}$ 近くの大きさのものですが、そういうものが脳で見つかります。これが血管で、先ほどの自動車の排ガスの場合と同じように閉塞してしまっている、それから血管の周りが少し溶けていて、細胞が膨潤化しているという像がやはり酸化チタンの場合でも見られています。生殖系も見てみますと、生殖系の大事な細胞のうち、先ほど紹介したライディッヒやセルトリという細胞にも精子細胞にもチタンが検出されますということで、それぞれX線の性質を使った方法で調べてみると、母から子に伝わった酸化チタンナノ粒子が精巣にも移行したことがわかりました。それから、酸化チタンの投与を受けた妊娠マウスの子の精細管の中では、細胞の間に少しずつ隙間が出来るような傾向がありました。

**精巣に取り込まれた酸化チタンナノ粒子  
妊娠マウス投与ー出生仔の精巣**



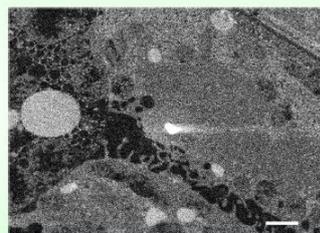
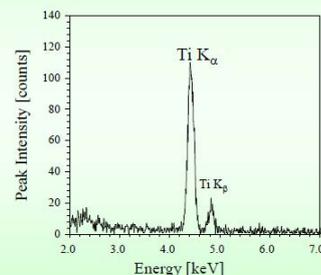
ライディッヒ



セルトリ細胞

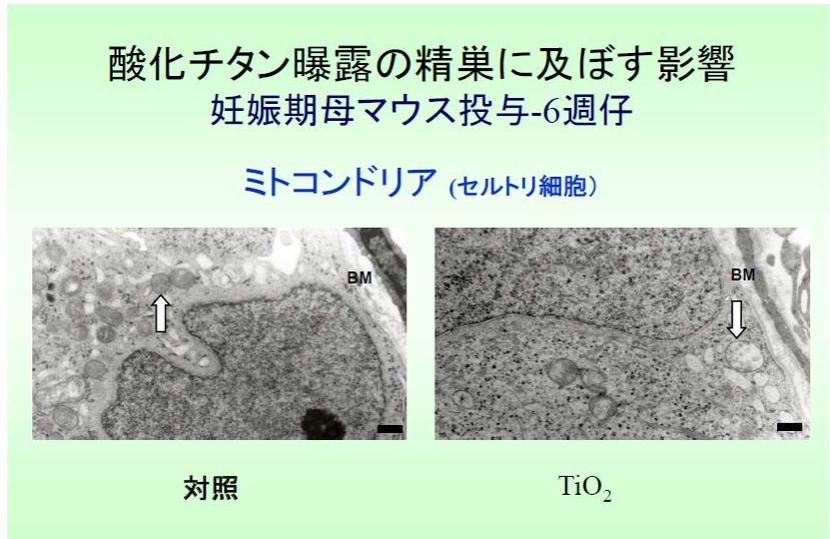
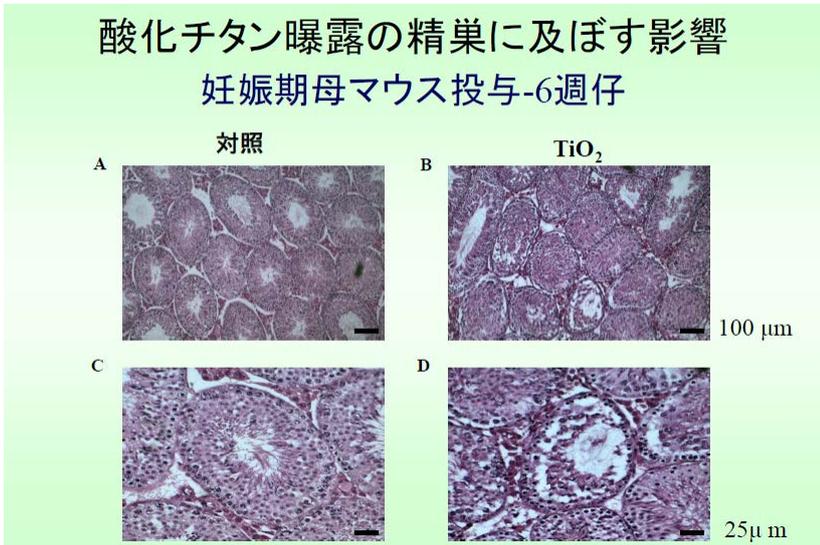
—1 $\mu\text{m}$  ↑ TiO<sub>2</sub> particles

**精巣に取り込まれた酸化チタンナノ粒子  
妊娠マウス投与ー出生仔の精巣**

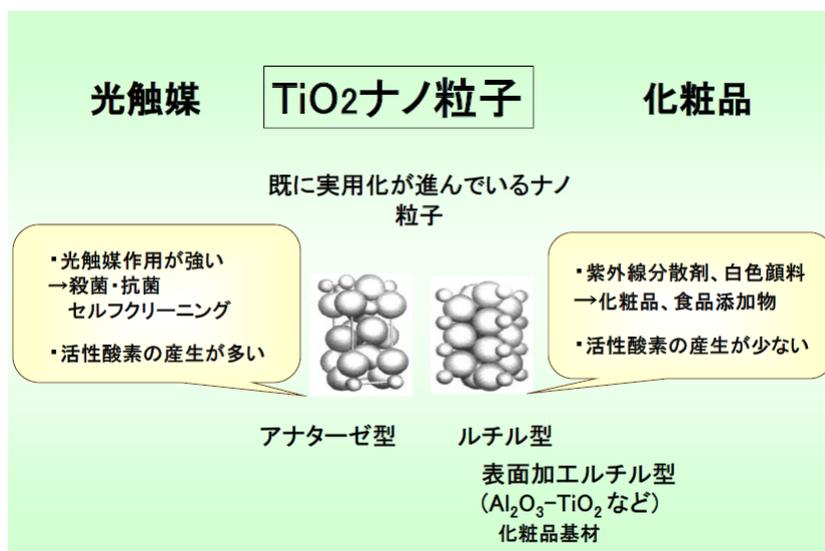
精子細胞 (スケールバー、1 $\mu\text{m}$ )

EDS

それからこれは、細胞の中を電子顕微鏡で細かく観察した結果ですが、ミトコンドリアというエネルギーを生み出す大事な細胞内の器官が、こちらの様に中が透けてしまったり、広く大きくなってしまふことが分かってきました。

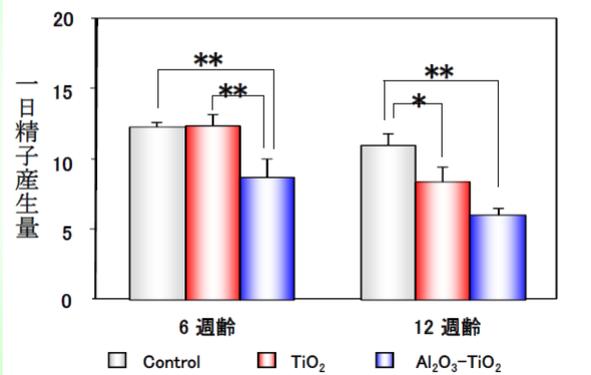


酸化チタンは、実は種類がいくつかあります。アナターゼ型というのは、光触媒に使われているものです。例えば壁に塗っておくと壁が汚れない、あるいはガラスに塗っておくと水滴が付かないということで、広く工業的に使われるようになってきているものです。



こちらはルチル型といい、化粧品によく使われます。これは構造が密になっていますので、光が当たってもそれほど活性化されません。アナターゼ型が光触媒として用いられる一方で、ルチル型は比較的“大人しい”（活性が弱い）と言われ、そのために化粧品に使われても安全であると言われているものです。私たちの研究では生体影響について、両方の型のを調べています。先ほどのデータはアナターゼ型の結果を示したのですが、ルチル型の方の結果ももう少し詳細にお見せしたいと思います。まず、電子顕微鏡で見ると先ほどの私たちが研究に用いたアナターゼ型の粒子はこのような形に見えます。一方で、私たちが研究で用いたルチル型の粒子は、こういう細長い形をしていました。このルチル型の粒子は、化粧品に使われているものですが、これを懸濁液にして段階的に希釈してみました。そして、先ほどお示しした実験のときよりも酸化チタンを10分の1、100分の1、1000分の1と希釈していったら、うんと投与量の少ないところでは、妊娠マウス1匹当たりにはトータルにして約0.5μgだったのですが、その程度の少ない量を妊娠マウスに投与したときにもこのように影響が生じることが分かりました。例えば、子マウスが12週齢（青年期に相当）になった時点で、精子産生量が減っていました。それから、化粧品ではよく酸化チタンの表面を加工して、よりサラサラな状態にすることがありますが、例えば表面をアルミナ加工した酸化チタンでは、それ（表面修飾なしのルチル型酸化チタンナノ粒子）よりも更に強い影響を及ぼすかもしれない、という結果が得られています。ですから、よく“大人しい”といわれている化粧品に用いられる酸化チタンナノ粒子も、光触媒で用いられる型の酸化チタンナノ粒子と同じように母から子の体の中に入り、及ぼす影響の程度としても同じくらいであり、しかも相当投与量を低くしても影響が出ることを私たちの研究結果は示していると考えています。

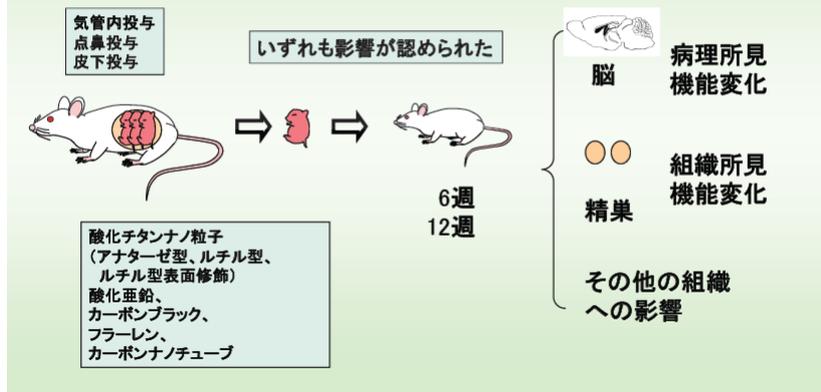
## 標的：精子産生量

低用量ルチル型酸化チタンの  
一日精子産生量への影響  
(0.5 $\mu$ g/マウス)

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-TiO<sub>2</sub>ではTiO<sub>2</sub>に比べ、より強く影響が認められた

ここまでお話ししたように、私たちは酸化チタン、酸化亜鉛、カーボンブラック、カーボンナノチューブ、様々なナノ粒子を母親に投与して研究を行いました。皮下に入れるだけでなく、点鼻投与とか、気管内投与とか、投与方法も変えていますけども、いずれも生まれてきた子供が影響を受けるという結果を得ています。それから脳神経系、生殖系に限らず、様々な組織や臓器に影響が来るかどうかについても調べていますが、調べた限りでは、影響が生じるのはこの2つに限らないということです。要約しますと、病理の先生方と議論しながら導かれつつある結論は、どうもナノ粒子は、ディーゼル車が出すものでも、工業的に作られるものでも、私たちの体に影響を及ぼしている、悪さをする可能性があるということです。その事実をもう少し真剣に考えていかなければいけないのではないかと議論しています。

## 次世代評価

妊娠期ナノマテリアル曝露の  
仔への影響 (普遍化)

# ナノ粒子は第4の病原物質か?

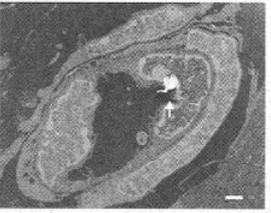


武田健教授

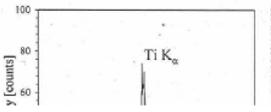
胎仔期に酸化チタン粒子の曝露を受け、成長した仔(6週)の脳の嗅球末梢血管内腔に取り込まれている粒子(矢印)の解析

胎仔期に酸化チタン粒子の曝露を受け、成長した仔(6週)の脳の嗅球末梢血管内腔に取り込まれている粒子(矢印)の解析

胎仔期に酸化チタン粒子の曝露を受け、成長した仔(6週)の脳の嗅球末梢血管内腔に取り込まれている粒子(矢印)の解析



胎仔期に酸化チタン粒子の曝露を受け、成長した仔(6週)の脳の嗅球末梢血管内腔に取り込まれている粒子(矢印)の解析



## 理科大の武田・菅又氏が確認

### 母マウス介して仔の脳に蓄

### ダイーゼル排ガス

### ナノ粒子や酸化チ

胎仔期に酸化チタン粒子の曝露を受け、成長した仔(6週)の脳の嗅球末梢血管内腔に取り込まれている粒子(矢印)の解析

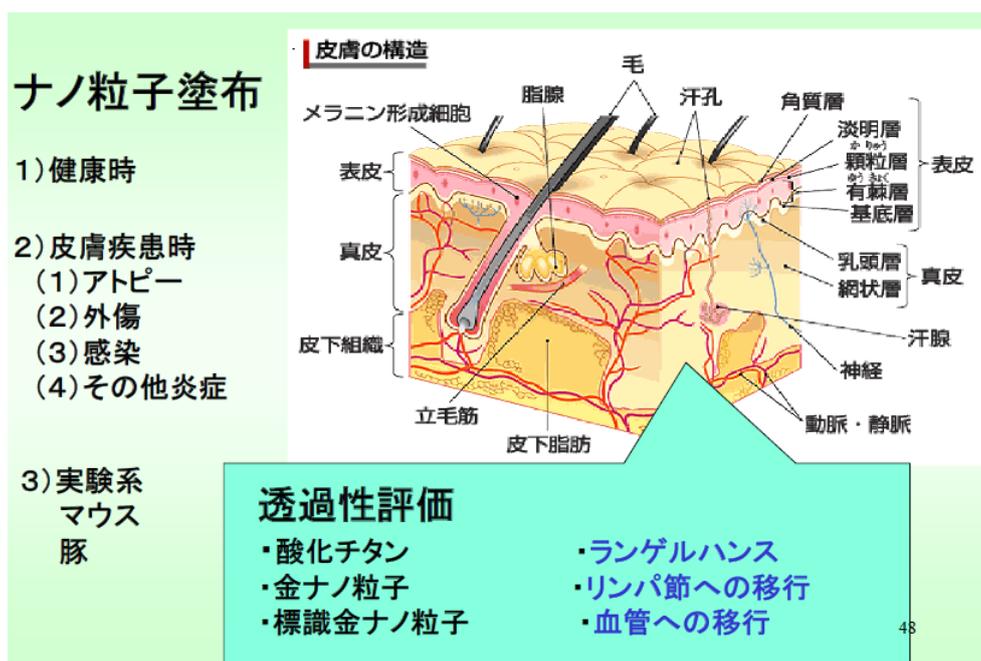
胎仔期に酸化チタン粒子の曝露を受け、成長した仔(6週)の脳の嗅球末梢血管内腔に取り込まれている粒子(矢印)の解析

胎仔期に酸化チタン粒子の曝露を受け、成長した仔(6週)の脳の嗅球末梢血管内腔に取り込まれている粒子(矢印)の解析

## 科学新聞

週刊  
(金曜日発行)  
発行所 科学新聞社  
本社 〒105-0013  
東京都港区赤坂町1-8-1  
電話 03-3434-3741  
FAX 03-3434-3745  
mail:edit@sci-news.co.jp  
編集 00170-8-33592  
購読料 1ヵ月  
2,100円 (消費税別)

このことは、私たちの研究結果とともに行政機関や自動車工業界、化粧品工業界に訴えています。直接結果を伝えています。それからやはり、先ほどから話に挙げていますが化粧品で問題になるということで、健全な人、それから皮膚に疾患を持つ人でどうなるかということに注意を払う必要があります。ただし、私たちは実験でマウスやブタという動物しか使えていませんので、なかなか評価は難しいところです。人の皮膚と動物の皮膚とは違う点も少なくないです。ただ、動物の結果からどのようなことが言えるかということを考えながら今得られている私たちの結果を見ますと、このような感じかなというところ。ナノ粒子の皮膚透過性を実験的なエラーなしに見ていく方法として、どういう方法が良いかを考えて、つまり方法から探ってきたのですが、例えば粒子に蛍光物質を付けて、その粒子が中に入っていき様子を蛍光物質を追跡することで見ていくという実験を行いました。一方、電子顕微鏡で粒子を観察するとやはり、実験的なエラーがどうしても付きまどってしまい(とくに、定量的なデータを得ることが極めて困難)、そういう方法をこの研究では採れなかったのです。得られた結果は、まず健康な皮膚を持つ動物ですね、その場合にはナノ粒子を皮膚表面に塗っても、皮膚を洗ってみると中には入っていませんでした。ところが軽度の炎症が起こっている皮膚ですと、表面にナノ粒子が付いたり、毛根の中に少し入るといのは見えますが、皮膚の中には入っていない。ただし、角質ははがれてしまっているような状況(重度の皮膚障害)ですと、ナノ粒子が中まで入っていくというような、そのような結果が得られています。つまり、健康な皮膚に化粧品としてナノ粒子を塗っている分には、ナノ粒子は皮膚よりも中には入っていかないのではないかなというのが、私たちの、これまでのところ動物で得られている結果です。この点はかなり多くの方が研究をしていますが、その結果のほとんどは健康な皮膚は大丈夫であろうということを示しているように感じています。



一方、アスベストによる健康被害が話題になっていますが、これも幅（太さ）はナノですね。長さはミクロン（マイクロサイズ）ですが、定義的にはナノマテリアルに含まれます。これが何故悪さをするかということを考えてみると、これもマクロファージが食べて中皮の方に運び、そこに留まって周囲をがん化させていくという活性を持ち、中皮腫を起こすと考えられています。この場合には、肺を囲んでいる中皮から外にはあまり出て行かず、外（他の多くの生体組織）に影響を及ぼしたということではなく、胸膜の中皮に影響を及ぼしているということになります。一方で、私たちが研究している「ナノ粒子」というのは、血流に乗るとあらゆる臓器に行き得るということと、それが母親から子供にも移行して、子供の体内で検出されるということです。ここにもあるように、体内に入った場合になかなか出ないというのが、このナノマテリアルの悪さの本源であろうと考えています。ほとんどの化学物質に対しては、体内に入った場合に外へ出すという、代謝して外に出すという機構が備わっています。何十種類の代謝経路がありますし、いろいろな方法で外へ出す方法が体にはありますので。自動車の排ガスに含まれている「化学物質」が、大気中の濃度まで薄めたとき、あるいはその10倍程度濃いくらいのものを曝露しても影響はほとんど出ないような場合でも、粒子は影響がそのくらい（実際の環境中に存在するレベル）の濃度で出てしまうのです。私たちは、ナノ粒子は体内に入った場合になかなか出すことができない、また、免疫、体内で防御を担当する細胞は、粒子を変なやつ（異物）と認識して反応するので、一生懸命それを出そうとして、あるいはその影響から自身を防御しようとしている可能性があると考えています。それは小さなもの（重さはないもの）でも悪さをする、あるいはそれが体内に長く留まるためこれが悪さをする本源になっているのではないかと考えています。

## アスベスト～ナノマテリアル

### クリソタイル

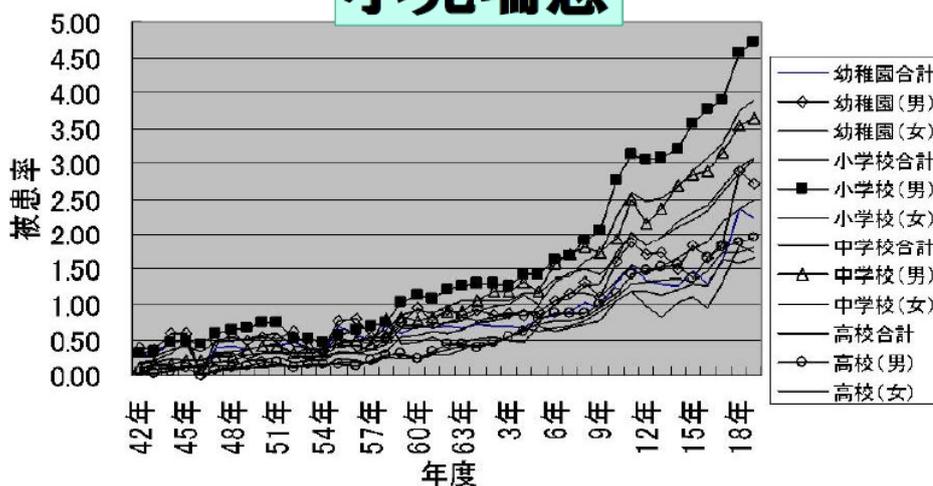


### クロシドライト



「職業性石綿ばく露と石綿関連疾患」 森永 謙二 三信図書

## 小児喘息



文部科学省の「学校保健統計調査」

ここからは最後の方のスライドになりますが、実はタバコの煙にはナノ粒子が大量に含まれています。中国の例でも日本の例でも、ナノ粒子の影響はタバコと同じように考えてくださいと言ったほうが分かりやすいかもしれません。タバコを吸っても大丈夫な人は大丈夫ですし、影響を受ける人は影響を受ける、つまり、弱い人は影響受けると理解していただけるのでしょうか。それで、タバコの場合には「がん」が皆様の中にすぐに頭に思い浮かんで、研究もほとんどががんに絞られて行われています。実は疫学調査では、脳梗塞、心筋梗塞、大動脈瘤、肺気腫、喘息、白内障、こういう疾患が喫煙により増えることが示されています。がんと比べるとその程度は大きくないのですが、こういう数値（リスク）は上がっている。そのことは、私たちが排ガス、ナノ粒子の健康影響で注目していることとかなり一致するものが多いです。それからもう1つ、タバコを吸っている母親から生まれてきた子供ですけれども、やはり統計をとって見ますと、肺機能低下、乳幼児突然死(SIDS)、早産、それから認知・行動障害といった神経

系の病気もありますね、こういった病気は喫煙をしていた妊婦から生まれてきた子供に多いということです。これも私たちの実験結果から想定されるような疾患と比較的よく一致するものです。ですから、タバコの健康影響も、(化学物質だけではなく)粒子として注目しなければならない、特にナノ粒子として注目しなければいけないのだろうと考えています。さらにこれは、私たちが研究を進める上で想定している粒子と健康影響との関係のうち、とくに黄砂のナノ粒子が今後問題になるだろうと思われませんが。黄砂はやはり、マイクロメートルの大きな粒子が多いので、今のところ大きな粒子として注目されていて、環境省も大きな粒子に注目して健康影響の研究を進めています。

火山からも大量の粒子が発生するのですが、こうして噴煙がヨーロッパ全体を覆ったようなときには、ナノ粒子はどれだけ広がっているかということも気になっていました。ただし、これは一時的なものなので、長期間の曝露による健康影響はそれほどないと思いますが。あと、火事もかなり多くの粒子を出すと言われています。そのため、例えば大規模な山火事が起こったときに、煙を調べてみると、ナノ粒子が沢山検出されます。しかし、やはりなんといっても移動する車から大量にナノ粒子が出されること、それがこれだけ空気中にばら撒かれて、吸いたくなくても吸ってしまう状況というのは、大きな問題かと思っています。呼吸器への影響を中心に多くの方が注目していますが、実はもっと違う所に粒子が影響を及ぼしているのではないか、そこを気をつけなければいけないのではないかというのが、私たちが研究を進めてきての感想というか、結論です。