

安全なナノテクノロジーへのアプローチ： NIOSH との情報交換

米国保健福祉省(HHS)
疾病管理予防センター(CDC)
労働安全衛生研究所(NIOSH)

目 次

はじめに	2
意図と目的	3
適用範囲	5
解説と定義	7
潜在的な健康への懸念	12
潜在的な安全性に対する有害性	26
工業ナノ材料を扱った作業に関するガイドラインエラー! ブックマークが定義されていま せん。	
暴露評価と特性測定	32
暴露管理手順	44
労働衛生上の監視	57
研究	58

Introduction

Nanotechnology is the manipulation of matter on a near-atomic scale to produce new structures, materials, and devices. This technology has the ability to transform many industries and to be applied in many ways to areas ranging from medicine to manufacturing. Research in nanoscale technologies is growing rapidly worldwide. By 2015, the National Science Foundation estimates that nanotechnology will have a \$1 trillion impact on the global economy and will employ 2 million workers, 1 million of which may be in the United States [Roco and Bainbridge 2001].

Nanomaterials present new challenges to understanding, predicting, and managing potential health risks to workers. As with any new material being developed, scientific data on the health effects in exposed workers are largely unavailable. **In the case of nanomaterials, the uncertainties are great because the characteristics of nanomaterials may be different from those of the larger materials with the same chemical composition.** Safety and health practitioners recognize the critical lack of guidance on the safe handling of nanomaterials—especially now, when the degree of risk to exposed workers is unknown. In the meantime, the extensive scientific literature on airborne particles -- including toxicology and epidemiological studies, measurement techniques, and engineering controls -- provides the best available data from which to develop interim approaches for working safely with nanomaterials and to develop hypotheses for studies of new nanomaterials.

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) is working in parallel with the development and implementation of commercial nanotechnology through (1) conducting strategic planning and research, (2) partnering with public- and private-sector colleagues from the United States and abroad, and (3) making information widely available. The NIOSH goal is to provide national and world leadership for incorporating research findings about the implications and applications of nanotechnology into good occupational safety and health practice for the benefit of all nanotechnology workers.

はじめに

ナノテクノロジーとは、原子スケール近傍で物質を操作し、新たな構造、物質、及び装置を生成することである。この技術には、多くの産業を変貌させ、医用から製造業に及ぶ分野にさまざまに適用される能力がある。ナノスケールでの技術研究は、世界規模で急速に高まっている。国立科学財団 (NSF) の推計によると、2015年までにナノテクノロジーは、世界経済に対し1兆ドルの影響を及ぼし、2百万人の雇用、そのうち百万人は、米国内での雇用につながるであろうとされている [Roco と Bainbridge 2001]。

ナノ材料は、作業者の潜在的な健康リスクの理解、予測、及び管理に対する新たな課題を提起する。どんな新しい物質の開発でもそうであるように、暴露された作業者の健康への影響に関する科学的データは、ほとんど手に入らない。ナノ材料の特性は、化学組成が同一のより大きな材料の特性と異なる可能性があるため、ナノ材料の場合は、不確実性が大きい。安全衛生実務担当者は、特に現在は、暴露された作業者に対するリスクの程度が不明であり、ナノ材料の安全な取扱いに関するガイダンスが極めて欠如していることを認識している。その一方で、毒性学的・疫学的研究、測定技術、及び工学的対策を含む浮遊粒

子に関する広範な科学文献から、利用可能な最善のデータが得られ、そこから、ナノ材料を取り扱う安全な作業への暫定的なアプローチ及び新しいナノ材料の研究に対する仮説が構築される。

国立労働安全衛生研究所（NIOSH）では、以下を通じて、商業用ナノテクノロジーの開発と実施に並行して取り組んでいる。

- (1) 戦略的計画及び研究を実施し、
- (2) 米国内外の公的・民間部門の同業者と提携し、
- (3) 情報を広く利用可能にする。

NIOSH は、全てのナノテクノロジー作業者の利益のために、ナノテクノロジーの及ぼす影響及び適用に関する研究結果を、良好な職場の安全衛生対策に取り入れるための国内及び世界のリーダーシップを提供することを目指す。

Intent and Purpose

With the launch of the *Approaches to Safe Nanotechnology* Web page, NIOSH hopes to do the following:

- **Raise awareness** of the occupational safety and health issues being identified in the rapidly moving and changing science involving implications and applications of nanotechnology.
- **Use the best information available to make interim recommendations** on occupational safety and health practices in the production and use of nanomaterials. These interim recommendations will be updated as appropriate to reflect new information. They will address key components of occupational safety and health, including monitoring, engineering controls, personal protective equipment, occupational exposure limits, and administrative controls. They will draw from the ongoing NIOSH assessment of current best practices, technical knowledge, and professional judgment. Throughout the development of these guidelines, the utility of a hazard-based approach to risk assessment and control will be evaluated and, where appropriate, recommended.
- **Facilitate an exchange of information** between NIOSH and its external partners from ongoing research, including success stories, applications, and case studies.
- **Respond to requests** from industry, labor, academia, and other partners who are seeking science-based, authoritative guidelines.
- **Identify information gaps** where few or no data exist and where research is needed.

The NIOSH Web site will serve as a starting point for developing good work practices and will set a foundation for developing proactive strategies for the responsible development of nanotechnologies in the U.S. workplace. This site will be dynamic in soliciting stakeholder input and featuring regular updates.

意図と目的

「安全なナノテクノロジーへのアプローチ（Approaches to Safe Nanotechnology）」のウェブページの立ち上げと共に、NIOSH は、次のことをしたいと考えている。

- ナノテクノロジーの及ぼす影響及び適用に関連した急激に動き・変化する科学によって確認されている職場の安全衛生に関する課題への**関心を高める**。
- **利用可能な最善の情報を使って**、ナノ材料の生産及び使用の際の職場の安全衛生対策に関する**暫定的な勧告を行う**。これらの暫定的な勧告は、新情報を反映して適切に更新していき、監視、工学的対策、個人保護具、職業上の暴露限界及び管理上の規制を含む、職場の安全衛生の鍵となる要素に取り組んでいく。これらの勧告には、現時点での最良の作業の実施方法、技術知識及び専門的な判断に関して NIOSH が現在行っている評価から引用していく。これらのガイドラインの開発の間中、有害性（hazard）に基づくリスク評価及びリスク管理へのアプローチの有用性が評価され、必要に応じて、勧告されるであろう。
- NIOSH とその外部パートナー間で、成功例、適用及び事例研究を含む現在行われている研究からの**情報交換を促進する**。
- 産業界、労働者、学界及び、科学に基づいた信頼すべきガイドラインを求める他のパートナーからの**要望に応える**。
- データが全くあるいはほとんど無い場合や研究が必要な場合の**情報格差を特定する**。

NIOSHのウェブサイト(www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/)は、良好な作業管理（work practice）を構築するための出発点の役目を果たし、また、米国の作業環境でのナノテクノロジーの責任ある開発のための先行型戦略を開発するための土台を築くものとなるであろう。このサイトは、活発に関係者のアドバイスを求め、定期的に更新することを特色とした。

Scope

This document has been developed to provide a resource for stakeholders who wish to understand more about the safety and health applications and implications of nanotechnology in the workplace. The information and guidelines presented here are intended to aid in evaluating the potential hazard of exposure to engineered nanomaterials and to set the stage for the development of more comprehensive guidelines for reducing potential workplace exposures in the wide range of tasks and processes that use nanomaterials. The information in this document will be of specific interest to the following:

- Occupational safety and health professionals who must (1) understand how nanotechnology may affect occupational health and (2) devise strategies for working safely with nanomaterials

- Researchers working with or planning to work with engineered nanomaterials and studying the potential occupational safety and health impacts of nanomaterials
- Policy and decision-makers in government agencies and industry
- Risk evaluation professionals
- People working with or potentially exposed to engineered nanomaterials in the workplace

In making this document available, NIOSH is requesting data and information from key stakeholders that is relevant to the development of occupational safety and health guidelines. The purpose will be to develop a complete resource of occupational safety and health information and recommendations for working safely with nanomaterials based on the best available science. Particular attention will be given to questions about the potential health risks associated with exposure to nanoparticles and to the steps that can be taken to protect worker health. The information provided in this document has been abstracted from peer-reviewed literature currently available. **This document and resulting guidelines will be systematically updated by NIOSH as new information becomes available from NIOSH research or others in the scientific community.**

Established safe work practices are generally based on an understanding of the hazards associated with the chemical and physical properties of a material. Engineered nanomaterials may exhibit unique properties that are related to their physical size, shape, and structure as well as chemical composition. Considerable uncertainty still exists as to whether these unique properties involve occupational health risks. Current information about the potential adverse health effects of engineered nanomaterials, exposure assessment, and exposure control is limited. However, the large body of scientific literature that exists on exposures and responses to ultrafine and other airborne particles in animals and humans may be useful in making preliminary assessments as to the health risks posed by engineered nanomaterials. **Until further information is available, interim safe working practices should be developed based on the best available information.** The information and recommendations in this document are intended to aid in assessment of the potential hazard of engineered nanomaterials and to set the stage for the development of more comprehensive guidelines for reducing potential workplace exposures.

適用範囲

本書は、作業環境におけるナノテクノロジーの安全で衛生的な適用及び及ぼす影響をより理解したいと願う関係者に情報資源を提供するために作成された。本書に記載した情報及びガイドラインは、工業ナノ材料に対する潜在的暴露の危険性を評価する際の助け、また、ナノ材料を使用した広範囲の作業及びプロセスでの潜在的作業環境暴露を低減するためのより包括的なガイドライン開発のための基礎を準備できるように意図されている。本書の情報は、次の人々が特別の興味を持つであろう。

- (1)ナノテクノロジーがいかに職場の衛生に影響を与える可能性があるかを理解し(2)ナノ材料を安全に使うための戦略を立案しなければならない労働安全衛生の専門家
- 工業ナノ材料を扱うあるいは扱おうと計画している研究者やナノ材料が職場の安全及び衛生に与える影響の可能性を研究する研究者
- 政府機関や産業界の政策・意思決定者

- リスク評価の専門家
- 作業環境で工業ナノ材料を取り扱っている、または暴露する可能性のある人々

本書を利用可能にするにあたり、NIOSH は、労働安全衛生ガイドラインの開発についての主要な関係者からのデータ及び情報を求めている。利用可能な最善の科学に基づき、ナノ材料を扱って安全に作業するための、職場の安全及び衛生に関する情報や勧告に関する完全な情報資源を構築することを目的とするであろう。ナノ粒子に対する暴露に関する潜在的な健康リスクに関する疑問及び作業者の健康を保護するためにとられる措置に対して、特別の注意が払われるだろう。本章に記載した情報は、現時点で利用できるピアレビュー（査読）を経た文献から抜粋した。NIOSH の研究または科学界の他の人々からの新情報が利用可能になった際は、NIOSH は、本書及びその結果として生まれるガイドラインの更新を組織的に行う予定である。

従来 of 安全な作業管理は、材料の化学的・物理学的性質に関係がある危険性の理解に通常基づいている。工業ナノ材料は、化学組成だけでなく、その物理的寸法、形状及び構造に関連した独特の特性を呈する場合がある。これらの独特の特性が職場の健康リスクに影響を及ぼすかどうかについては、かなりの不確実さが依然存在する。工業ナノ材料の健康への潜在的有害影響、暴露評価、暴露管理に関する現時点の情報は、限定的であるが、超微粒子及び他の浮遊粒子の動物及びヒトに対する暴露及び反応に関する科学文献の大部分が、工業ナノ材料がもたらす健康リスクに関する予備的評価の際に、役立つ可能性がある。更なる情報が得られるまでは、暫定的な安全な作業管理を、利用可能な最善の情報に基づいて開発しなくてはならない。本書の情報及び勧告は、工業ナノ材料の潜在的危険性評価の際の助けとなるようにまた、作業環境における潜在的暴露を低減するためのより包括的なガイドラインの開発のための基礎を準備できるように意図されている。

Descriptions and Definitions

Nanotechnology involves the manipulation of matter at nanometer* scales to produce new materials, structures, and devices. The U.S. National Nanotechnology Initiative (NNI) (see nano.gov/html/facts/whatIsNano.html) defines a technology as nanotechnology only if it involves all of the following:

1. Research and technology development involving structures with at least one dimension in the range of 1 to 100 nanometers (nm), frequently with atomic/molecular precision
2. Creating and using structures, devices, and systems that have unique properties and functions because of their nanometer-scale dimensions
3. The ability to control or manipulate on the atomic scale

Nanotechnology is an enabling technology that offers the potential for unprecedented advances in many diverse fields. The ability to manipulate matter at the atomic or molecular scale makes it possible to form new materials, structures, and devices that exploit the unique physical and chemical properties associated with nanometer-scale structures. The promise of nanotechnology goes far beyond extending the use of current materials. New materials and devices with intricate and closely engineered structures will allow for (1) new directions in optics, electronics, and optoelectronics; (2) development of new medical imaging and treatment technologies; and (3) production of advanced materials with unique properties and high-efficiency energy storage and generation.

Although nanotechnology-based products are generally thought to be at the pre-competitive stage, an increasing number of products and materials are becoming commercially available. These include nanoscale powders, solutions, and suspensions of nanoscale materials as well as composite materials and devices having a nanostructure. An inventory of such products was compiled by the Woodrow Wilson Center's Project on Emerging Nanotechnologies (www.nanotechproject.org/44/consumer-nanotechnology).

*1 nanometer (nm) = 1 billionth of a meter (10⁹).

Nanoscale titanium dioxide, for instance, is finding uses in cosmetics, sun-block creams, and self-cleaning windows. And nanoscale silica is being used as filler in a range of products, including dental fillings. Recently, a number of new or "improved" consumer products using nanotechnology have entered the market—for example, stain and wrinkle-free fabrics incorporating "nanowhiskers," and longer-lasting tennis balls using butyl-rubber/nanoclay composites. Issues have been raised about the adequacy of testing and labeling requirements for nanomaterials used in consumer products [The Royal Society, The Royal Academy of Engineering 2004]. Further details on current and anticipated products can be found at www.nano.gov/html/facts/appsprod.html and www.nanotechproject.org/44/consumer-nanotechnology.

解説と定義

ナノテクノロジーは、ナノメートルスケールでの物質操作を伴い、新たな物質、構造及び装置を生み出す。全米ナノテクノロジー・イニシアチブ (NNI) (nano.gov/html/facts/whatIsNano.htmlを参照のこと)は、次の全てを含む技術だけをナノテクノロジーと定義している。

1. 少なくとも1つの寸法が1~100 ナノメートル (nm) の範囲内にあり、しばしば原子／分子の精度の構造に関わる研究及び技術開発
2. ナノメートルスケールの寸法のために独特の特性と機能を有する構造、装置、及びシステムを創出し使用する
3. 原子スケールでの制御及び操作能力

ナノテクノロジーは、多くのさまざまな分野でかつてないほどの進展の可能性を与える技術である。原子スケールまたは分子スケールでの物質操作能力は、ナノメートルスケールの構造に関係する物理的・化学的性質を生かす新たな物質、構造、及び装置の形成を可能にする。ナノテクノロジーの展望は、現行の物質の用途を広げ、はるかむこうに伸びている。複雑で綿密に設計された構造を持つ新たな物質及び装置により、(1)光学、電子工学、

光電子工学における新しい方向、(2)新しい医用画像及び医療技術の開発、及び(3)独特の特性及び高効率でのエネルギー貯蔵と生成を備えた先端材料の生産、が可能になるだろう。

ナノテクノロジーに基づいた製品は、前競争的な段階にあると一般的に思われているが、市販されている製品及び材料はますます増えている。これらの製品には、ナノ構造を有する複合材料や装置だけでなく、ナノスケールのパウダー、溶液、及びナノスケール材の懸濁液が含まれる。上記製品のリストが、ウッドローウィルソンセンターの「新興ナノテクノロジープロジェクト (Project on Emerging Nanotechnology)」によって編纂された (www.nanotechproject.org/44/consumer-nanotechnology)。

ナノスケールの二酸化チタンは、たとえば、化粧品、日焼け止めクリーム、セルフクリーニング機能付窓ガラスでの用途が見つかっており、ナノスケールのシリカは、歯の詰め物を含むさまざまな製品の充てん材として使用されている。最近では、ナノテクノロジーを使った多くの新しい消費者製品、あるいは「改良した」消費者製品が、市場に投入されてきた。たとえば、「ナノウィスカー (ひげ状の結晶)」を組み込んだしみ・しわになりにくい布地やブチルゴムとナノ粘土の複合材料を使用した長持ちするテニスボールがそうである。消費者製品に使用されるナノ材料の検査及び表示が要求されることの妥当性に関して問題が持ちあがっている [英国王立協会、王立工学アカデミー 2004]。現時点の製品及び予想される製品に関する詳しい情報は、www.nano.gov/html/facts/appsprod.html 及び www.nanotechproject.org/44/consumer-nanotechnology で得られる。

*1 ナノメートル (nm) = 10 億分の 1 メートル(10^{-9})

A. Nanoparticles

Nanoparticles are particles having a diameter between 1 and 100 nm. Nanoparticles may be suspended in a gas (as a nanoaerosol), suspended in a liquid (as a colloid or nano-hydrosol), or embedded in a matrix (as a nanocomposite). The precise definition of “particle diameter” depends on particle shape as well as how the diameter is measured. Particle morphologies may vary widely at the nanoscale. For instance, carbon fullerenes represent nanoparticles with identical dimensions in all directions (i.e., spherical), whereas single-walled carbon nanotubes (SWCNTs) typically form convoluted, fiber-like nanoparticles with a diameter below 100 nm. Many regular but nonspherical particle morphologies can be engineered at the nanoscale, including “flower” and “belt”-like structures. For examples of some nanoscale structures, see www.nanoscience.gatech.edu/zwang/research.html

A. ナノ粒子

ナノ粒子とは、径が 1~100nm の粒子のことである。ナノ粒子は、(ナノエアロゾルとして) 気体中に浮遊したり、(コロイドまたはナノヒドロゾルとして) 液体中に懸濁したり、(ナ

ノコンポジットとして) 基質に埋め込まれている場合がある。「粒径」の厳密な定義は、粒径の測定方法だけでなく、粒子の形状に左右される。粒子の形態は、ナノスケールで幅広く変化する可能性がある。たとえば、カーボンフラーレンは、全方向同一寸法、すなわち球状のナノ粒子を表すのに対して、単層カーボンナノチューブ (SWCNT) は、一般的に、径が 100nm未満のローブ状に入り組んだ、繊維状のナノ粒子を形成する。「花」や「ベルト」に似た構造を含む、多くの規則的だが、非球状の粒子形態が、ナノスケールで設計可能である。ナノスケールの構造のいくつかの例は、www.nanoscience.gatech.edu/zwang/research.html で参照できる。

B. Ultrafine particles

The term “ultrafine particle” has traditionally been used by the aerosol research and occupational and environmental health communities to describe airborne particles typically smaller than 100 nm in diameter. Although no formal distinction exists between ultrafine particles and nanoparticles, **the term “ultrafine” is frequently used in the context of nanometer-diameter particles that have not been intentionally produced but are the incidental products of processes involving combustion, welding, or diesel engines.** Likewise, the term “nanoparticle” is frequently used with respect to particles demonstrating size-dependent physicochemical properties, particularly from a materials science perspective, although no formal definition exists. As a result, the two terms are sometimes used to differentiate between engineered (nanoparticle) and incidental (ultrafine) nanoscale particles. It is currently unclear whether the use of source-based definitions of nanoparticles and ultrafine particles is justified from a safety and health perspective. This is particularly the case where data on nonengineered, nanometer-diameter particles are of direct relevance to the impact of engineered particles. An attempt has been made in this document to follow the general convention of preferentially using the term “nanoparticle” in the context of intentionally-produced or engineered nanoscale particles and the term “ultrafine” in the context of incidentally-produced particles (e.g., combustion products). However, this does not necessarily imply specific differences in the properties of these particles as related to hazard assessment, measurement, or control of exposures, and this remains an active area of research. “Nanoparticle” and “ultrafine” are not rigid definitions. For example, since the term “ultrafine” has been in existence longer, some intentionally-produced particles with primary particle sizes in the nanosize range (e.g., TiO₂) are often called “ultrafine” in the literature.

B. 超微粒子

「超微粒子」という用語は、もともとは、エアロゾル研究団体及び職場・環境衛生団体が、一般的に径が 100nm 未満の浮遊粒子を表すために、使用してきた。超微粒子とナノ粒子の間に正式な区別は無いが、「超微粒子」という用語は、意図的に生成されたものでなく、燃焼、溶接、あるいはディーゼルエンジンが関わるプロセスの偶発的な生成物である、径がナノメートルの粒子という状況でしばしば用いられる。同様に「ナノ粒子」という用語は、正式な定義は無いけれども、特に物質科学的観点から、サイズに依存した物理化学的性質を示す粒子に対してしばしば用いられる。結果として、これら二つの用語は、設計された (ナノ粒子) と偶発的な (超微細) ナノスケール粒子との違いを付けるために用いられる場合もある。

ナノ粒子と超微粒子の発生源に基づく定義の使用が、安全及び衛生の観点から正当化されるかどうかは、現時点では、不明確である。このことは、設計されていない、径がナノメートルである粒子に関するデータが、設計された粒子の影響に直接関連するような場合は、特にそうである。意図的に作られたあるいは設計されたナノスケール粒子に関わる状況では「ナノ粒子」という用語を、偶発的に生じた粒子（例：燃焼生成物）に関わる状況では「超微粒子」という用語を、選択的に使用する一般規約に従うように本書では試みた。しかし、これは、有害性評価、測定、あるいは暴露管理に関して、これらの粒子の特性に明確な差があることを必ずしも示唆するものではなく、このことは研究の盛んな領域である。「ナノ粒子」と「超微粒子」は、厳格な定義ではない。たとえば、「超微粒子」という用語は、より古くから存在しているため、一次粒子の径がナノサイズの範囲にある、意図的に作られた粒子の中には、文献の中で、「超微粒子」としてよく呼ばれるものもある（例：TiO₂）。

C. Engineered nanoparticles

Engineered nanoparticles are intentionally produced, whereas incidental nanoscale or ultrafine particles are byproducts of processes such as combustion and vaporization. Engineered nanoparticles are designed with very specific properties (including shape, size, surface properties, and chemistry), and collections of the particles in an aerosol, colloid, or powder will reflect these properties. Incidental nanoscale particles are generated in a relatively uncontrolled manner and are usually physically and chemically heterogeneous compared with engineered nanoparticles.

C. 工業ナノ粒子（設計されたナノ粒子）

工業ナノ粒子は、意図的に作られたものである一方で、偶発的に生じるナノスケールまたは超微小の粒子は、燃焼及び蒸発などのプロセスの副生成物である。工業ナノ粒子は、非常に特異な特性（形状、寸法、表面特性、及び化学的性質を含む）を考慮して設計され、エアロゾル、コロイドまたはパウダー中の粒子の集合は、これらの特性を反映するであろう。偶発的に生じるナノスケール粒子は、比較的制御できない方法で生成され、通常は、工業ナノ粒子と比較すると物理的・化学的に不均一である。

D. Nanoaerosol

A nanoaerosol is a collection of nanoparticles suspended in a gas. The particles may be present as discrete nanoparticles, or as assemblies (aggregates or agglomerates) of nanoparticles. These assemblies may have diameters larger than 100 nm. In the case of an aerosol consisting of micrometer-diameter particles formed as agglomerates of nanoparticles, the definition of nanoaerosol is open to interpretation. It is generally accepted that if the nanostructure associated with the nanoparticles is accessible (through physical, chemical, or biological interactions), then the aerosol may be considered a nanoaerosol. However, if the nanostructure within individual micrometer-diameter particles does not directly influence particle behavior (for instance, if the

nanoparticles were inaccessibly embedded in a solid matrix), the aerosol would not be described as a nanoaerosol.

D. ナノエアロゾル

ナノエアロゾルは、気体中に浮遊したナノ粒子の集合である。それらの粒子は、離散したナノ粒子、または、ナノ粒子の集まり（凝結体または凝集体）として存在する場合がある。これらの集まりは、100nm を超える径を有する場合がある。ナノ粒子の集まりとして形成された径がマイクロメートルの粒子からなるエアロゾルの場合では、ナノエアロゾルの定義は、解釈が自由である。ナノ粒子に関するナノ構造が（物理的・化学的・生物学的相互作用を通じて）現れている場合、そのエアロゾルは、ナノエアロゾルとみなしてもよいことが、一般的に認められている。しかし、径がマイクロメートルの個々の粒子内のナノ構造が、粒子の挙動に直接影響しない場合（たとえば、ナノ粒子が、その構造が現れないように固体の基質に埋め込まれている場合）は、そのエアロゾルは、ナノエアロゾルとはされないであろう。

E. Agglomerate

An agglomerate is a group of particles held together by relatively weak forces, including van der Waals forces, electrostatic forces and surface tension [ISO 2006].

E. 凝集体 (Agglomerate)

凝集体は、ファンデルワールス力、静電気力及び表面張力を含む、比較的弱い力で結合された粒子の集団である [ISO 2006]。

F. Aggregate

An aggregate is a heterogeneous particle in which the various components are held together by relatively strong forces, and thus not easily broken apart [ISO 2006].

F. 凝結体 (Aggregate)

凝結体は、不均一な粒子であり、その中では、さまざまな成分が、比較的強い力で結合されており、容易にバラバラにはならない[ISO 2006]。

Potential Health Concerns

Nanotechnology is an emerging field. As such, there are many uncertainties as to whether the unique properties of engineered nanomaterials (which underpin their commercial potential) also pose occupational health risks. These uncertainties arise because of gaps in knowledge about the factors that are essential for predicting health risks—factors such as routes of exposure, translocation of materials once they enter the body, and interaction of the materials with the body’s biological systems. The potential health risk following exposure to a substance is generally associated with the magnitude and duration of the exposure, the persistence of the material in the body, the inherent toxicity of the material, and the susceptibility or health status of the person. More data are needed on the health risks associated with exposure to engineered nanomaterials. Results of existing studies in animals or humans on exposure and response to ultrafine or other respirable particles provide a basis for preliminary estimates of the possible adverse health effects from exposures to similar engineered materials on a nano-scale. Experimental studies in rodents and cell cultures have shown that the toxicity of ultrafine or nanoparticles is greater than that of the same mass of larger particles of similar chemical composition [Oberdörster et al., 1992, 1994a,b; Lison et al., 1997; Tran et al., 1999, 2000; Brown et al., 2001; Duffin et al., 2002; Barlow et al. 2005]. In addition to particle surface area, other particle characteristics may influence the toxicity, including solubility, shape, and surface chemistry [Duffin et al. 2002; Oberdörster et al. 2005a; Maynard and Kuempel 2005; Donaldson et al. 2006]. More research is needed on the influence of particle properties on interactions with biological systems and the potential for adverse effects. International research strategies for evaluating the safety of nanomaterials are actively being developed through cooperative efforts [Thomas et al. 2006].

Existing toxicity information about a given material can also help provide a baseline for anticipating the possible adverse health effects that may occur from exposure to that same material on a nanoscale.

潜在的な健康への懸念

ナノテクノロジーは、新興分野である。そのために、工業ナノ材料の商業的な可能性を支える独特な特性が、職場の健康リスクを引き起こすこともあるかどうかについては、不確実性が多い。健康リスクの予測に必須の要因—暴露経路、ひとたび体内に入ってから材料の移動、及び身体の生体システムと材料の相互作用などの要因—に関する知識のギャップのせいで、これらの不確実性が生じる。材料への暴露に続いて起こる潜在的な健康リスクは、暴露の規模と継続時間、その材料の体内持続性、その材料の本来備えもった毒性、及びその人の感受性あるいは健康状態に一般的に関連する。工業ナノ材料への暴露に関連する健康リスクに関するより多くのデータが必要である。超微粒子あるいは他の吸入可能な (respirable) 粒子への暴露及び反応に関する動物あるいはヒトでの既存の研究結果は、ナノスケールで同様に設計された材料への暴露による起こりうる健康への有害影響を予備的に推定するための土台を提供する。超微粒子あるいはナノ粒子の毒性は、同様の化学組成を有する同質量のより大きな粒子の毒性よりも強いことが、齧歯動物及び細胞培養での実験的研究から示された [Oberdorsterほか 1992、1994a、b、Lisonほか 1997、Tranほか 1999、2000、Brownほか 2001、Duffinほか 2002、Barlowほか 2005]。粒子の表面積に加えて、溶解度、形状及び界面化学を含む他の粒子特性が毒性に影響を与える可能性がある [Duffinほか 2002、Oberdorsterほか 2005a、MaynardとKuempel 2005、Donaldson

ほか 2006]。生体システムとの相互作用に与える粒子特性の影響及び有害影響の可能性に関するより多くの研究が必要である。ナノ材料の安全性評価のための国際的な研究戦略が共同的取組みを通じて積極的に構築されているところである [Thomasほか 2006]。

既知の材料に関する既存の毒性情報を、ナノスケールの同じ材料への暴露から生じる可能性のある健康へ有害影響を予想するための基準の提供に役立てることもできる。

A. Exposure Routes

The most common route of exposure to airborne particles in the workplace is by inhalation.The deposition of discrete nanoparticles in the respiratory tract is determined by the particle's aerodynamic or thermodynamic diameter (depending on particle size). Agglomerates of nanoparticles will deposit according to the diameter of the agglomerate, not constituent nanoparticles. Research is still ongoing to determine the physical factors that contribute to the agglomeration and de-agglomeration of nanoparticles, and the role of agglomerates in the toxicity of inhaled nanoparticles.

Discrete nanoparticles are deposited in the lungs to a greater extent than larger respirable particles [ICRP 1994], and deposition increases with exercise due to increase in breathing rate and change from nasal to mouth breathing [Jaques and Kim 2000; Daigle et al. 2003] and among persons with existing lung diseases or conditions [Brown et al. 2002]. Based on animal studies, discrete nanoparticles may enter the bloodstream from the lungs and translocate to other organs [Takenaka et al. 2001; Nemmar et al. 2002; Oberdörster et al. 2002].

Discrete nanoparticles (35-37 nm count median diameter) that deposit in the nasal region may be able to enter the brain by translocation along the olfactory nerve, as was recently observed in rats [Oberdörster et al. 2004; Oberdörster et al. 2005a]. The transport of insoluble particles from 20 to 500 nm diameter to the brain via sensory nerves (including olfactory and trigeminus) was reported in earlier studies in several animal models [De Lorenzo 1970; Adams and Bray 1983; Hunter and Dey 1998]. This exposure route has not been studied in humans, and research is continuing to evaluate its relevance.

Ingestion is another route whereby nanoparticles may enter the body. Ingestion can occur from unintentional hand to mouth transfer of materials; this can occur with traditional materials, and it is scientifically reasonable to assume that it also could happen during handling of materials that contain nanoparticles. Ingestion may also accompany inhalation exposure because particles that are cleared from the respiratory tract via the mucociliary escalator may be swallowed [ICRP 1994]. Little is known about possible adverse effects from the ingestion of nanoparticles.

Some studies suggest that nanoparticles also could enter the body through the skin during occupational exposure. The U.K. Royal Society and Royal Academy of Engineers have reported that unpublished studies indicate nanoparticles of titanium dioxide used in sunscreens do not penetrate beyond the epidermis [The Royal Society and The Royal Academy of Engineering 2004]. However, the report also makes a number of recommendations addressing the need for further and more transparent information in the area of nanoparticle dermal penetration. Tinkle *et al.* [2003] have shown that particles smaller than 1 µm in diameter may penetrate into mechanically flexed skin samples.

A more recent study reported that nanoparticles with varying physicochemical properties were able to penetrate the intact skin of pigs (Ryman-Rasmussen et al. 2006). These nanoparticles were quantum

dots of different size, shape, and surface coatings. They were reported to penetrate the stratum corneum barrier by passive diffusion and localize within the epidermal and dermal layers within 8 to 24 hours. The dosing solutions were two- to four-fold dilutions of quantum dots as commercially supplied and thus represent occupationally relevant doses. This study suggests that the skin is a potential route of exposure for nanoparticles.

At this time, it is not known if skin penetration of nanoparticles would result in adverse effects as these studies have not been reported in animal models. Studies conducted in vitro using primary or cultured human skin cells have shown that both SWCNT and multi-walled carbon nanotubes (MWCNT) can enter cells and cause release of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress, and decreased viability [Monteiro-Riviere et al. 2005; Shvedova et al. 2003]. It remains unclear, however, how these findings may be extrapolated to a potential occupational risk, given that additional data are not yet available for comparing the cell model studies with actual conditions of occupational exposure. Research on the dermal exposure of nanoparticles is ongoing [www.uni-leipzig.de/~nanoderm/].

A. 暴露経路

作業環境における浮遊粒子への最も一般的な暴露経路は、吸入 (inhalation) によるものである。気道での離散したナノ粒子の堆積は、(粒子のサイズに応じて)、その粒子の空気動力学的あるいは熱力学的直径によって決定される。ナノ粒子の凝集体は、それを構成するナノ粒子ではなく、粒子の凝集体の径に応じて堆積するであろう。ナノ粒子の凝集作用及び解凝集作用に寄与する物理的要素、及び吸入されたナノ粒子の毒性における粒子の凝集体が果たす役割を決定するための研究が、現在まだ行われている。

離散したナノ粒子は、より大きな吸入可能な (respirable) 粒子に比べて、かなりの程度が肺に堆積し [ICRP 1994]、運動すると、呼吸数が増加し、鼻呼吸から口呼吸へ変化するために、堆積が増加し [Jaques と Kim 2000、Daigle ほか 2003]、また、肺疾患及び肺疾患の状態にある人々の間で堆積が増加する [Brown ほか 2002]。動物での研究によると、離散したナノ粒子は、肺から血流に入り込み、他の器官に転移 (translocate) するかもしれない [Takenaka ほか 2001、Nemmar ほか 2002、Oberdorster ほか 2002]。

鼻部位に堆積する離散ナノ粒子 (35~37nm、個数中央径) は、ラットで最近観察されたように、嗅神経に沿って転移し脳に入り込むことができるかもしれない [Oberdorster ほか 2004、Oberdorster ほか 2005a]。径が 20~500nm の不溶解性粒子が (嗅神経及び三叉神経を含む) 感覚神経を経て脳へ移動することが、初期の段階のいくつかの動物モデルで報告された [De Lorenzo 1970 年、Adams と Bray 1983 年、Hunter と Dey 1998 年]。本暴露経路のヒトでの研究は行われておらず、関連性評価のための研究が続けられている。

経口摂取は、ナノ粒子が体内に入る込む可能性のあるもう 1 つの経路である。経口摂取は、非意図的に物質を手から口へ運ぶことから起こりうる。このことは、従来の物質でも起こり得ることであり、ナノ粒子を含む物質を取り扱い中にも起こりうる、仮定することは

科学的に筋が通っている。粘膜繊毛体のエスカレータを経て気道から取り除かれる粒子を飲み込む可能性があるため、経口摂取は吸入による暴露を伴う場合もある [ICRP 1994]。ナノ粒子の経口摂取によって起こりうる有害影響についてはほとんど知られていない。

ナノ粒子はまた、職業性暴露の間に、皮膚を通して体内に入り込む可能性があることが、いくつかの研究で示唆されている。英国王立協会及び王立工学アカデミーは、日焼け止め剤に使われている二酸化チタンのナノ粒子が、表皮を超えて浸透しないことを示す未公表の研究を報告した [英国王立協会及び王立工学アカデミー 2004]。しかし、その報告書はまた、ナノ粒子の皮膚浸透の分野における更なる、そしてもっと透明性のある情報の必要性に注意を向けた多くの勧告も行っている。Tinkle ら [2003] は、径が 1 μ m 未満の粒子が、機械的に曲げられた皮膚サンプルを貫通する可能性があることを示した。

より最近の研究から、さまざまな物理化学的性質を有するナノ粒子は、傷の無いブタの皮膚を貫通できたことが報告されている (Ryman-Rasmussen ほか 2006)。これらのナノ粒子は、さまざまなサイズ、形状、及び表面被覆の量子ドットであった。それらのナノ粒子は、8 時間～24 時間以内に受動拡散により角質層の障壁を貫通し、表皮層と皮層に集中したと報告されている。投与液は、商業的に供給されている量子ドットの 2 倍～4 倍希釈物であり、職場での暴露に対応した用量を表している。本研究は、皮膚がナノ粒子の潜在的な暴露経路であることを示唆するものである。

これらの研究が動物モデルで報告されていないため、ナノ粒子の皮膚浸透が有害影響をもたらすかどうかは現時点では不明である。ヒトの皮膚の一次細胞あるいは培養細胞を使った試験管での研究は、SWCNTと多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の両方共細胞内に入り込むことができ、炎症誘発性サイトカインの放出、酸化ストレス、生存率の低下を引き起こすことを示した [Monteiro-Riviereほか 2005、Shvedovaほか 2003]。しかし、細胞モデルの研究と職業性暴露の実情を比較するための追加データがまだ手に入らないため、これらの研究結果をどのように潜在的職業性リスクに当てはめてよいか、依然はっきりしていない。ナノ粒子の皮膚暴露に関する研究が現在行われている [www.uni-leipzig.de/~nanoderml/]

B. Effects Seen in Animal Studies

Experimental studies in rats have shown that at equivalent mass doses, insoluble ultrafine particles are more potent than larger particles of similar composition in causing pulmonary inflammation, tissue damage, and lung tumors [Lee et al. 1985; Oberdörster and Yu 1990; Oberdörster et al. 1992, 1994a,b; Heinrich et al. 1995; Driscoll 1996; Lison et al. 1997; Tran et al. 1999, 2000; Brown et al. 2001; Duffin et al. 2002; Renwick et al. 2004; Barlow et al. 2005]. These studies have shown that for poorly-soluble and low toxicity (PSLT) particles, the dose-response relationships are consistent across

particle sizes when dose is expressed as particle surface area. In addition to particle size and surface area, studies have also shown that other particle characteristics can influence toxicity. For example, although the relationship between particle surface area dose and pulmonary inflammation is consistent among PSLT particles, crystalline silica is much more inflammogenic than PSLT particles at a given surface area dose [Duffin et al. 2002].

These studies indicate that for nanoparticles with similar properties (e.g., PSLT), the toxicity of a given mass dose will increase with decreasing particle size due to the increasing surface area. However, the dose-response relationship may differ for particles with different chemical composition and other properties. Consistent with these findings, a recent study reported doses of either fine or ultrafine TiO₂ in rats at which the lung responses did not significantly differ from controls, while crystalline silica caused more severe lung responses at the same dose [Warheit et al. 2006]. That study was unable to adequately test hypotheses about particle surface area dose and toxicity because the rat lung responses to either fine or ultrafine TiO₂ did not significantly differ from controls.

B. 動物実験に見られる影響

ラットでの実験的研究から、同質量の用量（投与量）で、不溶解性超微粒子は、同様の成分のより大きな粒子に比べて、肺の炎症、組織の損傷及び肺腫瘍をより強く引き起こすということが示された [Lee ほか 1985、Oberdorster と Yu 1990、Oberdorster ほか 1992、1994a、b、Heinrich ほか 1995、Driscoll 1996、Lison ほか 1997、Tran ほか 1999、2000、Brown ほか 2001、Duffin ほか 2002、Renwick ほか 2004、Barlow ほか 2005]。これらの研究は、低溶解性低毒性（PSLT）の粒子に関して、用量反応関係は、用量を粒子の表面積として表した場合、粒子サイズの全域で一貫性があることを示している。粒子サイズ及び表面積に加えて、他の粒子特性が、毒性に影響しうることも研究から示されている。たとえば、粒子の表面積に応じた用量と肺の炎症の関係は、PSLT 粒子の間で一貫しているが、結晶シリカは、所定の表面積に応じた用量では、PSLT 粒子よりも強い炎症を引き起こす [Duffin ほか 2002]。

これらの研究から、同様の特性を有するナノ粒子（例：PSLT）に関して、粒子サイズが小さくなるとともに、表面積が増加することから、一定の質量用量の毒性は増加することが示唆される。しかし、異なる化学組成及び他の特性を有する粒子に関しては、用量反応関係は、異なる可能性がある。これらの知見と一致して、最近の研究は、TiO₂の微粒子も超微粒子も、ラットの肺の反応が対照群と有意差がなく、一方で、結晶シリカは、同用量でより深刻な肺の反応を生じた [Warheit ほか 2006]との報告がある。その研究では、TiO₂の微粒子及び超微粒子のどちらに対しても、ラットの肺の反応が対照群と有意差がなかったため、粒子の表面積に応じた用量と毒性に関する仮説を十分に検証することはできなかった。

PTFE Fume

Among ultrafine particles, freshly-generated polytetrafluoroethylene (PTFE) fume (generated at temperatures >425°C) is known to be highly toxic to the lungs. Freshly-generated PTFE fume caused hemorrhagic pulmonary edema and death in rats exposed to less than 60 µg/m³ [Oberdörster et al. 1995]. In contrast, aged PTFE fume was much less toxic and did not result in mortality, which was attributed to the increase in particle size from accumulation and to changes in surface chemistry [Johnston et al. 2000; Oberdörster et al. 2005a]. Human case studies have reported pulmonary edema in workers exposed to PTFE fume and an accidental death in a worker when an equipment malfunction caused overheating of the PTFE resin and release of the PTFE pyrolysis products in the workplace [Goldstein et al. 1987; Lee et al. 1997]. While PTFE fume differs from engineered nanoparticles, these studies illustrate properties of ultrafine particles that have been associated with an acute toxic hazard. Enclosed processes and other engineering controls appear to have been effective at eliminating worker exposures to PTFE fume in normal operations, and thus may provide examples of control systems that may be implemented to prevent exposure to nanoparticles that may have similar properties.

PTFE フューム (蒸発気)

超微粒子のうちで、発生したばかりのポリテトラフルオロエチレン (PTFE) のフューム (425°Cを超える温度で発生) は、肺に強い毒性があることが知られている。発生したばかりのPTFEフュームは、60µg/m³未満の暴露で、ラットに出血性肺水腫を引き起こし、死をもたらした [Oberdorsterほか 1995]。対照的に、発生から時間が経過したPTFEフュームは、毒性はるかに低く、死亡には至らなかった。このことは、蓄積により粒子サイズの増加及び界面化学上の変化に起因すると考えられた [Johnstonほか 2000、Oberdorsterほか 2005a]。ヒトの事例研究では、PTFEフュームに暴露した作業者の肺水腫及び、設備の誤動作によりPTFE樹脂が過熱され、PTFE熱分解性生物が作業現場へ放出された際の、ある作業者の不慮の死が報告されている [Goldsteinほか 1987、Leeほか 1997]。PTFEフュームは、工業ナノ粒子とは異なりはするものの、これらの研究は、急性毒性の危険性に関連する超微粒子の特性を説明する。閉鎖型プロセスや他の工学的対策は、通常運転でのPTFEフュームへの作業者暴露を排除するのに有効であったと思われ、従って、同様の特性を有する可能性のあるナノ粒子への暴露を防ぐために実施してもよい管理システムの実例を与えるかもしれない。

Carbon nanotubes

Carbon nanotubes (CNT) are specialized forms or structures of engineered nanoparticles that have had increasing production and use [Donaldson et al. 2006]. Consequently, a number of toxicological studies of CNT have been performed in recent years. These studies have shown that the toxicity of CNT may differ from that of other nanoparticles of similar chemical composition. For example, single-walled CNTs (SWCNT) have been shown to produce adverse effects including granulomas in the lungs of mice and rats at mass doses of carbon that did not produce these adverse effects [Shvedova et al. 2005; Lam et al. 2004]. While both SWCNTs and carbon black are carbon-based, SWCNTs have a unique convoluted fibrous structure and specific surface chemistry that offers excellent electrical conductive properties. How these characteristics may influence toxicity is not known. CNTs may contain metal catalysts as byproducts of their production, which could also contribute to their toxicity.

In a study of SWCNTs instilled into the lungs of rats, multi-focal granulomas (without transient inflammation or persistent lesions) were observed at doses of 1 or 5 mg/kg body weight [Warheit et al. 2004]. In a study of mice instilled with one of several types of SWCNTs (raw, purified, iron-containing, and nickel-containing) at doses of 0.1 or 0.5 mg/mouse (approximately 3 or 16 mg/kg body weight), dose-dependent epithelioid granulomas were observed at 7 days, which persisted at 90 days [Lam et al. 2004,2006]. Both the raw and purified forms produced interstitial inflammation, while mortality (5/9 mice) was observed in the high dose group of the Ni-containing SWCNT.

NIOSH researchers recently reported adverse lung effects following pharyngeal aspiration of SWCNTs in mice using doses between 10-40 µg/mouse (approximately 0.5–2 mg/kg body weight) [Shvedova et al. 2005]. The findings showed that exposure to SWCNTs in mice lead to transient pulmonary inflammation, oxidative stress, decrease in pulmonary function, decrease in bacterial clearance, and early onset of interstitial fibrosis. Deposition of agglomerates resulted in development of granulomas, while deposition of more dispersed nanotube structures resulted in the rapid development of interstitial fibrosis (within 7 days), which progressed over a 60 day post-exposure period.

SWCNT was more fibrogenic than an equal mass of either ultrafine carbon black or fine quartz [Shvedova et al. 2005; Lam et al. 2004]. Based on their findings in mice, Shvedova et al. [2005] estimated that workers may be at risk of developing lung lesions if they were exposed to SWCNT over a period of 20 days at the current OSHA Permissible Exposure Limit (PEL) for graphite (5 mg/m³). Lam et al. [2004, 2006] provided similar estimates and suggested that the graphite PEL should not be used (e.g., on MSDS) as a safe concentration for workers exposed to CNTs. Compared to instillation, the pharyngeal aspiration technique may approximate more closely the particle deposition that occurs during inhalation, although inhalation studies of CNTs may provide more definitive information about their potential toxicity in humans [Donaldson et al. 2006].

Multi-walled CNTs (MWCNT) were recently studied by intratracheal instillation in Sprague-Dawley rats receiving either 0.5, 2, or 5 mg (approximately 2, 9, or 22 mg/kg body weight) of either ground MWCNT or unground MWCNT [Muller et al. 2005]. Both forms produced pulmonary inflammation and fibrosis. The dispersion in the lungs was greater for the ground MWCNT, and fibrotic lesions were observed in the deep lungs (alveolar region) of the ground MWCNT-treated rats, while fibrosis was primarily seen in the airways of the rats treated with unground MWCNT. The biopersistence of the unground CNT was greater than that of the ground MWCNT, with 81% vs. 36%, respectively, remaining in the lungs at day 60. At an equal mass dose, ground MWCNT produced a similar inflammatory and fibrogenic response as chrysotile asbestos and a greater response than ultrafine carbon black [Muller et al. 2005]. Ground CNTs are used in polymer composites and other matrixes, and thus there is a potential for worker exposure to either ground or unground CNT.

These studies indicate the need for more data on potential exposures of workers to CNTs. Maynard et al. [2004] reported relatively low airborne mass concentrations of raw SWCNT material in one facility, although concentrations increased considerably when the material was agitated. Given the unusual toxicity of SWCNT observed in rodent lungs at relatively low mass doses and the uncertainty about potential adverse effects in workers if exposed, it is prudent to minimize worker exposure to airborne CNTs through the use of effective engineering controls, work practices, and personal protective equipment (see Section on Exposure Control Procedures)

カーボンナノチューブ

カーボンナノチューブ (CNT) は、生産と使用が増大している工業ナノ粒子の特殊な形態または構造である [Donaldson ほか 2006]。そのため、ここ数年、CNT に関して、多くの

毒性学的研究が行われた。これらの研究から、CNTの毒性は、同様の化学組成を有する他のナノ粒子の毒性と異なる可能性があることが示された。たとえば、単層カーボンナノチューブ（SWCNT）は、超微粒カーボンブラックがこれらの有害影響を引き起こさない質量用量で、マウスとラットの肺の肉芽腫を含む有害影響を引き起こすことが示された [Shvedova ほか 2005、Lam ほか 2004]。SWCNT とカーボンブラックの両方共、炭素を基礎とする一方で、SWCNT は、優れた電気伝導特性を与える独特の複雑に入り組んだ繊維状の構造及び特定の界面化学を有している。これらの特性がどのように毒性に影響するのかは、不明である。CNT は、その生産の副生成物としての金属触媒を含有する可能性があり、この金属触媒も、CNTの毒性に寄与することもあり得る。

ラットの肺に注入した SWCNT の研究では、1 または 5mg/kg 体重の用量で（一過性炎症あるいは持続性病変を持たない）多発性肉芽腫が観察された [Warheit ほか 2004]。数種の SWCNT（未加工の SWCNT、精製済み SWCNT、鉄含有 SWCNT、ニッケル含有 SWCNT）の 1 つを注入したマウスの研究では、マウスあたり 0.1 または 0.5mg（およそ 3 または 16mg/kg 体重）で、用量依存性の類上皮肉芽腫が 7 日に観察され、90 日持続した [Lam ほか 2004、2006]。未加工の SWCNT と精製した SWCNT は、間質性炎症を引き起こしたが、その一方で、Ni 含有 SWCNT 高用量群では、大量の死亡が観察された（5/9 マウス）。

NIOSH の研究者達は、マウスあたり 10~40 μ g（およそ 0.5~2mg/kg 体重）の用量を使い、SWCNT を咽頭吸引させた後の肺への有害影響について最近報告した [Shvedova ほか 2005]。本研究結果は、マウスの SWCNT への暴露は、一過性の肺の炎症、酸化ストレス、肺機能の低下、細菌排除の低下、及び間質性繊維症の早期発生につながることを示した。粒子の凝集体の堆積は、肉芽腫の発症をまねくが、その一方で、より分散したナノチューブ構造の堆積は、間質性繊維腫を急速に発症する（7 日以内）結果となり、暴露期間後 60 日を超えて進行した。

SWCNTは、同質量の超微粒カーボンブラックまたは微粒合成石英よりも、より繊維形成誘導性であった [Shvedovaほか 2005、Lamほか 2004]。彼らの研究結果に基づき、Shvedova ほか[2005]は、作業者が、黒鉛に対する現在のOSHA許容暴露限界（PEL）（5mg/m³）で 20 日間SWCNTに暴露した場合、肺病変の発症リスクがある可能性があるとして推計した。Lam ほか [2004、2006]は、同様の推計を行い、CNTに暴露する作業者に対する安全濃度として、黒鉛のPELを使用すべきでないと提案した（例：MSDS上）。CNTの吸入研究は、ヒトの潜在的毒性に関するより確定的な情報を提供するかもしれないのであるが、注入の場合と比較して、咽頭吸引手法は、吸入中に生じる粒子の堆積をより近似しているかもしれない [Donaldsonほか 2006]。

気管内注入によりスプレーグドローラーラットに（ボールミルで）粉砕処理した多層カーボンナノチューブ（MWCNT）あるいは粉砕処理していないMWCNTのいずれかを、0.5、2、または5mg（およそ2、9、または22mg/kg体重）を与えことによるMWCNT研究が最近行われた [Mullerほか 2005]。両形態共、肺の炎症及び繊維症を引き起こした。粉砕処理したMWCNTの方が肺内部での分散が大きく、繊維化した病変が、粉砕処理したMWCNTで処理したラットの肺深部（肺泡域）で観察された一方、繊維症は、粉砕処理していないMWCNTで処理したラットの気道で主として見られた。粉砕処理していないCNTの生体持続性は、粉砕処理したMWCNTの生体持続性より高く、60日に肺に残留している割合は、それぞれ81%対36%であった。同質量用量で、粉砕処理したMWCNTは、クリソタイルアスベスト（温石綿）同様の炎症反応や繊維形成誘導性反応を引き起こし、超微粒カーボンブラックよりも大きな反応を生じた [Muller ほか 2005]。粉砕処理したMWCNT及び粉砕処理していないMWCNTのラットへの投与に使用した媒体（1% Tween 80）の影響は報告されていない。本研究で使用した対照群は、生理食塩水だけに暴露させた。粉砕処理したCNTは、高分子複合材料や他の基質に使用され、従って、粉砕処理したCNTまたは粉砕処理していないCNTのいずれかへの作業暴露の可能性はある。

これらの研究は、CNTへの潜在的作業暴露に関するより多くの情報の必要性を示唆している。Maynard ほか[2004]は、材料の攪拌時に濃度がかなり増加はするが、一施設で未加工のSWCNT材料の浮遊質量濃度が比較的低いことを報告した。比較的低質量用量で齧歯動物の肺に観察されるSWCNTの特異な毒性があることや暴露した場合の作業員に対する潜在的有害影響に関する不確実性があるため、効果的な工学的対策、作業管理及び個人用保護具を適用することにより浮遊CNTへの作業暴露を最小限にすることは賢明である（「暴露管理手順」のセクションを参照のこと）。

C. Observations from Epidemiological Studies Involving Fine and Ultrafine Particles

Epidemiological studies in workers exposed to aerosols including fine and ultrafine particles have reported lung function decrements, adverse respiratory symptoms, chronic obstructive pulmonary disease, and fibrosis [Kreiss et al. 1997; Gardiner et al. 2001; Antonini 2003]. In addition, some studies have found elevated lung cancer among workers exposed to certain ultrafine particles, e.g., diesel exhaust particulate [Steenland et al. 1998; Garshick et al. 2004] or welding fumes [Antonini 2003]. The implications of these studies to engineered nanoparticles, which may have different particle properties, are uncertain.

Epidemiological studies in the general population have shown associations between particulate air pollution and increased morbidity and mortality from respiratory and cardiovascular diseases [Dockery et al. 1993; HEI 2000; Pope et al. 2002; Pope et al. 2004]. Some epidemiological studies have shown adverse health effects associated with exposure to the ultrafine particulate fraction of air pollution [Peters et al. 1997; Penttinen et al. 2001; Ibalid-Mulli et al. 2002; Timonen et al. 2004; Ruckerl et al. 2005], although uncertainty exists about the role of ultrafine particles relative to the

other air pollutants in causing the observed adverse health effects. The associations in these studies have been based on measurements of the particle number or mass concentrations of particles within certain size fractions (e.g., PM_{2.5}). In an experimental study of healthy and asthmatic subjects inhaling ultrafine carbon particles, changes were observed in the expression of adhesion molecules by blood leukocyte, which may relate to possible cardiovascular effects of ultrafine particle exposure [Frampton et al. 2006].

C. 微粒子及び超微粒子に関する疫学的研究からの所見

微粒子及び超微粒子を含むエアロゾルに暴露した作業者の疫学的研究では、肺機能の低下、有害な呼吸器症状、慢性閉塞性肺疾患、及び繊維症が報告された [Kreiss ほか 1997、Gardiner ほか 2001、Antonini 2003]。さらに、ディーゼル排出微粒子 [Steenland ほか 1998、Garshick ほか 2004]あるいは溶接フューム [Antonini 2003]のような特定の微粒子に暴露した作業者の中で肺がんが高まっていることがいくつかの研究で発見されている。異なる粒子特性を有する可能性のある工業ナノ粒子に対するこれらの研究のもたらす影響ははっきりとしていない。

一般の人々を対象とした疫学的研究は、微粒子物質による大気汚染と呼吸器系疾患や心臓血管疾患の罹患率と死亡率の上昇との間の関連性を示した [Dockery ほか 1993、HEI 2000、Pope ほか 2002、Pope ほか 2004]。観察される健康への有害影響を引き起こす他の大気汚染物質と比較した超微粒子の役割に関して不確実性が存在するけれども、いくつかの疫学的研究は、大気汚染の超微粒子物質の一部への暴露と関連する健康への有害影響を示した [Peters ほか 1997、Penttinen ほか 2001、Ibald-Mulli ほか 2002、Timonen ほか 2004、Ruckerl ほか 2005]。これらの研究の関連性は、特定の粒度分率内の粒子の数あるいは質量の濃度測定に基づくものである (例：PM_{2.5})。超微粒炭素粒子を吸入した健康な被験者と喘息をもった被験者での実験的研究では、血液の白血球による接着分子の発現に変化が観察され、これは超微粒子への暴露の起こりうる心臓血管への影響に関連しているかもしれない [Frampton ほか 2006]。

D. Hypotheses from Animal and Epidemiological Studies

The existing literature on particles and fibers provides a scientific basis from which to evaluate the potential hazards of engineered nanoparticles. While the properties of engineered nanoparticles can vary widely, the basic physicochemical and toxicokinetic principles learned from the existing studies are relevant to understanding the potential toxicity of nanoparticles. For example, we know from studies in humans that a greater proportion of inhaled nanoparticles will deposit in the respiratory tract (both at rest and with exercise) compared to larger particles [ICRP 1994; Jaques and Kim 2000; Daigle et al. 2003; Kim and Jaques 2004]. We know from studies in animals that nanoparticles in the lungs can be translocated to other organs in the body, although it is not well known how this may be influenced by the chemical and physical properties of the nanoparticles [Takenaka et al. 2001; Kreyling et al. 2002; Oberdörster et al. 2002, 2004; Semmler et al. 2004; Geiser et al. 2005]. Due to their small size, nanoparticles can cross cell membranes and interact with subcellular structures such as mitochondria, where they have been shown to cause

oxidative damage and impair function of cells in culture [Möller et al. 2002, 2005; Li et al. 2003; Geiser et al. 2005]. Animal studies have shown that nanoparticles are more biologically active due to their greater surface area per mass compared with larger-sized particles of the same chemistry [Oberdörster et al. 1992; 1994a,b; 2005a; Driscoll 1996; Lison et al. 1997; Brown et al. 2001; Duffin et al. 2002; Renwick et al. 2004; Barlow et al. 2005]. While this increased biological activity of nanoparticles is a fundamental component to the utility of nanoparticles for industrial, commercial, and medical applications, the consequences of unintentional exposures of workers to nanoparticles are uncertain.

Research reported from laboratory animal studies and from human epidemiological studies have led to hypotheses regarding the potential adverse health effects of engineered nanoparticles. These hypotheses are based on the scientific literature of particle exposures in animals and humans. This literature has been recently reviewed [Donaldson et al. 2005; Maynard and Kuempel 2005; Oberdörster et al. 2005a, Donaldson et al. 2006]. In general, the particles used in past studies have not been characterized to the extent recommended for new studies in order to more fully understand the particle properties influencing toxicity [Oberdörster et al. 2005b; Thomas et al. 2006]. As this research continues, more data will become available to support or refute these hypotheses for engineered nanoparticles.

D. 動物及び疫学的研究からの仮説

粒子と繊維に関する既存の文献から、工業ナノ粒子の潜在的有害性を評価するための科学的根拠が与えられる。工業ナノ粒子の特性は、変化に富む一方で、既存の研究からわかる物理化学的・毒物動態学的基本原理は、ナノ粒子の潜在的毒性の理解に関連する。たとえば、ヒトの研究から、より大きな粒子と比較して、吸入されたナノ粒子はより多い割合で気道に堆積する（安静時および運動中の両方共）ということがわかっている [ICRP 1994、Jaques と Kim 2000、Daigle ほか 2003、Kim と Jaques 2004]。動物での研究から、肺に入ったナノ粒子は、体内の他の臓器へ転位するということがわかっている。しかしながら、ナノ粒子の化学的・物理的性質がこれにどのように影響する可能性があるのかは、よくわかっていない [Takenaka ほか 2001、Kreyling ほか 2002、Oberdorster ほか 2002、2004、Semmler ほか 2004、Geiser ほか 2005]。その小さなサイズのために、ナノ粒子は、細胞膜を横断し、ミトコンドリアなどの細胞内構造体と相互に作用することができ、ここでは、ナノ粒子が酸化的損傷を生じさせ、培養中の細胞の機能を損なうことが示された [Moller ほか 2002、2005、Li ほか 2003、Geiser ほか 2005]。ナノ粒子は、同等の化学的性質を有するより大きなサイズの粒子と比較して、質量あたりの表面積がより大きいため、生物学的活性がより高いことが動物実験から示された [Oberdorster ほか 1992、1994a、b、2005a、Driscoll 1996、Lison ほか 1997、Brown ほか 2001、Duffin ほか 2002、Renwick ほか 2004、Barlow ほか 2005]。ナノ粒子のこの生物学的活性の増加は、工業・商業・医療の用途へのナノ粒子の実用性の基本要素である一方で、ナノ粒子への作業者の意図しない暴露がまねく結果は、はっきりしていない。

実験室での動物実験及びヒトの疫学的調査から報告された研究は、工業ナノ粒子の潜在的な健康への有害影響に関する仮説を導いた。これらの仮説は、動物とヒトにおける粒子暴

露に関する科学文献に基づいている。本文献の見直しを最近行った [Donaldson ほか 2005、Maynard と Kuempel 2005、Oberdorster ほか 2005a、Donaldson ほか 2006、Kreyling ほか 2006]。一般に、これまでの研究で使用された粒子は、毒性に影響を与える粒子特性をより十分に理解できる程には、新しい研究で推奨される範囲に特性化されてこなかった [Oberdorster ほか 2005b、Thomas ほか 2006]。この研究が続けられるに従い、もっと多くのデータが入手でき、工業ナノ粒子に対するこれらの仮説を支持するまたは異議を唱えるようになるであろう。

1. Exposure to engineered nanoparticles is likely to cause adverse health effects similar to well-characterized ultrafine particles that have similar physical and chemical characteristics.

Studies in rodents and humans support the hypothesis that exposure to incidental ultrafine particles pose a greater respiratory hazard than the same mass of larger particles with a similar chemical composition. Studies of existing particles have shown adverse health effects in workers exposed to ultrafine particles (e.g., diesel exhaust particulate, welding fumes), and animal studies have shown that ultrafine particles are more inflammogenic and tumorigenic in the lungs of rats than an equal mass of larger particles of similar composition [Oberdorster and Yu 1990; Driscoll 1996; Tran et al. 1999, 2000]. **If engineered nanoparticles have the same physiochemical characteristics that are associated with reported effects from ultrafine particles, they may also pose the same health concerns.**

Although the physiochemical characteristics of existing ultrafine particles and engineered nanoparticles can differ substantially, the toxicological and dosimetric principles derived from available studies may be relevant to postulating the health concerns for new engineered particles. The biological mechanisms of particle-related lung diseases (e.g., oxidative stress, inflammation, and production of cytokines, chemokines, and cell growth factors) [Mossman and Churg 1998; Castranova 2000, Donaldson and Tran 2002] appear to be a consistent lung response for respirable particles including ultrafine or nanoparticles [Donaldson et al. 1998; Donaldson and Stone 2003; Oberdorster et al. 2005]. Toxicological studies have shown that the chemical and physical properties that are important factors influencing the fate and toxicity of ultrafine particles may also be significant for other nanoparticles [Duffin et al. 2002; Kreyling et al. 2002; Oberdorster et al. 2002; Semmler et al. 2004].

1. 工業ナノ粒子への暴露は、同様な物理的・化学的性質を持ったよく特性化された超微粒子と同様な健康への有害影響を引き起こす可能性が高い

齧歯動物及びヒトにおける研究は、偶発的な超微粒子への暴露は、同様の化学組成を持つ同質量のより大きな粒子に比べて、より大きな危険を呼吸器系に及ぼすという仮説を支持している。既存の粒子の研究は、超微粒子（たとえば、ディーゼル排出微粒子、溶接フェーム）に暴露した作業者の健康への有害影響を示しており、動物研究は、超微粒子は、同様の成分を持つ同質量のより大きな粒子に比べてラットの肺で炎症及び腫瘍を起す性質が高いことを示している [Oberdorster と Yu 1990、Driscoll 1996、Tran ほか 1999、2000]。もし、工業ナノ粒子が、超微粒子で報告された影響と関連するのと同じ生理化学的性質を有するなら、それらはまた、同じ健康への懸念をもたらすかもしれない。

既存の超微粒子と工業ナノ粒子は生理化学的性質が実質的には異なる可能性があるが、利用可能な研究から導き出される毒物学的・処方学的原理は、新しい工業粒子に対する健康懸念の仮定と関連性があるかもしれない。粒子に関連する肺疾患（たとえば、酸化ストレス、炎症、及び、サイトカイン、ケモカイン及び細胞成長因子の生成）[Mossman と Churg 1998、Castranova 2000、Donaldson と Tran 2002]の生物学的メカニズムは、超微粒子またはナノ粒子を含む呼吸可能な（respirable）粒子に対する肺の反応に一致しているように思われる [Donaldson ほか 1998、Donaldson と Stone 2003、Oberdorster ほか 2005]。毒物学的研究は、超微粒子の運命（fate）と毒性に影響を与える重要な要素である化学的・物理的性質は、他のナノ粒子に対してもまた重要である可能性があることを示している [Duffin ほか 2002、Kreyling ほか 2002、Oberdorster ほか 2002、Semmler ほか 2004]。

2. Surface area and activity, particle number may be better predictors of potential hazard than mass.

The greater potential hazard may relate to the greater number or surface area of nanoparticles compared with that for the same mass concentration of larger particles [Oberdorster et al. 1992; Oberdorster et al. 1994a,b; Driscoll et al. 1996; Tran et al. 2000; Brown et al. 2001; Peters et al. 1997; Moshhammer and Neuberger 2003]. This hypothesis is based primarily on the pulmonary effects observed in studies of rodents exposed to various types of ultrafine or fine particles (e.g., titanium dioxide, carbon black, barium sulfate, carbon black, diesel soot, coal fly ash, and toner) and in humans exposed to aerosols including nanoparticles (e.g., diesel exhaust and welding fumes). These studies indicate that for a given mass of particles, relatively insoluble nanoparticles are more toxic than larger particles of similar chemical composition and surface properties. Studies of fine and ultrafine particles have shown that particles with less reactive surfaces are less toxic [Tran et al. 1999; Duffin et al. 2002].

However, even particles with low inherent toxicity (e.g., titanium dioxide) have been shown to cause pulmonary inflammation, tissue damage, and fibrosis at sufficiently high particle surface area doses [Oberdorster et al. 1992, 1994 a,b; Tran et al. 1999, 2000].

Through engineering, the properties of nanomaterials can be modified. For example, a recent study has shown that the cytotoxicity of water-soluble fullerenes can be reduced by several orders of magnitude by modifying the structure of the fullerene molecules (e.g., by hydroxylation) [Sayes et al. 2004]. These structural modifications were shown to reduce the cytotoxicity by reducing the generation of oxygen radicals – which is a probable mechanism by which cell membrane damage and death occurred in these cell cultures. Increasing the sidewall functionalization of SWCNT also rendered these nanomaterials less cytotoxic to cells in culture [Sayes et al. 2005]. Cytotoxicity studies with quantum dots have shown that the type of surface coating can have a significant effect on cell motility and viability [Hoshino et al. 2004; Shiohara et al. 2004; Lovric et al. 2005]. Differences in the phase composition of nanocrystalline structures can influence their cytotoxicity; in a recent study comparing two types of titanium dioxide nanoparticles, anatase was more cytotoxic and produced more reactive species than did rutile with similar specific surface area (153 and 123 m²/g, respectively) [Sayes et al. 2006]. Reactive oxygen species were also associated with the cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles to mouse microglia (brain cells) grown in culture [Long et al. 2006].

The studies of ultrafine particles may provide useful data to develop preliminary hazard or risk assessments and to generate hypotheses for further testing. The studies in cell cultures provide

information about the cytotoxic properties of nanomaterials that can guide further research and toxicity testing in whole organisms. More research is needed of the specific particle properties and other factors that influence the toxicity and disease development associated with airborne particles, including those characteristics that may be most predictive of the potential safety or toxicity of new engineered nanoparticles.

2. 表面積と活性、粒子数は、質量よりも潜在的危険性のよりよい予測指標であるかもしれない。

同じ質量濃度の場合、より大きな粒子と比較して、ナノ粒子の粒子数あるいは表面積がより大きくなるが、このことが潜在的危険性がより大きくなることと関連している可能性がある [Oberdorster ほか 1992、Oberdorster ほか 1994a、b、Driscoll ほか 1996、Tran ほか 2000、Brown ほか 2001；Peters ほか 1997；Moshhammer and Neuberger 2003]。この仮説は、さまざまなタイプの超微粒子あるいは微粒子に暴露した齧歯動物の研究（たとえば二酸化チタン、カーボンブラック、硫化バリウム、ディーゼル煤煙、石炭飛散灰、トナーなど）及びナノ粒子を含むエアロゾルに暴露したヒトの研究（たとえば、ディーゼル排気ガスや溶接フェーム）で観察された肺への影響に主として基づいている。これらの研究は、比較的不溶解性のナノ粒子は、ある質量で、同様な化学組成と表面特性を持つより大きな粒子よりも毒性が高いということを示唆する。微粒子及び超微粒子の研究は、生物学的反応性表面の低い粒子は、毒性が低いことを示している [Tran ほか 1999、Duffin ほか 2002]。しかし、固有の毒性が低い粒子（たとえば、二酸化チタン）でさえも、十分に高い粒子表面積で投与すると肺の炎症、組織の損傷、および繊維症を引き起こすことが示されている [Oberdorster ほか 1992、1994a、b、Tran ほか 1999、2000]。

工学技術を通して、ナノ材料の特性を変更することができる。たとえば、最近の研究は、水溶性フラーレンの細胞毒性は、フラーレン分子の構造を変更することにより（たとえば、水酸化により）数桁のオーダーで減少することができることを示している [Sayes ほか 2004]。これらの構造変更は、細胞培養で細胞膜の損傷と細胞死を引き起こした可能性のあるメカニズムである酸素ラジカルの発生を減少させることにより細胞毒性を低減することを示している。SWCNTの側壁機能性の増加はまた、培養細胞に対する細胞毒性の低いこれらのナノ材料を提供する [Sayes ほか 2005]。量子ドットでの細胞毒性の研究は、表面被覆の種類が細胞運動と生存度に重大な影響を与えるということを示している [Hoshino ほか 2004；Shiohara ほか 2004；Lovric ほか 2005]。ナノ結晶性構造の相組成の差が、その細胞毒性に影響しうる。2種類の二酸化チタンナノ粒子を比較した最近の研究では、アナターゼ型は、細胞毒性がより高く、同様の特定の表面積を持つルチル型より多くの反応種を生じた（それぞれ、153 と 123m²/g） [Sayes ほか 2006]。反応性酸素種も、培養したマウスの小グリア細胞（脳細胞）に対する二酸化チタンナノ粒子の細胞毒性と関連があった [Long ほか 2006]。