

3. 学術論文等

論文発表

1. Tanaka S. Intracellular signal transduction pathways: good therapeutic targets for joint destruction in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatology* 2005, 15:19–27.
2. Tanaka S, Takahashi N, Nakamura K, Suda, T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting RANKL-RANK signaling system. *Immunological Review* 2005, 108:30-49.
3. Tanaka S, Suzuki H, Yamauchi H, Nakamura I and Nakamura K. Signal transduction pathways of calcitonin/calcitonin receptor regulating cytoskeletal organization and bone-resorbing activity of osteoclasts. *Cellular and Molecular Biology* 2005 in press
4. Tanaka S, Miyazaki T, Fukuda A, Akiyama T, Kadono Y, Wakeyama H, Kono S, Hoshikawa S, Nakamura M, Ohshima Y, Hikita A, Nakamura K. Molecular mechanism of the life and death of the osteoclast. *Ann N Y Acad Sci* in press.
5. Wang J, Someya Y, Inaba D, Longbottom C, Miyazaki H: Relationship between electrical resistance measurements and microradiographic variables during remineralization of softened enamel lesions., *Caries Res.* 39: 60-64, 2005.

学会発表

1. Tanaka S.: A New York Academy of Sciences Meeting “Skeletal development and remodeling in health, disease & aging” (2005.5.18-21) New York: Session I, BONE CELL FORMATION AND FATE “Regulation of the life and death of the osteoclast”
2. Tanaka S.: 2nd Asian Osteoporosis Forum (2005.9.3-4) Tokyo. Session 3: Bone & Other Disease States “Rheumatoid Arthritis and Bone”
3. Goshima M, Murakami T, Nakagaki H., Shibata T. and Nishimuta M.: Fe, Zn, Mn and Cu Intake in Japanese Pre-School Children. (53th JADR Congress, November 26-27, 2005. Okayama, Japan).
4. Murakami T., Narita N., Nakagaki H., Shibata T., Goshima M., Robinson C.: Sucrose and Glucose Intake in Japanese Pre-School Children. *Caries Research*, 39: 292 2005. (52th ORCA Congress, July 6-8, 2005. Indianapolis, Ind., USA).
5. 飯島洋一、古賀 寛、眞木吉信、高江洲義矩: Benchmark Dose法を用いた歯のフッ素症発現に関する解析、*口腔衛生学会雑誌* 55(4):322, 2005. (第54回日本口腔衛生学会総会・東京)
6. 平田幸夫、荒川 浩久、川瀬俊夫、他: フッ化物効果の基礎的研究(その1) ラット骨髄由来間葉系細胞の骨芽細胞分化への影響、*口腔衛生学会雑誌* 55(4):354, 2005. (第54回日

本口腔衛生学会総会・東京)

7. 川瀬俊夫、荒川 浩久、平田幸夫、他:フッ化物効果の基礎的研究(その2) ラット骨髄由来間葉系細胞の遺伝子発現における影響、口腔衛生学会雑誌 55(4):355, 2005. (第54回日本口腔衛生学会総会・東京)
8. 板井一好、西牟田守、児玉直子、吉武裕、坂田清美、岡山 明:一定レベルのフッ素食摂取時のフッ素の出納について、日本公衆衛生雑誌 52(8):998, 2005. (第64回日本公衆衛生学会総会・札幌)
9. 田口千恵子、小林清吾、他:独自に開発した換気式微量拡散によるフッ化物定量法の測定精度、日大口腔科学28:5-6, 2002.
10. 安藤雄一、平田幸夫、石川清子、白井和弘、鶴本明久、眞木吉信. 都道府県におけるフッ化物利用に関する取り組みの現状. 第54 回口腔衛生学会総会 (一般演題); 2005.10.6-8; 東京. 口腔衛生会誌; 55: 422.
11. 安藤雄一. フッ化物歯面塗布法—国内の普及状況を中心に—. 第54 回口腔衛生学会総会 (自由集会); 2005.10.6-8; 東京. 口腔衛生会誌; 55: 248.
12. Masayuki UENO, Kayoko SHINADA, Yoko KAWAGUCHI. Coverage of Fluoride Mouthrinses Articles in Japanese Newspapers. The 53 rd general Session & Exhibition of the IADR in Okayama, Japan November 27, 2005.
13. D. Inaba, K. Tamura, K. Minami, M. Yonemitsu: Effects of Phosphoryl Oligosaccharide Calcium (POs-Ca) on Enamel Remineralization as measured by Quantitative Light-induced Fluorescence, 52nd Annual Congress of European Organization for Caries Research (ORCA), July 9, 2005 (Indianapolis, USA)
14. 稲葉大輔、田村光平、南健太郎、米満正美:QLFTM 法による食品成分の再石灰化促進能評価, 第 54 回日本口腔衛生学会・総会, 2005 年 10 月 8 日 (東京都)

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 17 年度総括研究報告書

平成 18 年 4 月

発行責任者：厚生労働科学研究
「フッ化物応用の総合的研究」班
主任研究者 眞木吉信

印刷：千葉孔版(株)

@本書内容の無断掲載を禁じます。

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 16 年度総括研究報告書

主任研究者 眞木吉信
(東京歯科大学)

平成 17 年 4 月

序

本研究は、平成 11 年 11 月に答申された日本歯科医学会の「フッ化物応用についての総合的な見解」を受ける形で、厚生省が平成 12 年度から 3 年間の計画で、厚生科学研究「歯科疾患の予防技術・治療評価に関するフッ化物応用の総合的研究」を発足させたことに始まり、平成 15 年度からは、厚生労働科学研究「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」として、さらに 3 ヶ年計画でフッ化物応用の具体的な指針作りに取り組んでいるところである。本年度は、主任研究者が高江洲義矩東京歯科大学名誉教授から眞木に代わり、研究の方向性は従来どおり一貫したものを保持したが、分担研究者と協力研究者には若干の変更が生じた。しかしながら、研究の活性化を図る上では効果的であったと考えている。本報告書にも記載されているように、昨年度よりも研究範囲が、生命科学に関する実験的研究から疫学研究、社会調査まで多方面に展開され、内容的にも充実した研究成果が得られたものと考えているが、科学性や実証性に耐え得ないと思われる部分をご批判いただきたい。

本年度の研究課題は、昨年度と同様にフッ化物応用の総合的研究の観点から次の 3 つの Project に分割して研究を実施した。

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)乳幼児の 1 日フッ化物摂取量の推定
- (2)フッ化物の骨芽細胞と成人歯肉繊維芽細胞に対する影響評価
- (3)水道水フッ化物添加の技術モデルと歯のフッ素症に関する研究

Project-2 : フッ化物局所応用の予防技術・開発

- (1)初期う蝕の診断法 (Diagno-Dent と QLF) フッ化物応用による再石灰化の評価方法
- (2)フッ化物徐放性修復材料の二次う蝕予防効果と caries activity に及ぼす影響の評価
- (3)フッ化物配合歯磨剤の応用マニュアル作成
- (4)「フッ化物洗口実施マニュアル」によるう蝕予防効果と医療経済的効果の実証研究
- (5)ライフステージに対応したフッ化物応用プログラムの作成

Project-3 : フッ化物応用の保健政策

- (1)地方自治体におけるフッ化物利用に関する全国実態調査
- (2)フッ化物洗口の集団応用普及方策と事例集作成に向けた取り組み
- (3)報道機関のフッ化物応用の情報と政治的動向の研究

わが国の保健生態系を考えると、このようなフッ化物応用の研究プロジェクトが、継続的に推進していくべき優先性の高い課題を多く抱えていることは、う蝕の疫学データが示しているところである。

厚生労働科学研究「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 眞木吉信 (東京歯科大学 教授)

平成 17 年 3 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 16 年度研究班

主任研究者

眞木 吉信 東京歯科大学衛生学 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 鶴見大学歯学部予防歯科学 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

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 千葉市美浜区真砂 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16年度研究者一覧

主任研究者	眞木 吉信	東京歯科大学衛生学	教授
Project-1.	フッ化物の栄養所要量と水道水フッ化物添加の技術的安全性の検討		
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
	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公衆衛生学	助教授
	村上多恵子	愛知学院大学歯学部口腔衛生学	講師
	佐久間汐子	新潟大学医歯学総合病院口腔保健科	講師
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保健学	教授
	千田 彰	愛知学院大学歯学部歯科保存学第I	教授
	福島 正義	新潟大学歯学部口腔生命福祉学科	教授
	神原 正樹	大阪歯科大学口腔衛生学	教授
	稲葉 大輔	岩手医科大学歯学部予防歯科学	助教授
	八木 稔	新潟大学歯医学総合研究科	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口腔情報室	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	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	神奈川歯科大学歯科医療社会学	教授
	岩瀬 達雄	佐賀県庁健康増進課	副課長
	臼井 和弘	秋田県庁健康福祉部	副主幹
	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
	薄井 由枝	東京医科歯科大学大学院	歯科衛生士
顧問	高江洲義矩	東京歯科大学	名誉教授
	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	名誉教授
	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）
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16年度総括研究報告書

— 目 次 —

I. 総括研究報告

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
眞木 吉信

II. 分担研究報告

1. フッ化物の栄養所要量と健康

西牟田 守、田中 栄、古賀 寛

2. フッ化物の骨組織に対する影響

田中 栄

3. 母乳中のフッ化物分析

西牟田 守

4. 乳児のフッ化物摂取量

古賀 寛、西牟田 守

5. 初期う蝕の診断、予防管理とフッ化物応用：視診で健全と診断された

第一大臼歯咬合面小窩のレーザー光感光値 DIAGNOdent[®] の推移

中垣 晴男

6. フッ化物配合歯磨剤マニュアルの検討

中垣 晴男、眞木 吉信

7. 地域歯科保健としてのフッ化物洗口事業の齲蝕予防効果・医療経済効果分析

古賀 寛、眞木 吉信

8. ライフステージおよびカリエスリスクとフッ化物応用

眞木 吉信

9. フッ化物応用の保健政策(Health Policy)に関する研究

安藤 雄一、鶴本 明久、花田 信弘

III. 平成16年度研究成果報告一覧

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 眞木吉信 東京歯科大学衛生学講座教授

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、本年度は2年目となる。平成16年度は、これまで実験研究、疫学調査および社会調査に関する3つのProjectで研究を遂行した。Project-1 フッ化物の栄養所要量、フッ化物と全身の健康、フッ化物の細胞レベルへの影響、水道水フッ化物添加法の技術と安全性について研究を推進し、フッ化物の栄養所要量(摂取基準)の提示に関するパンフレットを作成中である。Project-2 フッ化物局所応用に関する基礎、臨床、実験、疫学、医療経済調査およびライフステージに対応した応用方法について研究をすすめた。これらの成果をもとに、本年度は「フッ化物配合歯磨剤マニュアル」を作成し、さらに「フッ化物徐放性修復材料ガイドブック」を市販した。Project-3 フッ化物応用の保健政策に関する研究は、①フッ化物応用の保健政策、②地域保健の中のフッ化物利用に関する実態調査、③フッ化物洗口の普及の要因に関する事例検討、④フッ化物関連記事のマスメディアへの掲載頻度の課題で実施された。また、本年度は上記ガイドブックの市販やマニュアルの作成とともに、日本におけるフッ化物の栄養所要量策定のためのパンフレット作成の検討を実施し、プロフェSSIONナルケア、セルフ・ケアならびにコミュニティ・ケアの3つの場における、科学的なフッ化物応用の評価と推進法を考察した。

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
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
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につい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、フッ化物と全身の健康、ならびに水道水フッ化物添加法の技術と安全に関する検討、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る。2年目となる本年度は、昨年度の研究成果を踏まえた上で、発展的な課題を設定し、実験研究、疫学調査ならびに社会調査の手法を用いた3つのプロジェクトで研究を遂行した。

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(摂取量基準)と全身の健康とフッ化物、さらに水道水フッ化物添加の技術と安全性の検討を行うとともに、施設における水道水へのフッ化物添加装置の設置を試みた。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徐放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を調査するとともに、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:昨年度と同様に、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の分担を決めた。各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)フッ化物の骨組織に対する影響;フッ化物の全身的な影響、中でも特に骨組織に対する影響を中心に文献的に整理・検討した。(2)ラット骨髄由来幹細胞の遺伝子発現におけるフッ化物の影響; 歯科におけるフッ化物応用の安全性を分子生物学的手法で検討するために、ラット大腿骨骨髄より抽出・培養した骨髄幹細胞を用いフッ化物濃度100uMを骨髄幹細胞に添加し6日間培養し、RNAを抽出し、DNAチップ上でハイブリダイゼーションを行った。(3)フッ化物の健康リスク評価:歯のフッ素症(dental fluorosis)に関するフッ化物の健康リスク評価を行った。健康リスクの評価の内容は、①フッ化物の有害性の同定(hazard identification):どの特定因子が望ましくない影響を及ぼすかを明らかにする。②フッ化物の量と反応関係の評価(dose-response assessment):フッ化物の用量と生体との反応関係について疫学データを用いた解析を行う。③フッ化物の暴露評価(exposure assessment):個人や集団がフッ化物にどの程度暴露されているのか、その摂取経路も考慮した解析を行った。④フッ化物のリスク判定(risk characterization):①-③を統合評価し、不確定要素を考慮してリスクの定量的推

定を行った。(4) 母乳中のフッ化物分析；乳児の栄養所要量は母乳の栄養素濃度と授乳量を参考に策定されるが、微量元素であるフッ化物の信頼できるデータは少ない。母乳試料を収集しフッ化物分析を行った。(5) 乳児のフッ化物摂取量；母乳と人工栄養である調整粉乳のフッ化物濃度から、乳児のフッ化物摂取量を算出した。併せて、調整粉乳摂取時の希釈する飲料水のフッ化物濃度に応じたフッ化物摂取量も試算した。(6) 幼児のフッ化物摂取量；日本における幼児のフッ化物摂取量と水道水フッ化物濃度が変化した場合の摂取量を試算・検討した。これは水道水フッ化物添加がなされていない飲食物からのフッ化物摂取量から、フッ化物添加水道水におけるフッ化物摂取量が推定できるかどうかを検討した。(7) 飲料水中フッ化物濃度が異なる 2 地域の小児における食事からのフッ化物摂取量 — 陰善食法による調査 — ；飲料水フッ化物濃度が異なる 2 地域の小児を対象に一日の飲食物を陰善食法により収集し、飲食物に由来するフッ化物摂取量を概算して、さらに、フッ化物配合歯磨剤等も加味した総フッ化物摂取量を試算した。(8) フッ化物濃度調整装置デモンストレーション；小規模自治体より、フロリデーション導入希望があり、当該地域の啓蒙活動の一環として、地域保健センターにフロリデーション装置を設置する。そして、住民に装置を公開して、「体験を通じた学習」により、理解と安心感がいかに向上するかを評価する。

Project-2 フッ化物局所応用の予防技術・開発：フッ化物の局所応用に関する

実験・疫学・調査に関する研究テーマとフッ化物局所応用のうちフッ化物配合歯磨剤の応用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) 初期う蝕の診断として Diagno-Dent(レーザー光蛍光法)を用いた、予防管理とフッ化物応用に関する検討。(2) QLF 法(Quantitative Light-induced Fluorescence 法、定量的可視光励起蛍光法)による再石灰化の評価方法の検討。(3) ヒト大臼歯の初期う蝕病変に対する結晶学的な検討。(4) フッ化物徐放性修復材料による充填処置が caries activity に及ぼす影響の評価。(5) う蝕のハイリスク者におけるフッ化物徐放性修復材料の 2 次う蝕に対する予防効果に関する臨床研究を実施した。さらにこのプロジェクトでは、(1) 「フッ化物洗口実施マニュアル」によるコミュニティヘルスケアとしてのう蝕予防効果と医療経済的効果の実証研究、(2) フッ化物配合歯磨剤の応用マニュアル作成、(3) ライフステージに対応したフッ化物応用プログラムの作成、(4) 「フッ化物徐放性修復材料ガイドブック」を出版した。

Project-3 フッ化物応用の保健政策：次の 6 つのテーマについて研究を実施した。

(1) 地方自治体におけるフッ化物利用に関する全国実態調査；全国の地方自治体を対象とした、質問紙による郵送調査を行った。(2) フッ化物洗口の集団応用に関する新たな事例集作成に向けた取り組み；フッ化物洗口事例集作成に向けた取り組みの経過について、都道府県の歯科保健担当者が参加したフッ化物洗口の事例検

討会のまとめ。(3)フッ化物洗口普及プログラムのための評価シート作成の試み；フッ化物洗口普及プログラムが実施される過程を PROCEED モデルに従って、プロセス評価→影響評価→結果評価の段階評価による方法を用いた。(4)AHP モデルによるフッ化物洗口普及政策の導入と住民の合意形成に関する分析；県の歯科保健担当者 4 名を対象に、AHP モデル (Analytic Hierarchy Process：階層分析法) 3, 4)を用いて分析を行った。(5)う蝕予防関連の新聞記事にみられるフッ化物報道の内容分析；情報データベース「日経テレコン 21」を用い、「むし歯、ムシ歯、虫歯、う蝕、齲蝕」をキーワードとしてう蝕予防に関する新聞記事検索を行った。今回は 1993～2002 年の 10 年間に日本の 5 大新聞 (日経・朝日・毎日・読売・産経新聞) の全国版に掲載されたう蝕予防関連記事のうち、フッ化物の情報が掲載されていた 132 件の記事の内容を分析対象とした。(6)最近のフッ化物応用と政治的動向の研究 (米国)；フッ化物応用の世界的な流れを、2000～2004 年に出版された 3 つの歯科学術誌 (Journal of American Dental Association、Caries Research、Journal of Dental Research) の中から、フッ化物に関連する論文を抽出し、内容を年代別と項目別に分け、動向を分析した。さらに、アメリカ各地におけるフロリデーションに関する政策や訴訟に関する分析をアメリカ歯科協会のホームページにアクセスし分析した。

C. 研究結果

本研究事業の 2 年目となる本年度の研究

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、(1)フッ化物の骨組織に対する影響；①フッ化物の急性毒性は美濃口らはフッ化ナトリウムで 6-8mg/kg と推定。②フッ化物は体内に吸収される 50%程度骨組織にとりこまれ、骨フッ素症は飲料水フッ化物濃度 10ppm 以上長期間にわたり摂取した場合に発現。③骨粗鬆症治療薬としてフッ化物のメタアナリシスの結果、閉経後骨粗鬆症にたいする治療薬としてのフッ化物投与は、腰椎、大腿骨頸部の骨密度を増加させ、錐体骨折を低下させる可能性があり、また高用量投与、あるいは徐放剤非使用の場合には錐体以外の部位の骨折はむしろ増加させる。④水道水フッ化物添加と骨折に関しては有意な関連性は認められていない。(2)ラット骨髄由来幹細胞の遺伝子発現におけるフッ化物の影響；本実験系ではラット骨髄幹細胞の各遺伝子の発現を解析すると、発現量の多い遺伝子は 39 存在するが、これらの遺伝子はフッ化物濃度 100uM 存在下においても影響はなかった。

(3)フッ化物の健康リスク評価；①フッ化物の有害性の同定：フッ化物が歯のフッ素症発現の特異的原因物質であるためには因果関係の 4 つの条件、時間性、関連の一致性、強固性、一致性を満たす必要がある。②フッ化物の量と反応関係の評価：「明らかな歯のフッ素症 (VM と M) の発現頻度の合計を 10%程度に抑えることが可能な飲料水中のフッ化物濃度を前提条件とした」。この前提条件を満たす濃度が 1ppm を超えない濃度であるとされた。③フッ化物の暴露評価：NOAEL 値あるいは LOAEL 値に不確実性係数 (UF) を当てはめて、それより低

い暴露レベルではヒトに有害作用が認められないというレベルが推定される。④フッ化物のリスク判定：成人のフッ化物摂取量 1.4-3.4 mg/day である。成人体重 70kg を参照に、体重 1kg 当たりの換算量は 0.02-0.05mg/Kg/day の範囲となり、高い値が AI の基準値として決定されている。

(4)母乳中のフッ化物分析：78 母乳試料のフッ化物濃度は $13.3 \pm 10.0\text{ng}$ 、中央値 11.4ng を示した。採取季節においては夏季 $11.0 \pm 5.2\text{ng/g}$ 、中央値 10.3ng 、冬季 $15.7 \pm 12.9\text{ng/g}$ 、中央値 12.5ng/g であった。必乳期別では 21-89 日： $13.1 \pm 12.4\text{ug}$ 、中央値 11.0ug 、さらに 90-180 日では、 $13.5 \pm 5.9\text{ug}$ 、中央値 12.0ug を示した。(5)乳児のフッ化物摂取量；微量元素の一日フッ化物摂取量については、乳中フッ化物濃度とその摂取量が必要となる。乳としては母乳栄養と人工乳栄養にわけて一日フッ化物摂取量を推定する。人工栄養児においては飲料水フッ化物イオン濃度 0.1ppm、0.6ppm および 0.8ppm とし算出する。そして離乳食については、飲料水フッ化物濃度を考慮しないで計算する。また、乳児の月齢別の一日フッ化物摂取量が示されている。母乳栄養児は 3-4 ヶ月、 0.03mg/day 、5-6 ヶ月において、 0.08mg/day 、7-8 ヶ月では、 0.15mg/day と推定された。フッ化物濃度 0.1ppm での推定値は、3-6 ヶ月では、 0.20mg/day 、7-8 ヶ月においては、 0.26mg/day を示した。

(6) 幼児のフッ化物摂取量；①食事からの一日当たりフッ化物摂取量は平均 0.29mg (レンジ 0.11-1.01)、配水 F-濃度地区別では、 $<0.08\text{ppmF}$ -地区： 0.25mg 、 0.13ppmF -地区： 0.32mg 、歯磨剤からの飲み込み量をあわ

せた総フッ化物摂取量は 0.35mg (0.13-1.01)であった。②市販飲料を現状のまま、水道水 F-濃度を 0.8ppm に換算した場合の食事からのフッ化物摂取量は平均 0.82mg で、調理によるフッ化物の損失率を加味すると $0.75-0.77\text{mg}$ と試算された。③水道水 F-濃度 0.6ppm までの文献値回帰式からの試算値は 0.73mg (日本の文献のみで 0.72mg) であった。(7)飲料水中フッ化物濃度が異なる 2 地域の小児における食事からのフッ化物摂取量 - 陰善食法による調査 -；地域別、年齢群別の総フッ化物摂取量および体重当たりの総フッ化物摂取量は、2-5 歳、6-8 歳、9-12 歳の年齢群順に F 地区群では 0.43 、 0.59 、 0.86mg 、参照地区群では 0.22 、 0.30 、 0.33mg と加齢に伴い増加した。また、体重当たりのフッ化物摂取量は、F 地区群で $0.024 \sim 0.026\text{mg/kg}$ 、参照地区群では $0.009 \sim 0.014\text{mg/kg}$ であった。さらに白米飯のフッ化物濃度は、水道水のフッ化物濃度 (<0.1 、 0.13 、 $0.51-0.59\text{ppm}$) を反映し 0.05 、 0.14 、 0.39ppm と増加し、各群の間に有意差が認められた。

(8) フッ化物濃度調整装置デモンストラーション；フッ化物濃度調整装置は、適切に設置され、設定フッ化物イオン濃度と調整後フッ化物イオン濃度を比較したところ、フッ化物濃度調整装置の稼動精度は満足のいくものであった。

Project-2 フッ化物局所応用の予防技術・開発：フッ化物の局所応用に関する基礎的臨床的な実験研究、疫学研究および調査研究に加え、フッ化物配合歯磨剤の応用マニュアル作成について研究活動を行った。基礎的臨床的な実験研究の結

果については、前年度までの研究で、初期う蝕診断の可能性として、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。①今回、健全と診断されている咬合面での DIAGNOdent のベースライン値を知るために研究を行い、レーザー光蛍光法 (Kavo DIAGNOdent®) の値は、近心小窩、中心小窩に比べ遠心小窩が高く、遠心小窩の値は6歳から10歳にかけて大きく増加すると結論された。②齲蝕診断法として実用化された「定量的可視光励起蛍光法」(Quantitative Light-induced Fluorescence ; QLF™法) のミネラル濃度評価特性を検討するために、再石灰化処理を変えて調製したウシエナメル質を準備し、それらのミネラル濃度を QLF 法ならびに従来法であるマイクロラジオグラフィ (TMR) により測定した。両者を比較したところ、QLF 法は TMR 法と同様の精度で歯質のミネラル量を測定できる定量性を有しており、食品の再石灰化促進効果の標準評価法として、また、食品機能評価の簡素化を進める手段として有用であることが示唆された。以上の結果から、これらの診断方法は、フッ化物の局所応用によってう蝕の予防管理を行う際に、その評価手段として有用であると考えられる。③エナメル質表層下脱灰・再石灰化の現象を微細構造学的に捉えるために、エナメル質表面に人工初期う蝕を作製し、再石灰化させ、これらに

伴う結晶構造の変化を検討したところ、脱灰処理によりエナメル質表層下 $20\mu\text{m}$ から約 $100\mu\text{m}$ の幅で脱灰層が観察された。さらに脱灰層の Ca と P の量が減少し、脆弱な層が生じていた。再石灰化処理後のエナメル質表層では約 $100\mu\text{m}$ の脱灰層が約 $50\mu\text{m}$ の範囲で狭くなり、象牙質側から再石灰化が認められた。脱灰層の結晶では内部が溶解している像が観察された。また、強拡大像ではそれらの結晶と結晶が融合した状態が観察された。再石灰化は破壊された結晶の修復と溶け残った結晶の再成長ができた。AFM の観察では脱灰により結晶粒径が増加することがわかった。再石灰化により脱灰した結晶の粒径が減少する傾向を示したが、脱灰前よりは大きな値を示した。*in vitro* での本実験法においても、自然に形成された初期う蝕に近い状態を再現できたとしている。次に、フッ化物徐放性修復材料に関する研究として、④フッ化物添加コンポジットレジンとガラスイオノマーセメントの充填処置による、唾液中細菌数の変化を調べたところ、全体的な caries activity はほとんど変化しなかったが、充填直後の mutans streptococci 菌数には、コントロール群に比較して、統計学的に有意な低下が認められた ($p<0.05$)。⑤う蝕ハイリスク者群の根面う蝕および低リスク者群の楔状欠損に施した非フッ化物徐放性材料の接着性コンポジットレジン、フッ化物徐放性材料の光硬化ガラスイオノマーセメントおよびコンポマーによる修復物の1年間の臨床経過を観察した。その結果、2次う蝕の発生に関しては3種の材料間に差は認められなかったとし

ている。

また、1 昨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、天津小湊町の保育所、幼稚園および小学校を対象とした継続的なフッ化物洗口事業の効果を、う蝕抑制効果と医療経済的効果の両面からまとめた。その結果、当該地区における学童のう蝕罹患率、DMFT 指数および一人平均の歯科医療費はともに顕著な減少を示した。さらに、保健行政サイドに歯科関係者が存在しなくとも、地域の歯科医療機関や教育行政とスムーズな連携を確保することができ、フッ化物洗口事業の実施と拡大が可能であった。

本年度のフッ化物局所応用法に関するマニュアルシリーズの作成については、「フッ化物配合歯磨剤の応用マニュアル」を作成し製本した(総括研究報告書と添付資料参照)。さらに、ライフステージに対応したフッ化物応用プログラムについては、日本の現実に即した 0 歳から老年期までのライフステージに応じたフッ化物応用方法を、プロフェッショナルケア、ホームケアおよびコミュニティケアの 3 つの場に分けて一覧表として提示した。高濃度のフッ化物を使用する歯面塗布やフッ化物徐放性シーラントの応用は、歯科医院や病院でのプロフェッショナルケアであり、個別に家庭で行うフッ化物洗口や歯磨剤はホームケアの範疇に入る。また、カリエスリスクを考慮して、ハイリスク児・者へのフッ化物応用の手段も表した。さらに、それぞれのライフステージにおけるフッ化物応用手段の推奨時期を明示した(総括研究報告書参照)。また、

「フッ化物徐放性修復材料ガイドブック」は別添資料のごとく市販することとなった。

Project-3 フッ化物応用の保健政策

6 つの課題で実施され、下記の結果を得た。

(1) 地方自治体におけるフッ化物利用に関する全国実態調査

調査票は、全国の 127 主要自治体 (47 都道府県、13 政令指定都市、35 中核市、9 保健所政令市、23 特別区) に 2005 年 1 月に送付した。現在 (2005 年 3 月) は回収作業の最中であるが、9 割を超える自治体から回答が寄せられている。

(2) フッ化物洗口の集団応用に関する新たな事例集作成に向けた取り組み

2004 年秋より作成に向けた検討を開始したが、フッ化物洗口事例集の作成にはフッ化物洗口の実施体験豊富な地域歯科保健の現場関係者の関与かせ必要があることから、これらの関係者による事例検討会を 2005 年 1 月 28 日に開催した。事例検討会では、全体会において幾つかの県における取り組みの現状を紹介し、事例集の作成方法についてグループ討議と全体会議により検討を行った。現在、事例集作成に向けた準備を行っている。

(3) フッ化物洗口普及プログラムのための評価シート作成の試み

評価シートは、構造評価、プロセス評価、影響評価、結果評価の 4 つに分けて作成した。構造評価の部分は、フッ化物洗口普及プログラムを実行する際に必要と思われる政策や資源の現状を把握することを目的として内容を整理した。プロセス評価の部分は、フッ化物洗口普及プログラムの作成とその評価を目的として、

質的な評価項目（政策、推進のための組織づくり、健康教育プログラムの整備など）と量的な評価項目に分類した。影響評価の部分では、プログラムを実際に始動した時に起こる実現因子、準備因子、強化因子そして保健行動への直接的効果を評価した。

(4) AHPモデルによるフッ化物洗口普及政策の導入と住民の合意形成に関する分析

県の保健政策の中にフッ化物洗口普及を導入するには政治力等の「強制力」が最も重要であり、知事・議会による決断が最も重要であることが示された。また歯科医師会は情報に対する信頼性が強く、総合的にも重要な機関であった。学校の保護者を主体に考えた場合のフッ化物洗口プログラムへの合意形成に関しては、情報の影響力、特に安全性に関する情報が強く関連すると考えられた。安全性に対する情報源としては、マスコミが最も強い影響を示した。

(5) う蝕予防関連の新聞記事にみられるフッ化物報道の内容分析

記事数を年別にみると、フッ化物応用に関する重要な政策や声明が出された年と呼応して記事数が多い傾向が認められた。月別では「歯の衛生週間」に近い5月と6月に記事数が多かった。掲載形式としては、医療欄やニュースからの情報提供が多く、情報の提供者としては、大学関係者や歯科医療専門家が多かった。また、厚生労働省のような公的機関からの情報提供は多く、企業からの情報は少なかった。記事の中で紹介していたフッ化物応用法は、フッ化物配合歯磨剤の使

用が最も多く、次いでフッ化物歯面塗布、フロリデーション、フッ化物洗口であった。フッ化物の副作用のみを掲載した記事やフッ化物応用を否定する記事は認められなかった。17件の記事にフッ化物応用による副作用が記載されていたが、その中には誤解を招きやすい情報や科学的根拠に乏しい誤った情報もあった。また、海外におけるフッ化物応用の事例を紹介している記事もあり、アメリカやWHOのフッ化物政策の紹介が多くみられた。

(6) 最近のフッ化物応用と政治的動向の研究（米国）

2000～2004年歯科論文3誌から抽出したフッ化物関連論文の分析の結果、フッ化物の全身的応用の研究より、局所的応用の研究、さらにフッ化物と他の物質などとの組み合わせからさらに安全性が高く効果のあるフッ化物の開発へと研究テーマが変遷していることを確認できた。また、アメリカ各地におけるフロリデーションに関する政策や訴訟に関する分析の結果、フロリデーションは、依然として住民の圧倒的支持を受けながらも、現在でもフロリデーションに対して反対を唱える人々と絶えず議論しながらの前進であることが明らかとなった。さらに住民全体を巻き込んだ司法権のおよぼす事柄や訴訟問題が勃発してきている傾向があることが示された。

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 16 年度における 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、ラット骨髄幹細胞のフッ化物の影響に関する実験研究において遺伝子レベル (DNA) で探索したものであり、分子レベルからのフッ化物の安全性を検討しており、さらなる検索と評価の確立が望まれる。フッ化物の健康リスク評価では、因果推論によってフッ化物の特異性の特定と、適正摂取量と上限許容量をフッ化物のリスク判定により提示可能であることを示唆するものである。フッ化物摂取量の基礎データに関しては、母乳中フッ化物濃度が偏りの少ない試料を用いての分析結果が示され、日本における乳児のフッ化物摂取基準のためのデータとなるであろう。また、幼児のフッ化物摂取量の推定に関しても、国内外の文献値との比較が可能となった。今後、フッ化物摂取に関する、食事や水道水フッ化物濃度とフッ化物製剤等の付加暴露についても、BMD でリスク評価が必要であろう。

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ュアル」に続き、本年度は「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、う蝕予防効果のみならず高い医療経済効果が得られた。研究報告においては、DAISGNO-dent と QLF 法による初期年齢の診断とフッ化物応用の効果に関する実験的研究から、探針にか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出版による予防的修復法の普及が望まれる。本年度初めて提示したライフステージに対応したフッ化物応用法の一覧は、前述した 3 つの場におけるフッ化物製剤の選択の指針となるであろう。

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) 地方自治体におけるフッ化物利用に関する全国実態調査
- (2) フッ化物洗口の集団応用に関する新たな事例集作成に向けた取り組み
- (3) フッ化物洗口普及プログラムのための評価シート作成の試み
- (4) AHP モデルによるフッ化物洗口普及政策の導入と住民の合意形成に関する分析
- (5) う蝕予防関連の新聞記事にみられるフッ化物報道の内容分析
- (6) 最近のフッ化物応用と政治的動向の研究 (米国)

以上 6 つの項目に関する研究を実施し、

(1) については現在、データの集計と分析を継続中であり、次年度には集計データを各協力自治体に提供する予定である。また、このデータからフッ化物応用による経済効果分析まで発展させたいと考えている。さらに、(2)、(3)、(4)の研究結果からは、フッ化物洗口の普及を目指した保健政策展開の方法と阻害要因ならびに啓発活動の評価方法が明らかとなった。現在、これらの地方自治体における事例集を作成中である。また、(5)については、フッ化物関連情報は医療欄やニュースを通して、専門家や公的機関が情報提供を行うことが多いこと、また、「歯の衛生週間」前後の時期(5~6月)に人々がフッ化物に関する情報に触れる機会が多いことが判明した。さらに、フッ化物利用の副作用に関して誤解を招きやすい情報や科学的根拠に乏しい誤った情報する情報が記載されていた記事も多く、日本の新聞は副作用の記載に関して、科学的根拠のある記事よりもインパクトの大きな情報を好んで取り上げる傾向があることが示唆された。これらの研究結果に(6)の報告を合わせて考えると、フッ化物応用に関する本研究班のホームページ(<http://www.ffrg.org/index.html>)は、一般国民や保健専門職への保健情報源として、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手段として期待される場所である。

E. 結論

本研究の平成16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、フッ化物の全身的応用に関する骨への影響を考察し、フッ化物の健康リスク評価が可能となり、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、フッ化物の摂取基準設定のための資料が作成可能となった。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、フッ化物局所応用においては、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が今後の課題である。さらに成人・老年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3つの場における歯科保健プログラム作成と新たな予防的修復材料の開発が望まれる。

フッ化物利用に関する保健政策(Health Policy)として今年度行った、地方自治体を対象としたフッ化物利用に関する全国実態調査、フッ化物洗口の事例集・評価シートの作成、AHPモデルによる普及政策・合意形成に関する分析、により、フッ化物利用とりわけフッ化物洗口を普及させていくための要点が解明

されつつある。これらは現在継続中であり、また互いに関連する部分が強いことから、現場への還元方法を重視しながら次年度以降も分析を続け、現場に有益な研究成果を求めていく必要がある。また、国際的な動向についても、継続的な情報収集に努めていきたい。

F. 文献

1. Tanaka S. Molecular mechanism of life and death of the osteoclast. *Int J Oral Biol* 2004 in press.
2. 安藤雄一、鶴本明久、花田信弘：フッ化物応用の保健政策（Health Policy）に関する研究、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 年度総括研究報告書（主任研究者：高江洲義矩、H15-医療-020）、36-41 頁、2004.
3. フッ化物洗口ガイドライン（2003）。う蝕予防のためのフッ化物洗口実施マニュアル（フッ化物応用研究会編）。社会保健研究所。東京。

G. 研究発表

1. Nishimuta M, Kodama N, Morikuni E, Matsuzaki N. Effects of risk factors for chronic degenerative diseases on magnesium metabolism in human. 8th European Magnesium Congress: 2004.5.27: Cluj-Napoca, Romania
2. 田中 栄：保健生態系で考えるフッ化物応用 「フッ化物と全身の健康」.第 5 3 回日本口腔衛生学会・総会、シンポジウ

ム D、2004 年 9 月 19 日、盛岡市。

3. 村上多恵子、成田直樹、芝田登美子、中垣晴男：水道水フッ化物濃度による幼児における食事からのフッ化物摂取量の検討。第 63 回日本公衆衛生学会・総会, 2004 年 10 月 29 日, 島根。
4. Tamaki Y, Nomura Y, Teraoka K, Nishikahara F, Motegi M, Tsurumoto A, Hanada N. Characteristics and willingness of patients to pay for regular dental check-ups in Japan. *J Oral Sci.* Jun;46(2):127-33, 2004.
5. 高野尚子、葭原明弘、安藤雄一、小川祐司、廣富敏伸、山賀孝之、花田信弘、宮崎秀夫高齢者の根面う蝕の有病状況と歯冠う蝕との関連：：口腔衛生学会雑誌 53(5)：592-599,2003.
6. Nomura Y, surumoto ,A, Nishikawara F, Motegi M, Hanada N and Kumagai T : Comntrolling cariogenic bacteria by the regular check-up system. *Pediatric Dental Journal.* 14 (1): 95-101, 2004.
7. Koga H., Kameyama A., Matsukubo T., Hirai Y., Takaesu Y.: Comparison of short-term in vitro fluoride release and recharge from four different types of pit-and-fissure sealants. *Bull Tokyo Dent Coll* 45:173-179, 2004.
8. 眞木吉信：フッ化物応用の科学と実際 <その 1>基礎編、日本歯科医師会誌、56；935-945、2004.
9. 眞木吉信：フッ化物応用の科学と実際 <その 2 >実際編、日本歯科医師会誌、56；1049-1064、2004.

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

Project-1 フッ化物の栄養所要量と健康

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

研究要旨：平成 16 年度における Project-1 の研究課題は「フッ化物の栄養所要量と健康」および「水道水フッ化物添加法の技術的検討」である。分担研究者と協力研究者は 8 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健康」とした。それぞれの研究報告は、フッ化物の栄養所要量と健康に関連して；(1)フッ化物の骨組織に対する影響；(2)ラット骨髄由来幹細胞の遺伝子発現におけるフッ化物の影響；(3)フッ化物の健康リスク評価；(4)母乳中のフッ化物濃度；(5)乳児のフッ化物摂取量の試算、(6)幼児のフッ化物摂取量；(7)飲料水中フッ化物濃度が異なる 2 地域の小児における食事からのフッ化物摂取量—陰善食法による調査、(8)フッ化物濃度調製装置デモンストレーション・プログラムである。これらの研究成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文献での整理と分子生物学的レベルでの実験で評価された。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不確定要因を見ていく必要が示唆された。フッ化物の健康リスク評価では、因果推論による有害性の同定、量—反応関係評価、暴露評価、リスク判定の枠組みで再評価が可能となったが、さらに BMD 法によるリスク判定が望まれる。フッ化物の栄養所要量（食事摂取基準）策定については基礎資料を提示できる段階にある。

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健康」と「健康とフッ化物」および「飲料水フッ化物濃度と歯のフッ素症」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