

2003/013

厚生労働科学研究費補助金  
(医療技術評価総合研究事業)

フッ化物応用による歯科疾患の予防技術評価

に関する総合的研究

(H15-医療-020)

平成 15 年度総括研究報告書

主任研究者 高江洲義矩

(東京歯科大学)

平成 16 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

フッ化物応用による歯科疾患の予防技術評価に関する  
総合的研究  
(H15-医療-020)

平成 15 年度研究班

主任研究者

高江洲義矩 東京歯科大学 名誉教授

分担研究者

田中 栄	東京大学医学部附属病院整形外科	講師
西牟田 守	国立健康栄養研究所栄養所要量研究部	室長
中垣 晴男	愛知学院大学歯学部口腔衛生学	教授
鶴本 明久	鶴見大学予防歯科学	教授
花田 信弘	国立保健医療科学院口腔保健部	部長
安藤 雄一	国立保健医療科学院口腔保健部	室長
眞木 吉信	東京歯科大学衛生学	教授
古賀 寛	東京歯科大学衛生学	助手

厚生労働科学研究

フッ化物応用の総合的研究班事務局

東京歯科大学衛生学講座

教授 眞木 吉信

助手 古賀 寛

261-8502 千葉県美浜区真砂 1-2-2

Tel 043-270-3746, Fax 043-270-3748

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
フッ化物応用による歯科疾患の予防技術評価に関する総合的研究  
平成 15 年度研究者一覧

主任研究者	高江洲義矩	東京歯科大学	名誉教授
Project-1.	フッ化物の許容摂取量と水道水フッ化物添加の技術的安全性の検討		
主任研究者	高江洲義矩	東京歯科大学	名誉教授
分担研究者	田中 栄	東京大学医学部附属病院整形外科	講師
	西牟田 守	国立健康・栄養研究所栄養素所要量研究部	室長
	古賀 寛	東京歯科大学衛生学	助手
協力研究者	小林 清吾	日本大学松戸歯学部衛生学	教授
	川瀬 俊夫	神奈川歯科大学歯科生体材料	教授
	飯島 洋一	長崎大学大学院医歯薬総合研究科	助教授
	筒井 昭仁	福岡歯科大学口腔保健学	助教授
	佐藤 勉	日本歯科大学衛生学	助教授
	板井 一好	岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学	助教授
	佐久間汐子	新潟大学歯学部附属病院口腔健康科学科	講師
	村上多恵子	愛知学院大学歯学部口腔衛生学	講師
	八木 稔	新潟大学大学院医歯学総合研究科	助手
Project-2.	フッ化物局所応用の予防技術検討と開発		
分担研究者	中垣 晴男	愛知学院大学歯学部口腔衛生学	教授
	眞木 吉信	東京歯科大学衛生学	教授
協力研究者	荒川 浩久	神奈川歯科大学口腔衛生学	教授
	千田 彰	愛知学院大学歯学部歯科保存学第 I	教授
	稲葉 大輔	岩手医科大学歯学部予防歯科学	助教授
	福島 正義	新潟大学歯学部総合診療科	助教授
	今里 聡	大阪大学大学院歯学研究科分子病態口腔科学専攻	助教授
	須崎 明	愛知学院大学歯学部歯科保存学第 I	講師
Project-3.	公衆衛生・地域保健におけるフッ化物応用		
分担研究者	花田 信弘	国立保健医療科学院口腔保健部	部長
	安藤 雄一	国立保健医療科学院口腔保健部	室長
	鶴本 明久	鶴見大学歯学部予防歯科学	教授
協力研究者	渡邊 達夫	岡山大学大学院医歯学総合研究科	教授
	川口 陽子	東京医科歯科大学大学院健康推進歯学分野	教授
	平田 幸夫	神奈川歯科大学口腔衛生学	教授
	山本 龍生	岡山大学大学院歯学部附属病院予防歯科	講師
	河村 誠	広島大学歯学部予防歯科学	講師
	深井 稔博	国立保健医療科学院	客員研究員
	中村 宗達	静岡県東部健康福祉センター	技監
	神 光一郎	三重県健康福祉部	主幹
	和田 康志	富山県厚生部健康課	医員
	藤山 快恵	静岡県西部健康福祉センター	歯科衛生士
	石川 清子	埼玉県入間東福祉保健総合センター	歯科衛生士
	得津 康子	和歌山県福祉保健部健康対策課	歯科衛生士
顧問	山本 正治	新潟大学医学部	学部長・教授
	堀井 欣一	新潟大学歯学部	名誉教授
	斎藤 寛	長崎大学医学部	学長・教授
	境 脩	福岡歯科大学	名誉教授
	可児 徳子	朝日大学歯学部社会口腔保健学	教授
	飯塚 喜一	神奈川歯科大学	学長

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

総括研究報告書

フッ化物応用による歯科疾患の予防技術評価に関する  
総合的研究

主任研究者 高江洲義矩 東京歯科大学名誉教授

研究要旨：本研究事業は フッ化物応用による歯科疾患の予防技術評価に関して総合的に研究することを目的としており、1年目となる平成15年度は、これまで実験成績と疫学調査に関する3つのProjectで研究を遂行した。Project-1: フッ化物の栄養所要量、フッ化物と健康、水道水フッ化物添加法の技術的安全性について、(1)フッ化物の栄養所要量、全身の健康とフッ化物の実験（フッ化物の細胞との関連）、(2)米国CDCの水道水フリリレーションマニュアルの暫定速報版の作成。Project-2: フッ化物局所応用の予防技術の検討・開発ではフッ化物局所応用に関する実験・疫学・経済調査研究の5つテーマとフッ化物局所応用（フッ化物歯面塗布、フッ化物配合歯磨剤）マニュアルの原案を作成し、さらにフッ化物含有修復材ガイドブックが作成された。Project-3: フッ化物応用の保健政策に関する研究は、フッ化物応用の保健政策（マスメディアへの掲載、行政の実態調査、臨床での患者—歯科医師コミュニケーション、フッ化物洗口の普及の要因）に関する6つの課題で実施された。結論として、フッ化物局所応用の実施マニュアルの素案が作成され、またわが国におけるフッ化物の栄養所要量策定のための基礎資料が提供され、上限摂取量（UL）の決定時期にきており、生命科学の視点による総合的評価に基づいたフッ化物応用とその普及がさらに進展するものと期待される。

分担研究者

西牟田 守	国立健康栄養研究所栄養所要量研究部室長
田中 栄	東京大学医学部附属病院整形外科講師
中垣 晴男	愛知学院大学歯学部口腔衛生学教授
眞木 吉信	東京歯科大学衛生学教授
鶴本 明久	鶴見大学予防歯科額教授
花田 信弘	国立保健医療科学院口腔保健部部長
安藤 雄一	国立保健医療科学院口腔保健部室長
古賀 寛	東京歯科大学衛生学助手

## A.研究目的

本研究事業は フッ化物応用による歯科疾患の予防技術評価に関するについて総合的に評価することを目的としており、本研究事業は フッ化物応用による歯科疾患の予防技術評価に関して総合的に評価することを目的としており、①フッ化物の栄養所要量、フッ化物と健康、ならびに水道水フッ化物添加法の検討、②フッ化物局所応用の予防技術の検討と開発に関する研究、③フッ化物応用の保健政策、の3分野からなり、基礎と臨床にかかわるそれぞれの分野の研究を比較・調整しながら3年の期間で実施するものであった。1年目となる本年度はより目標達成可能な課題を設定して、実験・疫学・文献調査の3プロジェクトで研究を遂行して次のような結果が得られた。

Project-1はフッ化物の全身的な応用法の導入を意図しており、フッ化物の栄養所要量策定と全身の健康とフッ化物、さらに水道水フッ化物添加法の技術的安全性の検討を行うことを目的とした。これにはフッ化物の医学的評価と栄養学的評価も含むものとした。Project-2はフッ化物局所応用の予防技術・開発（フッ化物局所応用法マニュアル作成）とフッ化物配合修復材料の開発と評価、ならびにライフステージに応じたフッ化物の応用プログラムの作成を目的とした。Project-3はフッ化物応用の保健政策について、行政における保健政策に係わるフッ化物応用の実態、その普及と認知、保健情報の種類と頻度等、多面的側面からアプローチした。

## B.研究方法

研究課題の設定：フッ化物応用の総合的研究の観点から大きく3分野に分けて研究課題を設定しそれぞれ分担を決めた。それぞれのProjectの研究遂行のための実施方法は次の通りである。

Project-1：フッ化物の栄養所要量、フッ化物と健康、ならびに水道水フッ化物添加法の検討、(1)乳児ではマーケットバスケット方式で幼児を対象として陰膳食法により二つの地域（フッ化物中等度地区と非フッ化物地区）で別個に詳細に分析評価して、文献値との整合性を計った。(2)フッ化物と健康では、フッ化物の骨芽細胞と成人歯肉繊維芽細胞で影響評価の実験研究を行った。さらにフッ化物の細胞内シグナリングへの関与性を文献調査で確認した。(3)歯のフッ素症に関する研究；歯のフッ素症の鑑別診断のための画像解析を開発した。また、歯のフッ素症の診断区分ごとの受容を一般主婦や学生を対象とした調査研究を実施した。(4)新規フッ化物定量分析法の開発：食品中フッ化物を迅速にしかも感度よく回収するための装置を開発して、その有用性の検討を実験的に検討した。

Project-2：フッ化物局所応用の予防技術・開発ではフッ化物の局所応用に関する実験・疫学・調査研究5テーマとフッ化物局所応用の方法に関するマニュアル作成について研究活動を行った。実験・調査研究の方法については、(1)初期う蝕の診断をDiagno-Dent（レーザー光蛍光法）を用いて実施し、予防管理とフッ化物応用に関する検討を行った。(2)GICより歯垢中に遊離されたフッ化物が離れた

部位の脱灰抑制や再石灰化への関与の可能性を評価した。(3)「フッ化物洗口実施マニュアル」による Community healthcare としての齲蝕予防効果と医療経済的效果の実証研究を行った。(4)フッ化物配合歯磨剤のガイドブック作成、(5)フッ化物歯面塗布マニュアルの内容検討と作成を行った。(5)フッ化物徐放性修復材のガイドブックの素案を作成した。

Project-3：フッ化物応用の保健政策では、(1)行政事業として実施されているフッ化物歯面塗布の全国実態調査の予備的に検討した。3 県に調査表配布・回収・分析した。(2)フッ化物洗口普及政策の認知では、4 県に質問表を配布・回収して、ワークショップ形式で当該プロジェクト研究員の参加で問題点を整理した。(3)う蝕予防関連の新聞記事に関する分析(1993-2002)においては、情報データベース・全国紙 5 紙から情報を収集した。(4)フロリデーション実施のための啓発活動の評価；一般主婦と学生に自己診断による受容の有無を回答頂いた。(5)臨床場面における歯科医師と患者とのフッ化物応用に関するコミュニケーション；歯科医院への調査表配布・回収して解析した。(6)中・高校生の「フッ素期待感」に関するダイナミック・シミュレーションの試みをコンピュータ計算で行った。

主として、保健機関や歯科医院への調査表配布回収、情報元データベース活用、ワークショップ形式でもって問題を把握して、研究を遂行した。

### C. 研究結果

本研究事業の 1 年目となる本年度は、

より目標達成可能な課題を設定して、実験および疫学調査の 3 つの Project で研究を遂行した。研究結果は以下の通りである。

Project-1：フッ化物の栄養所要量と健康の研究では、フッ化物の全身的健康についての評価では、①フッ化物が骨形成細胞にアナボリックな作用が指摘され、その細胞シグナリング仮説としてチロシンフォスファターゼ抑制が指摘されている。②フッ化物は骨芽細胞の増殖と分化に関与することが DNA 発現で示唆された。また、③歯のフッ素症の鑑別診断法として画像解析により非フッ素性エナメル斑の識別可能性が開かれた。いずれのエナメル斑ともに健全部よりも明らかに白い傾向を示し、健全部よりも左方移動し健全部の境界は明瞭に区別された。健全歯の Gray 値の分布は、左右対称性の正規分布の様相を呈し数値情報 (Mean±SD) から健全部と白斑部の統計学的検定も可能であることが明らかとなった。④乳児、幼児 (3 歳～6 歳) の飲食物からのフッ化物摂取量を陰膳食法と Market-basket 方式で評価して水道水フッ化物濃度別 (0.1-0.8ppmF) に推測した。乳児では人工乳においては、飲料水フッ化物濃度 0.6ppm では、3-4 ヶ月 0.606mg/day (0.082mg/kg), 5-6 ヶ月 0.568mg/day (0.068mg/kg), 7-8 ヶ月 0.622mg/day (0.068mg/kg)を示した。幼児の 0.6ppm および 0.8ppmF 水を使用した場合の飲食物からの一日あたりのフッ化物摂取量は、それぞれ 0.68mg と 0.82mg と試算された。

一方、天然飲料水のフッ化物中等濃度地区(0.5-0.6ppm)でのフッ化物摂取量の検討結果から米国における適正摂取量の約50%であることを証明された。また栄養所要量にかかわる食品群別フッ化物含有量のデータベース作成のための分析値を一部の食品群で測定するとともにフッ化物定量法も開発された。⑤米国CDCの水道水フッ化物濃度マニュアルを翻訳して暫定速報版を出した。

歯のフッ素症の正確な鑑別診断を基にしてこれまでのわが国の齲蝕疫学調査情報を整理し、Mo発現率とMilder formsの発現率を水道水フッ化物濃度(フッ化物摂取量)で関連付ける作業を行いつつ、フッ化物の栄養所要量の策定基準における上限許容量を決定していく一整合化の過程が今後の課題である。

Project-2: フッ化物局所応用の予防技術・開発ではフッ化物の局所応用に関する実験・調査研究3テーマとフッ化物局所応用の方法に関するマニュアル作成について研究活動を行った。実験・調査研究のテーマと内容については、①初期う蝕の診断、予防管理とフッ化物応用初期う蝕診断の可能性では、レーザー光あるいは可視光関連の機器に関して、これら機器の長所・短所を熟知して活用するならば、探針による触診に替わって診査部位を科学的に探査し画像データあるいは数値データから初期う蝕の検出と評価は可能であると判断された。②DIAGNOdent値は経過月数では有意差は見られず、小窩の部位で差があり、遠心小窩の増加が大きく、中心窩に比べ、近心窩、遠心窩で増加しており、臨床的に健全と診断さ

れた第一大臼歯咬合面の小窩のレーザー光蛍光法の値の変化に差があると結論された。③GICを充填した実験群の底部の歯垢はフッ化物濃度の上昇が有意にみられ、ミネラル喪失量は対照群と比べ有意に少なく、充填物に近いほど $\Delta Z$ は有意に少なかった。このことより、GICより遊離したフッ化物が、歯垢内に入り込み供給材料より離れたところにある脱灰エナメル質の再石灰を促進することがわかった。

④前年度の本研究によって出版された「フッ化物洗口実施マニュアル」の手順を実証する意味で天津小港町のフッ化物洗口事業の齲蝕抑制効果と医療経済的効果の両面からまとめた。④フッ化物局所応用の方法に関するマニュアル等の作成については、①フッ化物歯面塗布マニュアル、②フッ化物配合歯磨剤の応用マニュアルのプロトタイプ作成、③フッ化物徐放性修復材料ガイドブックおよび④ライフステージに対応したフッ化物応用プログラムの4項目に分割した検討と作業を行った。その結果、フッ化物歯面塗布マニュアルおよびフッ化物配合歯磨剤のライフステージに応じた適用について構成案(総括研究報告書参照)を作成した。さらにフッ化物徐放性修復材料ガイドブックはすでに出版原案を完成させた(資料参照)。

Project-3: フッ化物応用の保健政策は6つの課題で実施された。①行政事業として実施されているフッ化物歯面塗布の全国実態調査を実施するための予備的検討では、新潟県・滋賀県・静岡県におけるF塗布の普及状況、新潟県では2002年度に市町村事業で実施しているF塗布を受けた小

児の割合が69%、延べ人数でみた実施率が101%であった。滋賀県では1歳6ヶ月児健診でF塗布を受けている小児が受診者全体の89%であった。静岡県では、市町村の78%でF塗布が実施されていた。

②フッ化物洗口普及政策の認知において、事例調査の結果、F洗口普及政策の取り組みには地域差が認められ、その背景には関係者の態度や地域格差などの問題があり、F洗口普及政策モデルの作成を行った結果、普及政策には、国・都道府県・市町村という3つのレベルがあり、それぞれに役割を担うが、各レベルには政策の一貫性が不可欠である。

③水道水のフッ化物濃度調整法（フロリダーション）実施のための啓発活動の評価法の検討、プロセス評価の段階では問題をみつけ出すことができれば、その問題が手遅れになる前に、それを修正することが可能となる。影響評価では、プログラム実行による直近の出来事、変化などを評価し、プログラムの進行によって、目標となる行動や、その準備、実現、強化の3つの因子群の中身や、行動がどう変化したかが評価される。

④う蝕予防関連の新聞記事に関する分析：1993～2002年、う蝕予防関連の記事は「歯の衛生週間」のある6月に最も多く、また、歯科保健に関する政策や声明が出された年に記事が多い傾向にあった。また、食餌要因に関連した予防方法の紹介が209件(48%)と最も多く、次いでブラークコントロールに関するものが180件(41%)、歯質等の宿主要因に対する予防方法が176件(40%)であった。3つの予防方法すべてを紹介していた記事は38

件(9%)と少なく、285件(65%)の記事は一つの予防方法のみの記載であった。

⑤臨床場面における歯科医師と患者とのフッ化物応用に関するコミュニケーション、フッ化物応用を実施している歯科医療機関の割合は79%であった。「フッ化物による予防を理解している患者の割合は3割程度以下」という回答は10%、「8割以上の患者が理解している」という回答は43%であった。患者へのコミュニケーション全般に関する歯科医師側の配慮としては、ほとんどの患者に対して、話をよく聴くことや言葉遣いや表情に気をつけるなどの配慮を心がけている歯科医師は、63～74%を示した。一方、「患者への説明に十分な時間がとれないことがよくある」と回答した者は31%であった。

⑥中・高校生の「フッ素期待感」に関するダイナミック・シミュレーションの試みでは、シミュレーションで減少が大きかった項目は、「う蝕多発感」と「歯科恐怖心」、次いで「受診躊躇」であった。「社交性」や「粘り強さ」は向上し、「口腔ケア願望」は減少するもののその変化はごくわずかである。一方、「フッ素期待感」と「歯磨き」についてはほとんど変化しなかった。

#### D. 考察

本研究はフッ化物応用の総合的評価の観点から①フッ化物の栄養所要量、フッ化物と全身の健康、水道水フッ化物添加の安全性の検討、②フッ化物局所応用の予防技術の検討と開発に関する研究、③フッ化物応用の保健政策であり、大きく3つの研究課題からなり、基礎と臨床にか



かわるそれぞれの分野のテーマを比較・調整しながら実施されたものである。平成15年度において3つのProjectのそれぞれの研究成果の有用性や今後の課題について考察してみる。

1:フッ化物の栄養所要量、フッ化物と健康ならびに水道水フッ化物添加法の検討

わが国におけるフッ化物の栄養所要量の評価について、幼児から児童を対象としたフッ化物摂取量が水道水フッ化物添加を考慮して試算されたので、乳児や当該年齢群(2~12歳)のフッ化物摂取量の有効性(齲蝕予防効果閾)と安全性(歯のフッ素症の発現閾)を生命科学的に総合評価する資料として専門家に提供される。歯のフッ素症の診断鑑別の開発は齲蝕の疫学調査情報の再解釈の基準として利用される。また食品中フッ化物含有量測定によるデータベース作成が展開されている。さらにフッ化物の骨芽細胞レベルでの作用をDNA発現指標で検索して増殖と分化誘導への関与が指摘され、フッ化物の生命科学的基礎情報が得られた。水道水フッ化物添加水1ppm地区における歯のフッ素症の診断を専門家と非専門家での比較評価では両者に差はないことが認められ保健情報として有用である。米国CDC水道水フロリデーションマニュアル(翻訳)は水道技術者や企業技術者に必携として提供され、現場での活用が期待される。

2. フッ化物局所応用の予防技術の検討・開発

厚生労働省の「フッ化物洗口ガイドライン」の解説書として刊行された「う蝕予防のためのフッ化物洗口実施マニユア

ル」に続き、「フッ化物歯面塗布マニュアル」と「フッ化物配合歯磨剤の応用マニュアル」の作成に取り組んだ。また、「フッ化物洗口実施マニュアルの導入手段を実証すべく、千葉県内の1つの町をモデルとした予防効果と経済分析による評価を実施した。研究報告においては、フッ化物配合歯磨剤の最新の科学的知見をもとに解説されている。初期齲蝕の診断とフッ化物応用の効果に関する実験的研究は、探針にかわる非侵襲的な画像解析でも同等な評価が臨床的にも期待されるであろう。さらに一般臨床向けのフッ化物修復ガイドブックの作成とその出版による予防的修復法の普及が望まれる。

3. フッ化物応用の保健政策

フッ化物応用の保健政策に関しては、①行政事業として実施されているフッ化物歯面塗布の全国実態調査を実施するための予備的検討、②フッ化物洗口普及政策の認知、③水道水のフッ化物濃度調整法(フロリデーション)実施のための啓発活動の評価法の検討、④う蝕予防関連の新聞記事に関する分析:1993~2002年、⑤臨床場面における歯科医師と患者とのフッ化物応用に関するコミュニケーション、⑥中・高校生の「フッ素期待感」に関するダイナミック・シミュレーションの試み、である。研究結果として、フッ化物歯面塗布の全国的な普及状況を調査する方法、フッ化物洗口普及のための保健政策展開の方法と阻害要因、フロリデーション実施の啓発活動の評価方法が明らかとなった。また、日本の新聞にはフッ化物利用に関する記事が他のう蝕予防法に比べて少なかったこと、歯科医師は

診療室においてフッ化物応用に関する情報提供を行っている頻度は高いものの患者側の理解・受容を確認するには至っていないことなどが指摘される。さらに、継続してフッ化物応用に関する国民や保健専門職への保健情報源として本研究班のホームページ (<http://www.ffrg.org/index.html>) が活用されており、エビデンスと事実性に基づいた信頼と信用のある保健情報の提供が期待される場所である。

#### E. 結論

本研究の平成 15 年度における研究展開は、Project-1：フッ化物の栄養所要量と健康、水道水フッ化物添加法の技術的安全性の検討、Project-2：フッ化物局所応用の予防技術・開発、Project-3：フッ化物応用の保健政策について、3 つの研究課題を推進した。

結論として、わが国の日常的な食品摂取からのフッ化物摂取量の推定が確立されてきたことから、フッ化物の栄養所要量における基準値（特に、上限摂取許容量）の決定が待たれる。

う蝕予防におけるフッ化物応用によるメカニズムは、これまでにかなり明らかにされてきたが、新しい時代における研究課題として歯の形成や骨の発育と維持におけるフッ化物の役割（有効性と安全性）を分子細胞生物学の観点から解明することが求められていたが、今回、各種細胞との係わり解明する端緒となった。

また、フッ化物応用においては、フッ化物利用の組み合わせについての安全性と有効性を明らかにしていくことも今

後の課題である。さらに成人・老人期におけるフッ化物応用の有効性の検証は、8020運動に示されるようにフッ化物応用による天然歯列の維持が寿命の延長とともに期待されるので、ライフステージに応じた歯科保健プログラム作成が望まれる。

フッ化物応用の保健政策では、地域行政に対する保健政策の立案に寄与するための枠組み設定が重要となろう。保健専門職への教育の新たな展開が望まれる場所である。

これらの結果から総括されることは、フッ化物応用に関する保健情報源の信頼と信用を高めていくことと、そのためのエビデンスと事実性に基づいた保健情報の質を確保することが求められる。

今後各種のメディアを通して、質の高い保健情報を広く国民を対象として展開していくことと、さらに国民および地域住民によるインフォームド・チョイス（納得による選択）のための各種情報を提供していくことが課題である。

#### F. 研究発表

##### 学会発表

1. Takaesu, Y., Maki, Y., Iijima, Y. :  
Reevaluation of dental fluorosis as fluoride biomarker, IADR 82<sup>nd</sup> General Session Program 0071, 10 March 2004, Hawaii.
2. Nohno, K., Sakuma, S., Koga, H., Nishimuta, M., Miyazaki, H. : ,  
IADR 82<sup>nd</sup> General Session Program 3529, 13 March 2004, Hawaii.

3. 田中 栄：第 18 回日本整形外科学会  
基礎学術集会（2003.10.16-17） 小  
倉 シンポジウム 1 関節軟骨変性  
の分子メカニズムから治療へ 「遺伝  
子導入を用いた軟骨再生」
  
4. Murakami T., Narita N., Nakagaki  
H., Shibata T., Goshima M.,  
Robinson C.: Influence of tea  
beverage consumption on fluoride  
intake in Japanese pre-school  
children. Caries Research, 37:292  
2003.(50<sup>th</sup> ORCA Congress,  
Konstanz, Deutschland)

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

分担研究報告書

フッ化物の栄養所要量と健康

分担研究者 高江洲義矩 東京歯科大学 名誉教授  
分担研究者 西牟田 守 国立健康栄養研究所 室長  
分担研究者 田中 栄 東京大学医学部附属病院整形外科 講師  
分担研究者 古賀 寛 東京歯科大学衛生学講座 助手

研究要旨：平成 15 年度における Project-1 の研究課題は「全身の健康とフッ化物」、「歯のフッ素症の鑑別診断」「フッ化物の栄養所要量」および水道水フッ化物添加法に関する研究である。分担研究者と協力研究者は 10 グループに分かれて、主題目としてはこれらを「フッ化物の栄養所要量」とした。それぞれの研究報告は、全身の健康とフッ化物；(1)フッ化物の骨形成作用の分子メカニズム解明に向けて、(2)ラット骨髄由来細胞の骨芽細胞分化へのフッ化物の影響一、(3)成人歯肉由来細胞におけるフッ素の細胞膜通過性、一歯のフッ素症鑑別；(4)歯のフッ素症の鑑別診断の可能性、(5)歯のフッ素症および非フッ素症エナメル斑、う蝕などの口腔内写真を使った審美性評価研究、フッ化物の栄養所要量；(6)乳児のフッ化物摂取量評価一飲料水フッ化物濃度別試算一、(7) 幼児における食事からのフッ化物摂取量一文献値から見る水道水フッ化物濃度とフッ化物摂取および水道水フッ化物濃度によるフッ化物摂取量の試算、(8) 飲料水中フッ化物濃度が低濃度および中等度(約 0.6ppm)地域におけるう蝕有病状況・歯のフッ素症発現状況および食事からのフッ化物摂取量（陰膳食法による）、(9)日本人におけるフッ化物摂取の文献的考察、(10)換気式微量拡散法による食品中フッ化物濃度測定（第 2 報）、である。10 ヶ月間の研究成果をまとめて、「フッ化物の栄養所要量」の基礎的資料が得ることができ、栄養所要量策定の評価基準が浮き彫りにされた。

A. 研究目的

本研究は、Project-1 として、「フッ化物の栄養所要量」と「全身の健康とフッ化物」および「歯のフッ素症の鑑別診断」についての報告内容である。フッ化物 (fluoride) は天然に遍く存在する微量元素としてのフッ素 (fluorine) の栄養素としての形態であるが、齲蝕予防方法としてのフッ化物応用は、半世紀以上にわたっ

て世界的に普及している予防手段の一方法である。そして、フッ化物応用の普及と共に、永久歯の歯の形成期に飲料水および食品から摂取されるフッ化物に加えて、齲蝕予防手段として用いられるフッ化物が生体へ取り込まれることによる影響について生命科学および疫学的手法での究明が進展してきている。つまり、歯の形成期に過剰のフッ化物が摂取され

ると、歯のフッ素症 dental fluorosis の発現がみられることから、公衆衛生的な施策としては「できるだけ歯のフッ素症の発現を抑えて、かつ最大の齶蝕予防効果を発揮する」ことが、基本的な重要な課題となっている。

このような使命に呼応して、本研究はわが国におけるフッ化物摂取の実態を調査解析し、さらに、厚生労働省の「日本人の栄養所要量—食事摂取基準—」における推奨栄養所要量（recommended dietary allowance：RDA）に関する摂取基準設定のための基礎データと上限摂取許容量に関連する「歯のフッ素症の鑑別診断」そして、それらの成果に基づいたわが国における水道水フッ化物添加法および水道水フッ化物濃度調整法の実施に伴う生命科学的基盤を確立することにある。

## B. 研究方法

本研究班は、次ぎのそれぞれの研究課題を分担して行われた。

全身の健康とフッ化物としては、次の3課題の研究である。

### (1) フッ化物の骨形成作用の分子メカニズム解明に向けて

フッ化物の骨芽細胞に対する効果を細胞内シグナルシグナルという観点から文献検索を行い、9 文献をレビューした。

### (2) ラット骨髄由来細胞の骨芽細胞分化へのフッ化物の影響

根岸らの初代培養ラット骨髄由来細胞 (RBMC) を用い、極低濃度から高濃度フッ化物 (1nM・1MNaF) 添加培養を行い、当該細胞の増殖活性を DNA 量、分化活性を ALPase 活性にて評価した。

### (3) 成人歯肉由来細胞におけるフッ素の細胞膜通過性

成人歯肉より分離した繊維芽細胞を用いてフッ化物濃度 1-50ppm 添加・24 時間培養した。培養液と細胞のフッ化物濃度を定量して細胞内外の濃度差で通過性を評価した。

### (4) 歯のフッ素症の鑑別診断の可能性

栄養所要量との関連できわめて重要となる「歯のフッ素症」診断基準が種々使用されているために国内外の調査結果を疫学的に比較検討することが困難になりつつある。この診断基準の規格化とその評価は、早急に取り組まなければならない課題である。各種エナメル斑を、デジタルカメラを用いて画像解析を試みた。

### (5) 歯のフッ素症および非フッ素症エナメル斑、う蝕などの口腔内写真を使った審美性評価研究

歯のフッ素症の Normal から Severe までの各グレード、およびフッ化物以外の原因によるエナメル斑各種、ならびに未処置う蝕、う蝕処置歯の等倍写真 25 枚を使って、審美評価テストを行った。

次の(6)から(10)はフッ化物摂取に関する報告である。

### (6) 乳児のフッ化物摂取量評価—水道水フッ化物濃度別試算—

水道水フッ化物濃度別の乳児期の一日フッ化物摂取量の試算を行った。母乳 (0.01ppm)、水道水フッ化物濃度は、0.6 および 0.8ppm として試算した。

### (7) 幼児における食事からのフッ化物摂取量および水道水フッ化物濃度によるフッ化物摂取量の試算

文献値による水道水フッ化物濃度と食事からのフッ化物摂取量、飲料水中フッ

化物濃度の違いによるフッ化物摂取量の試算を行った。

(8) 飲料水中フッ化物濃度が低濃度および中等度(約 0.6ppm)地域におけるう蝕有病状況・歯のフッ素症発現状況および食事からのフッ化物摂取量(陰膳食法)

天然フッ化物地区、非フッ化物地区におけるう蝕有病者を飲料水フッ化物濃度と他の要因に関係のある歯科保健行動を説明変数として解析した。

(9) 日本人における飲食物からのフッ化物摂取に関する文献的考察

わが国の飲食物からのフッ化物摂取量に関する報告 28 文献について年齢、食品のサンプルリング法、フッ化物定量方法などの項目別に整理して総括した。

(10) 喚起式微量拡散法による食品中フッ化物濃度測定(第 2 報)

食品や生体試料中のフッ化物定量法として換気式微量拡散によるフッ化物分離法を開発したが、今回は装置の自動化とその有用性を検討した。

## C. 研究成果

(1) 全身の健康とフッ化物：フッ化物の骨形成作用の分子メカニズム解明に向けて

フッ化物の *in vitro* での骨芽細胞増殖促進効果のユニークな特徴は、1) 非常に低容量で効果を示すこと、2) 未分化な osteoprogenitor や骨芽細胞に特異的であること、3) Insulin-like growth factor などの成長因子の存在が必要であること、4) 培養液中のリン濃度に依存すること、5) 細胞内のチロシンリン酸化を誘導すること、などである。そして、フッ化物の骨芽細胞へのアナボリック作用の分子メカ

ニズムについて、次の可能性が示されている。

① チロシンホスファターゼの抑制；

細胞の増殖はさまざまな細胞内情報伝達系によって調節されているが、そのもっとも重要な pathway のひとつが Ras-MAP キナーゼ系である。これは低分子量 GTP 結合蛋白である Ras がさまざまな受容体型チロシンキナーゼによって活性化され、その下流で Raf-MEK-ERK という MAP キナーゼ系を活性化し、細胞の増殖・分化を促進する情報伝達系である。チロシンキナーゼの活性化はみずからのチロシン残基をリン酸化することによっておこるが、チロシンホスファターゼは受容体活性化に対して negative な調節を行う。したがってチロシンホスファターゼの抑制は受容体の持続的な活性化を誘導し、その下流で MAP キナーゼをはじめとするさまざまな細胞内情報伝達系を活性化し、細胞増殖を誘導すると考えられる。

② Gi/o ; フッ化物は fluoroaluminium complex (AlF<sub>4</sub>) を形成することで細胞に作用し、細胞内の Gi/o を活性化する可能性が示唆されている。その根拠としては、フッ化物の骨芽細胞増殖作用には mM レベルのアルミニウムが必要であること、AlF<sub>4</sub> の骨芽細胞増殖作用は Gi/o の阻害物質である百日咳毒素によって完全に抑制されること、をあげている。Gi/o はその下流で MAP キナーゼの活性化を誘導し、骨芽細胞増殖促進効果を発揮すると考えられている。

③その他には、Kawase らはフッ化物が 3 量体 G タンパクを活性化し、protein kinase C を活性化し、細胞増殖を促進する可能性を報告している。また Reed らは

フッ化物が TGF-1 に対する細胞の感受性を変化させることを報告している。さらに Bourgoin らは 15-50 mM のフッ化物がヒト骨肉腫細胞である SaOs2 細胞の phospholipase D を活性化し、細胞内カルシウムの上昇を誘導することを報告している。

#### (2) ラット骨髄由来細胞の骨芽細胞分化へのフッ化物の影響

NaF の培養 4 日目の 2 日間曝露で、DNA の増殖は対照群に比べ 1nM NaF 群～1 $\mu$ M NaF 群では差がなく、10 $\mu$ M NaF 群～1mM NaF 群で有意に減少した。よって、RBMC の増殖は 10 $\mu$ M NaF～1mM NaF の添加では抑制された。また、ALPase 活性は 10 $\mu$ M NaF 群と 100 $\mu$ M NaF 群で対照群に比べ有意に増加し、1mM NaF 群は減少した。よって、RBMC の分化は 10 $\mu$ M NaF～100 $\mu$ M NaF の添加で活性化することが示唆された。さらに、細胞当たりの ALPase 活性は 10 $\mu$ M NaF 群～100 $\mu$ M NaF 群で対照群に比べ有意に上昇した。以上の所見から、フッ化物は RBMC の未分化な幹細胞の骨系細胞（骨芽細胞）への分化調節に関わっていることが示唆された。

#### (3) 成人歯肉由来細胞におけるフッ素の細胞膜通過性

成人歯肉由来の繊維芽細胞内フッ化物濃度は、フッ化物濃度 0 の培養液を基準とすると、細胞内フッ素濃度は 10ppm 群までは濃度依存的に上昇するが、20ppm 以上では上昇しなかった。この結果から本細胞は一定濃度以上のフッ素に対して膜通過抑制作用を示唆している。

#### (4) 歯のフッ素症の鑑別診断の可能性 各種エナメル斑を、デジタルカメラを用

いて画像解析を試みた結果、いずれのエナメル斑ともに健全部よりも明らかに白い傾向を示し、健全部よりも左方移動し健全部の境界は明瞭に区別された。健全歯の Gray 値の分布は、左右対称性の正規分布の様相を呈し数値情報 (Mean $\pm$ SD) から健全部と白斑部の統計学的検定も可能であることが明らかとなった。各種エナメル斑を鑑別診断するための臨床基準ならびにアンケート調査、さらに上述した画像解析データの特徴や経時変化の情報を組合せることでより客観的な鑑別が可能になることが示唆された。

#### (5) 歯のフッ素症および非フッ素症エナメル斑、う蝕などの口腔内写真を使った審美性評価研究

歯のフッ素症については、一般主婦 1 名が Questionable を「問題あり、気になる」と評価したが、他の評価者は、Mild までを「問題なし」あるいは「問題あるが、気になるものではない」と評価していた。しかし Moderate 以上のグレードになると、多くが「問題あるが、気になるものではない」「問題あり、気になる」と評価していた。このことから、歯科大生、および一般主婦は、Moderate 以上の歯のフッ素症に対して審美的に問題があり、気になるものと判断し、Mild 以下の歯のフッ素症については、「問題なし」あるいは「問題があっても気になるものではない」と判断していることが示唆された。

#### (6) フッ化物の栄養所要量：乳児のフッ化物摂取量評価—水道水フッ化物濃度別試算—

乳児のフッ化物摂取量を飲料水フッ化物濃度別で試算した。母乳のフッ化物濃

度を 0.01ppm とした場合、母乳育児では 3-4 ヶ月 0.019mg/day (0.003mg/kg)、5-6 ヶ月 0.088mg/day (0.010mg/kg)、7-8 ヶ月 0.153mg/day (0.017mg/day)、次に人工乳においては、飲料水フッ化物濃度 0.6ppm では、3-4 ヶ月 0.606mg/day (0.082mg/kg)、5-6 ヶ月 0.568mg/day (0.068mg/kg)、7-8 ヶ月 0.622mg/day (0.068mg/kg)を示した。

(7) 幼児における食事からのフッ化物摂取量および水道水フッ化物濃度によるフッ化物摂取量の試算

幼児の食事からのフッ化物摂取量(陰膳法)の平均値は、Chowdhury らのニュージーランド低濃度地区(0.2-0.3ppmF)における 3-4 歳児の 0.15mg/day から Zohouri & Rugg-Gunn のイラン高濃度地区(4.0ppmF)における 4 歳児の 3.472mg/day までばらついてしたが、水のフッ化物濃度と食事からのフッ化物摂取量の平均値には強い相関が認められた。各文献値による回帰式から予測した 0.6ppm および 0.8ppmF 水使用時の食事からの平均フッ化物摂取量はそれぞれ 0.58mg と 0.73mg であった。三重県四日市市 (<0.16ppmF) の 3~5 歳児 94 人(陰膳法)での 1 日あたりの食事からのフッ化物摂取量の平均値(SD)は、各個人の居住区と調査当時の水道局の配水濃度データを照合した結果、年平均 <0.08ppmF 地区(40 人)の平均(SD)は 0.25 (0.14) mg、年平均 0.13ppmF 地区(54 人)は 0.32 (0.21)mg であった。また 0.6ppm および 0.8ppmF 水を使用した場合の飲食物からの一日あたりのフッ化物摂取量は、それぞれ 0.68mg と

0.82mg と試算された。

(8) 飲料水中フッ化物濃度が低濃度および中等度(約 0.6 ppm)地域におけるう蝕有病状況・歯のフッ素症発現状況および食事からのフッ化物摂取量(陰膳食法による)天然に約 0.6ppm のフッ化物を含む水道水が供給されている地区(F 地区)を一部に含む町(自治体)を対象に、中学生のう蝕有病状況および歯のフッ素症の発現状況と、飲料水中フッ化物、生活環境・習慣との関連性を評価した。う蝕有病状況は、F 地区に在住の F(C)グループで低い傾向にあり、その差は中学生全体で有病者率、1 人平均 DMF 歯数ともに有意であった。また、う蝕の有無を目的変数とするロジスティック回帰分析では有意な説明変数は居住地区のみであった。歯のフッ素症の発現状況は、F 地区に継続在住および 4 歳未満転入の F(F)グループで高い発現傾向にあったが、Dean 指標の「非常に軽度」までにとどまっており、地域フッ素症指数は 0.28 と境界域とされる値(0.4~0.6)より低く、歯のフッ素症の発現状況に問題はなかった。

当該地域に在住の小児における食事からのフッ化物摂取量(陰膳食法による)では、「主食、副食および飲み物」の摂取源別摂取量に関する年齢群別の比較では、「主食」由来の摂取量は 4~8 歳群、9~12 歳群ともに中等度地域で有意に多かったが、比較的高濃度のフッ化物を含む飲食物-「副食」では食材、「飲み物」では市販飲料-を低濃度地域で摂取されているなど、「副食」では 4~8 歳群、「飲み物」では 9~12 歳群で地域間に有意な差が認められなかった。

(9) 日本人における飲食物からのフッ化物摂取量に関する文献的考察

飲食物からの総摂取量は、成人では



1990年代以降の報告に限定すると0.90～1.28mgであった。また、乳児では、ドライミルクと乳児食品を摂取した場合0.09～0.27mg、幼児では1～4歳で0.23～0.27mg、5、6歳では0.30～0.38mgであった。乳幼児における総フッ化物摂取量は、諸外国の水道水フッ化物濃度調整が行われていない地域の摂取量とほぼ等しく、米国医学研究所食品栄養審議会がまとめた「Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride」における「Adequate intake」の約2分の1であった。

#### (10) 換気式微量拡散法による食品中フッ化物濃度測定

牛乳に標準液を添加したF<sup>-</sup>回収実験において、0.1ppm F<sup>-</sup>標準液の回収率は92%、0.5ppm F<sup>-</sup>標準液では86%、1.0ppm F<sup>-</sup>標準液では86%であった。拡散を4時間と長時間にわたって行ったにもかかわらず、回収率が低い一要因として、捕集液NaOHの規定度、量が不足であったことが考察された。また、各測定値のばらつきが大きく、その要因として、反応槽における攪拌の不均一さが考えられた。F<sup>-</sup>標準液の場合と牛乳にF<sup>-</sup>を添加した場合と、時間経過を追った（タイムリスポンス）回収率を比較した結果、標準液の場合、20分で約80%、1時間で100%の回収率であり、回収曲線の推移より、実際に100%回収率を示すのは約40分と見積もられた。一方、牛乳に標準液を混合した場合は1時間で57%、4時間でも92%の回収率であった。

#### D. 考察

1. フッ化物は生体必須元素の一つであ

るが、その化学的な性状から生体内では硬組織（骨・歯）によく反応する。したがって、医学的には治療を目的として骨粗鬆症にも適用されているが、骨の石灰化組織はカルシウムやホルモン代謝の影響が大きく左右しているため、無機フッ化物の単独投与の影響はその背景でみていかなければならないであろう。そのためには、細胞レベルすなわち骨および歯芽細胞のフッ化物に対する広範な濃度レベルにおける影響（細胞の増殖、分化、種々の酵素活性等）をDNAやタンパク質産生で検索する必要があるであろう。

水道水フッ化物添加の影響は、添加されフッ化物が微量であり日常食品からのフッ化物摂取よりも低い濃度のこともある。したがって、世界的にみると総フッ化物濃度として0.7～1.2 mg/L（WHO推奨レベル）の範囲にある。骨組織におよぼすbenefits（有益性）またはrisk（障害性）を継続的に検証する長期間にわたる疫学的な研究展開が望まれる。

飲料水フッ化物濃度と齲蝕罹患に関する疫学的調査研究において「歯のフッ素症の診断基準」が種々の基準採用によって、フッ化物由来の歯のフッ素症とエナメル白斑との区別が曖昧となって正確な比較と精査が困難になりつつあり、国際共同によって「歯のフッ素症の鑑別診断基準」を再考する時期にきている。

2. フッ化物の栄養所要量は、現在、世界的な規模で進められている。すなわち、歯科疾患（齲蝕）の予防に用いられているフッ化物濃度レベル（0.7～1.2 mg/L）は、日常の食品からも摂取される微量のフッ化物に加えて、生涯を通してどのような有益性があるかということについ

て栄養学的な検証の対象となっている。

フッ化物の栄養所要量策定においてはわが国の食品からのフッ化物摂取状況を把握しておかなければならない課題がある。

フッ化物の局所応用（フッ化物歯面塗布、フッ化物洗口、フッ化物配合歯磨剤など）において、洗口・塗布・歯磨き時にわずかながら嚥下されて体内に摂取されるフッ化物も考慮した「フッ化物の一日総摂取量」を現時点でのフッ化物定量分析法に基づいて明らかにすることが本研究班の使命の一つでもあった。その結果としてフッ化物定量法の信頼性と妥当性を検証するとともに、わが国における乳児から幼児、児童における一日フッ化物摂取量を推定することが要請されていた。これに関連してフッ化物の栄養学的な観点からの「フッ化物の許容上限摂取量」の策定には、米国学術会議の提唱になる「歯のフッ素症発現防止のためのフッ化物摂取の上限基準値:UL (Tolerable Upper Intake Levels) 摂取許容量」と生涯を通した一日フッ化物適正摂取量 AI (Adequate Intake) があり、わが国においても研究成果によって資料が蓄積されつつある。米国における DRIs では、4つの設定基準によってフッ化物摂取量を年齢群別、性別、妊産婦に分類して記載している。その許容上限摂取量の基準設定のメルクマークは、審美的副作用としての歯のフッ素症、全身的副作用としての骨フッ素症である。この審美的副作用において歯のフッ素症では、Dean らの診断基準で判断している。疫学的調査研究も後ろ向きコホート研究を採用している。これは近隣の水道水フッ化物添加の影響

によるハロー効果やフッ化物配合歯磨剤、フッ化物錠剤の影響を可能なかぎり排除して、飲料水フッ化物のみの影響を正確に評価したいという背景があるようである。わが国においても天然フッ化物飲料水地区の疫学的研究も多数報告されており、診断鑑別を再精査して評価されることが望まれる。

年齢群別の飲食物からのフッ化物摂取量では(1)乳児(母乳と調製粉乳)、(2)幼児(3歳~6歳:陰膳食法と Market-basket 方式)においては試算推定が可能となっている。さらに水道水フッ化物濃度を考慮したフッ化物摂取量の見積もりも試算されつつある。しかしながら、今後の課題としては、食品分析の対象となる被験者の対象者数と地域分布を考慮した分析が必要である。さらに栄養素の観点からは日常食からのフッ化物摂取量の算定を容易にするためには国民栄養調査成績における食品群別のフッ化物含有量のデータベース作成が急がれる。

食品からのフッ化物摂取についてヒトを対象とした出納研究(国立健康・栄養研究所・西牟田)が種々のフッ化物摂取レベルでの知見の蓄積が進んでおり、他元素との影響も考慮したフッ化物代謝の様相が明らかにされるであろう。

3. 齲蝕予防のための生涯を通した水道水フッ化物添加法または水道水フッ化物濃度調整法 water fluoridation は、1945年に米国ミシガン州ランド・ラピズ市において1.0 mg/Lで開始されて以来、世界的にみると現在約60か国3億6千万人以上の人々に普及している。WHOは上水道水のフッ化物濃度の世界的な上限値を1.5 mg/Lとし(わが国の厚生労働

省の水質基準は 0.8 mg / L)、齲蝕予防を目的とした上水道フッ化物濃度を 0.7 ~ 1.0mg / L を推奨している。

フッ化物の至適濃度 (optimal fluoride concentration) の設定には、いくつかの要件がある。(1) 飲料水の天然フッ化物濃度の確認、(2) その地域の気温と気温による飲水量 (北緯または南緯の緯度) の確認、(3) 日常の飲食物からの年齢層別一日フッ化物摂取量の確認、(4) 地域フッ素症指数 (Community Fluorosis Index : CFI) の確認などである。すなわち、適正フッ化物摂取量に基づいた至適フッ化物濃度の設定である。

これまでの研究班の疫学調査では、天然飲料水フッ化物含有地区 0.6ppmF についてのう蝕有病状況と歯のフッ素症について (1) 対照群との比較ではう蝕罹患の低下傾向がみられること、(2) Dean の分類による歯のフッ素症の影響はほとんど見られておらず、これまでの天然フッ化物地区における疫学調査とほぼ一致している。また飲食物からのフッ化物摂取量は、0.5-0.6ppmF 地区在住の小児 (2-12 歳) の体重あたりのフッ化物摂取量は 0.024~0.027mg/kg であり、適正摂取量とされる 0.05mg/kg の 1/2 であり低値であったことが確認された。

今後は、フッ化物の栄養所要量における基準値策定が検討されるとともに、行政において早急に WHO の推奨する至適フッ化物濃度に関する検討が行われて、わが国の濃度設定の推奨が望まれるところである。

## E. 結論

### 1. 全身の健康とフッ化物に関連して、骨芽

細胞などの骨形成細胞に対してアナボリックな作用を有することが明らかになっている。その細胞内シグナリングの仮説として、チロシンフォスファターゼを抑制する、または、fluoroalminate 錯体を形成することによって細胞内 Gi/o を活性化するというメカニズムが提唱されている。

2. 全身の健康とフッ化物: フッ化物はラット骨髄由来細胞(RBMC)の未分化な幹細胞の骨系細胞への分化調節に関与していることが示唆された。

3. 成人歯肉由来の繊維芽細胞を用いてフッ化物の細胞膜通過性を検討した結果、細胞内フッ化物濃度は 10ppm では濃度依存的に増加するが 20ppm 以上で平衡となり、膜通過性抑制を示した。

### 4. 歯のフッ素症の鑑別診断の可能性

栄養所要量との関連できわめて重要となる「歯のフッ素症」診断基準の多種適用状況においては基礎診断精度の向上をはかるとともに、各種エナメル斑を鑑別診断するためには、画像解析のエナメル斑との区別と臨床基準ならびにアンケート調査によってより客観性が高まることが示唆された。

5. 歯のフッ素症、および非フッ素性エナメル斑、う蝕などの口腔内写真を使った審美性評価研究—歯科学生、一般主婦による評価—

歯科大生、および一般主婦は、Moderate 以上の歯のフッ素症に対して審美的に問題があり、気になるものと判断し、Mild 以下の歯のフッ素症については、「問題なし」あるいは「問題があっても気になるものではない」と判断していることが示唆された。

#### 6. フッ化物の栄養所要量: 乳児のフッ化物摂取量—水道水フッ化物濃度別試算—

乳児のフッ化物摂取量を飲料水フッ化物濃度別で試算した。母乳のフッ化物濃度を 0.01ppm とした場合、母乳育児では 0.019mg/day (0.003mg/kg) ~ 0.153mg/day (0.017mg/day)、人工乳においては、飲料水フッ化物濃度 0.6ppm では、0.606mg/day (0.082mg/kg) ~ 0.622mg/day (0.068mg/kg)を示した。

7. 幼児におけるフッ化物摂取量の考察  
では、飲料水および調理水を現況の含有率で 0.6ppmF と 0.8ppmF で試算した予測値は実測値より高くなる可能性が示唆され、調理水による蒸発など検討する必要があると認められた。

#### 8. 飲料水フッ化物濃度が中等度地区のう蝕状況とフッ化物摂取量

わが国の水道水フッ化物添加に際しては基準値 (0.8ppm) 以内(0.7±0.1ppm) であってもある程度のう蝕減少を期待できることが示された。

#### 9. 日本人における飲食物からのフッ化物摂取量に関する文献的考察

乳幼児期における総フッ化物摂取量は諸外国の水道水フッ化物濃度調整が行われていない地域の摂取量とほぼ等しく、米国医学研究所食品栄養審議会がまとめた DRIs による AI の約 1/2 であった。

#### 10. 換気式微量拡散法による食品中フッ化物濃度測定 (第2報)

本装置はフッ化物の生体利用能を検討する上で in vitro 実験の有用な方法を提供することが示唆された。

以上の結果よりフッ化物の有効性と安全性に関して、フッ化物の健康への影響を分子生物学的レベルでの文献と実験での評価する端緒となった。さらに飲料水フッ化物濃度を基準値まで変化させた場合のフッ化物摂取量の推定値とその分散を見ていく必要が示唆された。栄養所要量に関連して、歯のフッ素症診断の誤差を明らかにすることにより齲蝕疫学結果の比較基準提示の可能性が開かれた。フッ化物の栄養所要量策定については検討資料が提供できる段階に達しており、今後さらに食品中フッ化物データの蓄積の進展、歯のフッ素症診断と疫学情報等を総合的に勘案して整合性を計ることが望まれる。

#### F. 研究発表

##### 学会発表

1. Takaesu, Y., Maki, Y., Iijima, Y. :  
Reevaluation of dental fluorosis as fluoride biomarker, IADR 82<sup>nd</sup> General Session Program 0071, 10 March 2004, Hawaii.
2. Nohno, K., Sakuma, S., Koga, H., Nishimuta, M., Miyazaki, H. : ,  
IADR 82<sup>nd</sup> General Session Program 3529, 13 March 2004, Hawaii.
3. 田中 栄 : 第 18 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2003.10.16-17) 小倉 シンポジウム 1 関節軟骨変性の分子メカニズムから治療へ 「遺伝子導入を用いた軟骨再生」
4. Murakami T., Narita N., Nakagaki H., Shibata T., Goshima M., Robinson C.: Influence of tea