

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－EU 研究交流）

1. 研究課題名：「工業用ナノ粒子の健康および環境における潜在的リスク管理に関する研究」
2. 研究期間：平成 23 年 11 月～平成 27 年 3 月
3. 支援額： 総額 21,945,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	宮澤 薫一	国立研究開発法人物質・材料研究機構	グループリーダー
研究者	藤田 大介	国立研究開発法人物質・材料研究機構	部門長
研究者	谷口 彰良	国立研究開発法人物質・材料研究機構	グループリーダー
研究者	小林 隆弘	国立研究開発法人物質・材料研究機構	外来研究者
研究者	市原 学	東京理科大学	教授
研究者	安達 修一	相模女子大学	教授
研究期間中の全参加研究者数		20名	

相手側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Lang Tran	Institute of Occupational Medicine (IOM), UK	Principal Researcher
研究者	Ratna Tantra	National Physical Laboratory (NPL), UK	Senior Research Scientist
研究者	Harald. F. Krug	Empa (Swiss Federal Laboratories for Materials Testing and Research), Switzerland	Head of Research Focus Area "Health & Performance"
研究者	Constantinos Charitidis	School of Chemical Engineering, National Technical University of Athens (NTUA)	Professor
研究者	Ilmari Pyykö	Department of Otolaryngology, University of Tampere, Finland	Professor
研究者	Michael Riediker	IOM Singapore, Singapore	Director of Operations SAF ENANO
研究期間中の全参加研究者数		11名	

## 5. 研究・交流の目的

ナノマテリアルは、高い触媒活性、多様な発色現象、高強度、量子的な電気伝導など、従来にはない優れた物性を示し、新しいデバイスの開発に直結する有用な性質を多く持つため、産業の牽引物質として大いに注目される存在である。しかし、同時に、アスベスト毒におけるようにナノサイズがもたらす健康被害に対する懸念が存在する。優れた性質を持つナノマテリアルが人類の幸福に資するものとして活用されるためには、ナノマテリアルの開発と応用における投資と同様にリスク研究にも力を注ぎ、安全が保証されたものとならない限りは、社会に受け入れられるものとはならないことは明かである。EU は、FP7 傘下において、44 の公的および民間機関が参加するナノマテリアルのリスク管理研究プロジェクトである MARINA (Managing Risks of Nanomaterials) を、2011 年から 2015 年までの期間で進めている。さらに MARINA には、EU の他に、日本、ロシア、中国が参加して、合計 47 機関が参加するという巨大なコンソーシアムを形成している。

本研究交流は、工業用ナノ粒子が健康および環境に及ぼす潜在的な影響を研究し、リスク管理のための情報を交換することを目的とする。日本側は、フラーレンナノウィスカー等の標準ナノ材料の創製、ナノ材料の計測方法の標準化、生体影響評価、および、環境モニタリングの研究を担当する。MARINA プロジェクトは、18 サブテーマから成り、日本側はそのうちの 4 つのサブテーマに関して主に交流し、互いの研究を補完する。また、MARINA プロジェクトの全体像については、EU プロジェクトを統括する Lang Tran 博士から情報を得る。本交流が、工業用ナノ材料の安全性研究をグローバルに推進し、ナノ材料が市民生活と市場に円滑に受け入れられるためのリスク管理手法の構築の一助となることを期待する。

## 6. 研究・交流の成果

### 6-1 研究の成果

- (1) C<sub>60</sub> フラーレン分子から構成される細い繊維状物質であるフラーレンナノウィスカー (FNW) を、スタントン-ポッツの仮説における発がん性が最大となるサイズであり、マクロファージとの相互作用を観察するのに有用な、長さが約 5~20 $\mu$ m、直径が 500nm 前後に調整する方法を NIMS で開発した。また、C<sub>70</sub> を添加してより強度の高い FNW を開発した。FNW のトキシコロジー研究がフィンランドのタンペレー大学医学部において行われた。
- (2) VAMAS (新材料及び標準に関するベルサイユプロジェクト) において、原子間力顕微鏡 (AFM)、走査電子顕微鏡 (SEM)、ヘリウムイオン顕微鏡 (SHIM) を用いてのナノ粒子のサイズ計測のための標準化手法を確立するプロジェクトを、NIMS が提案した。このプロジェクトの参加者を MARINA の年会において募集した。
- (3) チタニアナノ粒子と Toll 様受容体 (TLR4) との相互作用を分子レベルで調べた。大腸菌生産物のリポポリサッカライド (LPS) と TLR4 との相互作用には補因子として LPS 結合タンパク質 (LPB) と CD14 との結合が必要である。しかし、チタニアナノ粒子の場合はこれらの補因子は不要であり、受容体と直接相互作用していることが明かになった。この結果はナノ材料と TLR4 の相互作用を回避するためには、これら補因子との結合を考慮する必要がないことを示唆する。
- (4) MARINA のトキシコロジー研究においては、数値評価可能な *in vitro* 試験を中心に検討されていることに鑑み、今後の中長期毒性評価において、とくに発がん性をエンドポイントとして進められている日本の研究を継続する必要性が確認された。日本には、

発がん性に関わる指標の検索や経験の蓄積に基づく毒性病理学的研究のシーズがあり、この点において、EU との研究交流における一定の役割を果たすことができた。

- (5) ナノファイバーを実験動物へ経気道肺内または腹腔内投与し、経時的に発がん性指標と組織学的変化を観察した結果、腹腔内投与が経気道肺内投与よりも感度の高いことが明らかになった。この方法は、ナノファイバーの中長期毒性について、既知の繊維状粉じんと相対的な評価を可能とするものであり、労働環境における許容濃度等のリスクマネジメントのエビデンスとして有用な知見を与える。

## 6-2 人的交流の成果

- (1) Dr. Lang Tran (IOM)、Dr. Harald Krug (Empa)、Dr. Sonja Boland (University Paris Diderot)、Dr. Constantinos Charitidis (NTUA)、Dr. Ratna Tantra (NPL)、Dr. Ilmari Pyykkö (University of Tampere)、Dr. Michael Riediker (IOM Singapore)、Dr. Kai Savolainen (Finnish Institute of Occupational Health (FIOH)) 他多数の EU 側研究者が日本側参加者主催の以下の国内・国際会議、ワークショップ、講演会等に参加し、活発な国際交流に進んだ。

- ① IUMRS International Conference on Electronic Materials 2012 (IUMRS-ICEM 2012)、SYMPOSIUM A-8: Social Acceptance of Electronic Nanomaterials、2012年9月26日、パシフィコ横浜
- ② Workshop on the risk management of engineered nanomaterials (工業用ナノマテリアルのリスク管理研究会)、2012年9月27日、NIMS 並木キャンパス (NIMS 内対象)
- ③ 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOEH 2013)、2013年10月28日～31日、名古屋国際会議場
- ④ The Third Workshop on the Risk Management of Engineered Nanomaterials (第3回工業用ナノマテリアルのリスク管理研究会)、2014年8月22日、NIMS 並木キャンパス
- ⑤ The 15th IUMRS- International Conference in Asia (IUMRS-ICA2014)、Symposium A2 : International Symposium on the Social Acceptance of Engineered Nanomaterials、2014年8月25-26日、福岡大学

- (2) パリ第7大学ディドロ校、名古屋大学、東京理科大学の間で研究交流が行われるようになり、日本とフランスの間で、研究者と学生における人材育成が進んだ。

7. 本研究交流による主な論文発表・主要学会での発表・特許出願

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年、DOI ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、出願番号、出願人、発明者等	特記 事項
論文	Kun'ichi Miyazawa, Chika Hirata and Takatsugu Wakahara, "Influence of the Solution Volume on the Growth of C <sub>60</sub> Nanowhiskers", J. Cryst. Growth 405(2014)68-72	
論文	Toshio Konno, Takatsugu Wakahara and Kun'ichi Miyazawa, Synthesis and Structural Analysis of C <sub>60</sub> -C <sub>70</sub> Two-Component Fullerene Nanowhiskers", J. Cryst. Growth 416(2015)41-46	
論文	D. Fujita, "Nanoscale synthesis and characterization of graphene-based objects", Science and Technology of Advanced Materials 12(2011) 044611	
論文	Chen,P, Kanihira,K, Sonezaki,S, Taniguchi,A, "Detection of cellular response to titanium dioxide nanoparticle agglomerates by sensor cells using heat shock protein promoter", Biotechnol. Bioeng, 109 (2012)3112-3118	
論文	Sakai K, Hisanaga N, Shibata E, Kamijima M, Ichihara G, Takeuchi Y, Nakajima T, "Trends in asbestos and non-asbestos fibre concentrations in the lung tissues of Japanese patients with mesothelioma", Ann Occup Hyg.58(1).103-120.2014	