

COVID-19禍のナノ材料安全性評価と規制の展望

信州大学先鋭材料研究所 鶴岡秀志

信州大学先鋭材料研究所 email: s_tsuruoka@Shinshu-u.ac.jp, tel:026-269-5670

ナノ材料は産業界の期待を集めるが、当初からその高機能性故に安全性が懸念されてきた。特にCNTは、2008年の英国研究者ら報告に端を発した一連の騒動から注意深い安全性評価が米欧日で推進された。そのため、化学物質として非常に多くの安全性評価データが集積すると共に、OECD/ECHAの新評価方法のベンチマークとして、21世紀の化学物質安全性評価法を確立した。さらに、この評価方法とCOVID-19の中長期影響評価は軌を一にする。2020年末の現状を報告する。

| ISSUES | | 欧州 | 米国 | 日本 |
|-------------|--------------|---|--|-----------|
| In Vivo 評価 | 吸入暴露 | 終了 | 主にNIOSH UJV, etc | 厚労省 |
| | 吸引暴露, 他、動物試験 | 仏、英、蘭、スイス、東欧 | NIOSH, NIH, EPA, MIT, 他 | 厚労省 (経産省) |
| In Vitro 評価 | | NanoSafety Cluster | UNC, GT, WVU, 他 | 厚労省、他 |
| 規制/ガイドライン | | <ul style="list-style-type: none"> ECHAナノガイドライン(2020/1~) ECHA-OECD基準改定(遅れ) Grapheneの利用について(中断) 仏の酸化チタンの食品添加禁止司令(2020/1/1から)(実施) | <ul style="list-style-type: none"> EPA TSCA SNUR通達 Sep. 17, 官報57968 CNTの一般化学品化(埋立・環境放出>詳細待) | なし |
| Activities | | 積極的応用開発(Safe Nano) | CNTの積極的応用研究 | |
| WHO IARC | | Mitsui-7: Class 2B. 変更の提案は出ていない。 | | |

| ナノカーボンの規制(CNTs) | | | |
|--------------------------|---------------------------|--|----|
| | 欧州 | 米国 | 日本 |
| 1. ECHAナノガイドライン(2020/1~) | JRCのナノ定義マニュアル(改正) | 1. EPA TSCA SNUR(重要新規利用規則)通達 Sep. 17, 2020 官報57968 CNTの一般化学品化 | なし |
| 2. ECHA-OECD基準改定共同作業: | REACHの電子申請(ベータ版) | 2. 埋立・環境排出(EPA規則) 埋立: 40CFR5812.85 環境: 40CFR5812.90 どちらも現状の処理方法→ 州法の規制に従う? EPAとのネゴ? | |
| 3. Grapheneの表面処理利用: | 分子から応用製品まで(ベータ版) | | |
| 4. CNF: | ビッグデータによる判定(大幅遅れ) | | |
| | 安全性評価と議論(中断?) | | |
| | CNF: 安全性試験→担当Instituteが無い | | |

ECHA: European Chemical Agency, JRC: EC Joint Research Centre, SNUR: Significant New Use Rule

| その他のナノカーボン | |
|------------|---|
| 種類 | 状況 |
| グラフェン | <ul style="list-style-type: none"> 欧州でコーティング用として安全性評価を推進(主にドイツ) インク応用→フレキシブル回路用で進展(南欧が多い) 安全性評価報告: 12ヶ月以上、報告なし。OECD, WHOの議題にも見当たらない。 |
| CNF | <ul style="list-style-type: none"> TechConnect(USの新技術発表・展示会、11/17~19 WEB): 見当たらない。 Hadrup (NRCWE, DE) CNTより影響が大きい(Small, 1907476, 2020)。 NanoSafety Cluster報告(四半期ごと): 見当たらない。 →今後、欧州は安全性に懐疑的になる恐れあり |

欧州/ OECDの新アプローチ

- ECHA(欧州化学機関)の論文発表: MWCNTにがん性(Genotoxicity)は見当たらない
 - ✓ Mitsui MWNT-7のデータを含む
 - ✓ 表面改質を含むMWCNTデータを評価→日機装製を除き種類により差異は認められない
 - ✓ Read-Across Assessment Framework (RAAF)適用の第1号(MWCNT, TiO₂)
 - ✓ ECHAは、この結果を下にREACH Nano Material規制の指針とする模様

欧州 Safety Nano Clusterの成果を中心としたデータベース
eNanoMapperのコンセプトは、ビッグデータをデータを相互補完的に運用・活用できるようにする
動物試験に頼らずに毒性を推定するデータベースの構築
<http://www.enanomap.net>

OECDのハザード物質エンサイクロペディア
有害性発生経路(Adverse Outcome Pathways: AOP)に関する定量的な情報を表示することができるオープンな知識と構造化されたプラットフォーム。
百科事典的方法でAOPを推定するための学際的な取り組みを促進するために設計されたコミュニティ。
動物試験に頼らずに毒性を推定するデータベースの構築。
<https://www.effectopedia.org>



NanoMapper 信州大の努力が国際ルールへ

Nano safety data exploration with eNanoMapper-NANoREG database

Search results for MWCNT-7 (MWCNT-7) multi-walled carbon nanotube. Results include: Carbon black Printex 90 (Carbon black Printex 90) nanoparticle, Baytubes C 150 HP (Baytubes C 150 HP) CORE (1): carbon nanotube.

技術の動向を知る学会・展示会: TechConnect

Innovation for National Security.
Welcome to joint Defense TechConnect, TechConnect Business and SBIR/STTR Innovation Virtual Conferences. These events are co-located with the 2020 Operational Energy & Logistics Summit and the SIGX Connect Virtual Summit. We are excited to bring together innovation, industry, federal agency and academia leadership to accelerate state-of-art technology solutions for industry and national security applications.

- ✓ 米国のDoD, WHの後援
- ✓ NNIの実行案もここから
- ✓ 大企業と中小企業のマッチング
- ✓ 年2回開催: 2021年の春は中止
- ✓ ナノ安全性を産業観点で討論を行った最初の米国Conference & Expo

ビジネス化へ向けて

| 項目 | アクション |
|----------------|--|
| 規制対応 当局への申請 | <ul style="list-style-type: none"> 欧米ともに既存化学物質、応用製品の許認可は企業を基準とする。 欧州・米国の規制当局への申請手続き 1) わかりやすいマニュアル(手引書)を作成 特にUS SNURとEC NanoSafety Clusterを解説した手引書がないため。 2) CNTの安全性評価概要、20世紀の毒性評価との違いを解説 3) 将来予想されることへの指針を含めた案内 J&JやBayerの起訴からの懸念事項を解説予定 SDGsの観点からNanoSafety Cluster(欧州)、EPA(米国)の基準を中心 |
| CNT 以外 | <ul style="list-style-type: none"> CNTに比べて数値ベースで判断できる情報が少ない 20世紀の毒性試験データは(欧米で)採用されない可能性が大きい |

2020~のナノ材料安全性評価のトレンド

- 材料単位から元素単位の毒性の再評価
 - iPS細胞研究開発+CRISPR CAS9ゲノム編集技術の適用
 - 細胞のアポトーシス
- 毒性評価の観点の推移: 形状から元素の特性へ
 - ✓ ナノの「マクロ的」毒性評価→「ミクロ的」評価へ。直径10ナノ以下の粒子の生物化学的活性が、当初の予想より高いことが確認されつつある。例) 10ナノ以下の酸化チタンは毒性を持つ。
 - iPS細胞研究+CRISPR CAS9ゲノム編集技術: 分子レベルの生化学的評価へ
 - ✓ DNA 配列の特定箇所のメチレン(CH₃-)基脱着で中長期的生化学的作用が生じる
→COVID-19の長期的作用はDNA同一部位のメチレン脱着を誘引。
→ナノ材料影響評価方法をCOVID-19影響評価にも適用。評価方法の有用性が前進。
 - 細胞のアポトーシス
 - ✓ 2011のNIOSH論文で報告→2020年から注目されている。
 - ✓ 細胞分裂にCNTの繊維的性質が作用して細胞のアポトーシスを招く→アスベストとは異なる作用機序のDNAレベルでの検証へ。(コロナで研究が滞り気味)。

Acknowledgement

- Enanomap及びEffectopediaについて使用を許諾してくれたOECD, Dr. H. Aladjov氏に感謝いたします。
- 最新のDWCNT中皮腫評価の情報提供を許諾してくれた、英国MRC, Dr. M. Macfarlane氏に感謝いたします。
- 最新の呼吸器吸入暴露試験情報を提供してくれた国立医薬品食品衛生研究所の高橋博士に感謝いたします。
- 最新の生物化学作用についてのSuggestionを頂いた、基NIOSH研究員L. Sargent氏に感謝いたします。