

話題

石綿代替品の発がんメカニズムとハザード評価 — 2005年 IARC のワークショップレポート —

森本泰夫

産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学

平成 17 年 11 月 9 日から 4 日間フランスのリヨンで石綿代替品の発がんメカニズムと代替品の生体影響に関する IARC のワークショップが開催された。本ワークショップは、ロッテルダム条約（国際貿易の対象となる特定の有害な化学物質及び駆除剤についての事前のかつ情報に基づく同意の手続きに関するロッテルダム条約）の政府間交渉委員会の要請を受けて、WHO が IARC とともに開催した。政府間交渉委員会によって提案された優先的に評価される 12 物質（表 1）を中心に有害性評価を行った。11 名の専門家、2 名のスペシャルゲスト（討議には参加するが、最終決定には投票権がない）とオブザーバー、IARC の秘書などを含め、約 40 名（写真 1）であり、筆者は、専門家として参加した。

会議前日である 8 日に、オブザーバー（石綿協会、石綿禁止協会、政府関係者、業界、労働組合、ロッテルダム条約の事務等）によるそれぞれの立場からの発表があった。自ら発言できるのは、このときだけで、会議中は、質問されたときのみ発言できた。

翌日より、繊維の発がんメカニズムのセッションが開始された。事前に、各専門家には、ドラフトの作成が依頼されており、全体会議にてそれぞれの内容を討議した。大きく 3 つの局面、繊維状物質の物理化学的特性、試験管内試験、動物曝露試験において発がんの機序に係わる

ことを報告した。全体的な内容として、どのようなファクターが、長期吸入試験等の発がん性を反映するかを示したものが主であった。このうち、筆者は、短期吸入試験を担当した。主な内容は、解説を加え以下に示した。

1. 繊維の発がん性のメカニズム

(1) 繊維状物質の物理化学的特性

発がんに係わると考えられる主な物理化学的特性は、構成成分、結晶構造、サイズ等である。

構成成分（化学組成）：構成成分は、繊維状物質の構造、表面の反応性、溶解性などの物理化学的特性を介し

表 1 グループ 1：政府間交渉委員会により優先的に評価することを提案された化学物質

繊維名
アラミドとバラアラミド繊維
ガラス繊維（ガラス長繊維、グラスウール）
カーボン／グラファイト
セラミックファイバー
ウォラストナイト
セルロースファイバー
ミネラルウール（ロック・スラグ）
ポリビニルアルコール繊維
ポリプロピレン繊維
ポリ塩化ビニル繊維
アタパルジャイト
ポリエチレン繊維

グループ 2：政府間交渉委員会により可能であれば評価することが提案された化学物質

アルミナシリカ、塩基性硫酸マグネシウムウイスカ、エリオナイト、ダクタイル鉄、マイカ、ホスフェイト（リン酸塩）、ポリアクリルニトリル、チタン酸カリウムウイスカ、シリコンカーバイドウイスカ、スチール繊維（鋼繊維）



写真 1

て、繊維状物質の毒性に影響する。人造非晶質繊維において、金属成分が溶解性と関連する。また繊維表面の鉄は、活性酸素・窒素種などのフリーラジカル産生を促進し、発がん性に関与すると考えられる。

結晶構造：原子が3次的に規則正しく配列している結晶構造は、アモルファス（非晶質）以上に安定性があり、故に溶解性が少ない。

原粉：原粉は、吸入曝露試験に使用されるべきではない。原粉中の繊維は、吸入性繊維と比較して太く長いためである。粉碎等の処置により、吸入性繊維を一定量含有させる必要がある。また、バインダー（粘結性の添加物で、繊維などのつなぎとして使用される）が、吸入性繊維の発生を妨げるので、除去が必要とされる時がある。

繊維のサイズ：肺内の繊維沈着は、沈降速度に規定されている空気力学的直径（Da）に依存する。この直径が大きければ（沈降速度が速ければ）上気道、小さければ（速度が遅い）肺内に沈着しやすいと考えられる。空気力学的直径の公式は以下の通りである。

$$Da = 1.3 \times p^{1/2} \times d^{5/6} \times l^{1/6}$$

（P：密度 d：実際の直径 l：実際の長さ）

さらに、アスペクト比（長さとの比）が大きければ、沈着率も低下する。

溶解性：溶解性が、これらの特性のうち、最も重要である。すなわち、この特性は、長期吸入試験による発がん性を最も良く反映している（表2）。発がん性に関する溶解性の基本的概念は、繊維が溶解し難いと、肺内に長く留まり、肺に傷害を引き起こす機会（肺がんをおこす）が増えることである。クロシドライトやアモサイトのような角閃石系石綿は溶解性の低い繊維であり、短期吸入試験での肺内半減期も長く、長期吸入試験では線維化を伴った腫瘍を誘発する。溶解性に係わる大きな要因は構成成分であり、特に人造非晶質繊維の溶解性は、ア

ルカリ、またはアルカリ土類金属を多く含有すると溶解しやすく、アルミニウムでは溶解しにくくなる（ある一定レベル以上では例外もある）。有機繊維に関しては、ポリマー化した炭素鎖は溶解されにくいだが、酵素により分解され、断片化する。

(2) 試験管内試験

繊維による細胞への直接作用を観察する条件であるがため、炎症などの二次的な影響がなく、ダイレクトな遺伝毒性の評価が可能である。特に、この評価には、細胞による貪食を介し、内在化した繊維の表面特性が影響する。よって、CHO細胞、V79細胞、中皮細胞、肺胞マクロファージ、肺胞上皮細胞など貪食能を有する細胞が遺伝毒性の評価に適している。Subcellular test system（細胞内分子テストシステム：特にDNAに対する反応性）及びCellular test system（培養細胞の反応性）の結果を以下に示す。

1) Subcellular test system（細胞内分子テストシステム）

DNAに対する反応性を評価するだけでなく、繊維の遺伝毒性能力を評価する。Endpointは、DNAの酸化やプラスミドDNAの切断の解析であり、鉄の含有率のような表面特性の評価に適している。クロシドライト、アモサイトなど鉄を含有する角閃石系石綿では、プラスミドDNAの2本鎖切断を引き起こす。代替品である人造鉍物繊維（MMVF10,11,21,22, RCF1-4）は、有意な増加を認めない。DNAの酸化に関しては、クロシドライト、アモサイトで単離したDNAの8-ヒドロキシデオキシグアノシン生成を誘導するが、一方、鉄を含まないセラミック、ゾノトライト、チタン酸カリウムウイスカでは有意な生成が認められない。

2) Cellular test system（細胞テストシステム）

変異原性：エムス試験では、クリソタイル、クロシ

表2 繊維のクリアランス、溶解性と肺病変について

繊維	20 μm 以上の 繊維の滞留性 半減期 (日)	溶解性 pH7.4	肺病変 (長期吸入試験)		
			線維化	腫瘍	
アモサイト	アスベスト	418	< 1	+	+
クロシドライト	アスベスト	817	< 1	+	+
MMVF32	特殊用途繊維	79	9	+	+
RCF-1a	セラミック	55	3	+	+
MMVF33	475 グラスウール	49	12	+	+/-
MMVF21	ロックウール	91	20	+	-
MMVF10	901 グラスウール	37	300	-	-
X607	ニューファイバー	9.8	990	-	-
MMVF11	グラスウール	9	100	-	-
MMVF22	スラグウール	9	400	-	-
MMVF34	HT ニューファイバー	6	59 (1010)	-	-

ドライト, アモサイトにおいて陰性であることが報告されている。

DNA 損傷: 最も研究されているのは, DNA の 2 重鎖切断試験であり, コメットアッセイか alkaline unwinding test である。コメット法では, クリソタイルやクロシドライトで肺胞上皮細胞だけでなく中皮細胞でも DNA 切断を誘発する。alkaline unwinding test 法による DNA の 2 重鎖切断には, 貪食作用により充進することが報告されている。

染色体異常誘発能: 染色体異常試験と小核試験 (化学物質曝露後に出現する, 小核を有する幼若赤血球を測定する試験) がある。染色体異常試験では, クリソタイル曝露で中皮細胞や気道上皮細胞で陽性である。小核試験では, トレモライト, クリソタイル, クロシドライト等の石綿で陽性である。CREST 抗体または FISH を用いてセントロメア (2 本の相同染色体が接合する狭窄部で染色体分離・分配の際には紡錘糸が付着する機能領域) をラベルすると, 染色体異常誘発能と異数性誘発能が区別可能であり, つまり構造異常だけでなく数的異常も検出できる。

(3) 繊維の肺内滞留性 (動物曝露試験における繊維の肺内残留性)

無機繊維において, 吸入された $20\ \mu\text{m}$ 以上の繊維の肺内滞留性が強ければ, その繊維は発がん性を有すると考えられている。肺内滞留性の決定因子は, 溶解性であり, 溶解性の高い繊維 (構成成分にアルカリ金属・アルカリ度類金属の含有が多い) は, 肺内で溶解するか, 断片化し排除されるため滞留性が低く, 生体影響は少ない。一方, 難溶性の繊維では, 短い繊維は肺胞マクロファージの貪食により肺内から除去されるが, $20\ \mu\text{m}$ 以上の繊維は, マクロファージが物理的に貪食できるサイズを越えており, 肺内に滞留する。また, 細く長い形状は, 仮に貪食したとしても細胞にはかなりのストレスを与える。ストレスフルな長い繊維が肺内に滞留することが肺腫瘍を引き起こすと考えられている (表 2)。欧州委員会指令 97 でも, $20\ \mu\text{m}$ 以上の繊維の滞留性評価は, 人造鉱物繊維の危険物質表示基準として採用されており, 滞留性が低ければ, 発がん性のラベルはしない (5 日間の吸入試験で 10 日以内の半減期)。しかし, 現状の試験は, 肺からの繊維のクリアランスが 2 相性であること, 短い繊維の生体影響を考慮しないことより, 更なる検討が必要とされる。また, 有機繊維は, 無機繊維のような溶解性はないが, 生体内で酵素分解され, 繊維長が短くなる。パラアラミド繊維を用いた多くの吸入曝露試験で, この傾向が見られ, 2 年間の長期試験においても認められる。ナイロンの吸入曝露試験 (4 週間) では, クリアランスは速い。

(4) 短期動物試験

従来の短期吸入試験, つまり, 5 日間の吸入試験では, 主に肺内滞留性を評価している。しかし, この曝露期間では, 繊維の胸膜への移行が少ないこと, 肺内よりも気道からの繊維除去の影響が大きく, 肺内のクリアランスの影響を十分に反映しないことが考えられる。よって国際生命科学協会 (ILSI) のワーキンググループが推薦する亜急性試験, 3 ヶ月間吸入曝露試験の 3 ヶ月間のクリアランス期間をおいた試験を提案する。本試験では, 病理解析である肺の著明な線維化, 上皮細胞の増殖が繊維の発がん性の指標になりえることを解説する。

主な有害性指標の検討項目は以下の通りである。

炎症: 病原性のほとんどない繊維でも 3 ヶ月吸入曝露すれば, 肺内で好中球などの炎症細胞が非特異的に増加するので, 線維原性の繊維やがん原性の繊維と区別できず, がんの指標としては適切でない。

線維化: 3 ヶ月以内の吸入曝露試験で, 石綿 (クロシドライト, クリソタイル) が持続, 進行する著明な肺の線維化をひき起こすのに対し, 無機, 有機繊維では, 一過性が軽度の線維化のみである。よって, 進行性や持続性の線維化は, がんの指標となり得る。

上皮細胞の細胞増殖: 3 ヶ月の吸入試験の結果, 石綿だけでなく発がん性の繊維でも吸入曝露により肺胞や気道上皮細胞の増殖が一過性または持続性, 線維化能を有する繊維では一過性の増殖が認められたが, 病原性の少ない繊維では, 認められない。しかし, 曝露濃度等により増殖の持続性が異なるため, 発がん性指標の候補と考えられるが, 今後詳細な検討が必要である。現在のところ, 吸入曝露試験や腹腔内注入試験などでも中皮細胞の増殖が検討されているが, 一定の見解は得られていない。

2. クリソタイル代替品の有害性の評価

次にワーキンググループは, 疫学的データ, 動物試験のデータ, 機序に関するデータ (遺伝毒性試験), 物理化学的特性や肺内滞留性に関するデータの 4 グループに分かれ, 上記試験の有用指標を含め吟味し, 各々において石綿代替品に関する有害性評価の基礎となる結果をまとめた。以下に主な結果を示す。

(1) 疫学的データ

表 3 に結果を示す。検討したほとんどの繊維の発がん性は, 不十分な証拠であった。

(2) 動物試験のデータ

このグループでは, 短期から長期吸入試験, 腹腔内注入試験の結果を, 腫瘍 (肺がんや悪性中皮腫等), 線維化, 上皮細胞の増殖性を中心にまとめた。表 4 に結果を

表3 疫学的データグループによる評価

繊維名	評価
ガラス繊維 (ガラス長繊維, グラスウール)	発がん性: 不十分な証拠 MMVF (2002) の IARC モノグラフ以降, 新しいデータはない
セラミックファイバー	発がん性: 不十分な証拠 胸膜プラークを高頻度に認める
ウォラストナイト	発がん性: 不十分な証拠 (小規模コホート)
セルロースファイバー	発がん性: 不十分な証拠
ミネラルウール (ロック・スラグ)	発がん性: 不十分な証拠 MMVF (2002) の IARC モノグラフ以降, 新しいデータはない
ポリプロピレン繊維	疫学的報告がほとんどない
アタパルジャイト	発がん性: 不十分な証拠

表4 動物試験グループによる評価

繊維名	長期吸入試験	腹腔内注入試験	気管内注入試験	短期吸入試験
バラアラミド アラミド	腫瘍 (-) 線維化 (+) 嚢胞形成	データなし		線維化 (+)
人造非晶質繊維 (ガラスウール, ミネラル ウール, 特殊用途繊維, セラミックファイバー)	腫瘍: 繊維のタイプが異なるた め (+) も (-) もある 線維化は癌病変に伴う	腫瘍: 繊維のタイプが 異なるため (+) も (-) もある		上皮細胞増殖を認 めるものあり
カーボンファイバー グラファイトウイスカ		データなし		線維化 (-) 16週間吸入
ウォラストナイト	腫瘍 (-) 間質の線維化を認めるものあり	腫瘍 (-)		
セルロースファイバー		腫瘍 (+) 但し中皮腫ではない 腫瘍 (-)	非特異的肉芽腫 (+) 線維化 (+)	
ポリビニルアルコール ポリプロピレン ポリ塩化ビニル	データなし	データなし		ポリプロピレンで 3ヶ月吸入: 線維 化 (-)
アタパルジャイト	腫瘍 (+): 長い繊維 腫瘍 (-): 短い繊維 線維化スコア 軽度: 長さ2ミクロン以下 中等度: 長さ6ミクロン以上	腫瘍 (+): 長い繊維 腫瘍 (-): 短い繊維		
ポリエチレン	データなし	データなし		
ゾノトライト		腫瘍 (-) 線維化 (-)	線維化 (-)	
硫酸マグネシウムウイスカ	腫瘍 (-) 線維化 (-)	データがない		
チタン酸カリウムウイスカ	腫瘍 (-) 線維化: 軽度または (-)	腫瘍 (+)	線維化軽度	

示す。また、本有害性評価に直接的な影響を示すわけではないが、腹腔内注入試験が有害性評価として感度が優れていることとした。

(3) 機序に関するデータ (遺伝毒性試験)

繊維は、腫瘍形成のすべてのプロセスに係わる。しか

しながら、試験管内試験 (遺伝毒性試験) は、主に腫瘍の initiation に関連する。よって、繊維の滞留性や炎症細胞からの放出されるフリーラジカルやサイトカインなどの二次的な作用評価はできない。従って、試験管内試験で陰性であることは、一次的遺伝毒性の欠如することを意味しており、腫瘍形成の後期ステージを除外できて

いない。

(4) 物理化学的特性と繊維の滞留性試験のデータ

石綿代替物質の構成成分は、構造、表面積や表面活性、溶解性などの物理化学的特性に影響する重要な因子である。フリーラジカルを含め表面特性は、炎症反応を決定する因子である。繊維の滞留性は、繊維の毒性を増加させる。

3. 総合評価

ワークショップでは、4グループの結果を全体会議にかけて討議し、最終日にハザード評価を行った。石綿代替品のハザードの最終評価を、high, medium, lowの3分類とすることとした。しかしながら代替品によっては、有害性評価の結論を出すには情報が不十分なものがあり、これらの評価をindeterminate（不確定）とした。次にこのハザードの決定を行うためのデータである4グループのデータ（疫学的データ、動物試験のデータ、機序に関するデータ（遺伝毒性試験）、物理化学的特性や肺内滞留性に関するデータ）も、high, medium, lowまでの3分類を行うこととした。highの選定基準を決め、mediumとlowは、全体討議の中で決定した。Highの基準は、疫学的データでは一つでも明確に発がんを認める報告があること、動物試験のデータでは、長期吸入試験と腹腔内注入試験のうち、どちらかまたは両方で腫瘍発生を認めたこと、機序に関するデータ（遺伝毒性試験）では、主要な病態関連因子が陽性であること、物理化学的特性と繊維の滞留性試験のデータでは半減期が角閃石系石綿等に近いこととした。しかし、討議の結果、繊維の相互関係より決定し、正式の基準や定義を持たないことになった。但し、筆者の個人的見解ではあるが、疫学的データと動物試験のデータに関しては、当初の基準が比較的保たれていたように思う。

12物質を中心とした石綿代替品の検討に入った。各化学物質の疫学的データ、動物試験のデータ、メカニズム（遺伝毒性試験）、肺内滞留性試験の結果を、全体会議で提示し、各々のデータをhigh, medium, lowの3分類に評価し、総括的にこれらのデータを判断し、最終評価を行った。これらの評価は、従来のIARCの発がんグループ分類の評価法とは見解が異なっている。対象となった石綿代替品の比較による相対的な有害性と考えていただきたい。以下に最終結果を示す。

- (1) チタン酸カリウムウイスカ： $K_2O \cdot nTiO_2$ で示される短冊状または長柱状の繊維で、摩擦材料、コーティング、接触担体として使用。

作業場では吸入性である。吸入試験では腫瘍は認められなかったが、腹腔内注入試験では2種類の動物で中皮

腫を認めた。遺伝毒性と肺内滞留性があり、ハザードはhighとした。

- (2) 人造非晶質繊維（ガラス繊維、ミネラルウール、特殊用途繊維、セラミックファイバー）：主に断熱材などに使用される鉱物繊維

ハザードの主な決定要因は、肺内滞留性、幾何形状、物理化学的特性である。混合曝露されたり、デザイン上の制限があるため、疫学的なデータは有用ではない。吸入試験、腹腔内注入試験では、有害性が様々であり、滞留性の高い繊維は、highであり、滞留性の低いものはlowである。

- (3) アタパルジャイト（正式名 パルゴルスカイト）：
含水マグネシウム珪酸塩の鉱物

ほとんどの天然の埋蔵物には、長さ $5\mu m$ 以下の繊維が含まれており、作業場の曝露は、 $0.4\mu m$ 以下である。ハザードは、長い繊維ではhigh、短い繊維ではlowである。これら評価は主に長期吸入試験で長い繊維で腫瘍が認められ、短い繊維では認められなかったことによる。

- (4) 硫酸マグネシウムウイスカ：化学構造が $MgSO_4 \cdot 5Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O$ の針状結晶繊維でウイスカ強化樹脂として使用

長期の吸入試験や気管内注入試験では腫瘍を認めない。短期吸入試験でもほとんど異常はなく、肺から速やかに排除される。ハザードをlowかindeterminateか議論したが、コンセンサスはえられていない。

- (5) ウォラストナイト：化学式 $CaSiO_3$ の天然鉱物繊維で、建材として主に使用

吸入性繊維であり、職業性曝露は主に短い繊維である。長期の腹腔内注入試験、吸入試験では腫瘍形成を認めない。しかしながら遺伝毒性試験で陽性であった。これらのことから、lowに近いとした。

- (6) ゴノトライト：珪酸カルシウム繊維で保温材や耐火板として使用。

制限付きではあるが腹腔内注入試験において腫瘍を形成しなかった。気管内注入試験においても慢性的な炎症や線維化を認めなかった。構成成分もウォラストナイトに類似している。肺から速やかに除去される。ワークショップではハザードをlowとした。

- (7) パラアラミド繊維：軽量で強靱な有機繊維で主にロープ、コード、ゴム補強剤等に使用

発がん性繊維と類似のサイズを持つ吸入性繊維である。動物の吸入試験で肺の線維化と繊維の肺内滞留性も

認めた。これらのことより有害性評価を medium とした。

- (8) カーボンファイバー：ほぼ 100%炭素からなる繊維で、複合材料の強化繊維として使用

繊維の名目径は 5-15 μm である。生産・加工の作業場では、ほとんど非吸入性である。ワークショップでは、吸入試験の結果から low とした。

- (9) グラファイトウイスカ：黒鉛の結晶構造を有する繊維

吸入性であり、吸入試験で半減期が長い。しかしながら、ほとんど情報がなく、吸入試験の結果から indeterminate である。

- (10) セルロースファイバー：新聞紙などを粉砕して製造された繊維

ほとんどの繊維が非吸入性であり、ハザードは low である。吸入性繊維に関しては、有害性を評価するのに使用できるデータはなかったため、indeterminate である。

- (11) ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリビニルアルコールファイバー：化学繊維

これらの吸入性ファイバーに関して、有害性のデータが不十分で、有害性評価は indeterminate である。

- (12) ポリプロピレンファイバー：化学繊維

作業場では吸入性繊維である。気管内注入試験では、高い滞留性を示した。しかし、亜慢性試験では線維化を認めなかった。しかし、これらのデータは充分ではないため、ハザードは indeterminate とした。

物質によっては、見解の相違によりかなり議論が白熱する場面もあったが、最終的には上記の結論で同意した。但し、本レポートは、最終報告ではないことを、ご了承ください。後日、IARC からグリーン版モノグラフとして発刊される予定であるので、興味のある方は、参照されたい。

4. さいごに

本ワークショップの公開されたサマリーにも記載されているように、石綿代替品において商業的に使用される製品の繊維の形状は多様であり、ワークショップでは、この多様性は評価できない。つまり、同一名称の繊維といえども、サイズ、表面積、成分などの差異により反応性が異なる。例に挙げると、ある繊維に粒子状成分が混入しているかどうかで発がん性が 180 度異なる。このことは、石綿代替品に限らず、一般の吸入性化学物質も同様である。つまり、化学物質の有害性に関しては、対象とする物質自体を用いて試験をしないと真の評価とはいえない。よって、企業や業界の方々には、製造又は使用している化学物質の試験の徹底をお願いしたい。さらには、動物試験の結果が、そのままヒトに当てはまるわけではないので、環境濃度、人の健康状態を管理し、リスクの評価に努め、常に作業員へ健康情報がフィードバックでき、労働衛生管理をマネージできる体制を整える。本システムの構築、運営には産業医の存在がかかせない。産業医を中心とした管理体制の充実が、作業員の健康保持につながると思われる。