

課題番号：1RF-2204

マイクロ/ナノプラスチックの吸入ばく露試験による 肺有害性評価と表面官能基の違いが与える肺有害性の解明

研究代表者：友永泰介（産業医科大学）

体系的番号：JPMEERF20221R04

重点課題：

⑥グローバルな課題の解決に貢献する研究・技術開発（「海洋プラスチックごみ問題への対応」）

⑮化学物質等の包括的なリスク評価・管理の推進に係る研究

行政ニーズ：（１－２）マイクロプラスチックの物理化学的特性の違いを考慮した生物影響の研究

研究実施期間：2022年度～2024年度

【研究体制】

森本泰夫（産業医科大学）

東 秀憲（産業医科大学）

和泉弘人（産業医科大学）



産業医科大学

University of Occupational and Environmental Health, Japan

研究背景



研究開発目的

本研究は、大気中マイクロプラスチックによる生体影響、特に肺への影響について、吸入ばく露試験や気管内注入試験を通して、肺を中心とした生体影響の評価を行い、環境指針値の設定等の政策決定に寄与するエビデンスを示すことを目的とする。

吸入性粉じんの肺障害プロセス

ヒト

●吸入性粉じん

ばく露

炎症

線維化

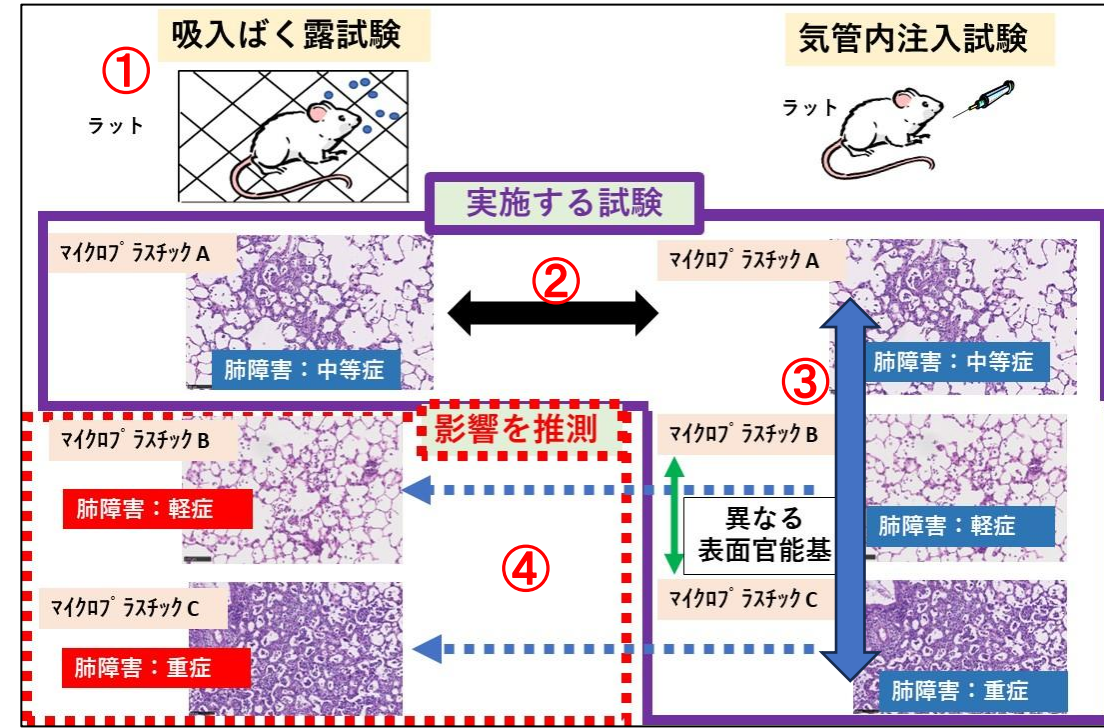
腫瘍

肺に沈着(滞留)することによる持続的な炎症

組織修復の過程で生じる不可逆的な線維化、腫瘍

全体目標

マイクロ/ナノプラスチックの肺有害性評価を総合的に行うため、**実環境での経気道ばく露を想定した吸入ばく露試験と気管内注入試験を実施し、両試験の結果との整合性を確認する。**続いて、表面官能基の異なるマイクロ/ナノプラスチックを、実験動物に気管内注入を行い、表面官能基の違いが与える肺への影響を検証し、**吸入ばく露試験の結果を外挿する**ことで、マイクロ/ナノプラスチックの肺有害性や有害性に関わる物理化学的特性の予測や、どの物理化学的特性が肺障害に関与するか明らかにする。



①吸入ばく露試験の実施



②吸入ばく露試験と気管内注入試験との整合性検証



③官能基の異なるポリスチレンと基準病変との比較



④官能基の異なるポリスチレンの肺有害性の推定

2. 研究目標の進捗状況

(1) 進捗状況に対する自己評価

サブテーマ 1 :

マイクロ/ナノプラスチックの吸入ばく露試験による肺有害性評価と表面官能基の違いが与える肺有害性の解明

研究目標：マイクロ/ナノプラスチックの肺有害性評価を総合的に行うため、**実環境での経気道ばく露を想定した吸入ばく露試験と気管内試験を実施し、両試験の結果との整合性を確認する。**続いて、表面官能基の異なるマイクロ/ナノプラスチックを、実験動物に気管内注入を行い、表面官能基の違いが与える肺への影響を検証し、吸入ばく露試験の結果を外挿することで、**マイクロ/ナノプラスチックの肺有害性や有害性に関わる物理化学的特性の予測や、どの物理化学的特性が肺障害に関与するか明らかにする。**

【令和4年度研究計画】

- ・ マイクロ/ナノプラスチックの吸入性粒子の作製と発生粉じんの安定化の調整
- ・ マイクロ/ナノプラスチックの気管内注入試験(吸入ばく露試験で使用するマイクロプラスチック)
- ・ 表面官能基の異なるポリスチレンナノ粒子の気管内注入試験(1種)

【令和5年度研究計画】

- ・ マイクロ/ナノプラスチックの吸入ばく露試験
- ・ 表面官能基の異なるポリスチレンナノ粒子の気管内注入試験(2種)(前年度から継続)

【令和6年度研究計画】

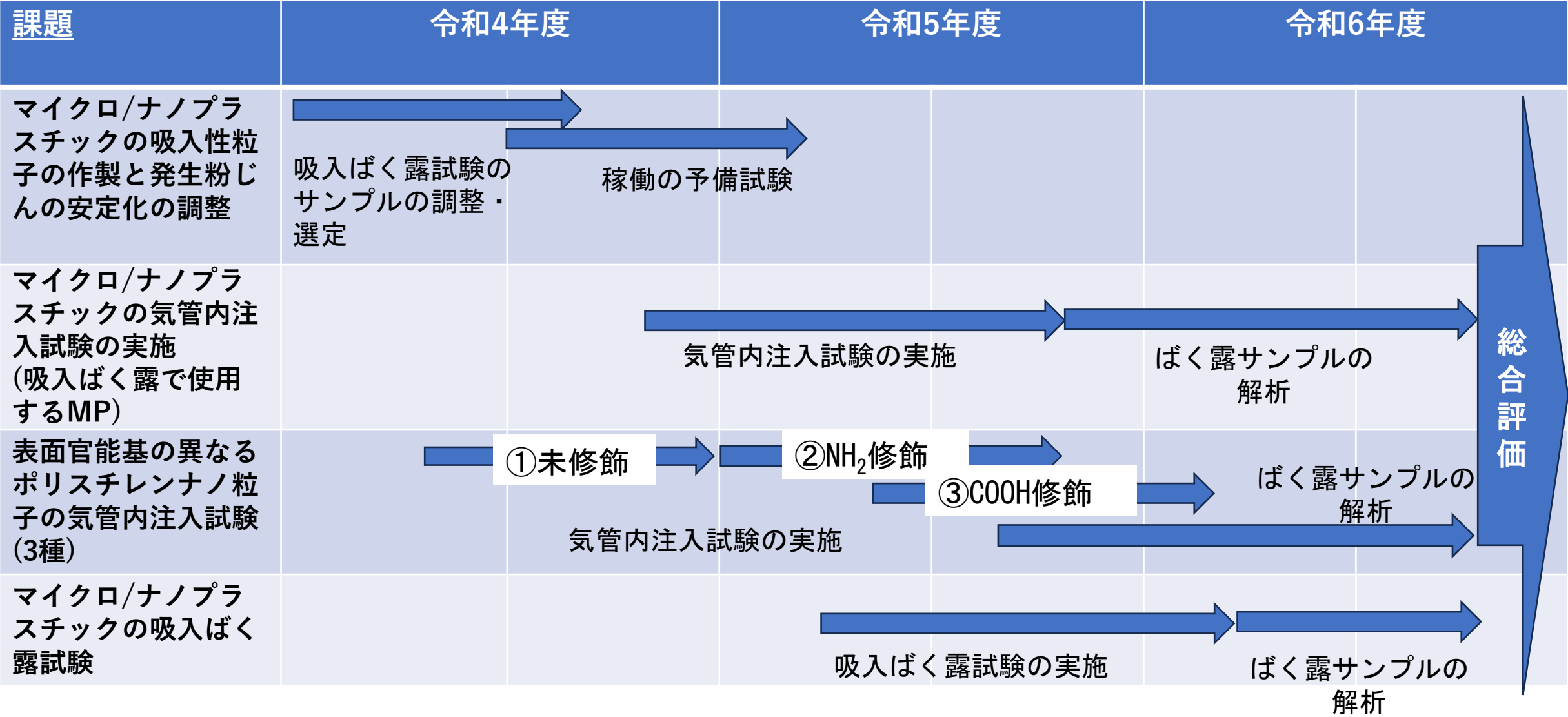
- ・ データの解析、論文化、総合評価

【自己評価】 計画以上の進展がある

2. 研究目標の進捗状況

(1) 進捗状況に対する自己評価

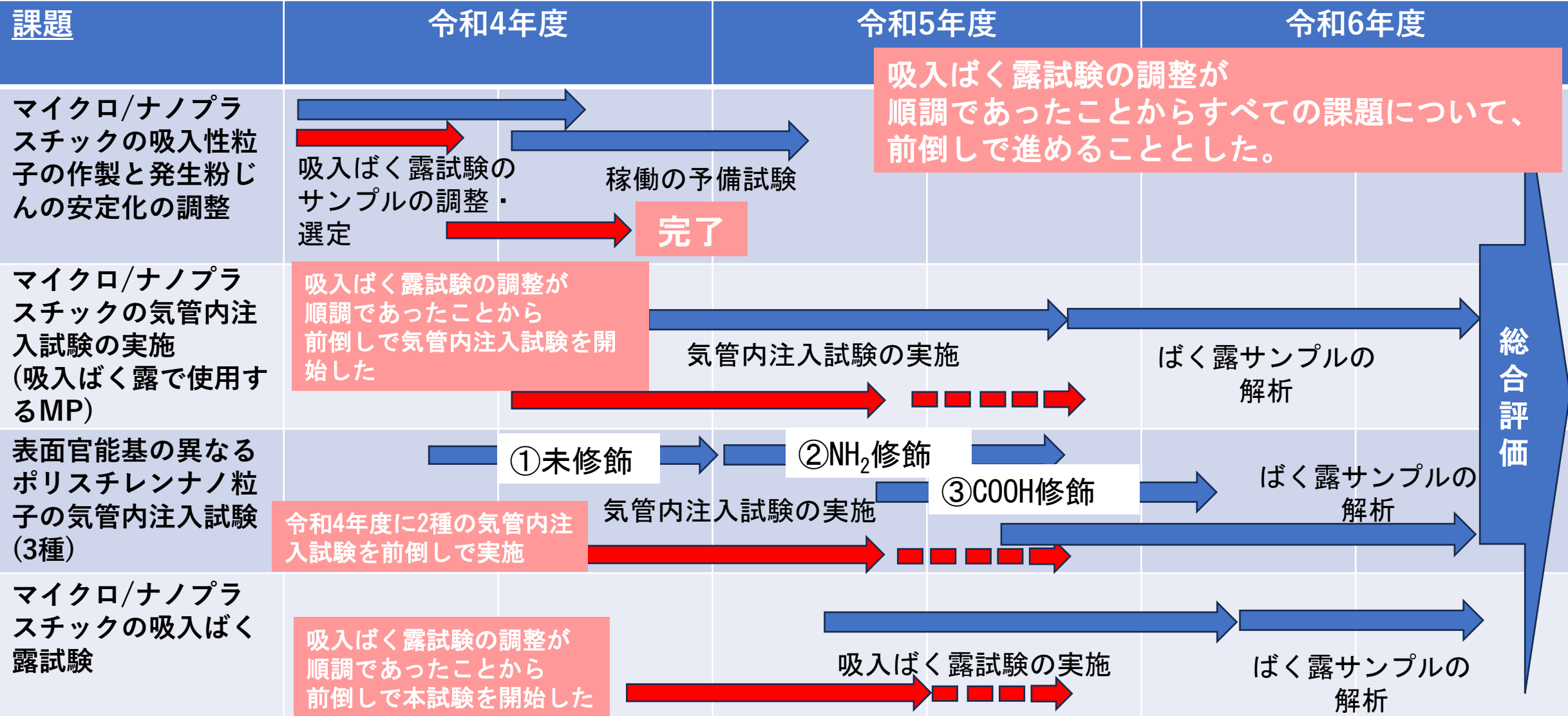
研究計画（当初の予定）



2. 研究目標の進捗状況

(1) 進捗状況に対する自己評価

研究計画（現状）



2. 研究目標の進捗状況

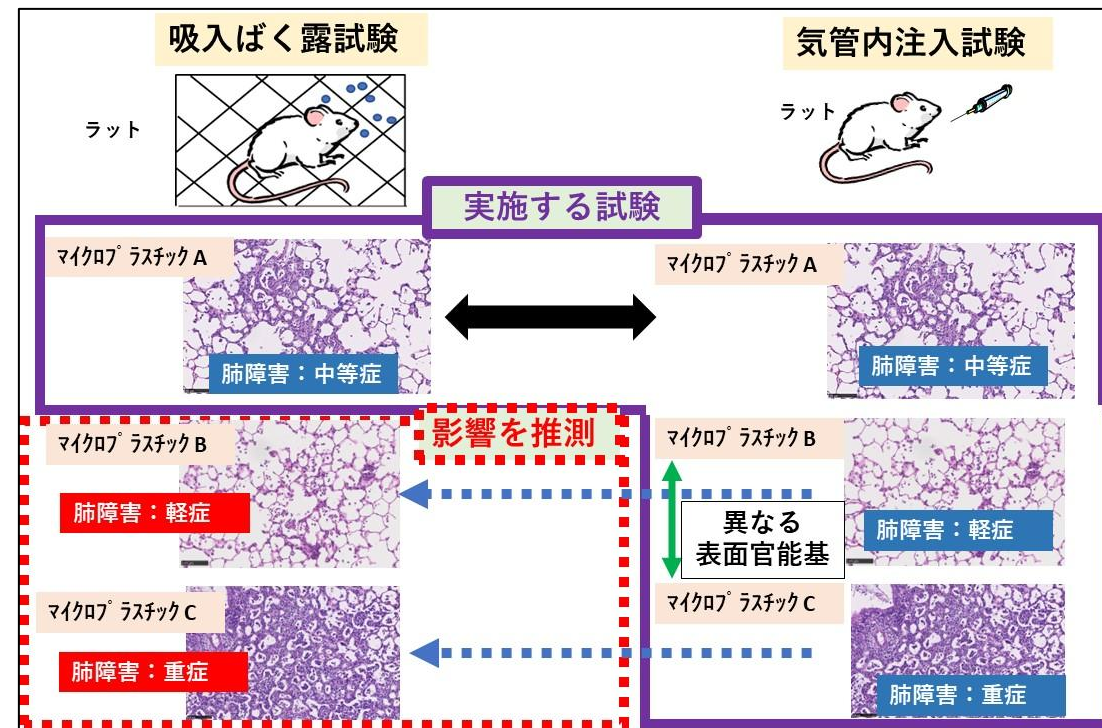
(2) 自己評価に対する具体的な理由・根拠と目標達成の見通し

【具体的な理由・根拠】

本研究の本幹である吸入ばく露試験を実施するにあたり、**吸入性粉じんを凝集させず、チャンバー内で分散させた状態で発生させることや、ばく露濃度を安定させることが必要**であり、吸入ばく露装置の調整が重要なプロセスとなる。本研究期間で、吸入ばく露装置の調整が当初の計画よりも順調に進み、すでに本試験が開始できたことは、大きな進展であると考えている。

【目標達成の見通し】

- マイクロ/ナノプラスティックの吸入性粒子の作製と発生粉じんの安定化の調整 →完了
- マイクロ/ナノプラスティックの気管内注入試験の実施(吸入ばく露で使用するMP) →今年度中に解析終了予定
- 表面官能基の異なるポリスチレンナノ粒子の気管内注入試験(3種) →今年度中に解析終了予定(昨年度に前倒しで気管内注入試験を2種実施したため)
- マイクロ/ナノプラスティックの吸入ばく露試験
→今年度中に解析終了予定、気管内注入試験結果との整合性を検証していく
- データの解析、論文化、総合評価 →今年度中に着手



本研究課題の全体像

2. 研究目標の進捗状況

(2) 自己評価に対する具体的な理由・根拠と目標達成の見通し

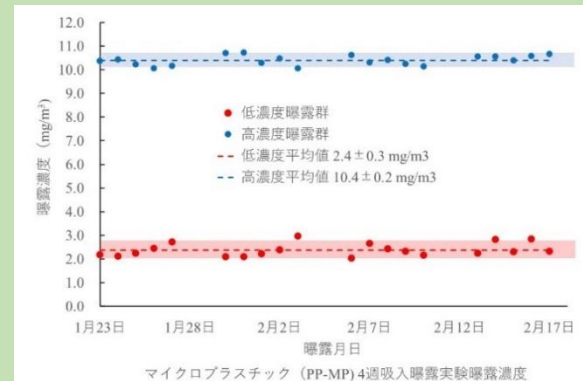
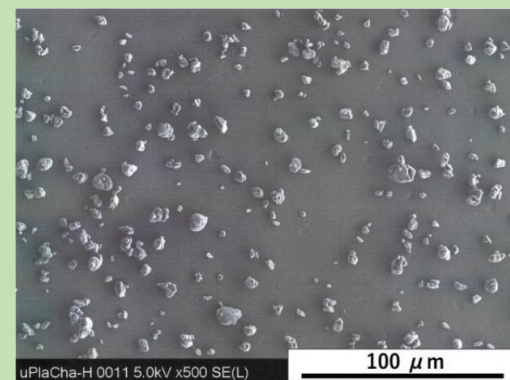
マイクロ/ナノプラスチックの吸入性粒子の作製と 発生粉じんの安定化の調整



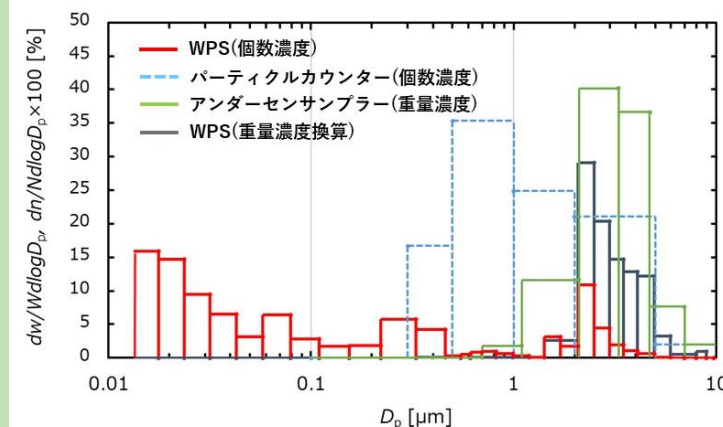
ポリプロピレン単体での粉じん発生は凝集体を形成してしまい困難



ガラスビーズを用いることで凝集を抑えることに成功



分散良好なポリプロピレン 安定した粉じん発生(重量濃度)



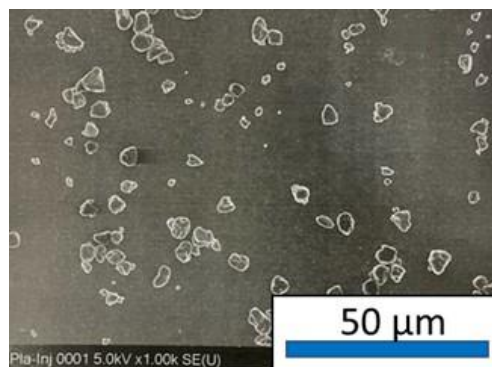
ナノからミクロンサイズまで存在

発生粉じんの
安定化に成功

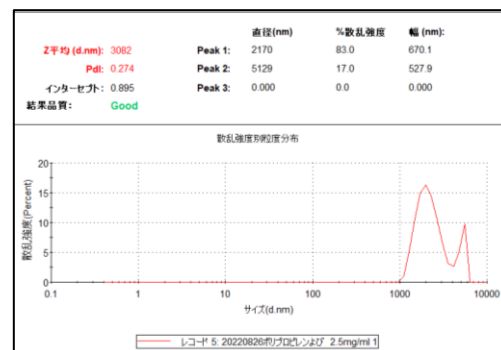
2. 研究目標の進捗状況

(2) 自己評価に対する具体的な理由・根拠と目標達成の見通し

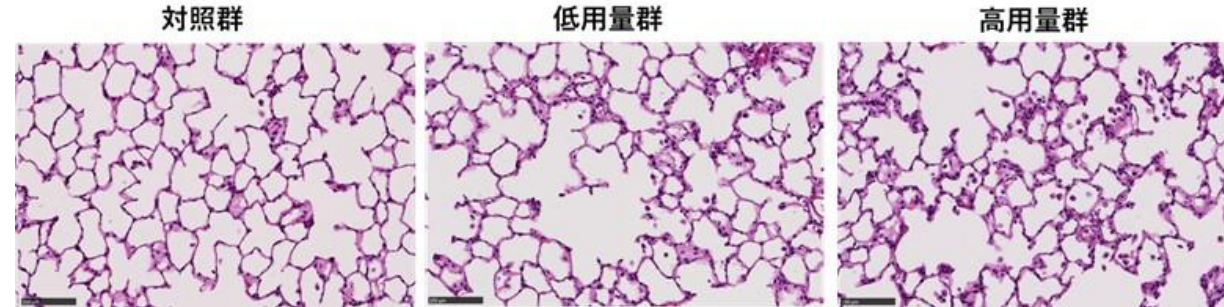
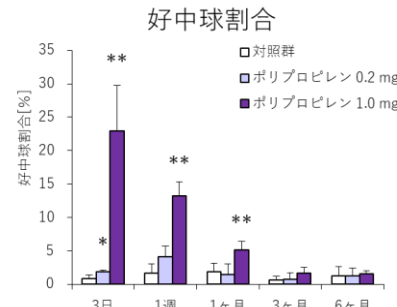
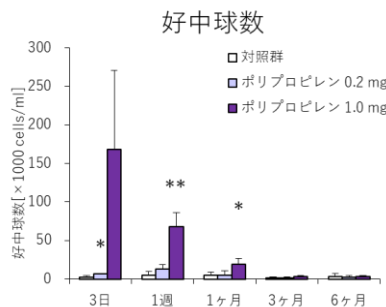
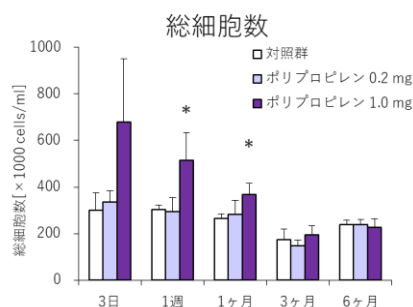
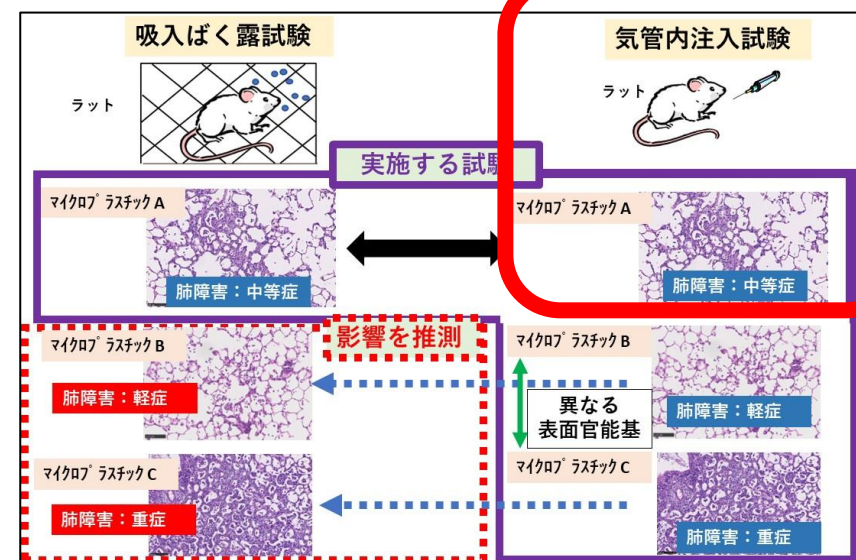
マイクロ/ナノプラスチックの気管内注入試験の実施 (吸入ばく露で使用するMP)



注入液中のポリプロピレン



注入液中のポリプロピレンの粒径分布



ポリプロピレン気管内注入試験 肺病理組織標本 注入1ヶ月後

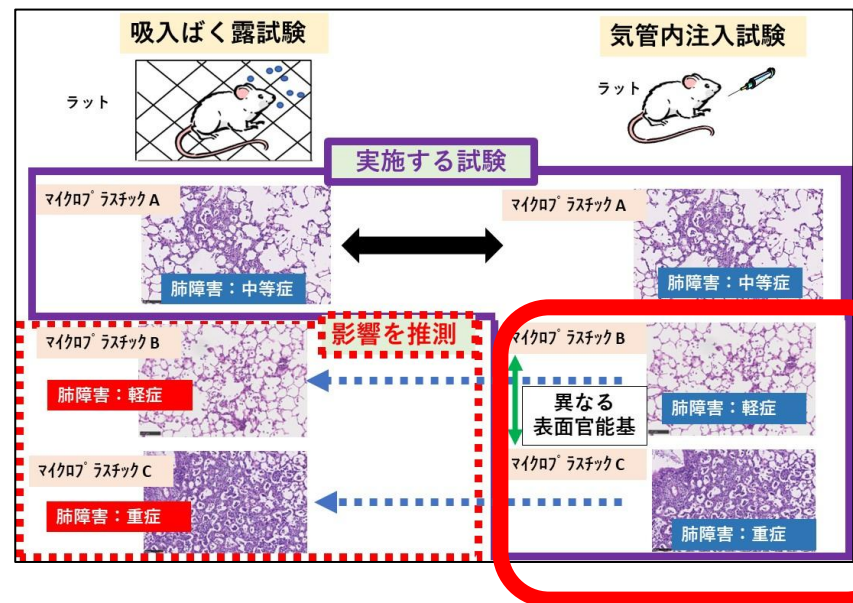
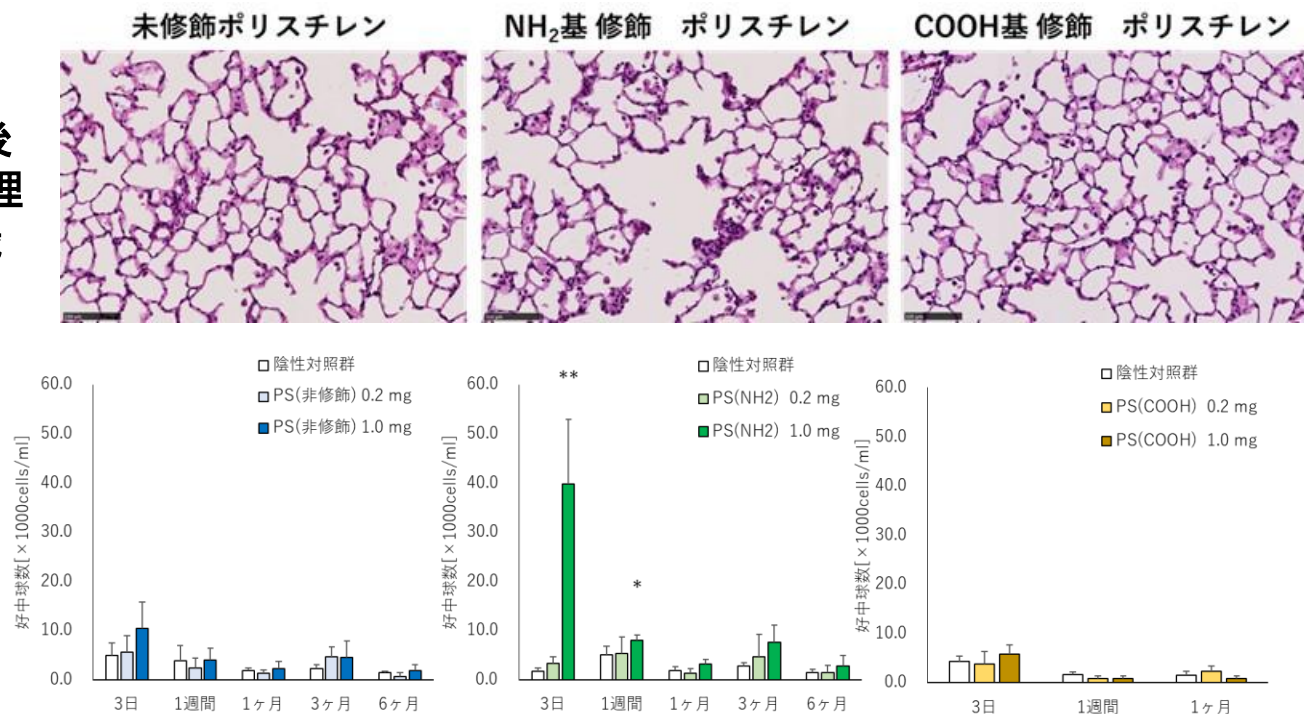
現時点の結果から、今回使用したポリプロピレンは、濃度依存性の肺炎症・肺傷害を認めており、高用量群では、1ヶ月程度の肺炎症、肺傷害の持続が観察された。

2. 研究目標の進捗状況

(2) 自己評価に対する具体的な理由・根拠と目標達成の見通し

表面官能基の異なるポリスチレンナノ粒子の 気管内注入試験(3種)

3日後
肺病理
組織



NH₂基修飾では
肺炎症が比較的高かったが、
軽度であった。

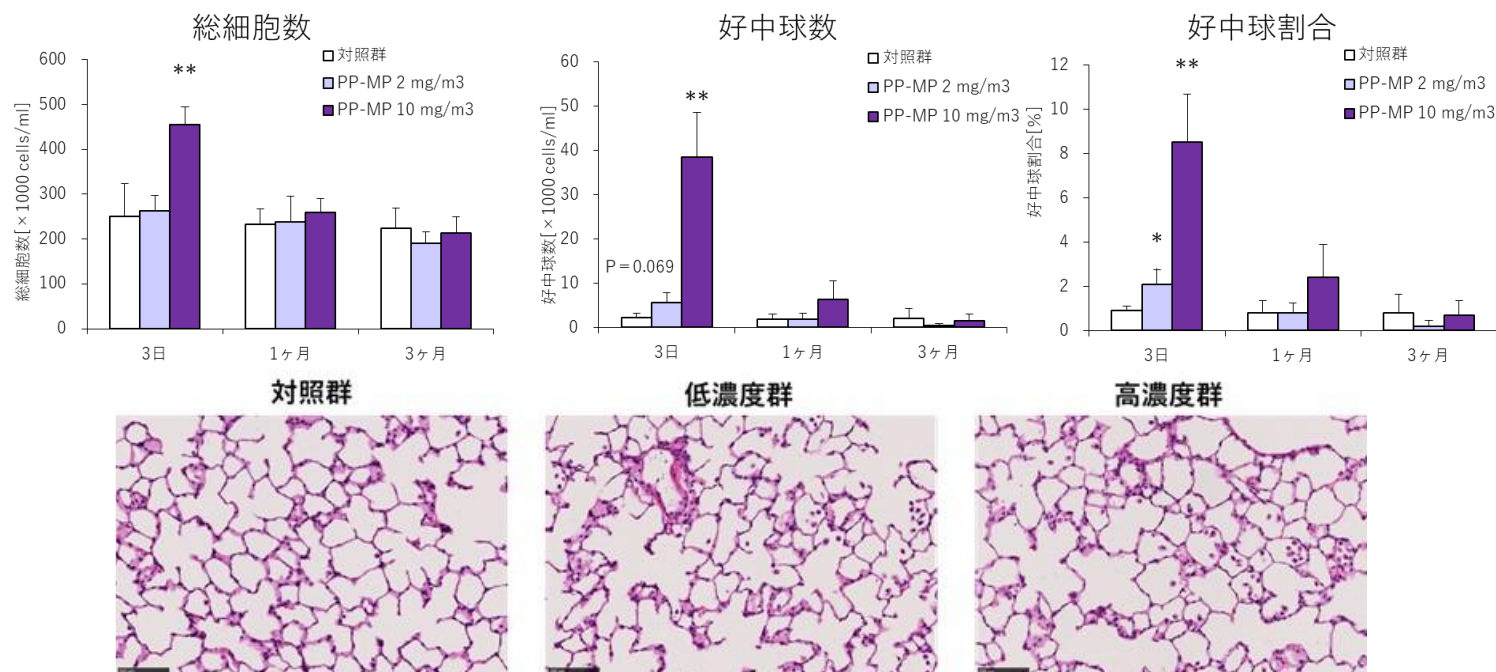
現時点での解析において、いずれのポリスチレンの肺炎症は軽度であり、
表面官能基による影響は大きくない可能性がある

2. 研究目標の進捗状況

(2) 自己評価に対する具体的な理由・根拠と目標達成の見通し

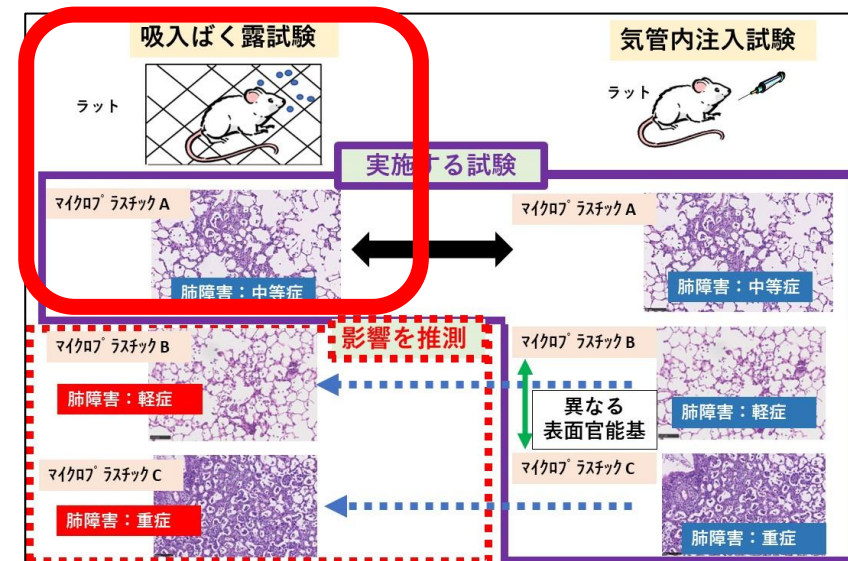
マイクロ/ナノプラスチックの吸入ばく露試験

本課題：短期間ばく露(4週間) 低濃度2 mg/m³、高濃度10 mg/m³



吸入終了3日後の肺病理組織標本

低濃度ばく露でも、ごく軽度の肺炎症を確認し、急性期の反応が引き起こされる閾値の濃度に近いことが考えられた。

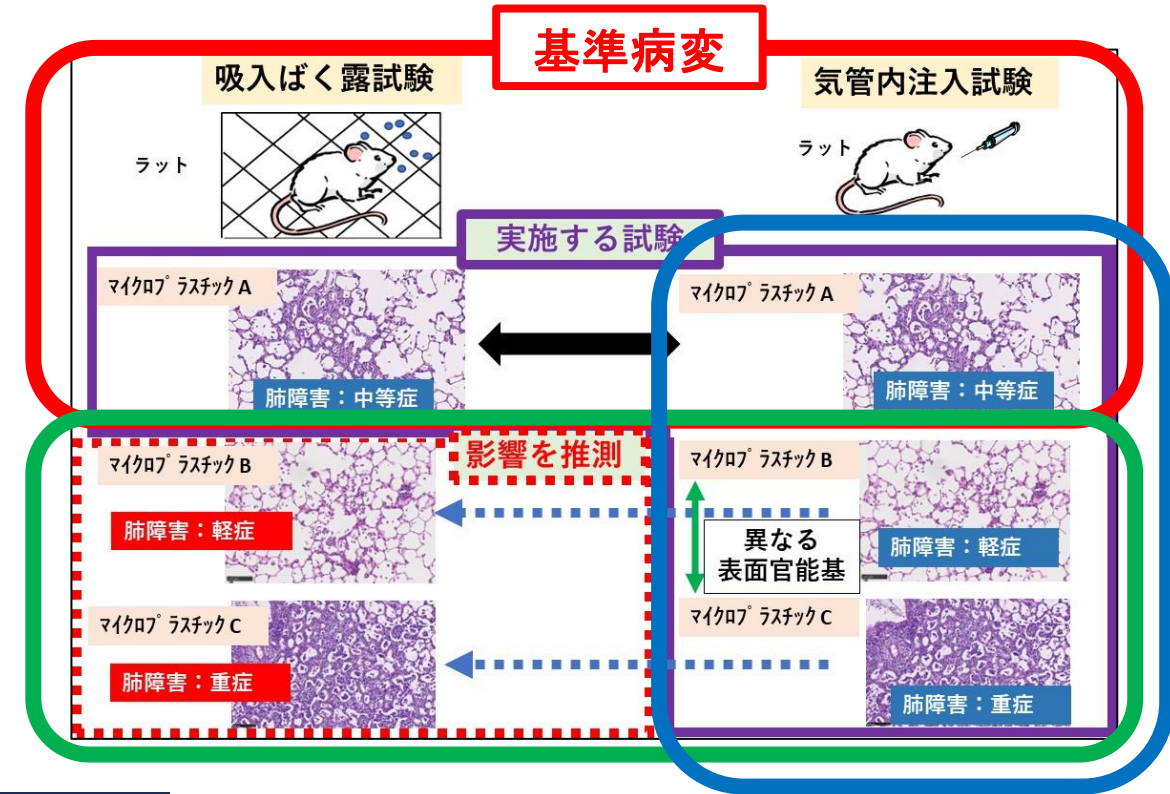


2. 研究目標の進捗状況

(2) 自己評価に対する具体的な理由・根拠と目標達成の見通し

今後の予定・総合評価について

- サンプル解析の継続
- ポリプロピレンの吸入ばく露試験と気管内注入試験の肺障害性(基準病変)の相同性の評価
- 官能基の異なるマイクロプラスチックの気管内注入試験における病変と基準病変との比較を行う
- 官能基の異なるマイクロプラスチックの吸入性病変を推測



総合評価：

推定された肺有害性から、マイクロプラスチックの物理化学的特性の違いによる影響を検証

3. 研究成果のアウトカム（環境政策等への貢献）

【行政等が活用することが見込まれる成果】

- ① 多様なマイクロプラスチックの有害性評価に資する
気管内注入スクリーニング試験の基盤構築
- ② 表面官能基の影響は軽微であることを示唆する知見
- ③ マイクロプラスチックの慢性生体影響を評価するための
技術的基盤の構築

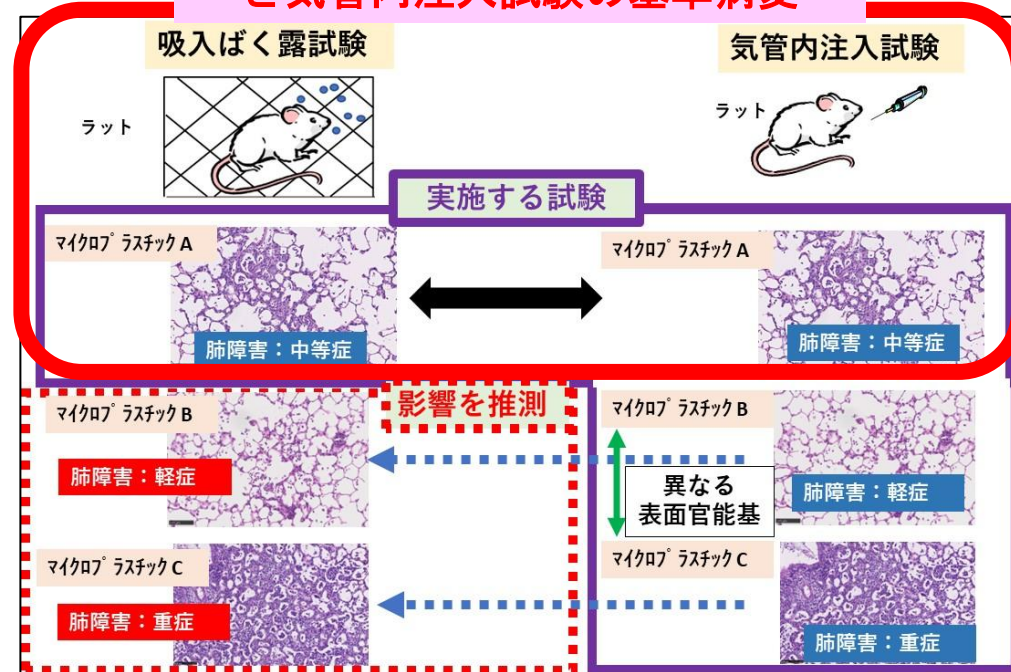
【行政等が既に活用した成果】

特記事項なし

3. 研究成果のアウトカム（環境政策等への貢献）

① 多様なマイクロプラスチックの有害性評価に資する 気管内注入スクリーニング試験の基盤構築

ポリプロピレンの吸入ばく露試験
と気管内注入試験の基準病変



ポリプロピレンの吸入ばく露試験と気管内注入試験の
基準病変ととらえる。

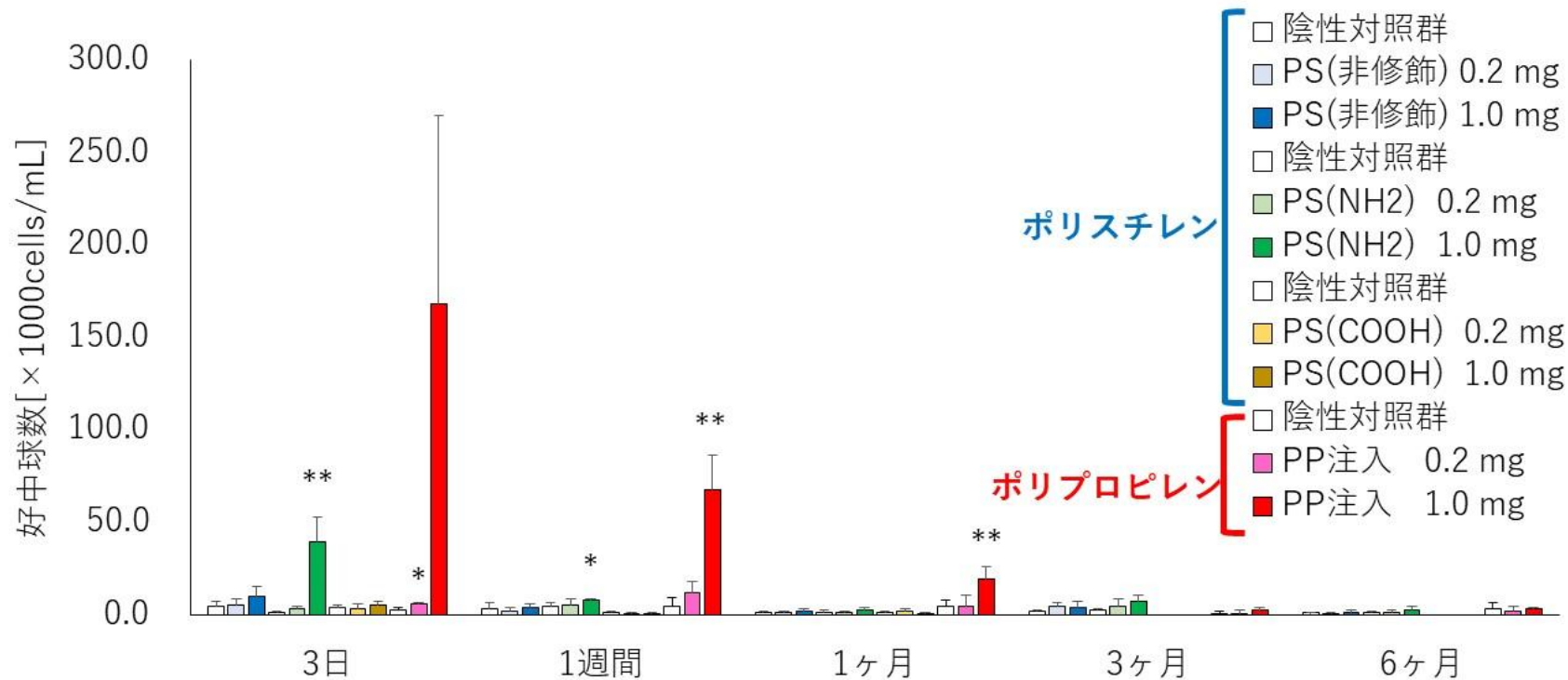
対象となるマイクロプラスチックの気管内注入試験
における病変と基準病変との比較を行う

マイクロプラスチックの吸入性病変を推測

気管内注入試験によるマイクロプラスチックの
肺有害性スクリーニングの可能性

3. 研究成果のアウトカム（環境政策等への貢献）

②表面官能基の影響は軽微であることを示唆する知見



現時点での解析において、ポリプロピレンの結果と比較しても、
表面官能基の違いが与える肺への影響は大きくない可能性がある

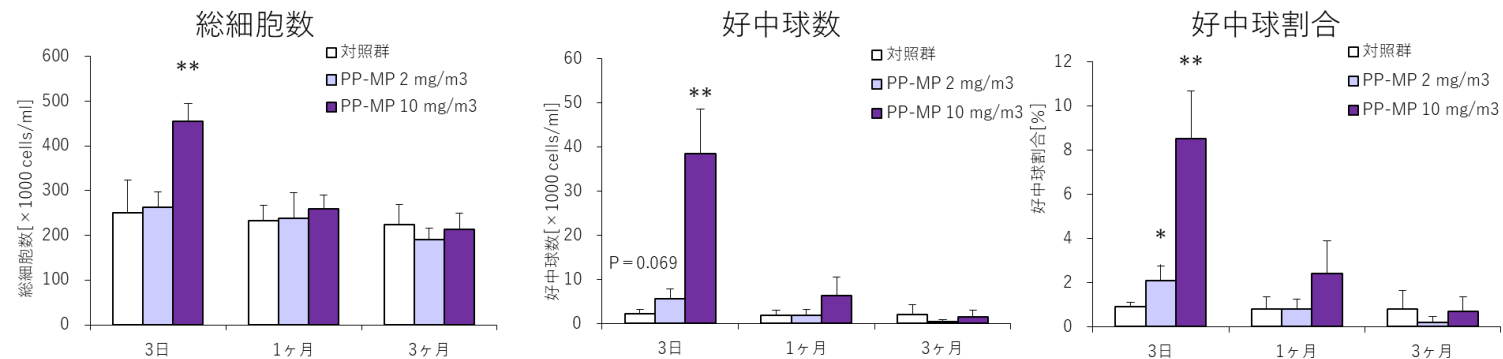
3. 研究成果のアウトカム（環境政策等への貢献）

③ マイクロプラスチックの慢性生体影響を評価するための技術的基盤の構築



吸入ばく露試験：環境指針値の設定において、信頼性の高い試験

本課題：短期間ばく露(4週間) 低濃度 2 mg/m³、高濃度 10 mg/m³



粒子径やばく露濃度の安定性を維持でき、急性期の肺炎症を確認できたことで、マイクロプラスチックの慢性の生体影響を評価する基盤が構築できたと考える。



より信頼性の高いデータを示すためには、長期の吸入ばく露試験が必要となる

4. 研究成果の発表状況

【誌上発表（査読あり）：0件】

【知的財産権：0件】

【口頭発表（学会等）：3件（うち2件は発表予定）】

- ・ 大気環境学会近畿支部人体影響部会2022年度セミナー（2023年3月7日）
- ・ 第40回エアロゾル科学・技術研究討論会（2023年9月1日 発表予定）
- ・ 第64回 大気環境学会年会（2023年9月13～15日 発表予定）

【国民との科学・技術対話：0件】

今後、研究成果を国内外に、発信していく方針

5. 研究の効率性

本研究の本幹の吸入ばく露試験を実施するうえで、吸入性粉じんを凝集させず、チャンバー内で分散させた状態で発生させることや、ばく露濃度を安定させることが必要であり、吸入ばく露装置の調整が重要なプロセスとなる。本研究において、これまでの吸入ばく露を実施してきた知見をもとに、吸入ばく露試験で使用するサンプルの選定の際から、吸入ばく露試験に適するサンプル(粒子径および安定した粒径分布やサンプル量の確保、粉体の特性)を十分に検証し、粉じん発生方法を検討したことで、吸入ばく露試験の立ち上げがスムーズにできた。