

令和元年6月25日現在

機関番号：32410

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19281

研究課題名(和文)リフラクトリーセラミックファイバーの肺内における変質と耐久性の解明

研究課題名(英文)Study on alteration and durability of refractory ceramic fiber in lung

研究代表者

本郷 照久(Hongo, Teruhisa)

埼玉工業大学・工学部・准教授

研究者番号：50434303

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：繊維状物質であるリフラクトリーセラミックファイバー(RCF)は、国際がん研究機関により“吸入により発がん性の可能性がある物質”と位置付けられている。繊維状物質の発がん性には、3つの因子(量、大きさ、耐久性)が大きく関与する。本研究では、その中の一つである耐久性を評価するために、RCFの溶解特性を実験的に検討した。RCFは疑似生体液下においてSiとAlを溶出し続け、その速度論的解析により、RCFは数十年に渡って肺内に滞留することはないと見積もられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

石綿の代替材料として広く利用されているRCFの毒性・安全性に関する研究は行われているものの、潜伏期間が長いために、それらを実験的に評価するための十分な疫学的データがない。人に対する毒性を評価するためには疫学的研究が優先されるが、十分なデータがない場合には、in vivo試験が重要な役割を担う。本研究によりRCFの肺内滞留性が明らかになったことで、その毒性解明に必要な基礎的知見を得られたものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The International Agency for Research on Cancer classified a refractory ceramic fiber (RCF), which is a fibrous material, as possibly carcinogenic to humans. Factors related to the potential toxicology of fibrous materials are dose, dimension and durability. In this study, in order to evaluate the durability which is one of them, dissolution properties of the RCF were examined experimentally. The RCF continued to dissolve Si and Al in simulated biological fluid. By kinetic analysis, it was estimated that the RCF has not accumulated in lungs for several decades.

研究分野：無機材料化学

キーワード：リフラクトリーセラミックファイバー 肺内耐久性 繊維状物質 溶解特性 変質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

平成 27 年 8 月 12 日付けで「労働安全衛生法施行令の一部を改正する法令」が公布され、リフラクトリーセラミックファイバー (RCF) が、労働安全衛生法に基づく表示対象物、特定化学物質の第 2 類物質として追加された。RCF とは、アルミナ (Al_2O_3) とシリカ (SiO_2) を主成分とした非晶質の人工物繊維である。国際がん研究機関 (IARC) は、RCF を“吸入により発がん性の可能性がある物質”として、グループ 2B に位置付けている。RCF は 1970 年代から普及してきたため、人へのばく露は比較的短い。悪性疾患や肺の線維化を疫学的に評価するためには、潜伏期間が 20~30 年間必要である。そのため、RCF に長期間ばく露された集団での評価は十分に行われておらず、RCF の健康に対する影響の解明が早急に必要である。

2. 研究の目的

RCF の毒性研究については、世界各国で様々な *in vitro* 試験、*in vivo* 試験、動物実験が行われている。その結果、人に対する RCF の毒性は、他の人工物繊維と石綿との間に位置していると考えられているが、明確な回答は得られていない。繊維状物質の発がん性に関与する因子には、相互に関連する“3つのD”(1. Durability 耐久性、2. Dimension 大きさ、3. Dose 量)が提案されている。本研究では、発がん性に関与する3つの因子の一つである“耐久性”(溶解性)を明らかにすることによって、RCF の毒性解明に必要な基礎的知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) リフラクトリーセラミックファイバーの基本的物性

RCF の耐久性や変質の仕方は、その化学組成や繊維サイズなどの基本的物性に大きく依存すると考えられる。そのため、現在までに生産・使用された RCF を複数入手し、その基本的物性を各種分析機器 (蛍光 X 線分析による化学組成分析、粉末 X 線回折測定および赤外吸収スペクトル測定による構造解析、電子顕微鏡による形態観察) によりキャラクターゼーションした。

(2) 各 pH 値による溶解特性

RCF の基本的溶解特性を把握するために、広範囲な pH 下 (pH 0.2~13.1) における溶解反応実験を行った。溶解反応実験は、所定 pH に調整した水溶液に RCF を入れ、最大で 28 日間振とうすることで行った。RCF の溶解については、水溶液中に溶出した Si や Al 濃度を誘導結合プラズマ発光分光分析装置 (ICP-AES) で求めることにより評価した。また、溶解後の RCF を電子顕微鏡で観察した。

(3) フロー方式の溶解実験装置の作製

溶解反応実験を肺内環境に近い状態で行うために、フロー方式の溶解実験装置の作製を行った。RCF はフィルターで挟んで保持し、37℃ に設定したインキュベーター内に設置した。そこへ送液ポンプで疑似生体液を流すことで、RCF の溶解実験を行える構成にした。ここで、RCF を保持するのに最適なフィルターや、疑似生体液の送液条件を検討した。

(4) 疑似生体液下における溶解特性

肺内には pH 7.4 (細胞外) と pH 4.5 (マクロファージ細胞内) の 2 種類の pH 環境が存在するため、疑似生体液には pH を 7.4 と 4.5 に調整したギャンブル液¹を用いた。この疑似生体液と (3) で作製した装置を用いて、フロー方式による RCF の溶解実験を行った。溶解液は所定時間毎にサンプリングし、その溶液中の Si および Al 量を ICP-AES により追跡した。また、溶解後の RCF の状態を電子顕微鏡で観察した。

4. 研究成果

(1) リフラクトリーセラミックファイバーの基本的物性

入手した複数の RCF をキャラクターゼーションしたところ、主成分はアルミナ (Al_2O_3) とシリカ (SiO_2) であり、それぞれ 30~60% と 40~60% 含んでいる非晶質の繊維状物質であることが分かった。また、その平均繊維径は 2~4 μm であり、繊維長はさまざまなものが存在している。本研究では、入手できた試料の中でも最も平均的な特徴をもつアルミナ 47%、シリカ 53% の組成を有し、平均繊維径が 2.5 μm の RCF を使用することにした。

(2) 各 pH 値による溶解特性

様々な pH 値におけるバッチ式による 7 日間の溶解実験により、pH が 3.0~10.6 の範囲にあるとき、RCF の溶解

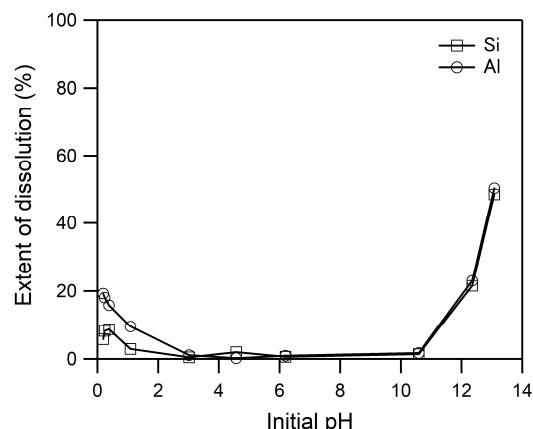


図 1 各 pH における Si と Al の溶出率

速度は遅く、Si と Al の溶出量がわずかであることが分かった (図 1)。pH が 3.0 を下回ると Si と Al の溶出率は増加し、Si よりも Al の方がより多く溶出した。一方、pH が 10.6 を超えると、Si と Al の溶出率はほぼ同じ値を示し、pH が 13.1 のときのそれぞれの溶出率はおよそ 50% であった。また、pH 0.4 と pH 12.4 における Si と Al の溶出率の経時変化を 28 日間調べたところ、いずれの pH においても Si と Al は溶出し続けていることが確認された。

(3) フロー方式の溶解実験装置の作製

図 2 に示したようなフロー方式の溶解実験装置を作製するにあたり、RCF の保持方法と疑似生体液の流速に関して検討した。RCF を保持するフィルターの孔径が 0.22 μm 以下になると圧力損失の影響が大きくなり、流速が著しく低下した。さらに、フィルターホルターや送液チューブの接合部からの液漏れが頻繁に発生した。孔径が 0.45 μm のフィルターを用いると、RCF を保持しながら流速 10 ~ 30 mL/h の範囲で定常的に運転することが可能になった。

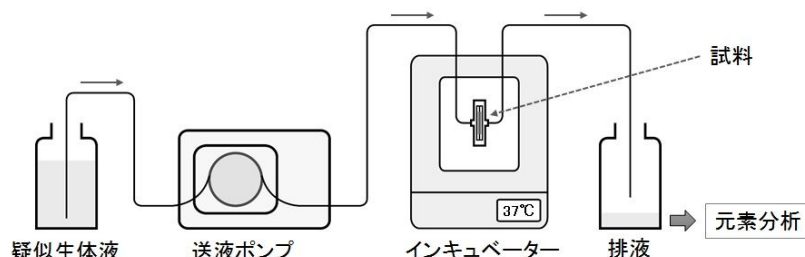


図 2 作製したフロー方式の溶解実験装置

(4) 疑似生体液下における溶解特性

溶解実験は最大で 12 週間に渡って行い、この間いずれの pH においても Si と Al は継続して溶出し続けていることが確認された。図 3 に 12 週間溶解した RCF の電子顕微鏡写真を示す。RCF はもともと非常になめらかな表面を有していたが、pH 4.5 (図 3 a) と pH 7.4 (図 3 b) の疑似生体液で溶解した RCF の表面は、いずれも非常に細かな凹凸で覆われていることが確認された。これは、表面から一様に溶解反応が進行しているためであると考えられる。また、Si と Al 溶出量の数値論的解析により、本研究で用いた RCF においては、数十年に渡って肺内に滞留することはないと見積もられた。RCF には様々な物性を有したものが流通しており、今後は各 RCF についての評価が必要である。

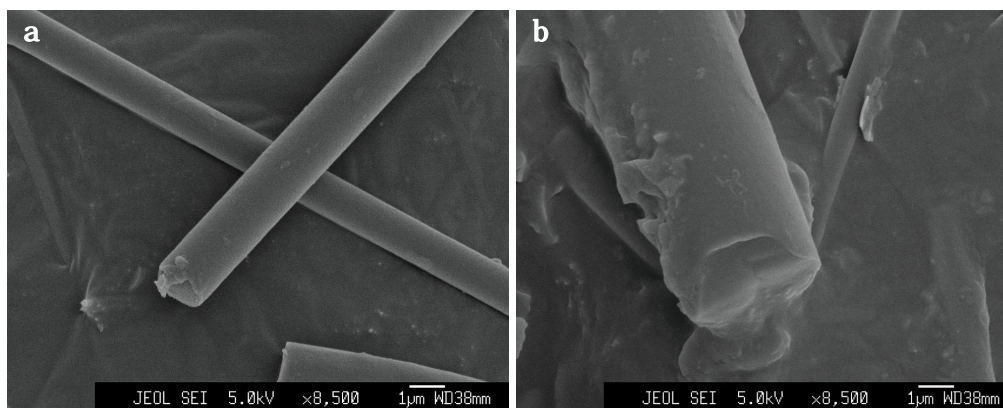


図 3 pH 4.5 と 7.4 の疑似生体液で溶解した RCF の電子顕微鏡写真

< 引用文献 >

J. Gamble, Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid, 8th Ed. Harvard University Press, Cambridge, MA.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

M. Ebihara, T. Hongo, " Dissolution properties of refractory ceramic fiber in aqueous solutions from strong acids to strong bases " Glass Phys. Chem. 45, 229-231 (2019). 査読有り, in press

〔学会発表〕(計 3 件)

牧祐太、本郷照久、リフラクトリーセラミックファイバーの溶解特性、日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会(2018)

M. Ebihara, T. Hongo, “Chemical Composition and Morphological Change of Refractory Ceramic Fiber by Dissolution”, 8th International IUPAC Conference on Green Chemistry, (2018).

海老原正也、本郷照久、リフラクトリーセラミックファイバーの溶解に伴う化学組成及び形態変化、日本セラミックス協会年会(2018)

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.sit.ac.jp/user/hongo/>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。