

リスク評価候補物質選定参考資料

＜酸化アルミニウム＞

1 同じ化学組成の物質等と異なる有害性が認められるかどうか

表 1（2～6 ページ）に有害性情報の概要を示す。

この表は、中央労働災害防止協会が実施した情報収集調査結果（平成 22 年度厚生労働省委託調査）から、動物試験、疫学調査、臨床事例報告の概要をとりまとめ、必要に応じ、粒子サイズを限定しない酸化アルミニウムの有害性情報をモデル MSDS により補足した。

2 技術的な観点から、当面、リスク評価の実施が可能であるかどうか

（1）有害性評価の観点から評価値の設定が可能であるかどうか

① 関係機関による許容濃度等の設定状況

上記の委託調査結果では、ナノサイズに限定した酸化アルミニウムに関する許容濃度等の設定の情報は得られなかった。

② 評価値の設定に利用可能な試験データの状況

上記の委託調査結果で得られた有害性試験データの概要は表 1（2～6 ページ）のとおり。

（2）ばく露実態の把握が可能であるかどうか

① 公表されている主要な測定方法の状況

表 2（ナノマテリアル全体を対象とした測定方法）（7 ページ）のとおり。

② 労働現場におけるばく露実態調査の例

上記の委託調査結果で得られたばく露実態調査例の概要は表 3（8 ページ）のとおり。

表 1 酸化アルミニウムの有害性情報

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
1 発がん性	発がん性に関する論文は見つからなかった。 ¹⁾	ACGIH は粒子サイズを限定しない酸化アルミニウムの発がん性について、グループ「A 4」（ヒト発がん性に分類できない物質）に分類している。
2 生殖毒性	生殖毒性に関する論文は見つからなかった。 ¹⁾	データなし ²⁾
3 神経毒性	[出典] Li <i>et al.</i> (2009)¹⁾ [試験方法] ラット（SDラット）を用いた腹腔内投与 [投与期間] 30 日又は 60 日（1 日おきに投与） [試料] 2 種類のうち 1 種類がナノサイズ < 100 nm（TEM 観察による） [用量] 1 mg/kg、50 mg/kg [結果] ・ 60 日の投与では、脳の皮質及び海馬で、ED1 陽性、GFAP 陽性、nestin 陽性の細胞数が、ナノサイズ粒子投与群では、右欄の非ナノサイズ粒子投与群及び対照群に比較して有意に増加し、ミクログリアやアストロサイトの活性が亢進していることが示唆された。 ・ <u>ナノサイズの酸化アルミニウム粒子が、ラットの脳の免疫系に対して影響を及ぼす可能性を示すものとされている。</u>	[出典] 同左 [試験方法] 同左 [投与期間] 同左 [試料] 10 ～ 100 μ m（TEM 観察による） [用量] 1 mg/kg [結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
3 神経毒性 (つづき)	[出典] Chen <i>et al.</i> (2008) ¹⁾ [試験方法] ラット (F344) への静脈内投与 [試料] 2 種類のうち 1 種類がナノサイズ 粒径 8 ～ 12 nm [用量] 29 mg/kg [結果] ・脳組織中のタイトジャンクション蛋白の発現を調べたところ、ナノサイズ酸化アルミニウムの投与によって、密着結合に関与する蛋白の integrity が損なわれ、分断や離開が観察された。 ・ナノサイズの酸化アルミニウムによって、<u>脳の血管系が影響を受けることを示すと結論</u>されている。	[出典] 同左 [試験方法] 同左 [試料] 標準サイズの酸化アルミニウム粒子 [用量] 同左 [結果] 同左
4 肺毒性		粒子サイズを限定しない酸化アルミニウムについては、複数の疫学調査があり、ボーキサイトの採鉱、酸化アルミニウム精錬における<u>労働者の呼吸器への影響を示唆する報告とそうでない報告がある。</u>また、<u>アルミニウムによる肺繊維症の臨床事例報告</u>がある。¹⁾

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
4 肺毒性 (つづき)	[出典] Pauluhn <i>et al.</i> (2009)¹⁾ [試験方法] ラット(雄 Wistar ラット)への鼻部吸入ばく露 4 週間 (6 時間/日、5 日/週) [試料] 難溶性焼成酸化アルミニウム 一次粒径 10 nm (MMAD 1.7 μ m)、40 nm (MMAD 0.6 μ m) [用量] 0.4、3、28 mg/m³ [結果] ・ 28 mg/m³ ばく露群で<u>肺の炎症がみられた。</u> ・ ばく露による肺の炎症性反応は、一次粒子サイズよりも凝集体サイズに依存しており、40 nm 粒子でやや大きな反応が示された。 ・ 肺以外の器官への対象物質の蓄積は、どのばく露濃度でも生じなかった。 ・ 質量ばく露濃度、表面積ばく露濃度、質量基準肺負荷総量(累積ばく露量)の3つのパラメーターによる用量-反応曲線を比較したところ、<u>肺の炎症に最も関連したのは、質量基準肺負荷総量</u>であった。 ・ 肺組織中のアルミニウムの定量的結果、同じ質量濃度によるばく露でも、累積ばく露量は、40 nm 粒子の場合が 10 nm 粒子よりも累積ばく露量が高くなった。	

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
4 肺毒性 (つづき)	[出典] Oberdorster <i>et al.</i> (1990) ¹⁾ [試験方法] ラット(雄 F344) への気管内投与 [試料] ナノ粒子(粒径 約 20 nm) 他にミクロンサイズ粒子 酸化チタン(ナノ粒子、ミクロンサイズ粒子) [用量] 500 μ g [結果] ・ <u>ナノ粒子では、投与 1 日後に肺胞洗浄液中の細胞数、肺胞マクロファージ、多形核白血球、総蛋白濃度に有意な影響が観察され、一部は 59 日後にも有意であったが、ミクロンサイズ粒子では有意な変化は観察されなかった。(酸化チタンにおいても同様。)</u> ・ 超微粒子で肺への残留性が高い場合に毒性が高くなり得るとされている。	[出典] 同左 [試験方法] 同左 [試料] ミクロンサイズ粒子(粒径 約 0.5 μ m) [用量] 同左 [結果] 同左
	[出典] Lu <i>et al.</i> (2009) ¹⁾ [試験方法] ラット(Wistar ラット) への instillation [試料] 粒径の異なるもの 4 種類(うち 3 種類がナノサイズ) 2 ~ 4 nm、7 nm、20 nm その他に各種金属酸化物ナノ粒子 [結果] <u>粒径 7 nm のものの投与で肺の炎症が観察された。</u>	[出典] 同左 [試験方法] 同左 [試料] 粒径 300 nm [結果] 同左

区 分	ナノマテリアルに関する情報	ナノサイズ以外に関する情報
5 遺伝毒性	[出典] Balasubramanyam <i>et al.</i> (2009) ¹⁾ [試験方法] ラット (Wistar ラット) を用いたコメットアッセイ及び小核試験 [試料] 3 種類のうち 2 種類はナノサイズ (30、40 nm) [用量] 500、1,000、2,000 mg/kg (1 群 5 匹、強制経口投与) [結果] <u>採取した血液を用いて分析した結果、ナノ粒子では、有意 (P<0.05) かつ用量依存的な % TailDNA 値の上昇、及び小核頻度の上昇が観察されたが、ミクロンサイズでは有意な変化はなかった。</u>	[出典] 同左 [試験方法] 同左 [試料] ミクロンサイズ (50 ～ 200 μ m) [用量] 同左 [結果] 同左
6 その他の有害性	[出典] McLeish <i>et al.</i> (2010) ¹⁾ [試験方法] 各種ナノ粒子の分散溶液に 24 ～ 48 時間浸した幼若ゼブラフィシュの血流と心拍数を測定 [試料] 毒性アルミナ (toxic almina) Taimicron TM300 (γ アルミナ) 無毒性アルミナ (nontoxic almina) Baikalo A125 他にディーゼルエンジン排ガス中粒子 (DEP)、カルボキシビーズ等 [結果] ・ <u>毒性アルミナ、DEP、カルボキシビーズは、皮膚及び腸管の細胞障害、白血球の表皮への浸潤、尾部筋肉の虚血、尾動脈における血栓を引き起こした。</u> ・ 還元剤亜硫酸ナトリウムや抗凝血剤ワーファリンにより、毒性アルミナの作用は消滅した。 ・ 遺伝子操作により皮膚バリア機能を変化させると、皮膚の損傷及び血栓は増悪し、無毒性アルミナでも影響が生じた。	

注： 1) は、「ナノマテリアルに係る有害性等の情報収集報告書」(平成 23 年 3 月中央労働災害防止協会)により作成

2) は、厚生労働省ホームページ「職場のあんぜんサイト」のモデル MSDS により作成

表2 公表されている主要な測定手法の状況

文 献 名	目 的 等	測定手法の概要
OECD Joint Meeting of the Chemical Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology "Emission Assessment for Identification of Sources and Release of Airborne Manufactured Nanomaterials in the Workplace: Compilation of Existing Guidance" (2009)	OECD工業用ナノマテリアル作業部会プロジェクト8の取組の一環として、労働現場におけるナノマテリアルの simple semi-quantitative determination を示したもの（対象はナノマテリアル全体）	・CPC及びOPCによる測定によって、バックグラウンドに対する気中粒子数の増加を求める。 ・バックグラウンドに対し、気中の粒子数が10%以上増加している場合は、フィルターによるサンプリングを行い、電子顕微鏡（TEM又はSEM）により粒子の識別及び重量濃度の測定を行う。 ・必要に応じ、比較的大きな粒子を取り除くために、カスケードコンパクターやサイクロンを用いる。
NIOSH "Nanoparticle Emission Assessment Technique for Identification of Sources and Releases of Engineered Nanomaterials" (2009)	「安全なナノテクノロジーへのアプローチ (Approaches to Safe Nanotechnology)」の付属書として、ナノマテリアル全体を対象とした Initial Assessment の手法を示している。	・半定量的なアプローチとして、CPC、OPC による粒子個数濃度の測定とフィルターによるサンプリングの組合せを示している。 ・粒子個数濃度を測定し、バックグラウンドの濃度からの高まりが見られる場合は、フィルターによるサンプリングを行う。 ・フィルターで捕集したサンプルを用いて、電子顕微鏡による粒子の識別と特性の把握を行い、一方で、重量濃度の把握のための化学分析を行う。

表3 労働現場におけるばく露実態調査の例

出典	ナノ粒子の測定に使用した機器等	測定結果の概要
Tsai <i>et al.</i> (2009)	高速移動度分級装置 (FMPS)	酸化アルミニウムの粉体をドラフト内部で扱った時に発生する個数濃度を調査 ・ 試料は、Al-015-003-025 (Nanophase Technologies Co.) 一次粒径が 27 ~ 56 nm バルクの凝集体が 200 nm 程度 対象作業は、ビーカーからビーカーに一気に移し替える作業 (P 作業) スパチュラで 1 g 程度ずつ移し替える作業 (T 作業) ・ 通常型のドラフト (風量一定) で 100g の T 作業を行った場合、呼吸域では、 20 nm 付近に 3,000 ~ 4,000 個/cm³、200 nm 付近に 1,500 ~ 2,000 個/cm³ のピークがみられ、風速の影響は少なかった。 ・ 100 g の P 作業を行った場合、 風速が 0.4 m/s の時に 20 nm のピークが 5,000 個/cm³、 風速が 1.0 m/s の時に 200 nm のピークが 12,000 個/cm³ に達した。 ・ 15 g の P 作業及び T 作業では、 風速が 1.0 m/s になると 100 nm 付近に 500 ~ 600 個/cm³ のピークが認められたが、他の風速では 50 個/cm³ 以下であった。 ・ バイパス型のドラフトを使用した場合には、風速が 0.3m/s の時は、風速 0.5m/s の時に比べて、明らかに粒子個数が多かった。風速が 0.3m/s の時、100g の T 作業では、呼吸域の 10 nm、30 nm、200 nm の粒子がそれぞれ、2,000、3,000、7,000 個/cm³、100 g の P 作業では、それぞれ 8,000、4,000、2,000 個/cm³ であった
Tsai <i>et al.</i> (2010)	FMPS 空気動力学的粒子径測定装置 (APS)	上欄の作業をエアカーテン式のドラフトで行った時の個数濃度を調査 ・ エアカーテン式のドラフトでは、上欄の報告で使したドラフトに比べて、ナノ粒子の漏れ率が低く、開口部を大きく開けた時に呼吸域で 10 nm 付近の粒子が数千個/cm³ 観察されたのみであった。 ・ 開口部が小さい時の 100 g の P 作業では、10 nm と 100 nm で 500 個/cm³ 以下の粒子が観察された。

注：「ナノ材料に係る有害性等の情報収集報告書」（平成23年3月中央労働災害防止協会）により作成