

December 16, 2009

化学物質管理における安心と安全

常識を科学にしたかった

ーリスク評価に取り組んでー

中西 準子
(独)産業技術総合研究所
安全科学研究部門

常識としてのリスク評価

- リスク評価をし、それに基づいて行動を決める、リスクを選択し、何かを選択するのは、誰もが毎日行っていることである。
- それは、常識である。
- それが、どうして、国の政策に関する意思決定ではできないのだろう。
- 環境問題では、何故、できないのだろう。
- 直ぐにできないとしても、何故、しようとならないのだろう

科学にしたかった理由

社会的な意思決定である場合には

- 異なる思想の枠を超える考え方が必要
- そのためには、客観性、科学が必要だ
- そのために、常識を科学にしたかった
- 頭の中にあること、心の中にあること、自然現象や社会現象の中に隠れていることを、引き出すこと

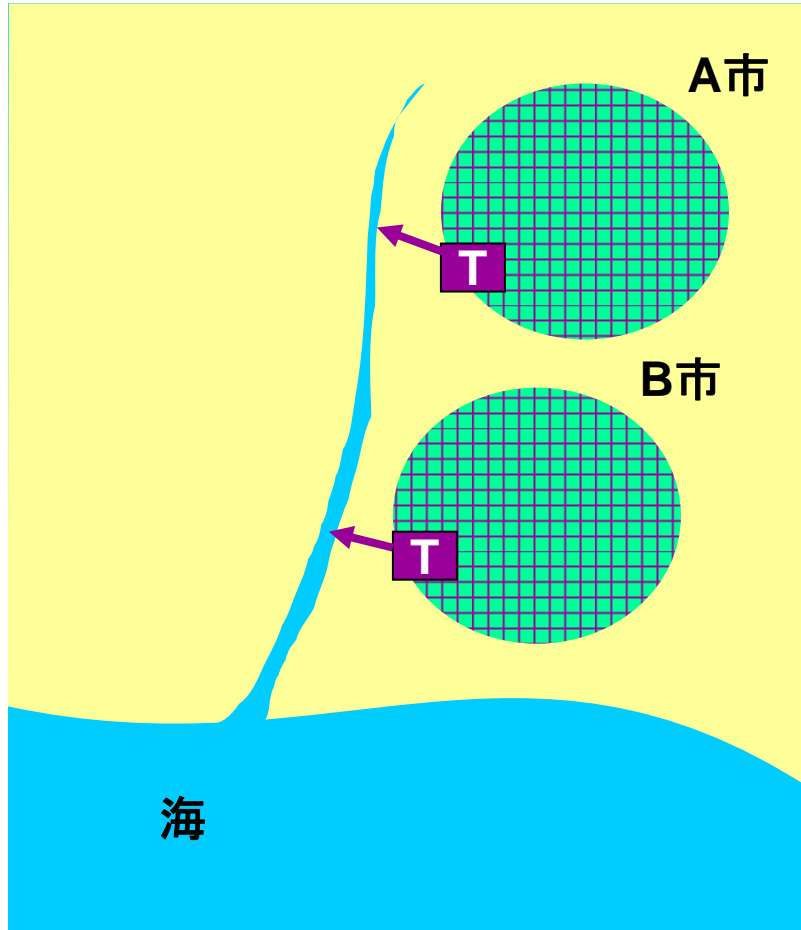
リスク評価という仕事をするようになった

- ❖ 矛盾と向き合う
- ❖ 費用を考える(おカネを考える)
- ❖ 原因を見つける
- ❖ 劣等生であってもいいから、方向を誤らないことが大事(方向性を第一に考える)

矛 盾

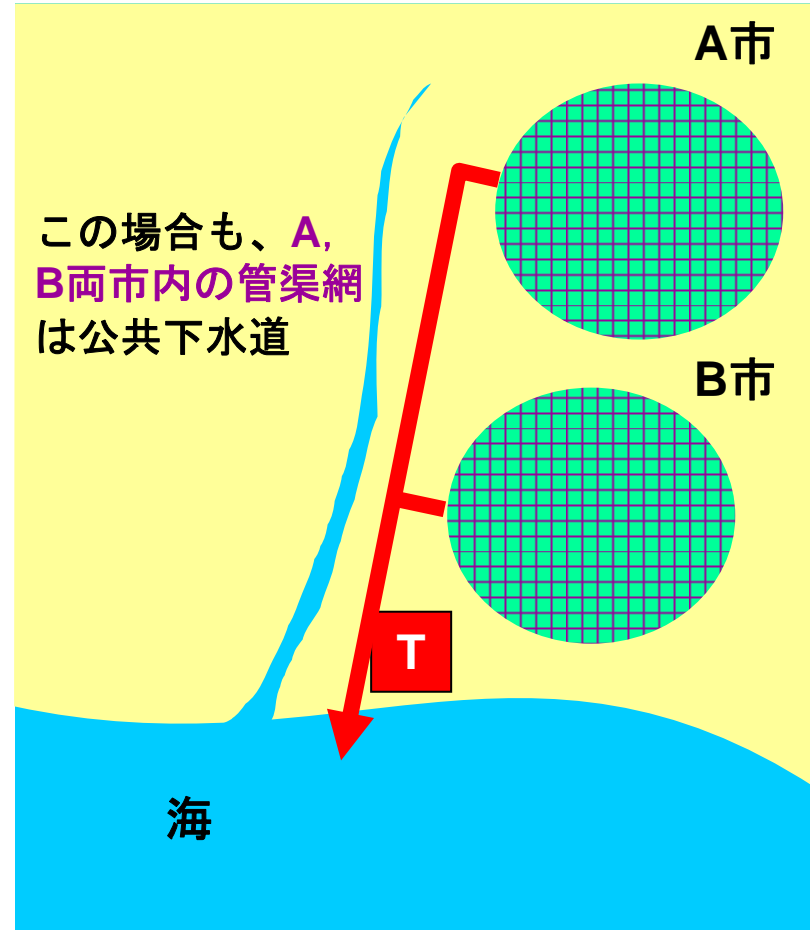
- ❖ 流域下水道と出会う

公共下水道と流域下水道



公共下水道

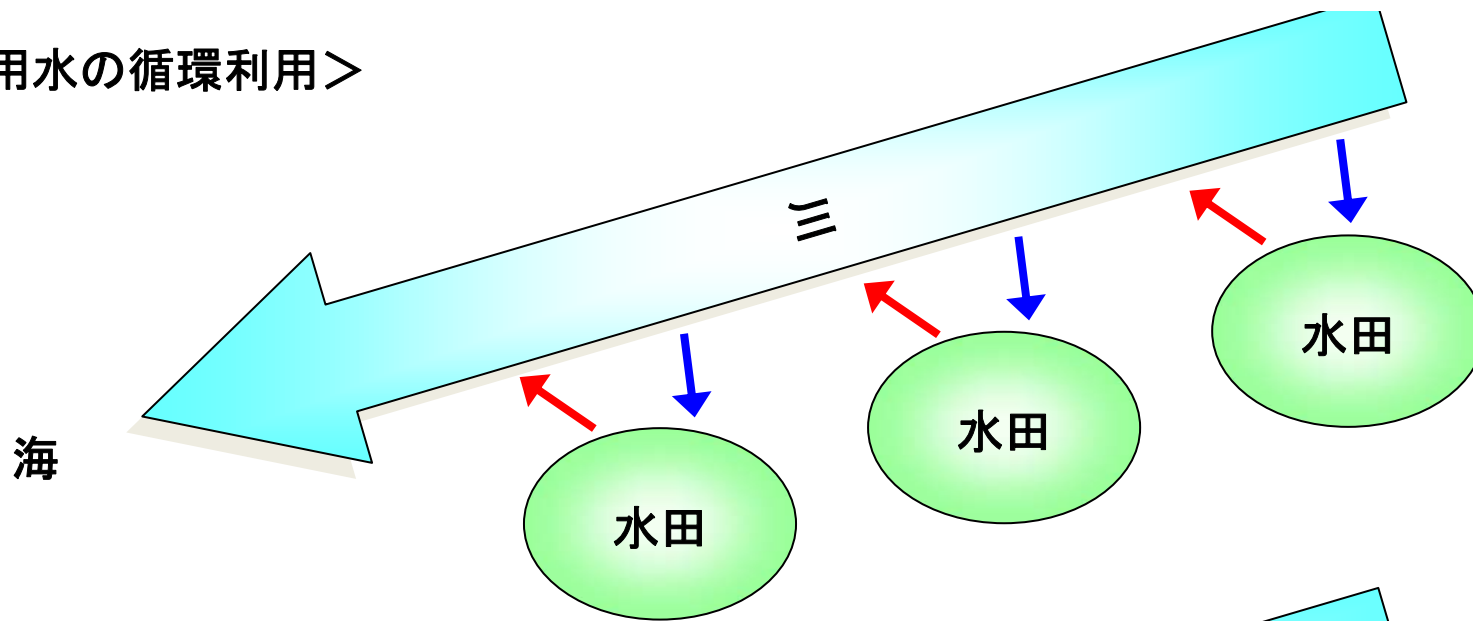
全ての管渠と処理場が公共下水道



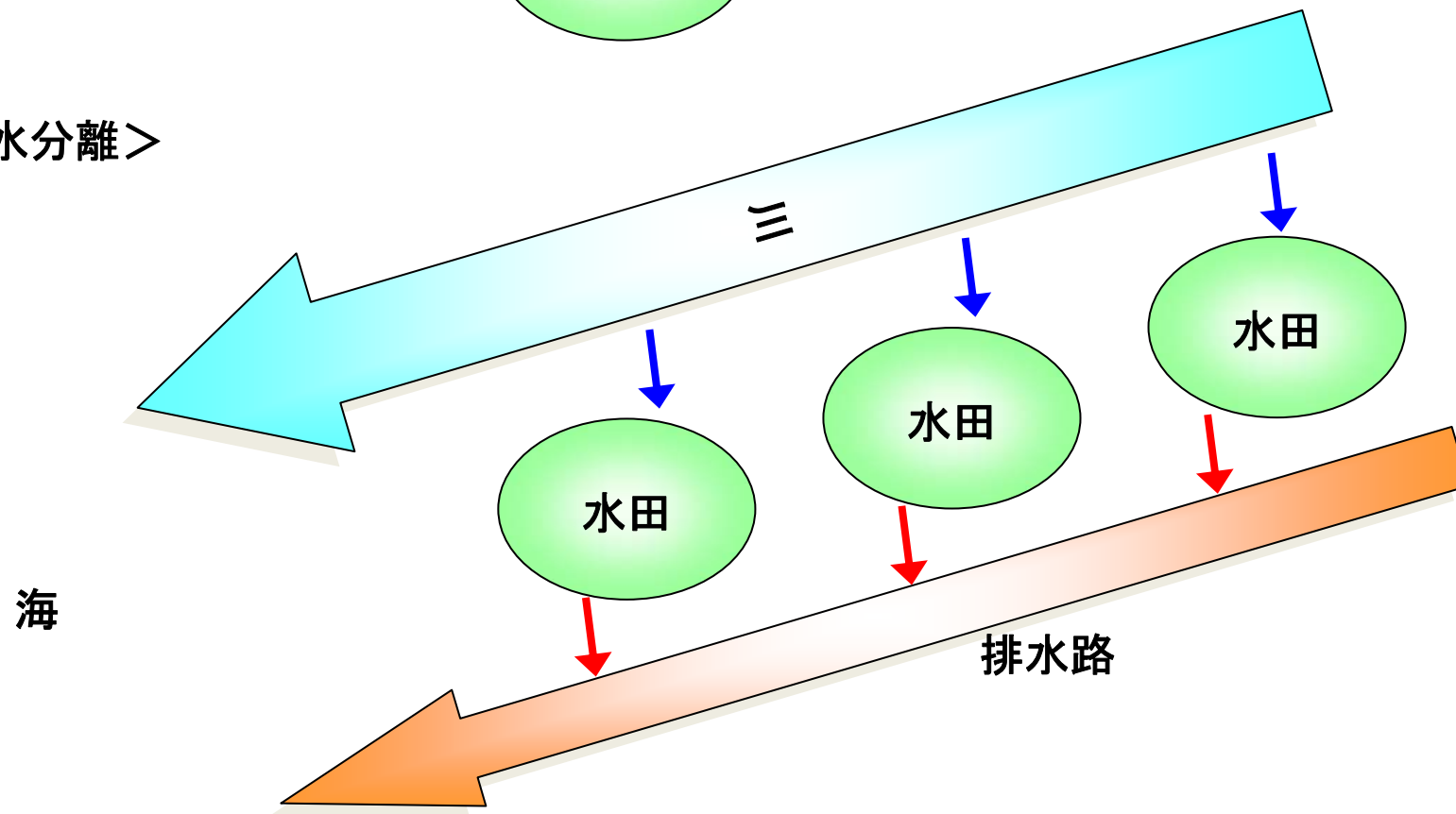
流域下水道

赤の幹線管渠と処理場が流域下水道

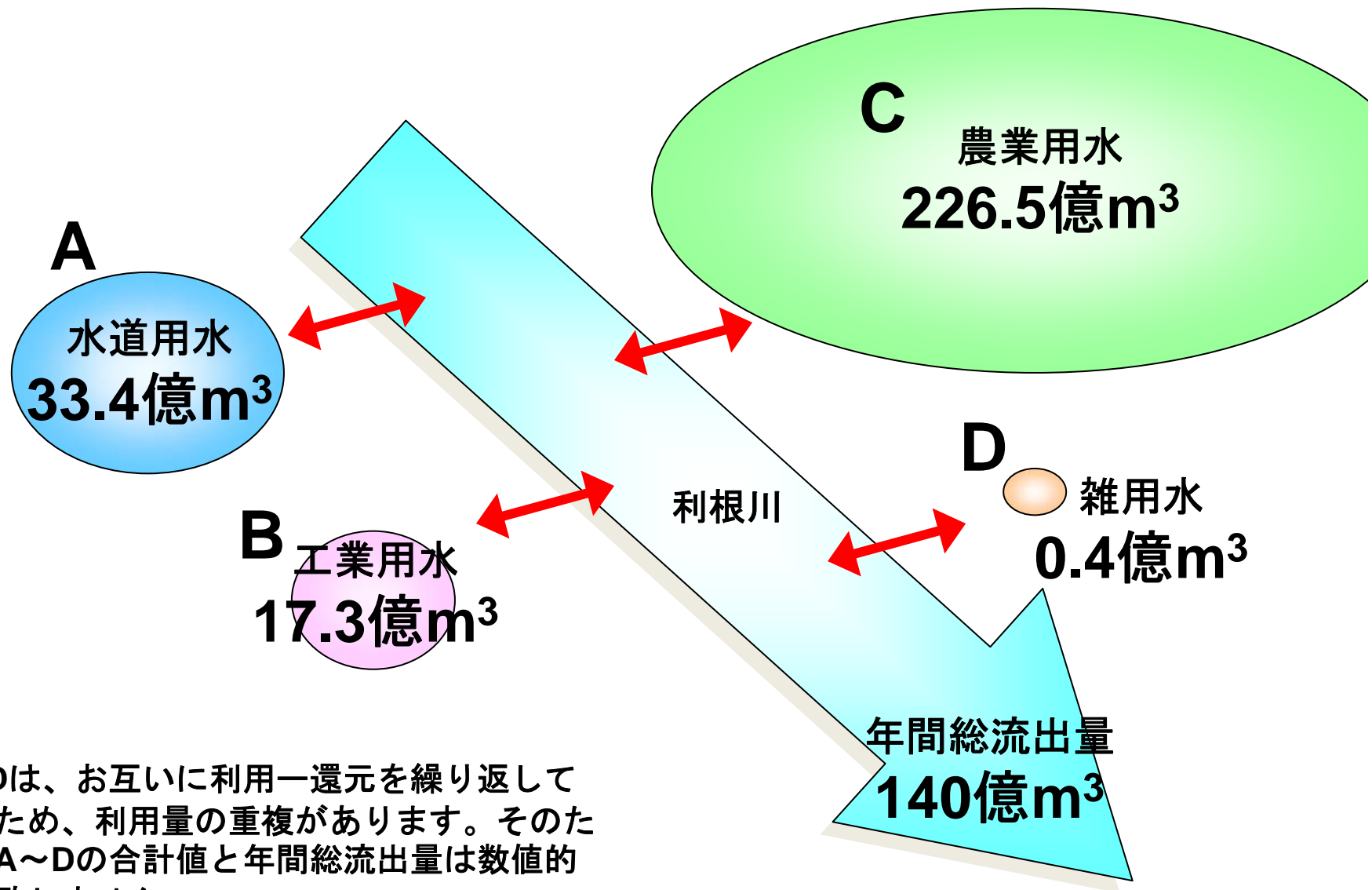
<農業用水の循環利用>



<用排水分離>



利根川における年間水利用状況・総流出量



A～Dは、お互いに利用一還元を繰り返しているため、利用量の重複があります。そのため、A～Dの合計値と年間総流出量は数値的に一致しません。

下水処理場と飲料水の水質

- ◆ 下水処理場の建設に反対
- ◆ 下水処理場の建設がstopすると、河川の汚濁が進むが、それでもいいか？

- ◆ 下水処理水の放流に反対する市民運動があった
- ◆ 基準値は満たせる、しかし、だからと言っていいとは言えない。きれいなほど良いはずだと主張



- ◆ 一回限りの水使用、循環の否定、生態系へのリスク



◆循環とは処理水を飲むことか？



下水処理水が河川水に含まれた場合、飲料水の何が問題か？



飲料水質として最も問題だったのは、塩素消毒によって生ずる発がん性物質だった

その指標と測定法は？
そして、どこまで許容するか？

私の提案

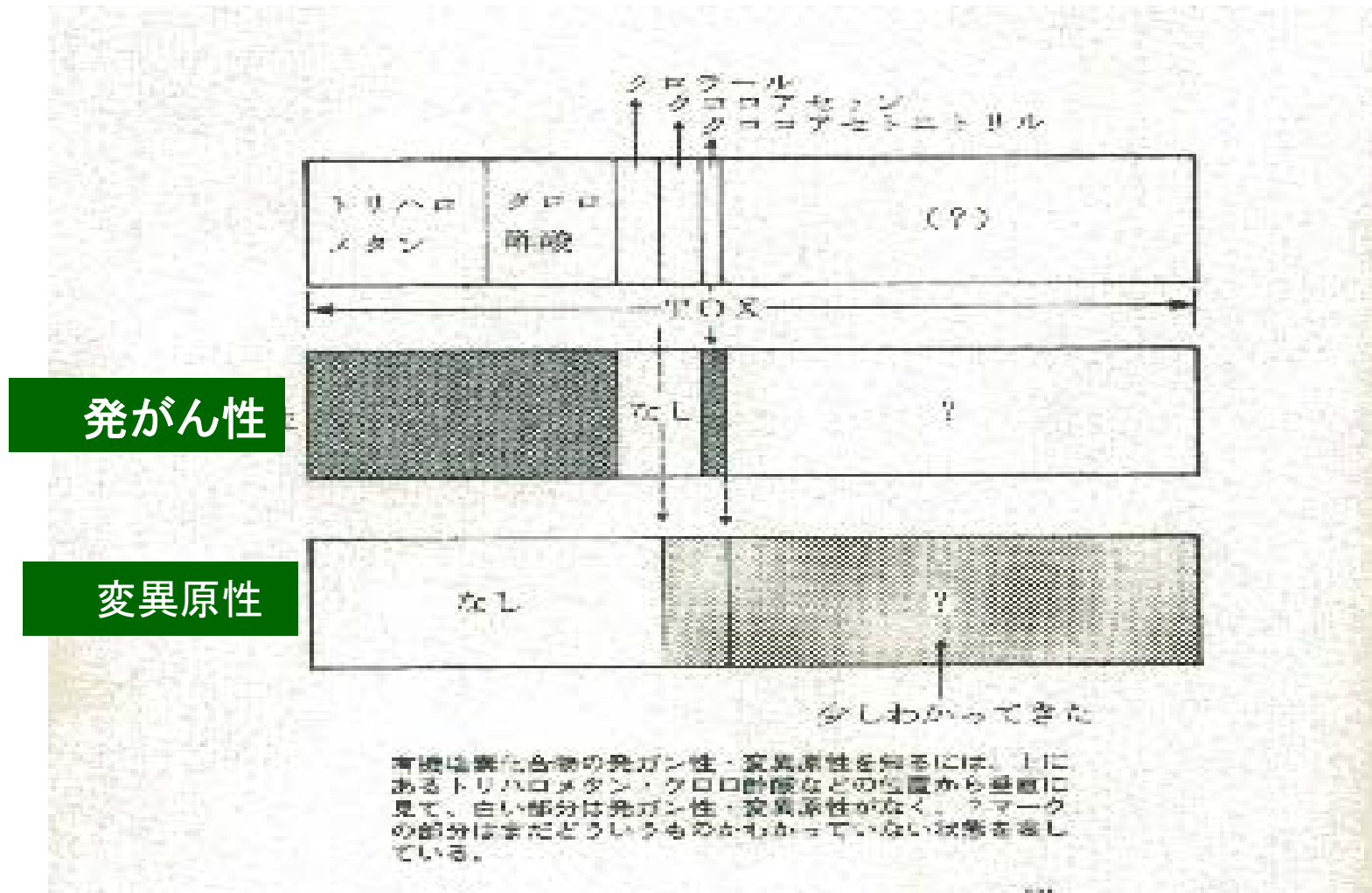
TOX POTENTIAL

変異原性

「下水道 水再生の哲学」
朝日新聞社(1983)

1985年 朝日学術奨励賞金
「水循環を目的とした下水道計画の研究」

塩素消毒でできる有機塩素化合物



TOX POTENTIAL

—Total Organic Halogen Potential—

- ◆ 一定の条件で塩素を注入し、そこで生成する有機塩素化合物の全量を測る。水道水に使われた時、どの程度発がん性物質を生成するかの指標
- ◆ 変異原性:当時発がん性に比例すると考えられた

許容できる基準(当時の私の考え)

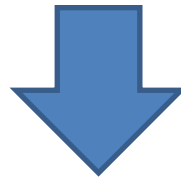
- ◆ 街から10km下流の河川水の値

発がんリスクという考え方で取り組んでいた — 米 国 —

中西	米国
水道水にしか使えない	化学物質一般に使える
ポテンシャルを示す	現状を示す
個々の物質の分析は不要	個々の物質の分析が必要
変異原性で評価(今となっては、これは使えない)	個々の物質の発がん性(有害性)評価が必要
間接的だが結果が分かる(水道水にのみ適用)	結果がはっきりしている(がんになる)
発がん性で終わり	目標を死とつなげることができる

発がんリスクという考え方に衝撃を受けた

- ◆ 結果の意味がはっきりしている
- ◆ がん＝死と考えることで普遍性がある
- ◆ リスクというtermも状況にぴったりだった



リスク評価にのめりこんでいった

リスク評価を必要とした背景

- ◆ 米国では、原子力、続いて、発がん性物質の規制
- ◆ 利用と有害性
- ◆ 私の場合は、下水処理水と飲料水、循環と使い捨て

常識(2)

発がん性物質だけ禁止することに意味があるのか？

誰もそうでないことは知っている。

誰もがもつ疑問でありながら、誰も手をつけていない

クロルデンとクロルピリフォス

シロアリ防除剤クロルデン

有機塩素系の殺虫剤

1968年に農薬としての登録は失効

シロアリ防除剤として使用が急増

難分解性、高蓄積性、発がん性

1986年に化審法(化学物質審査規制法)により禁止

主たる代替物質としてクロルピリフォス(有機りん剤)

環境残留性は小さい

高い神経毒性(発がん性なし)

高コスト(薬剤、作業者防護、健康管理)

シロアリ防除剤として使用は、業界の自主規制を経て、
2003年の建築基準法改正において禁止された。

蒲生昌志(2008)

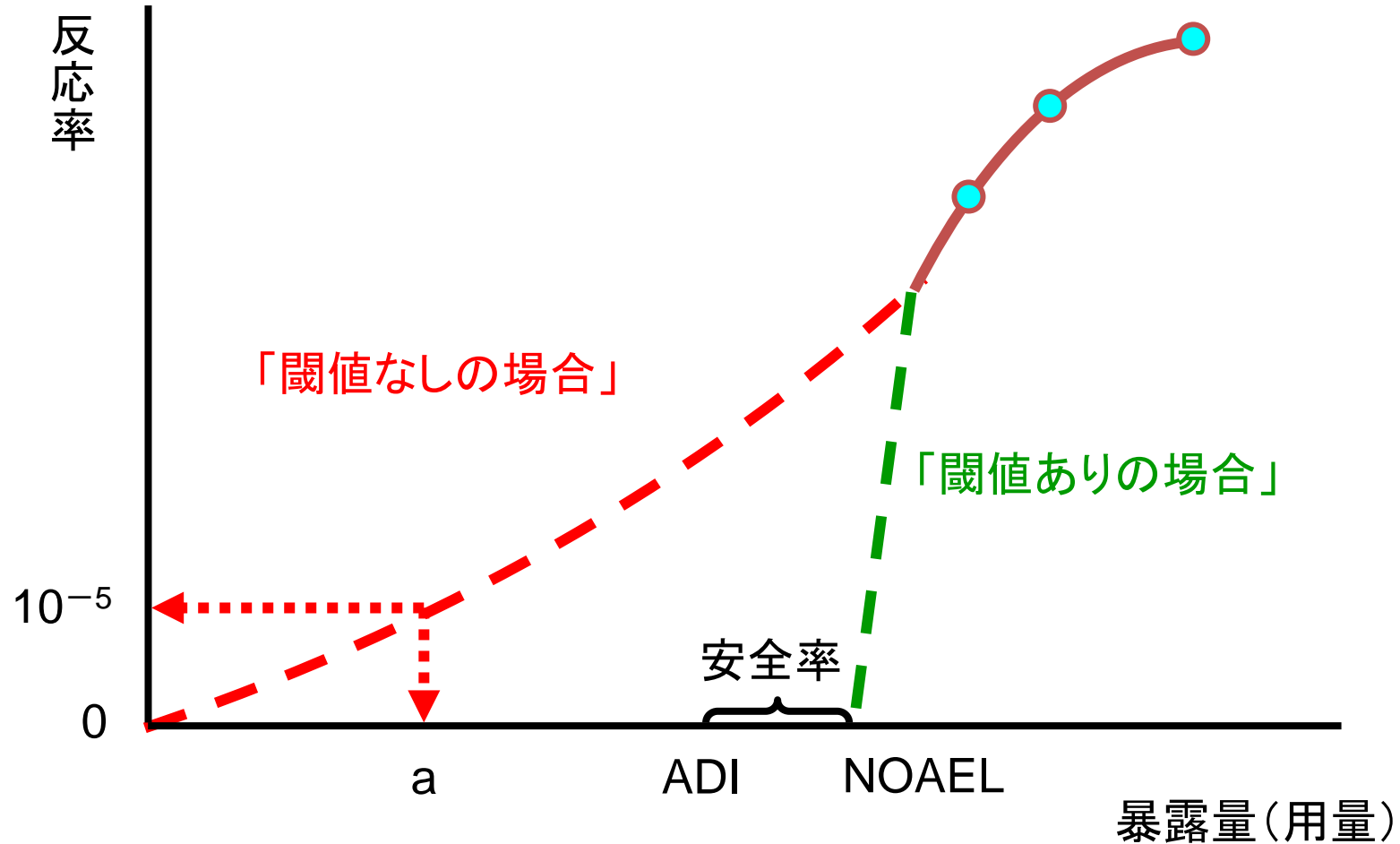
「閾値あり」のメカニズムの場合のリスク

$$\text{ハザード比(HQ)} = \frac{\text{一日用量}}{\text{一日許容用量(ADI)}}$$

判定: $HQ \geq 1$ リスクあり
 $HQ < 1$ リスクなし

用量は、暴露量とか摂取量とかよばれることもある

「閾値ありの場合」と「閾値なしの場合」 の用量反応関係



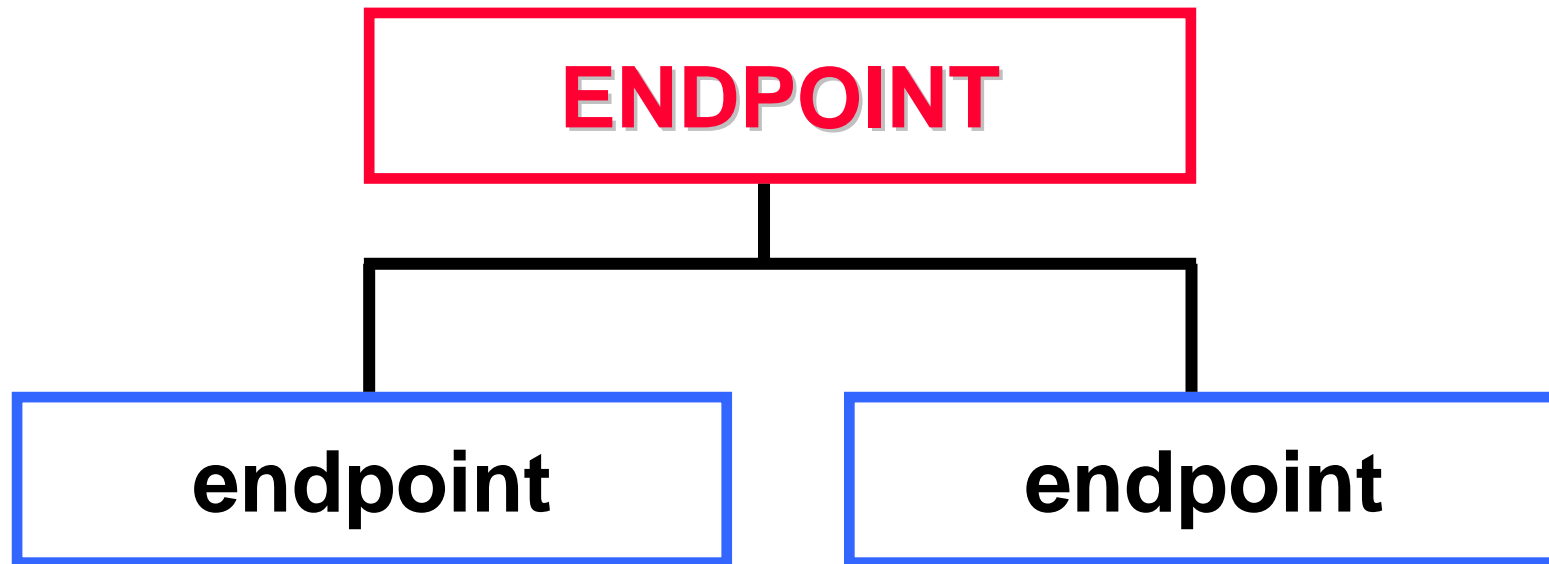
ADI：一日許容用量、NOAEL：無毒性量

異種のリスクを比較可能 とするための方法の開発

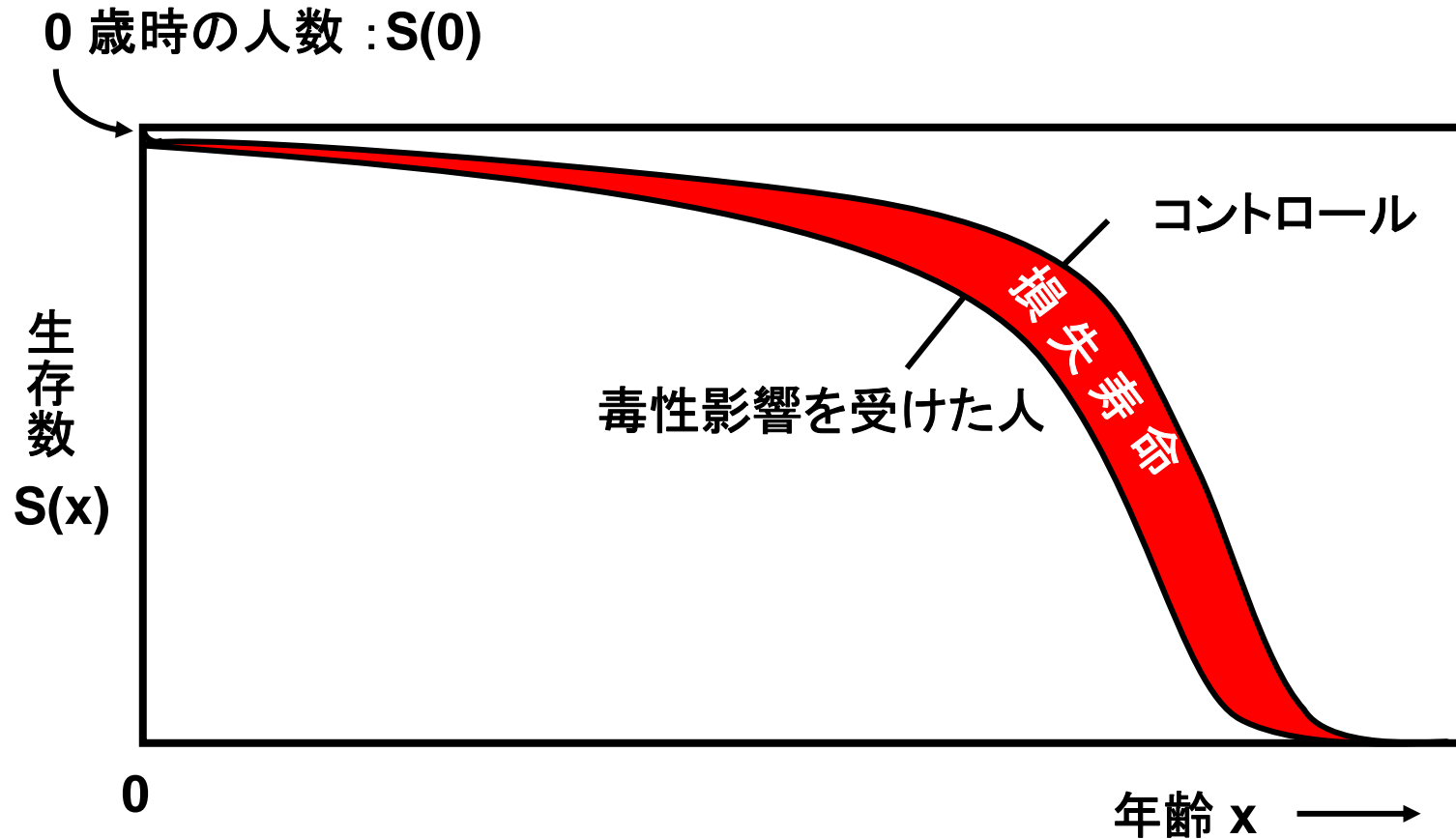
- ◆ HQで表現されたリスクを確率で表現する方法を開発した
- ◆ エンドポイントの重篤度の評価
→ 尺度の統一

評価尺度をどう統一するか

- endpointという考え方
- 複眼の判断と矛盾しない
- 損失余命 (Loss of Life Expectancy)

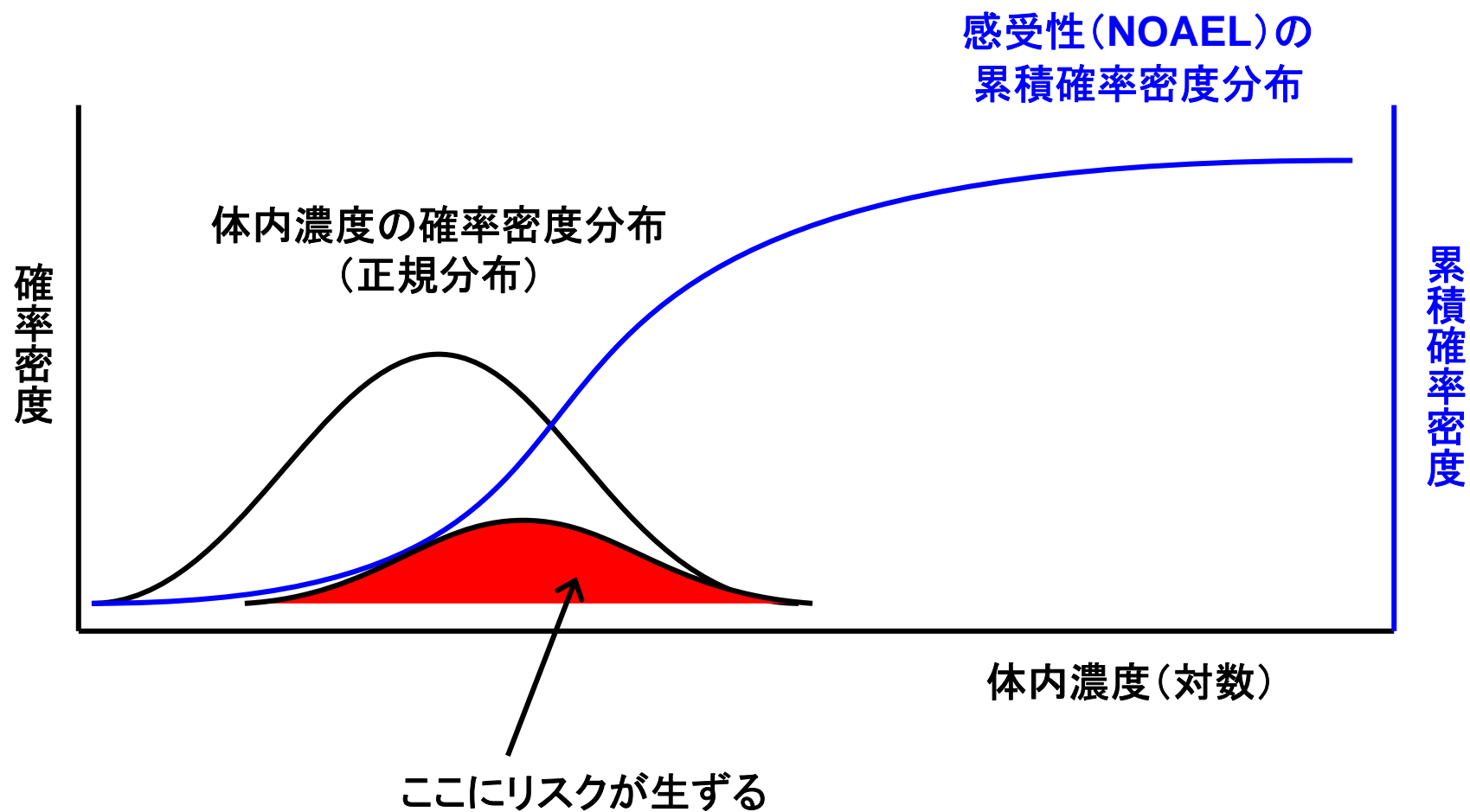


LLE : Loss of Life Expectancy (損失余命)

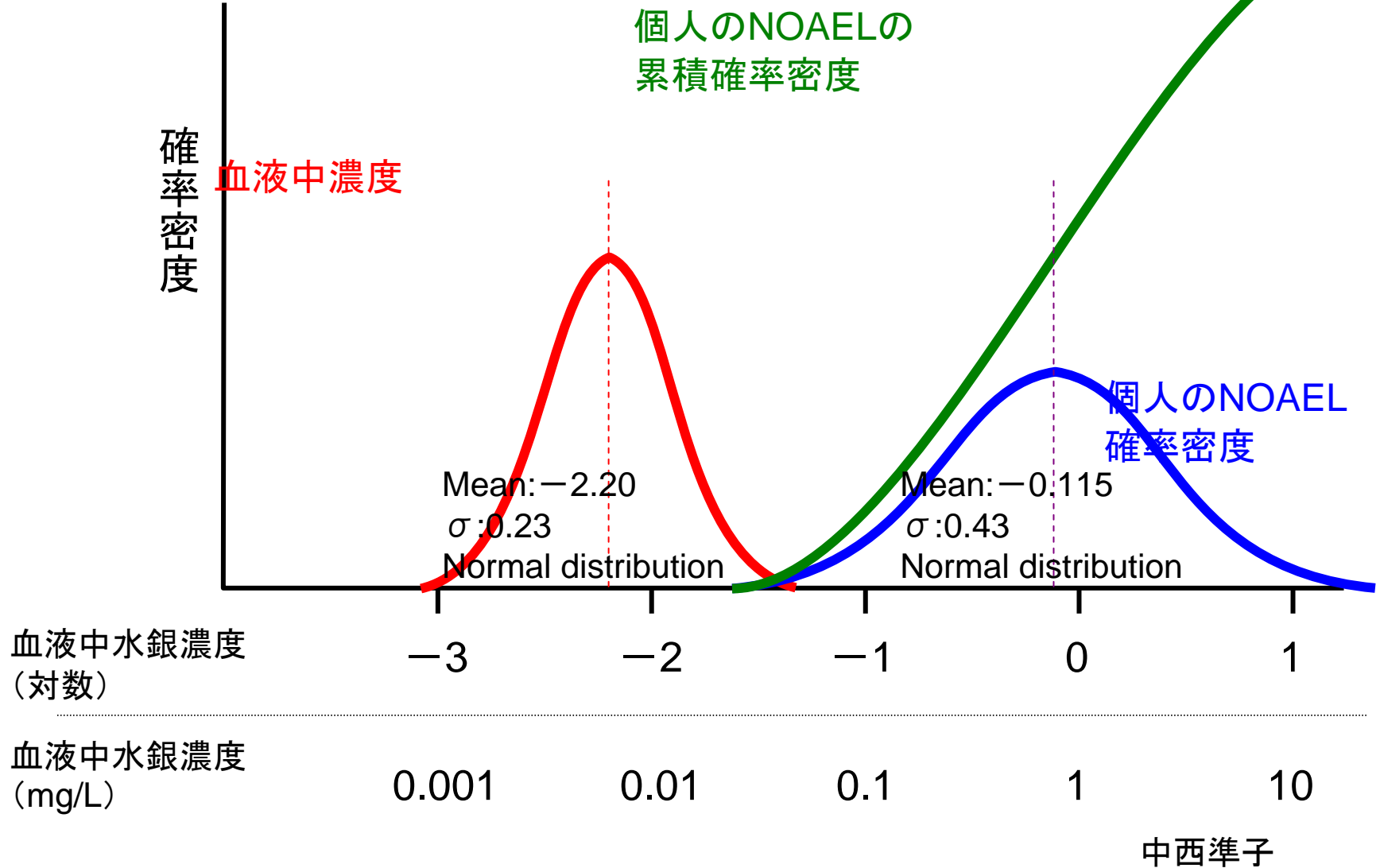


$$\text{LLE} = \frac{\text{損失寿命}}{S(0)}$$

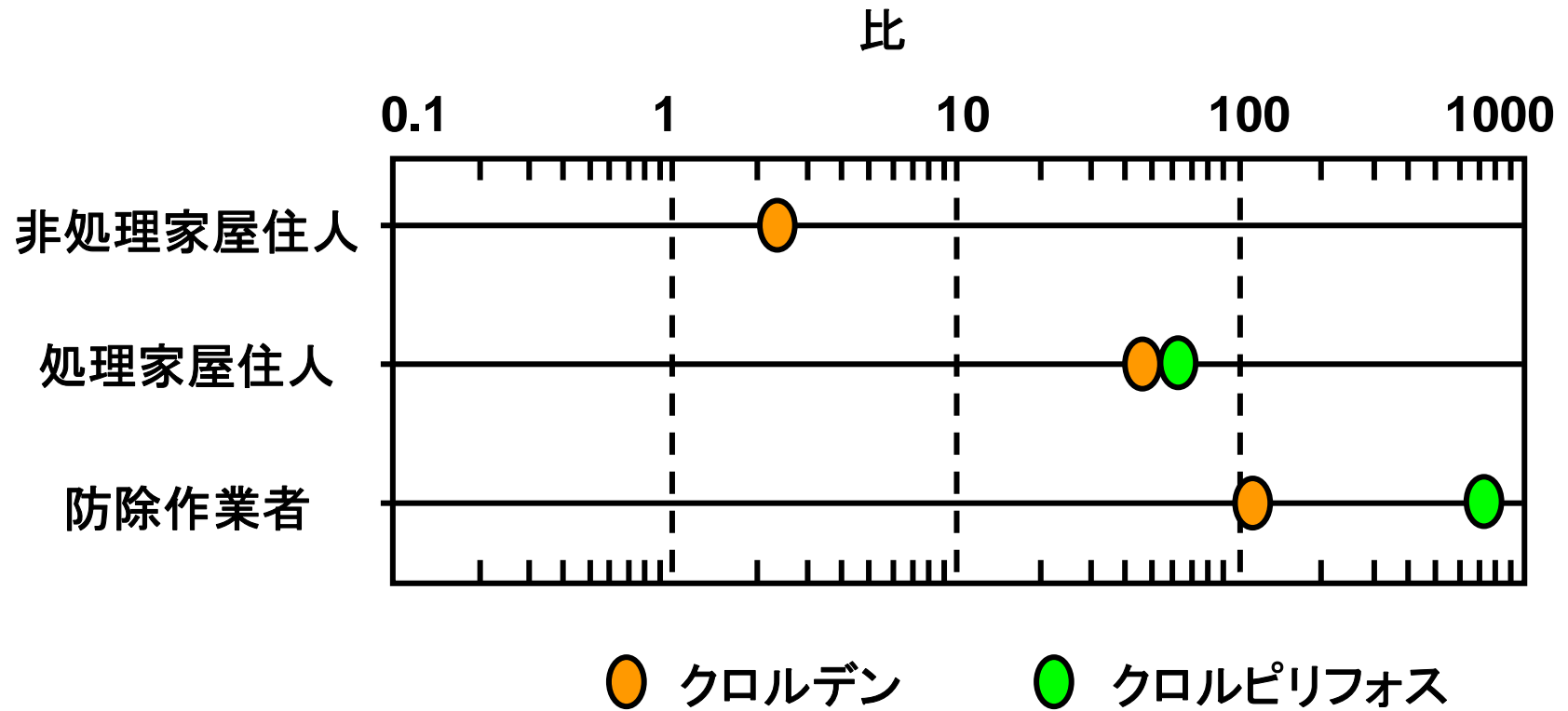
個人差の分布とリスクの発生



Fetal Risk due to MeHg (胎児リスク)



シロアリ防除剤によるリスクの 10^{-5} の発がんリスクに対する比



常識(3)

生物は一匹も死なしてはいけないとは
誰も思っていない

■ しかし、一匹も死なせてはならないという考え方で、
排水規制が作られる。環境基準が作られる。

生態リスクは、個々の個体の生死の確率ではなく、種の絶滅確率で評価すべきと提案

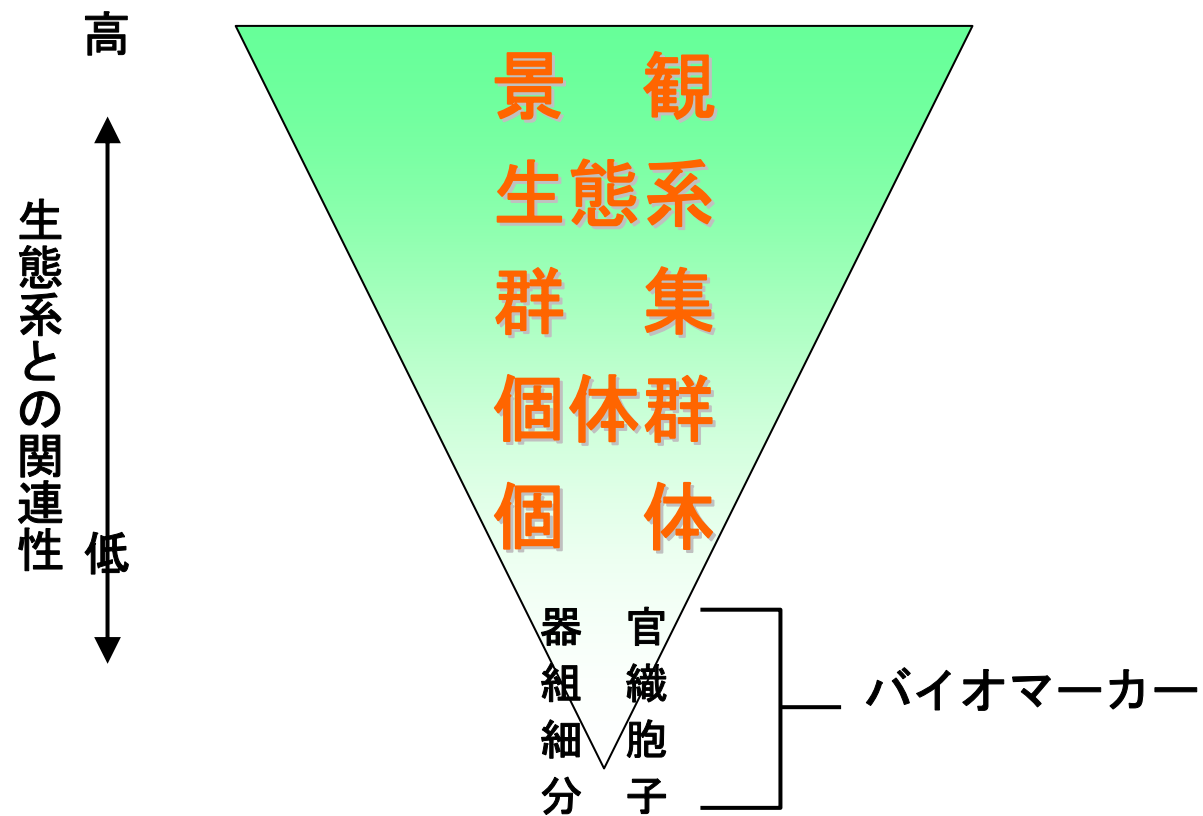
生態リスクと人のリスクとのちがい

- 人については、ひとりひとりの命を救うということを目標にリスクを計算する
- しかし生物については、虫一匹一匹、草一本一本の生命を守ることは目標になりえない（絶滅危惧種や人間に非常にちかい生物については、別途考えるとして）
- しかし、その虫や草の種が消滅することは大問題である
- したがって、種の絶滅を評価点にしてリスクを評価すべきである

種の絶滅を評価点に選んだその他の理由

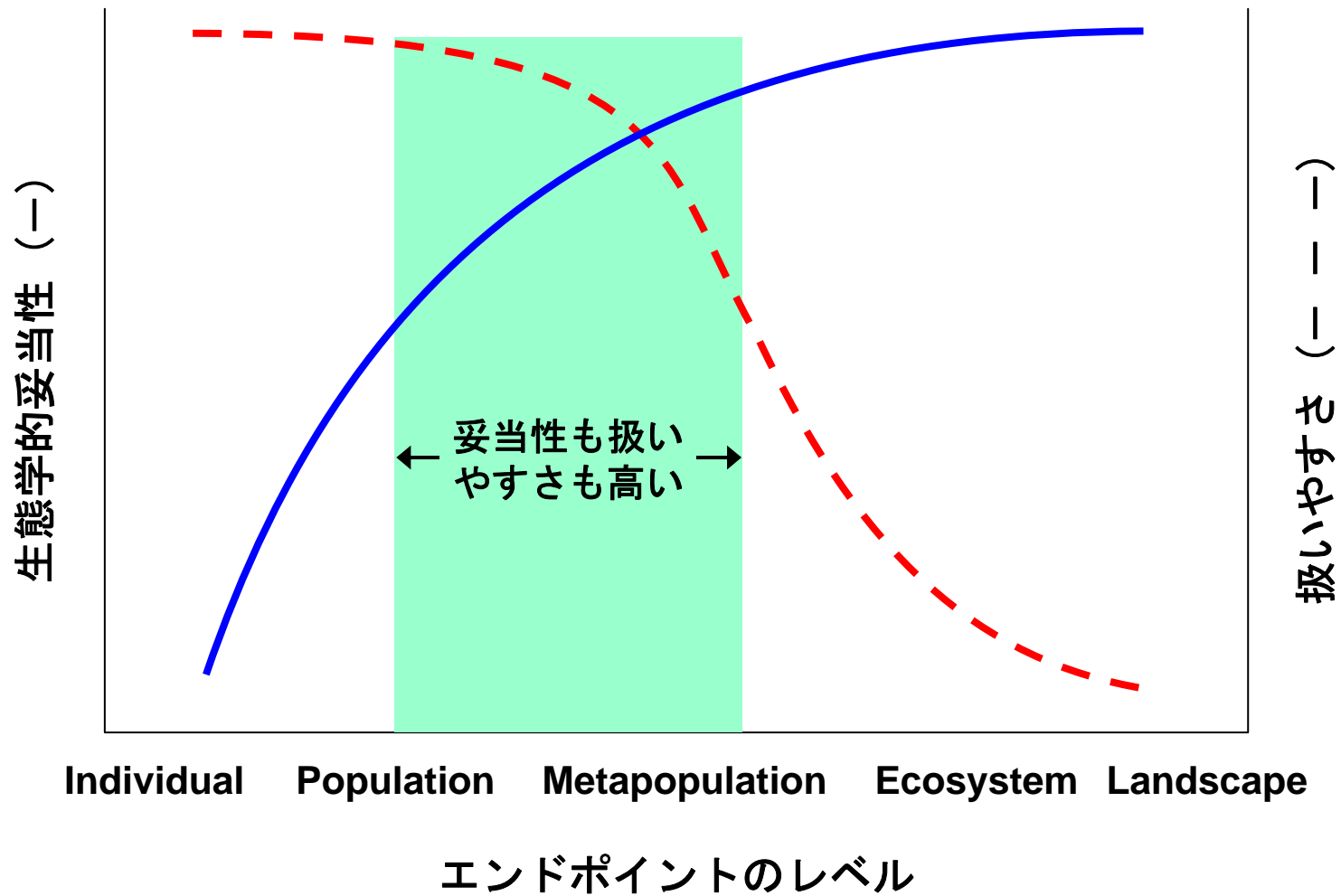
- 1) 種の絶滅を防ぐことは、多くの人にとって生態系保全の共通の目標になりうる
- 2) 化学物質の影響と開発等の影響を同じ尺度で評価できる
(比較できる)
- 3) すべての生態影響を、未来影響として把握する方がいい

生物学的エンドポイントの階層

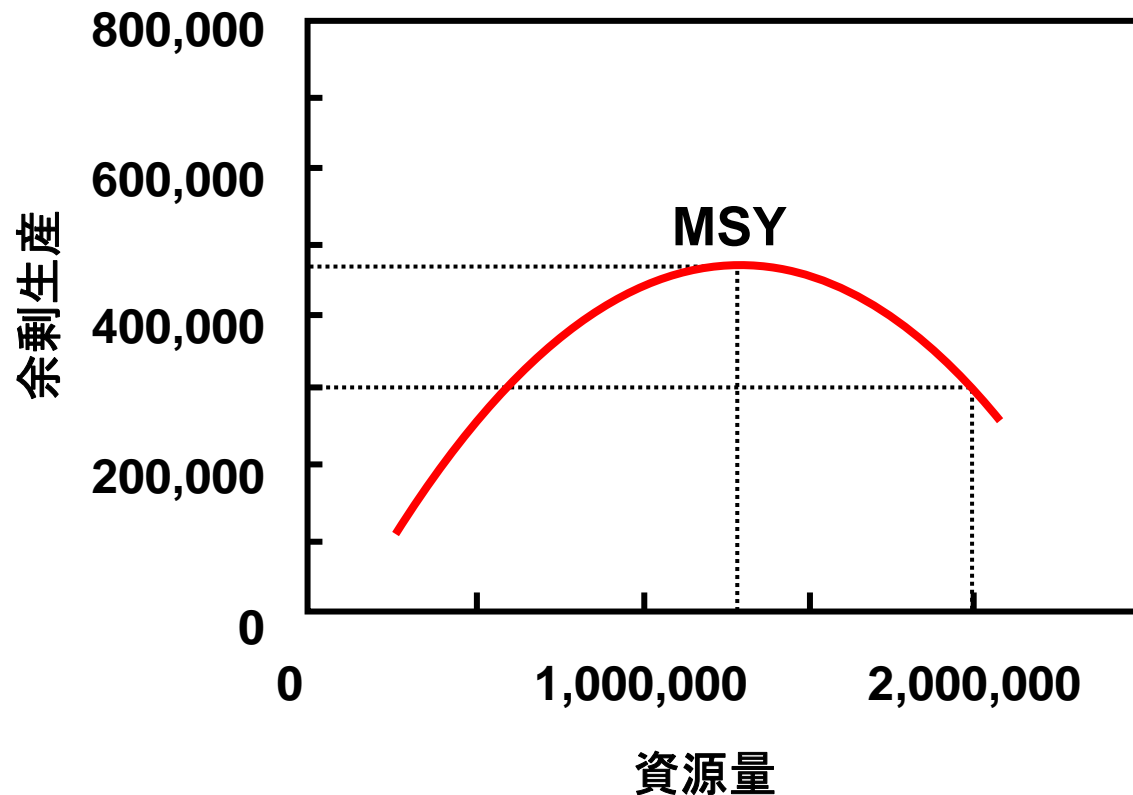


R.A. Pastorokによる図を書き換えた

生態モデルのエンドポイントの妥当性と扱いやすさ



population-level リスク管理の考え方 漁業資源保全の考え方に倣う



水産総合研究センターホームページより

MSY (最大持続収穫力) :
枯渇しないで獲り続ける
ことができる量

個体群を130万程度に維持



MSYを漁獲 (最も有効)

200万程度の個体数を維持



30万程度を持続的に漁獲

環境省は、環境省報告書「ノニルフェノールが魚類に与える内分泌攪乱作用の試験結果に関する報告(案)」へのパブリックコメントを求めた

われわれのコメントの提出

population-level risk

individual risk (Organism-level) との違い

人の健康リスクは、individual level (個体) での評価が重要

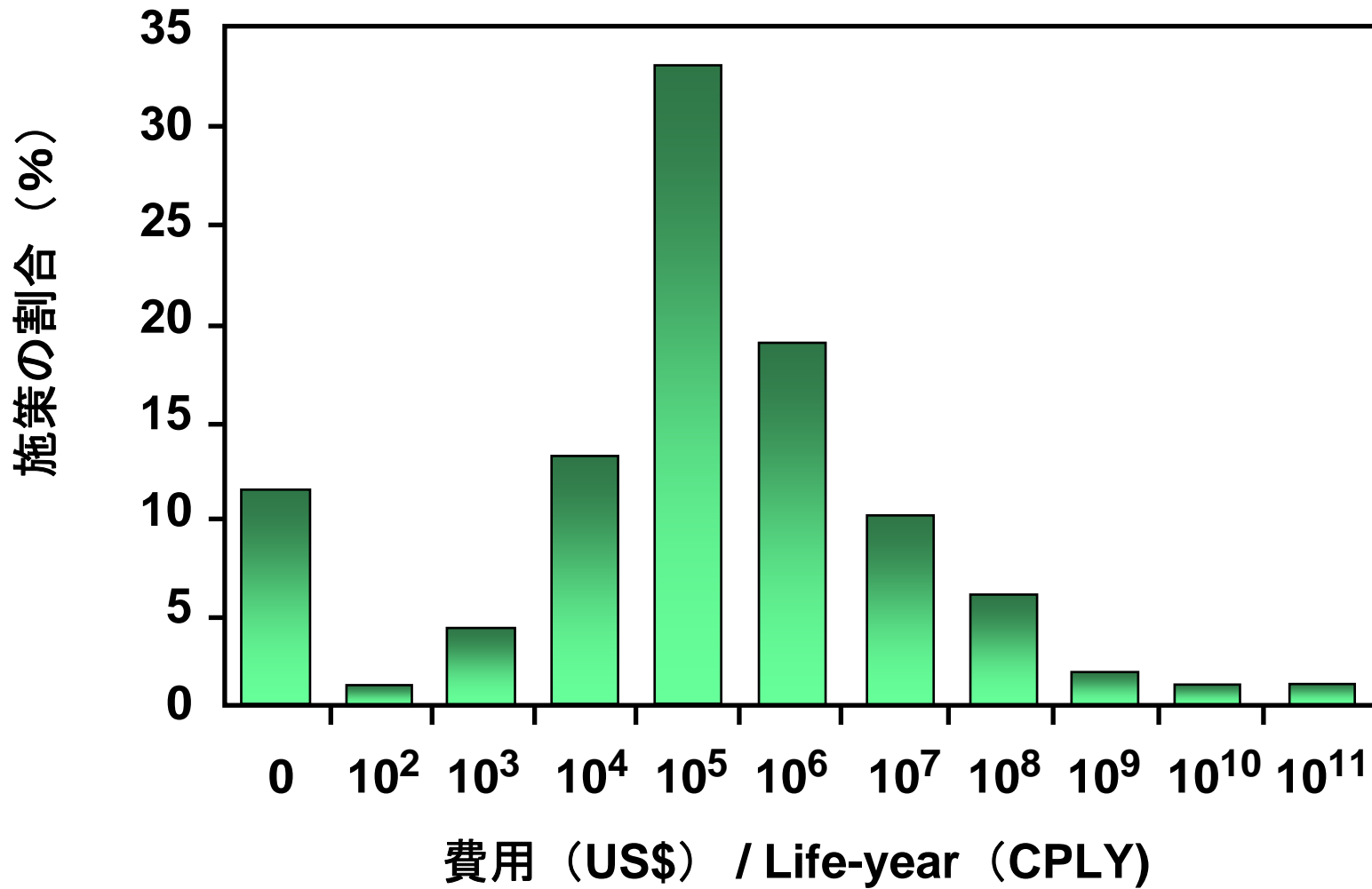
生物の場合は、population-level (個体群、種) での評価が重要 (ただし、希少種は除く)

常識(4)

“人の命を救うためには、費用を考慮すべきではない”はあり得ないことは、
我々庶民の常識である

しかし・・・

1年・人の命を救済するための費用の分布



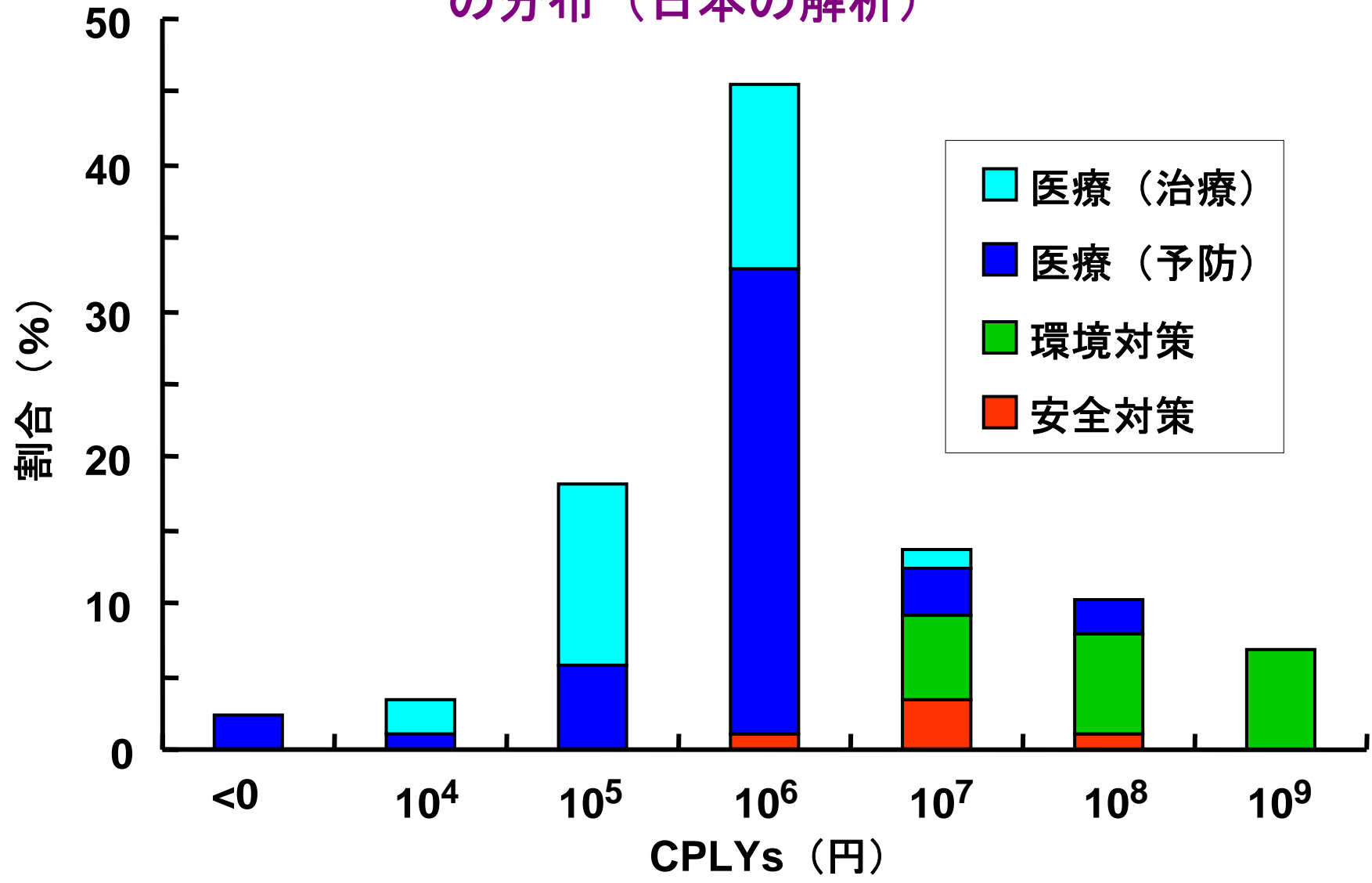
T.O.Tengs et al.(1995)

CPYLSの中央値(1年人の生命救済の費用、\$)

()内は対策の事例数

対策の分類				
sector	医療	致命的傷害	有害物	総計
健康管理	19,000(310)			19,000(310)
居住		36,000(30)		36,000(30)
交通		56,000(87)		56,000(87)
職場		68,000(16)	1,400,000(20)	350,000(36)
環境			4,200,000(124)	4,200,000(124)
総計	19,000(310)	48,000(133)	2,800,000(144)	42,000(587)

1年・人寿命を延長するための費用（CPLYs） の分布（日本の解析）



常識を超えて

ナノ材料リスク評価書

中間報告版(2009.10.16)公開
WEBからダウンロード可能
(最終版は2011年公開予定)



- ◆策定に際しての考え方
約40ページ
- ◆カーボンナノチューブ (CNT)
- ◆二酸化チタン (TiO₂)
- ◆フラーレン (C₆₀)
エグゼクティブサマリー 30-40ページ
詳細版 130-230ページ

- ナノ材料のリスク評価を実施し、考え方をケーススタディとして提示する
- 事業者の暴露管理のための、作業環境における許容暴露濃度の目安値を提案する

何故、ナノ材料が問題なの？

Particle Paradigm (粒子仮説)

Fiber Paradigm (繊維仮説)

図1-1 NEDOプロジェクトの試験試料のサイズ (2009年春まで)

M: 多層CNT
S: 単層CNT
F: フラーレン

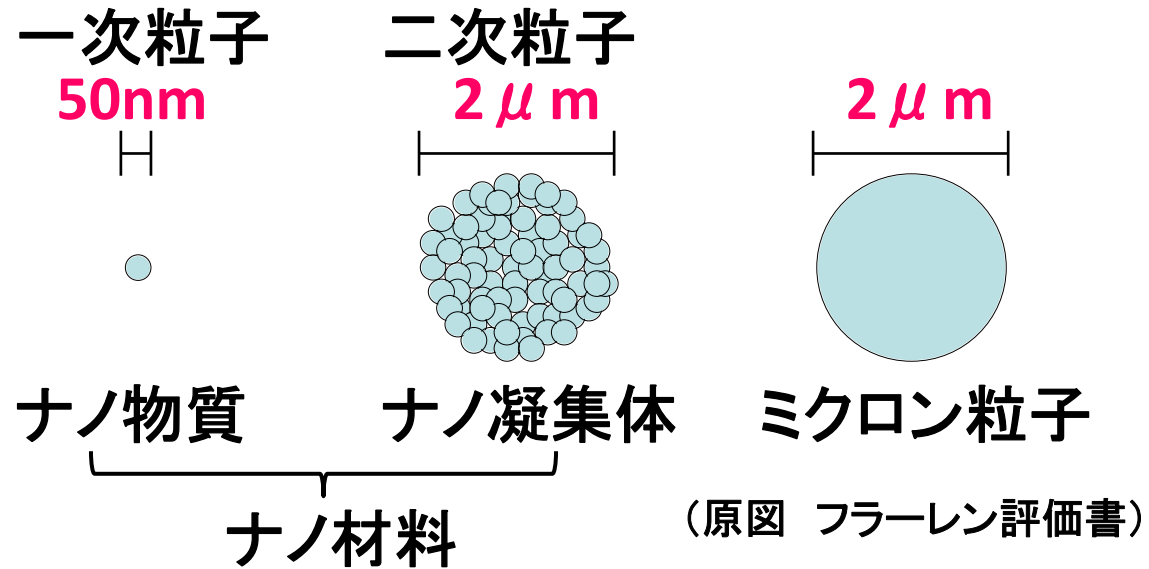
参照例	目盛	試料の径と長さ*		
		一次粒子	二次粒子(液中、気中)	
			径	長さ
	100 mm			
テニスボール				
角砂糖	10 mm			
砂粒	1 mm			
毛髪(人間)				
アスベスト	100 μm			
肺胞				
CNT(長さ)	10 μm			M ↑
マクロファージ				S ↑
赤血球	1 μm			
細菌				
ウイルス	100 nm	◇ M	◇ ↓	S ↑
CNT(径)	10 nm		M F	
量子ドット				
DNA鎖	1 nm	◇ S		
フラレン		F		
	0.1 nm			
炭素原子				

*長さはいずれも大方が 5 μm 以下

粒子仮説(必ずしも正しくはない)

- ◆ ミクロンからナノサイズのPSLT(溶解性が低く、低毒性)粒子の吸入で、用量に応じて段階的に炎症→酸化ストレス→線維化→がんなどが誘発される
- ◆ 影響の大きさと用量の関係は、質量用量(グラム)ではなく、表面積用量(平方メートル)に依存する。この関係は、化学種によらず、試験動物によらず、1本の式で表すことができる(例外、多数あり)
- ◆ 粒子のサイズが小さいほど比表面積が大きく、質量当たりの生体反応活性が高い(一次粒子について成立)
- ◆ 粒子径により肺胞に到達する割合(沈着率)が異なる(二次粒子について成立)
- ◆ 粒子が小さければ、体内の組織に移行し、呼吸系以外の臓器に影響を及ぼす

一次粒子と二次粒子



比表面積(BET)	\propto	\propto	\propto より小
肺への沈着率	\propto より大	\propto	\propto

◆ 経産省(2008)

3次元のうち少なくとも1次元の長さが約1 nmから100 nmである粒子とその凝集体

◆ NIOSH(2005)

超微細粒子(径が100nm以下)に対する作業環境基準推奨値は、超微細粒子の凝集体の直径が100nmより大きくても適用される

しばしば聞く話

- ◆ ナノ粒子は、凝集していて、分散が難しい
現実には、ミクロンサイズになっていて、ナノスケールの粒子は存在しない
- ◆ だから、表面積は小さくなっているし、有害性も低い筈である



しかし、これは違う

凝集しても、比表面積 (BET) は変わらない！

表2-1

冊子 p13

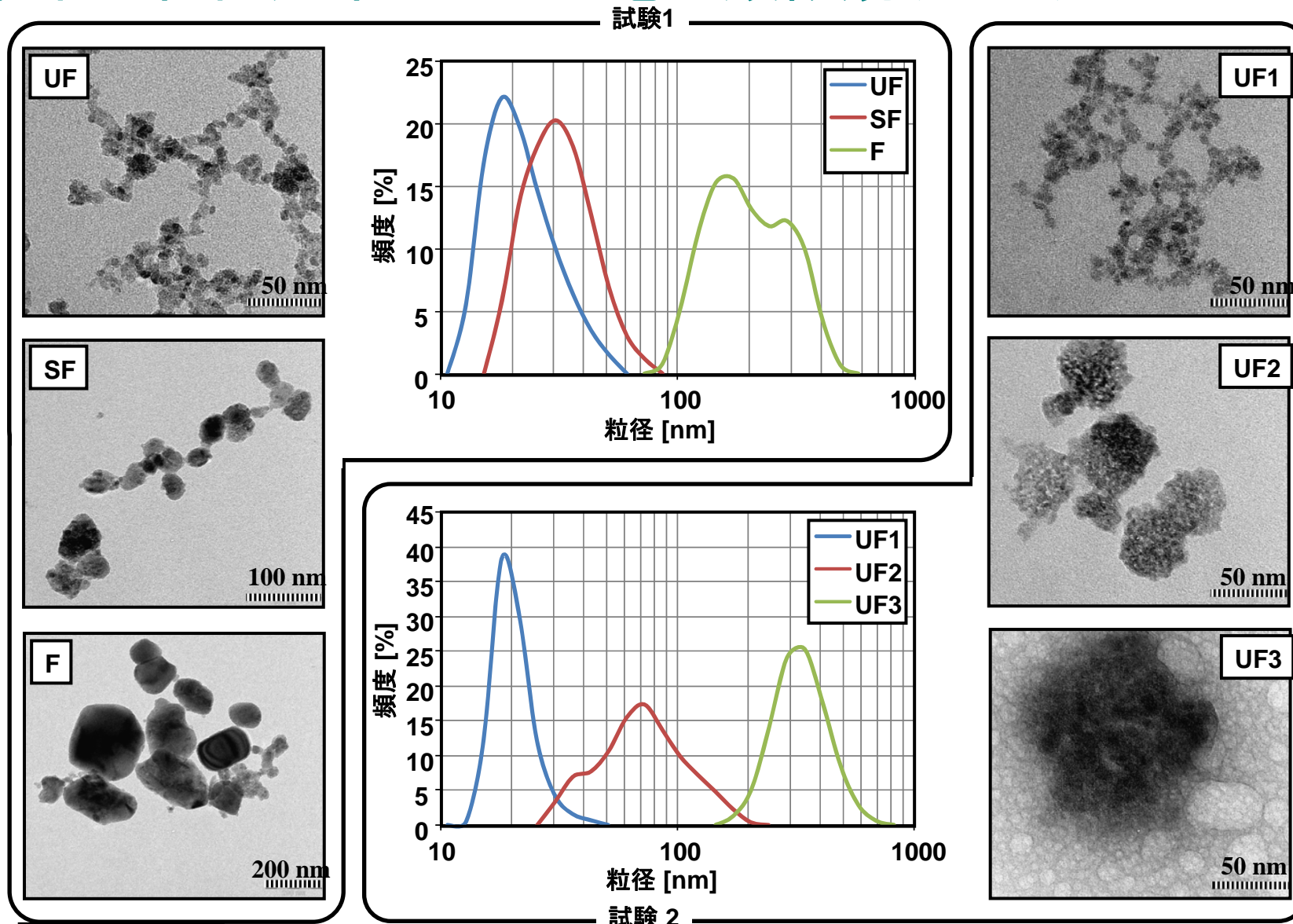
有害性試験試料 の粒子サイズ (TiO₂)

著者	試料製造社 など	比表面積 (m ² /g)	粒径(nm)	
		報告値	一次粒子	二次粒子
＜吸入暴露試験＞				
Oberdörster (1994)	NA	NA	20	710
	NA	NA	250	780
Heinrich (1995)	E. Degussa	48	10-40	800
		NA	25	NA
Bermudez (2004)	E. Degussa	NA	21	1440
Grassian (2007)	NanoAmor	219	5	120-128
＜気管内投与試験＞				
Oberdörster (1992)	NA	NA	20	NA
	NA	NA	250	NA
Renwick (2004)	E. Degussa	50	29	NA
	Tioxide	7	250	NA
Sager (2008)	E. Degussa	NA	21	204
Warheit (2006)	DuPont	6	300	NA
	Nano-rod*	27	20 × 233	NA
	Nano-dot	169	6	NA
Warheit (2007a)	DuPont	6	300	2667
		18	140	2144
		36	140	2891
	E. Degussa	53	25	2692
NEDO (Kobayashi,2009)	石原産業	316	5	19
		66	23	28
		10	154	176
		316	5	18
		316	5	66
		316	5	299

*棒として計算
NAは計測値がないことを示す

中西準子(2009)

図2-1 TiO₂粒子の動的光散乱(DLS)による液中の粒径分布と透過型電子顕微鏡(TEM)による画像



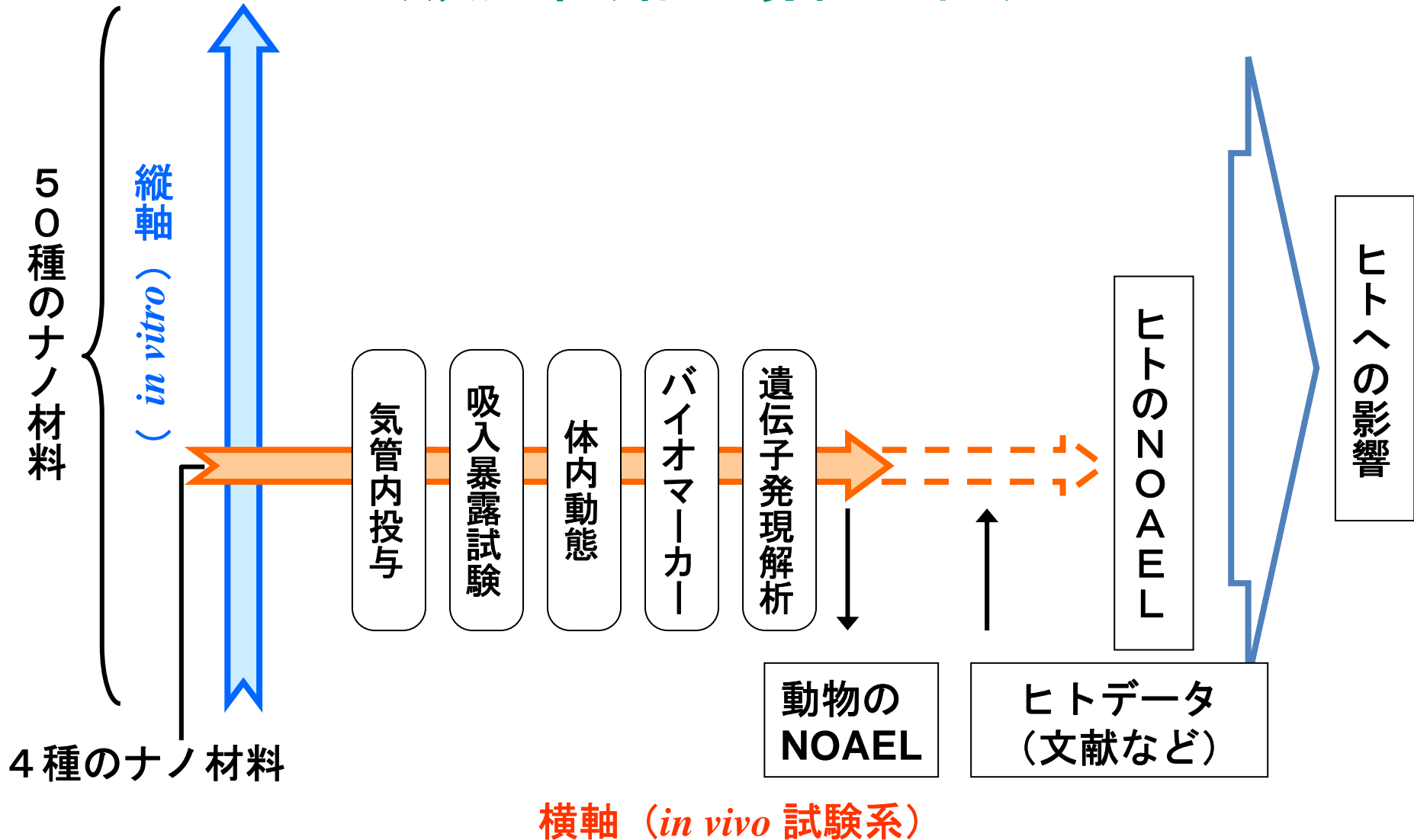
二酸化チタンの結果から、サイズ効果は？ (まだ、はっきりしないが、当面の整理)

- ◆ 一組の試験の中では明らかに一次粒子のサイズ効果がある
- ◆ 多くの試験結果を一望すると、一次粒子のサイズと炎症の強さとの間に一定の関係はあるものの、相当ばらつきが多い
→サイズ(比表面積)以外の因子の影響も強い
- ◆ どちらかと言えば、短期の影響にサイズ効果は強く表れる
- ◆ 二次粒子のサイズ効果ははっきりしない
- ◆ 二次粒子サイズが、100nm以下の気管内投与試験は、NEDOのみであるが、それで見ると、特別な現象は見つかっていない

今後、CNTsなどについても検討

二軸アプローチとした (吸入経路の場合の図)

冊子 p20



有害性評価におけるエンドポイントと評価項目

—吸入系 *in vivo* 試験—

冊子 p23, 24

1. 試験動物・試験期間

★ 雄性ラット(Wistar, SD)

★ 気管内投与: 投与後2年まで

★ 吸入暴露試験: 4週間吸入、投与終了後3ヶ月まで

2. 有害性評価のエンドポイント

★ 炎症の程度、★ 不可逆的な炎症、
★ 炎症の持続的亢進、★ 線維化、★ がん関連因子

3. 参照すべき物質または positive control

<本研究の中> ★ NiO、★ Min-U-Sil#5
<これまでの森本・田中らの研究> ★ いくつかの種類のアスベストと複数のアスベスト代替物

4. 検査項目

- 1) 全体 ★ 体重、★ 各種臓器の重さ、★ 病理所見、
★ 組織内でのNMsの存在量と経時的変化
- 2) 肺組織 ★ 炎症(程度とその性質)、★ 線維化、
★ その他の顕微鏡観察、★ バイオマーカー、
★ 遺伝子発現(HO-1など)、
- 3) BALF ★ 細胞数、★ 好中球数、★ LDHなど、
★ サイトカイン、★ 遺伝子発現(HO-1など)
- 4) 血液 ★ 白血球数、★ 好中球数など
- 5) 尿: 酸化的DNA損傷
- 6) 変異原性

表3-3 本プロジェクトでの吸入毒性試験の現在までの結果まとめ(産医大&産総研)

冊子 p24

—試験続行中—

	NiO	TiO ₂	フラーレン	CNTs*
吸入暴露濃度 [mg/m ³]	0.2	—	0.12	0.37
気管内注入量 [mg/kg]	0.33 – 0.66	5.0	0.33 – 3.3	0.04 – 3.3
肺重量の増加	持続性	一過性	なし	用量による
肺組織の炎症	持続性	一過性	一過性	用量による
肺組織の線維化	なし	なし	なし	なし(現時点)
BALF中炎症マーカーの増加	持続性	一過性	一過性	用量による
血液中炎症マーカーの増加	なし	—	なし	—
HO-1増加	あり	なし	なし	なし(再検査中)
他臓器の炎症所見	なし	なし	なし	—
変異原性	—	—	なし	なし**

*数種について実験中, **1種についての結果

最後に もう一度矛盾について考える

- ❖ 矛盾関係は、時代や社会状況によって変化する
- ❖ 矛盾の大きさも変化する(生態リスクの意味、水道水質の意味、下水処理水を放流する意味、発がん性物質の意味、資源との関係、地球環境保全との関係)
- ❖ その変化に注意しよう
- ❖ 自分の関心事のリスク(矛盾)がどんどん大きく見えるようになる、しかし、社会的にはそのリスクは小さくなっていることが多い

毛沢東「矛盾論」で、矛盾のダイナミズムを
教えられた

ご清聴ありがとうございます