

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フッ化物の健康リスク評価を提示することを目的としており、そのために、8つの研究課題を設定して検討した。

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2課題の研究である。

(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レベルでの検討が要求されている。試料はラット大腿骨骨髄より抽出した骨髄を培養し、その付着細胞を骨髄幹細胞とした。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、cDNAとビオチン標識のcDNAを合成して、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。

次に、フッ化物の栄養所要量としては、4つの研究課題がなされた。

(4) 母乳中のフッ化物分析

乳児の栄養摂取は離乳が始まる前までは母乳または粉乳である。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する。

(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。

C. 研究成果

(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検討した。その結果、①フッ化物の急性毒性については、美濃口らは急性中毒量発現量をフッ化ナトリウムで 6.8mg/kg と推定している。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るようであり、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する。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、椎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椎体以外の部位の骨折はむしろ増加させると考えられる。④水道水フッ化物添加と骨折に関しては ecological study (9 編) を除くと、フロリデーションと骨折との相関がないもの (2 編)、York Review でも両者に有意な関連性 (association) 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

本研究で使用した DNA チップは薬物毒性やストレスによって変化する約 350 の遺伝子発現を検索するために開発されたものであり、本実験系では各遺伝子の発現を解析すると、発現量の多い遺伝子は 39 存在した。そして、これらの遺伝子はフッ化物濃度 100uM 存在条件においても影響は認められなかった。

(2) フッ化物の健康リスク評価

①フッ化物の有害性の同定：フッ化物と歯のフッ素症発現の特異的原因物質であるが、そのためには疫学調査等における因果関係の 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。疫学研究と動物実験の結果からすべての条件を十分にみたしており、フッ化物は歯のフッ素症発現の特異的原因物質であると結論できる。②フッ化物の量と反応関係の評価：10 篇の論文では 1ppmF 地区のアメリカ・カナダの成人では、1.4-3.4mg/day と推定されている。フッ化物濃度と反応関係は、反応の質（有無）と量（発生頻度の多さ）をいかに決定するかという困難さがあったが、「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（No-observed adverse-effect level or lowest-observed adverse-effect level：閾値の近似値）に不確実性係数(Uncertainty Factor; 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：フッ化物に関しては、ライフステージごとの適正摂取量(Adequate Intake; AI)が基準値として検討されているが、その根拠となっている摂取量は、すべてのフッ化物摂取経路を考慮した 0.05mg/Kg/day である。この値の背景となっているのが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±10.0ng、中央値 11.4ng を示した。採取季節においては夏季 11.0±5.2ng/g、中央値 10.3ng、冬季 15.7±12.9ng/g、中央値 12.5ng/g であった。必乳期別では 21-89 日：13.1±12.4ug、中央値 11.0ug、さらに 90-180 日では、13.5±5.9ug、中央値 12.0ug を示した。従来より提唱されていた母乳中フッ化物濃度の 0.02ppm より低い値であった。

(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 として算出する。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 0.29 mg (レンジ 0.11-1.01)、配水 F-濃度地区別では、<0.08 ppmF-地区：0.25 mg、0.13 ppmF-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 0.35 mg (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 0.8 ppm に換算した場合の食事からのフッ化物摂取量は平均 0.82 mg で、調理によるフッ化物の損失率を加味すると 0.75-0.77 mg と試算された。③水道水 F-濃度 0.6 ppm までの文献値回帰式からの試算値は 0.73 mg (日本の文献のみで 0.72 mg) 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, 0.86 mg、参照地区群では 0.22, 0.30, 0.33 mg 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 0.024~0.026 mg/kg,

参照地区群では0.009~0.014mg/kgであった。年齢群別の総摂取量および体重あたりの総摂取量を地区群間で比較した。総フッ化物摂取量は全年齢群でF地区群の方が有意に高かったが、体重当たりのフッ化物摂取量は6・8歳では有意に至らなかった。摂取源別摂取量については、全ての摂取源においてF地区群の方が参照地区群よりも多かったが、主食では全年齢群で、副食では2~5歳と9~12歳で、飲み物では6~8歳で、地区群間に統計学的に有意な差が認められた。年齢群別平均飲水量については、全ての年齢群で地区群間に統計学的有意差は認められなかった。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, 0.51-0.59ppm)を反映し0.05, 0.14, 0.39 ppm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レーション

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働精度は満足のものであった。また、限られた評価ではあるが、保健センター関係者からは、装置の稼働についてこれを積極的に活用するという意志が確認された。

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ので、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だろう。2004年度と本年度の川瀬報告は、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)でのフッ化物の影響を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ところである。

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0.5~1.0 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。

それと相まって、フッ化物摂取量と歯のフッ素症のリスク評価を因果推論によって再評価する時期にきており、本年度の飯島報告で指摘されるように、アメリカの食事摂取基準におけるAIやULは、厳密な手法を用いた基準設定でなされて

いるわけではない。しかがって、日本においてフッ化物の摂取基準を設定するには、用量-反応におけるリスクアセスメントの世界的に標準となっている Bench Mark Dose(BMD)で科学的に評価する必要がある。

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。

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。

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、わが国においてもここ数年間の研究班の研究成果によって資料が蓄積されつつある。

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)において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、被験者数50人程度のデータが蓄積されており、評価に耐える被験者数(80-100人)まで継続され、成人の一日フッ化物必要量の評価が可能となるであろう。

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・ラップズ市において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0.5～1.0mg/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。本年度の村上報告は、陰膳食法による幼児のフッ化物摂取量から水道水フッ化物濃度を変化させて、さらにフッ化物配合歯磨剤のフッ化物摂取に関する影響についても試算して、水道水フッ化物添加 (0.8ppm) の場合には、フッ化物配合歯磨剤使用は歯のフッ素症のリスクになる可能性を指摘している。しかしながら、この試算も飯島報告が提唱する BMD 法でもって確認する必要がある。

これまでの研究班のフッ化物摂取量に関する研究は、「フッ化物の医学的評価」、「歯のフッ素症の鑑別診断基準」、「乳児から成人までのフッ化物摂取量の基礎資料作成」「食品別フッ化物濃度一覧作成」によって、フッ化物応用である、フッ化物洗口、フッ化物歯面塗布、フッ化物配合歯磨剤そして、水道水フッ化物添加による濃度設定について評価することであった。次年度におけるフッ化物の食事摂取基準のための基礎資料策定へ向けて、従来にはない科学的評価手法でもってさらなる実証的検討が期待されるであろう。

E. 結論

1. フッ化物の骨組織への影響：フッ化物の骨組織に対する影響は古くより知られており、インドや中国など地域的に飲料水中のフッ素濃度が高いような場所では長期間の飲料水摂取によって骨フッ素症という病態を引き起こすことも報告されている。しかしながらこのようなフッ素の影響はむしろ「飲料水中のフッ化物濃度が適正にコントロールされていなかった」こと

に原因があると考えられ、わが国のような温暖な地域で水道水中のフッ化物濃度をコントロールすることにアゲインストな事実であるとは考えにくい。フッ素は骨粗鬆症の治療薬として古くより用いられてきたという歴史があり、このような目的で用いられるような高用量のフッ化物の骨組織に対する影響 (椎体、大腿骨頸部などの骨密度を増加) はある程度確立されている。しかしながら骨粗鬆症で問題となる骨折発生に対する効果については未だに議論のあるところであり、使用したフッ化物の種類 (除放剤かどうか)、用量によってかなり左右される。水道水フッ化物添加の骨組織に対する影響としてはある程度骨密度を変化させる可能性はあるものの、少なくとも骨折の発生率に影響を与えるという明らかなエビデンスは乏しいものと考えられる。

2. 全身の健康とフッ化物：ラット骨髄由来肝細胞の遺伝子発現に対するフッ化物の影響は、100uM でも認められず、細胞には負荷が十分かかっているにもかかわらず、毒性試験でみられる約 350 個の遺伝子発現に影響は認められず、フッ化物の安全性は分子生物学レベルで確認された。

3. フッ化物と健康リスク評価：個々人のフッ化物暴露可能性は食品や水からの基礎的暴露に加えて、フッ化物製剤の充実に伴って一過性であるが付加暴露量は拡大傾向にあることは事実である。このことは個人差・個体差を生む十分な要因である。したがって UF が 1 であるという前提において、AI 値 0.05mg/kg、UL 値は 2 倍量の 0.10mg/kg/day である。

4. 母乳中フッ化物濃度：母乳中の F 濃

度は全体、季節ごとおよび泌乳期別に分別して分析したところ、78 母乳試料のフッ化物濃度は $13.3 \pm 10.0 \text{ ng}$ 、中央値 11.4 ng 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 10.3 ng 、冬季 $15.7 \pm 12.9 \text{ ug/g}$ 、中央値 12.5 ng/g であった。泌乳期別では 21-89 日： $13.1 \pm 12.4 \text{ ug}$ 、中央値 11.0 ug 、さらに 90-180 日では、 $13.5 \pm 5.9 \text{ ug}$ 、中央値 12.0 ug を示した。78 例中 1 例に高濃度のフッ化物 ($8.45 \mu \text{ g}/100 \text{ g}$) が存在したが、これを含めて全体では母乳 100 g 当たり Median は $1.14 \mu \text{ g}$ であった。また、泌乳期による差異は認められなかったが、季節による有意差が認められ、冬期の方が高値であった。

5. 乳児のフッ化物摂取量：乳児期におけるフッ化物摂取量を母乳（母乳栄養）と調製粉乳（人工栄養）のフッ化物分析値を提示するとともに、3-8 ヶ月における乳児期のフッ化物摂取量を推算した。その結果、母乳栄養児においては、3-4 ヶ月 0.03 mg 、5-6 ヶ月においては、 0.08 mg を示した。他方、人工栄養では、5-6 ヶ月において水道水フッ化物濃度 0.1 ppm では 0.26 mg 、 0.8 ppm では 0.70 mg と推算された。

6. 幼児のフッ化物摂取量：陰膳法による日本の幼児の食事からのフッ化物摂取量は、Y 市（年平均気温 16.4°C 、 $< 0.16 \text{ ppm F}$ ・3-5 歳児）で、平均 0.29 mg/day (0.017 mg/kg BW)、これは年平均気温がほぼ同じ (16.3°C) Kimura ら (2001) の報告と一致した。また、文献値 ($\leq 0.6 \text{ ppm F}$ ・地区、陰膳法) による回帰式から試算した水道水 F・濃度 0.8 ppm での予測値は、 0.73 mg (レンジ $0.39-1.54$)、日本の文献値のみ (年平均気温 16.4°C と 16.3°C) で 0.72 mg 、これは UR をほぼ超えることなく 3 歳の AI 程度である。しかし、歯磨剤

を含めると 3 歳児で UL を超すリスクが生じ配慮があると予測される。

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量 —陰膳食法による調査—

飲食物からのフッ化物摂取量は、飲料水中フッ化物濃度を反映しており、フッ化物濃度 $0.5 \sim 0.6 \text{ ppm}$ 地区に在住する小児 (2~12 歳) の体重当たりフッ化物摂取量は $0.024 \sim 0.026 \text{ mg/kg}$ であり、約 $\leq 0.1 \text{ ppm}$ 地区 (2~12 歳) のそれは、 $0.009 \sim 0.014 \text{ mg/kg}$ であった。前者の摂取量で米国学術会議による DRI における AI の約 2 分の 1 であった。また、摂取源別の摂取量については、「副食」では食材の、「飲み物」では市販飲料のフッ化物濃度の影響を受けることが推察された。

8. フロリデーションの環境整備
フッ化物濃度調整装置デモンストレーション・プログラムの導入が 1 地区において開始されたが、設置に関する評価および関係者の反応は、ほぼ満足すべきものであった。今後の詳細な評価が必要である。

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 (摂取基準) 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、食事摂取基準のための基礎資料を現在作成中である。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ながら整合性を計る必要がある。

F. 研究発表

学会発表

1. 板井一好、岡山明、西牟田守、児玉直子、吉武裕. 低フッ素食摂取時のフッ素出納について. 第74回日本衛生学会総会: 2004.3.25: 東京.
2. 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
3. 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53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.
4. 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, 島根県松江市.

論文発表

1. Tanaka S. Molecular mechanism of life and death of the osteoclast. *Int J Oral Biol* 2004 in press
2. Tanaka S. Intracellular signal transduction pathways: good therapeutic targets for joint destruction in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatology* 2005 in press
3. Nishimuta M, Kodama N, Morikuni E, Yoshioka YH, Takeyama H, Yamada H, Kitajima H, Suzuki K. 2004. Balance of Calcium, magnesium and Phosphorus in Japanese Young Adults. *J Nutr Sci Vitaminol*: 50(1): 19-25.
4. Tomori T, Koga H, Maki Y, Takaesu Y: Fluoride analysis of foods for infants and estimation of daily fluoride intake, *Bull Tokyo Dent Coll* 45(1):19-32, 2004.

Project- 1 研究担当者

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	東京大学医学部付病院整形外科 講師
古賀 寛	東京歯科大学衛生学 助手

協力研究者

川瀬 俊夫	神奈川歯科大学歯科生体工学 教授
小林 清吾	日本大学松戸歯学部衛生学 教授
平田 幸夫	神奈川歯科大学社会歯科学 教授
飯島 洋一	長崎大学医歯薬学総合研究科 助教授
佐藤 勉	日本歯科大学衛生学 助教授
筒井 昭仁	福岡歯科大学口腔保健学 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	新潟大学歯学部医歯学総合研究科 講師

班員外研究協力者

米久保明得	明治乳業(株)栄養学研究所 部長
-------	------------------

Project 1 フッ化物の栄養所要量と健康

フッ化物の骨組織に対する影響

分担研究者 田中 栄 東京大学医学部付属病院整形外科講師

研究要旨：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検討した。その結果、①フッ化物の急性毒性については、美濃口らは急性中毒量発現量をフッ化ナトリウムで 6-8mg/kg と推定している。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るようであり、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する。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と考えられる。④水道水フッ化物添加と骨折に関しては ecological study (9 編) を除くと、フロリダーションと骨折との相関がないもの (2 編)、York Review でも両者に有意な関連性(association)は認められていない。

A. 研究目的

フッ素は自然環境に普遍的に存在する元素であり、われわれの生活環境や飲食物に広く存在する。フッ化物の口腔保健への応用は古く、フッ化物洗口、フッ化物添加歯磨剤の齲蝕予防に対する効果は確立されたものであるといえる。また諸外国では水道水へのフッ化物添加が施行されており、やはり齲蝕予防に有効であることが報告されている。またフッ化物は骨密度の増加作用を有することから、古くより骨粗鬆症治療薬として用いられている。今後水道水への添加を含めてわが国でフッ化物をさらに適正に応用していくためには、その全身的な影響をさまざまな面から検討することが重要である。本章では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検討し考察する。またフッ化物の骨作用の分子メカニズムについて最近の知見についても概説する。

B. 研究方法

フッ化物の急性毒性、慢性毒性、骨形成、

骨形成治療剤についての文献検索を行い、レビューとそのまとめを行った。

C. 研究結果

1) フッ化物の急性毒性

フッ化物の過剰摂取による影響としては大量摂取による急性中毒、慢性的な過剰摂取による骨フッ素症などが知られている。急性中毒の症状としては嘔吐、腹痛、下痢などの胃腸症状から重篤なものでは循環器、神経症状などを併発し、死に至る可能性もあることが知られている。このような毒性は、吸収されたフッ素が血清中の陽イオンを吸着して低カルシウム血症をおこすためであると考えられているが、このような症状は極めて大量のフッ素を摂取した場合であり、ほとんどはフッ化物製剤や錠剤の誤飲や故意の大量摂取によるものである。公共用水によるフッ素中毒のケースとしては米国のアラスカ州で 1992年5月に発生したものが有名である。これは用水中のフッ素濃度を正しく測定していなかったなどのミスによって発生

したものであるとされている。わが国では京都市内で学校給食中に大量のフッ化ナトリウムを誤って混入したことによるフッ素中毒が報告されており、この例から美濃口らは急性症状の発現量をフッ化ナトリウムで6-8 mg/kg 体重であると推定している。これは1 ppm のフッ素を含む飲料水に換算すると50 kg の成人で300リットル以上の飲水ということになる。このような重篤なフッ素中毒は通常歯科用に用いられているフッ化物製剤では起こり得ないレベルであるが、特に小児による歯磨剤や洗口剤の誤飲などには十分注意を払う必要がある。いずれにしてもこのような事例はあくまでも偶発的な事故とみなすべきであり、フッ化物の適正応用を忌避する理由にはならないであろう。

2) フッ化物の骨組織への影響

フッ化物の重要なターゲットの一つは骨組織であり、フッ素は体内に吸収されると速やかに効率よく(50%程度)骨組織にとりこまれるといわれている。慢性のフッ化物過剰摂取による骨組織への影響としては骨フッ素症(skeletal fluorosis)が有名である。これはインドなどの熱帯地方や中国の乾燥地帯でフッ素濃度が高い飲料水を利用している地域での報告が多く、症状が進行すると脊柱靭帯骨化などを原因とする四肢麻痺が進行し、**crippling fluorosis** という病態に到るケースが報告されている。しかしながらこのような病態は10 ppm 以上といった著しく高いフッ素濃度の飲料水を長期間にわたって摂取した場合にのみ生じると考えられており、むしろ「飲料水中のフッ化物濃度を適切にコントロールできなかった」ことに問題があると考えられる。したがってフッ化物濃度を1 ppm 程度にコントロールした場合に温暖地域における通常の水道水摂取で起こる可能性は極めて低いものと見られる。また症状の発現はフッ素摂取以外に栄養状態・生活環境にも左右される可能性が示唆されている。いずれにしてもこのような特殊な病態は水道水のフッ化物添加や歯科保健的な問題とは区別して考えるべきであろう。

3) 骨粗鬆症治療薬としてのフッ化物

フッ素による骨密度の増加作用は以前から認識されており、また安価であることなどから多くの国で骨粗鬆症治療薬としてフッ化物が用いられてきた。フッ素の骨組織に対する効果のメカニズムは、体内に吸収されて骨組織に取り込まれたフッ素によって骨組織中のハイドロキシアパタイトがフルオロアパタイトと置換されることにより破骨細胞の骨吸収が阻害されることであると考えられている。またフッ素イオンの骨芽細胞に対する直接作用も細胞培養レベルでは証明されているが、その効果発現に要する濃度は高く、生理的な条件でこのような作用が存在するかどうかについては疑問視されている。一方フッ素の破骨細胞に対する直接的な作用はないものと考えられている。いずれにしてもこのようなフッ素の効果を期待して古くより欧米では骨粗鬆症治療薬としてフッ化物が用いられてきた。また臨床的な研究もその効果をサポートするような結果であった。しかしながら1990年にRiggsは、大規模なprospective study から閉経後骨粗鬆症の女性に対してフッ化ナトリウム(NaF)は腰椎、大腿骨頸部、大腿骨転子部の骨密度を増加させるものの、橈骨骨幹部の骨密度は逆に低下させること、椎体骨折はNaF投与群でコントロールと差がなく、椎体以外の骨折はむしろNaF投与群で多かったという結果を報告している。このようにフッ化物の骨粗鬆症治療薬としての効果は必ずしも確立されたものであるとはいえないのが現状である。ごく最近Haguenauerらは閉経後骨粗鬆症に対するフッ化物治療についてのmeta-analysisを報告した[1]。かれらは1966年から1998年までの報告から以下のような条件を満たすものをセレクトし、データを抽出して検討を加えた。

- ①閉経後骨粗鬆症の女性を対象とし、何らかの形のフッ化物を治療薬として使用している randomized clinical trial (RCT) である
- ②コントロール群としてはカルシウム、ビタミンDのみ許可
- ③結果として骨折、骨塩量、疼痛、身長のごどれかを含むもの

結果的には先に述べた Riggs のものを含めて 11 の RCT が criteria を満たし、最終的に解析をおこなったのはフッ素治療群 702 例、プラセボ群 727 例であった。これらの報告のうち NaF を用いているものが 7 つ、monofluorophosphate を用いているものが 3 つ、両者を用いているものが 1 つであった。2 つの研究は高い用量のフッ素を用いていた。すべての報告においてカルシウム (400 - 2000 mg/day) がコントロールとして用いられていた。1 つの研究はフッ素の糖衣錠を用いており、1 つは除放剤を用いていた。ビタミン D を用いていたのは 3 つであった。1 つの報告は少数の男性を含み、3 つの報告は hormone replacement therapy を受けている女性を含んでいた。Christiansen の 1980 年の報告は 2 つの placebo 群 (カルシウムのみ、カルシウムとビタミン D) を含んでいたものでこれは 2 つの異なる trial と見なした。多くの研究において投与期間は 24 ヶ月 (2 年)、48 ヶ月 (4 年) であったので、すべての結果はこの 2 つの time point で解析した。データの解析は骨折の発生などについては relative risk (RR) を計算し、骨密度などの連続的なデータについては weighted mean difference (WMD) を計算した。また研究が randomized であるか、double masking になっているか、副作用や drop-out の記載がなされているか、randomization の方法が適切であるか、double masking の方法が適切に記載されているかなどによって研究の quality assessment をおこなった (5 点満点)。1 点が 1 つ、2 点が 7 つ、4 点が 2 つ、5 点が 1 つであった。本 meta-analysis の結果として明らかになったことは、以下の点である。

- ① 腰椎の骨密度は 2 年、4 年で増加しており、WMD はそれぞれ 8.1%, 16.1% であった。
- ② 大腿骨頸部骨密度も増加しており、WMD はそれぞれ 3.4%, 5.4% であった。
- ③ 前腕 (橈骨遠位端) 骨密度はフッ素治療群で低下しており、WMD は -1.7%, -3.3% であった。
- ④ 椎体の骨折危険率については 2 年で 0.87、4 年で 0.90 であったが有意ではなかった。

⑤ 椎体以外の骨折危険率 (RR) は 2 年で 1.20 と有意ではなかったが、4 年では 1.85 と有意に上昇しており、特に高用量投与群、除放剤非使用群で高かった。

⑥ 胃腸障害は 2 年で 2.18 と有意ではなかったが、4 年ではフッ素治療群で有意に高かった。とくに高用量投与群、除放剤非使用群で高かった。

以上より閉経後骨粗鬆症に対する治療薬としてのフッ素投与は腰椎、大腿骨頸部の骨密度を増加させ、椎体骨折を低下させる傾向にあるが、前腕の骨密度は低下させる可能性があり、また高用量投与、あるいは除放剤非使用の場合には椎体以外の部位の骨折はむしろ増加させる傾向にあると考えられる。

4) 水道水フッ化物添加と骨折

飲料水のフッ化物添加と骨粗鬆症、あるいは骨粗鬆症に関連した大腿骨頸部骨折や大腿骨転子部骨折などの hip fracture との関係については 1990 年代に入って注目されるようになってきた。現段階では水道水に添加する程度のフッ素の骨折率への影響については議論があり、これについては 1991 年に米国でシンポジウムが開かれてその詳細は Gordon らによって報告されている。過去に報告された主な論文を以下に挙げてみると、

- ① Water fluoridation が骨折を増やすとするもの [2-5]
- ② 無関係とするもの [6-8]
- ③ 減少させるとするもの [9, 10]

これらはいずれも ecological study であり、疾病の発生要因にかかわる交絡因子の影響を考慮することができないという欠点をもつ。

Water fluoridation と骨折発症の individual study としては Kroger ら [11]、Caule ら [12] の論文があるが、いずれも water fluoridation と骨折との間に相関が認められなかったとしている。またごく最近発表された大規模な individual study [13, 14]、York 大学から出された systematic review ("A systematic review of public water fluoridation. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/fluorid.ht>

m)においても、骨折発生率と water fluoridation との間に有意な association があるという evidence は認められないと結論されている。

D. 考察および結論

フッ化物の骨組織に対する影響は古くより知られており、インドや中国など地域的に飲料水中のフッ素濃度が高いような場所では長期間の飲料水摂取によって骨フッ素症という病態を引き起こすことも報告されている。しかしながらこのようなフッ素の影響はむしろ「飲料水中のフッ化物濃度が適正にコントロールされていなかった」ことに原因があると考えられ、わが国のような温暖な地域で水道水中のフッ化物濃度をコントロールすることにアゲインストな事実であるとは考えにくい。フッ素は骨粗鬆症の治療薬として古くより用いられてきたという歴史があり、このような目的で用いられるような高用量のフッ化物の骨組織に対する影響（椎体、大腿骨頸部などの骨密度を増加）はある程度確立されている。しかしながら骨粗鬆症で問題となる骨折発生に対する効果については未だに議論のあるところであり、使用したフッ化物の種類（除放剤かどうか）、用量によってかなり左右される。水道水フッ化物添加の骨組織に対する影響としてはある程度骨密度を変化させる可能性はあるものの、少なくとも骨折の発生率に影響を与えるという明らかなエビデンスは乏しいものと考えられる。

E. 文献

1. Haguenaer, D., Welch, V., Shea, B., Tugwell, P., Adachi, J.D., Wells, G. :Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis, *Osteoporos Int*, 11: 727-38, 2000
2. Jacobsen, S.J., Goldberg, J., Cooper, C., Lockwood, S.A. :The association between water fluoridation and hip fracture among white women and men aged 65 years and older. A national ecologic study, *Ann Epidemiol*, 2: 617-26., 1992
3. Danielson, C., Lyon, J.L., Egger, M., Goodenough, G.K. :Hip fractures and fluoridation in Utah's elderly population, *Jama*, 268: 746-8., 1992
4. Jacobsen, S.J., Goldberg, J., Miles, T.P., Brody, J.A., Stiers, W., Rimm, A.A. :Regional variation in the incidence of hip fracture. US white women aged 65 years and older, *Jama*, 264: 500-2., 1990
5. Karagas, M.R., Baron, J.A., Barrett, J.A., Jacobsen, S.J. :Patterns of fracture among the United States elderly: geographic and fluoride effects, *Ann Epidemiol*, 6: 209-16., 1996
6. Madans, J., Kleinman, J.C., Cornoni-Huntley, J. :The relationship between hip fracture and water fluoridation: an analysis of national data, *Am J Public Health*, 73: 296-8., 1983
7. Avorn, J., Niessen, L.C. :Relationship between long bone fractures and water fluoridation, *Gerodontology*, 2: 175-9., 1986
8. Arnala, I., Alhava, E.M., Kivivuori, R., Kauranen, P. :Hip fracture incidence not affected by fluoridation. Osteofluorosis studied in Finland, *Acta Orthop Scand*, 57: 344-8., 1986
9. Simonen, O., Laitinen, O. :Does fluoridation of drinking-water prevent bone fragility and osteoporosis?, *Lancet*, 2: 432-4., 1985
10. Jacobsen, S.J., O'Fallon, W.M., Melton, L.J. :Hip fracture incidence before and after the fluoridation of the public water supply, Rochester, Minnesota, *Am J Public Health*, 83: 743-5., 1993
11. Kroger, H., Alhava, E., Honkanen, R., Tuppurainen, M., Saarikoski, S. :The effect of fluoridated drinking water on axial bone mineral density--a population-based study, *Bone Miner*, 27: 33-41., 1994
12. Cauley, J.A., Murphy, P.A., Riley, T.J., Buhari, A.M. :Effects of fluoridated drinking water on bone mass and fractures: the study of osteoporotic fractures, *J Bone Miner Res*, 10: 1076-86., 1995
13. Phipps, K.R., Orwoll, E.S., Mason,

J.D., Cauley, J.A. :Community water fluoridation, bone mineral density, and fractures: prospective study of effects in older women, *Bmj*, 321: 860-4., 2000

14. Hillier, S., Cooper, C., Kellingray, S., Russell, G., Hughes, H., Coggon, D. :Fluoride in drinking water and risk of hip fracture in the UK: a case-control study, *Lancet*, 355: 265-9., 2000

F. 研究発表

英文原著

- 1) Ohazama A, Courtney J-M, Naito A, Tanaka S, Inoue J, Sharpe PT. Traf6 is essential for murine tooth cusp morphogenesis. *Dev Dyn* 2004 229, 131-135.
- 2) Seto H, Kamekura S, Miura T, Yamamoto A, Chikuda H, Ogata T, Hiraoka H, Oda H, Nakamura K, Kurosawa H, Chung U, Kawaguchi H, Tanaka S. Distinct Role of Smad Pathways and p38 Pathways in Cartilage-specific Gene Expression in Synovial Fibroblasts. *J Clin Invest* 2004, 113, 718-726.
- 3) Miyazaki T, Sanjay A, Neff L, Tanaka S, Horne WC, Baron R. Src kinase activity is essential for osteoclast function. *J Biol Chem*, 2004, 279, 17660-6.
- 4) Setoguchi K, Misaki Y, Kawahata K, Shimada K, Juji T, Tanaka S, Oda H, Shukunami C, Nishizaki Y, Hiraki Y, Yamamoto K. Chondromodulin-I, a cartilage-derived angiogenesis inhibitory factor, suppresses T cell response; an implication of a therapeutic potential for the treatment of arthritis. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 828-839.
- 5) Song X, Tanaka S, Cox D, Lee SC. Fc receptor signaling in primary human microglia: differential roles of PI3K and Ras/ERK MAP kinase pathways in phagocytosis and chemokine induction. *J Leukoc Biol*. 2004, 75:1147-1155.
- 6) Ogasawara T, Katagiri M, Yamamoto A, Hoshi K, Takato T, Nakamura K,

Tanaka S, Okayama H, Kawaguchi H. Osteoclast Differentiation by RANKL Requires NF-kappaB-Mediated Downregulation of Cyclin-Dependent Kinase 6 (Cdk6). *J Bone Miner Res*. 2004, 19:1128-1136.

7) Ogata T, Iijima S, Hoshikawa S, Miura T, Yamamoto S, Oda H, Nakamura K, Tanaka S. Opposing Erk and Akt pathways control Schwann cell myelination. *J Neuroscience* 2004, 24:6724-32.

8) Ikeda F, Nishimura R, Matsubara T, Tanaka S, Inoue J, Reddy SV, Hata K, Yamashita K, Hiraga T, Watanabe T, Kukita T, Yoshioka K, Rao A, Yoneda T. Critical roles of c-Jun signaling in regulation of NFAT family and RANKL-regulated osteoclast differentiation. *J Clin Invest* 2004, 114:475-484.

9) Kwak HB, Lee SW, Jin HM, Ha H, Lee SH, Takeshita S, Tanaka S, Kim HM, Kim HH, Lee ZH. Monokine induced by interferon-gamma is induced by receptor activator of nuclear factor B ligand and involved in osteoclast adhesion and migration. *Blood*. 2004 Dec 7; [Epub ahead of print]

10) Yagishita N, Ohneda K, Amano T, Yamasaki S, Sugiura A, Tsuchimochi K, Shin H, Kawahara K, Ohneda O, Ohta T, Tanaka S, Yamamoto M, Maruyama I, Nishioka K, Fukamizu A, Nakajima T. Essential Role of Synoviolin in Embryogenesis. *J Biol Chem* 2004 Dec 20; [Epub ahead of print]

11) Gohda J, Akiyama T, Koga T, Takayanagi H, Tanaka S and Inoue JI. RANK-mediated amplification of TRAF6 signaling leads to NFATc1 induction during osteoclastogenesis. *Embo J* in press.

英文総説

1) Tanaka S. Molecular mechanism of life and death of the osteoclast. *Int J Oral Biol* 2004 in press

2) Tanaka S. Intracellular signal transduction pathways: good therapeutic targets for joint destruction in rheumatoid arthritis. *Mod*

和文総説

- 1) 田中 栄「RANKL を標的とした骨粗鬆症の分子治療」医学のあゆみ 208:343-347, 2004
- 2) 宮崎 剛、田中 栄「TNF- α 」日本臨床 62 suppl 2:112-115, 2004
- 3) 十字琢夫、田中 栄「RANKL ワクチンによる新しい骨代謝疾患治療」日本臨床 62 suppl 2:799-802, 2004
- 4) 秋山 達、田中 栄「破骨細胞アポトーシスと骨吸収能の制御」 Medical Science Digest 30:42-43, 2004
- 5) 田中 栄「五十肩」 Medical Practice 21:346-347, 2004
- 6) 田中 栄「生物製剤による骨粗鬆症治療」整形・災害外科 47:279-284, 2004
- 7) 田中 栄「RANKL と炎症性骨破壊」医学のあゆみ 208:931-934, 2004
- 8) 田中 栄「RANKL 制御と osteoprotegerin による骨・関節疾患治療」分子リウマチ 1:89-93, 2004
- 9) 田中 栄「遺伝子導入による滑膜細胞制御」臨床免疫 41:534-537, 2004
- 10) 福田 明、田中 栄「OA と破骨細胞～OA 治療薬のあらたなターゲット～」医学のあゆみ 211:285-288, 2004

学会発表

- 1) 茨城県保険医協会・県南地区医師会学術講演会 (2004.5.25) 土浦 「運動器疾患の治療戦略」
第 21 回日本 TDM 学会・学術大会ランチョンセミナー (2004.6.6) 大阪 「骨破壊をターゲットにした新しい骨代謝疾患治療法の開発」
- 2) 第 30 回 日本整形外科スポーツ医学会学術集会 (2004.7.3) 東京 シンポジウム III 関節軟骨修復術の基礎と臨床 "Molecular mechanism of joint destruction and possible therapeutic approach toward cartilage repair"
- 3) 大阪整形外科症例検討会 特別講演 (2004.7.10) 大阪 「骨破壊をターゲットにした関節リウマチ治療戦略」
- 4) エビスタ販売記念講演 (2004.7.24) 盛岡 「骨粗鬆症治療の新世紀～Is the paradigm shifting?～」

- 5) 第 22 回日本骨代謝学会 (2004.8.7) 大阪 シンポジウム II 関節リウマチと変形性関節症における骨破壊分子メカニズムと治療 「関節炎における骨破壊メカニズムとその制御」
- 6) 第 1 回 横浜骨粗鬆症研究会 (2004.9.9) 横浜 「骨粗鬆症治療薬の最新の話題」
- 7) 第 53 回日本口腔衛生学会・総会 (2004.9.19) 盛岡 シンポジウム D 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」
- 8) 日本医師会生涯教育制度適合学術集会 (2004.10.7) 大分 「骨粗鬆症治療の新世紀」
- 9) 第 19 回日本整形外科基礎学術集会 (2004.10.22) 東京 教育研修講演「関節破壊の分子メカニズムとその治療戦略」
- 10) ハイペン発売 10 周年記念講演会 (2004.10.28) 神戸 特別講演「関節リウマチの新しい治療戦略」
- 11) Bone and Joint Research Club～骨と関節の代謝調節を考える基礎の会～ (2004.11.13-14) かずさ 特別セッション「細胞内シグナル伝達をターゲットにした疾患治療法の開発～新しい時代の創薬をめざして～」 「細胞内シグナル伝達をターゲットにした骨関節疾患治療戦略」
- 12) 千葉市医師会講演会 (2004.11.17) 千葉 「骨粗鬆症の臨床アップデート～整形外科の立場から～」
- 13) 第 2 回医療フォーラム 骨と関節疾患制御の新世紀 (2004.11.26) 東京 「変形性関節症」
- 14) 大阪大学 COE シンポジウム (2004.12.3) 大阪 「破骨細胞のアポトーシスと活性化のメカニズム」
- 15) 厚生労働省難治性疾患研究事業骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成 16 年度 第 2 回会議 研究成果報告会 (2004.12.4) 京都 「新たなマウス骨壊死モデル作成の試み」

Project-1 フッ化物の栄養所要量と健康

母乳中のフッ化物分析

分担研究者 西牟田 守 （独）国立健康・栄養研究所 室長
協力研究者 板井 一好 岩手医科大学衛生公衆衛生学 助教授

研究要旨：乳児の栄養所要量策定の資料を得るために、健全な児に与えている母乳を収集し、そのフッ化物を分析した。その結果、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 $15.7 \pm 12.9 \text{ug/g}$ 、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。母乳中 F 濃度の平均値 0.02ppm より低い値であった。

A.研究目的

乳児は離乳が始まる前は母乳（または母乳代替食品）が唯一の摂取食品である。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、微量成分に関しては信頼できるデータが少ない。そこで、母乳試料を収集し、微量成分を分析した。

B.研究方法

1. 乳試料の条件

1998 年 7 月-9 月（夏季）および 1998 年 12 月-1999 年 3 月（冬季）に日本全国 47 都道府県で 4,234 検体の母乳が授乳中の母親から提供され、凍結保存された。

そのうち、授乳婦の条件として、

1. 喫煙習慣がないこと
2. ビタミン剤を服用していないこと
3. 食べ物の好き嫌いがいいこと
4. 母乳採取時の年齢が 40 歳未満

また、乳児の条件として、

1. 出生児体重が 2,500g 以上
 2. アレルギーの既往のないこと
- を分析試料の条件とした。

また、泌乳期別に母乳を、

泌乳 1-5 日、6-10 日、11-20 日、21-89 日、90-179 日、180-365 日のそれぞれに分類した。

それらの試料のうち泌乳 21-89 日と 90-179 日の母乳を測定対象とし、夏季

および冬季の試料が同数となるように、また、母乳量がなるべく多いものを選定した。

選定された母乳試料は、泌乳 21-89 日（夏季）22 検体、（冬季）21 検体、泌乳 90-179 日（夏季）18 検体、（冬季）17 検体、総計 78 検体であった。

ブロック別の集計は、北海道（北海道）、東北（青森、岩手、秋田、宮城、山形）、北陸（新潟、富山、石川、福井）、関東 A（茨城、栃木、群馬、長野）、関東 B（千葉、埼玉、山梨）、東京都内（23 区）、東京都下（23 区以外）、神奈川（神奈川）、東海（静岡、愛知、三重、岐阜）、近畿 A（京都市内、滋賀、奈良、和歌山）、近畿 B（兵庫[瀬戸内海側を除く]、京都[京都市内を除く]）、大阪（大阪、兵庫[瀬戸内海側]）、山陽（岡山、山口、広島）、山陰（鳥取、島根）、四国（香川、徳島、高知、愛媛）、九州 A（福岡、長崎）、九州 B（佐賀、大分、熊本、宮崎、鹿児島、沖縄）の 17 ブロックに分類し行った。これらの分類にしたがって検体を示すと表 1 のようになる。

凍結保存された検体は、解凍され、超音波処理により均一化した。

測定は、板井が実施し、西牟田は凍結乾燥試料を作製するために、固形物含量を測定した。

C. 研究結果

1. 母乳中の固形物重量

母乳中の固形物重量を表 2 に示した。

2. 母乳中のフッ化物濃度

母乳中の F 濃度は全体、季節ごとおよび泌乳期別に分別し、図 1、2 に示した。78 例中 1 例に高濃度のフッ化物(8.45 μ g/100g)が存在したが、これを含めて全体では母乳 100 g 当たり Median は 1.14 μ g であった。また、泌乳期による差異は認められなかったが、季節による有意差が認められ、冬期の方が高値であった。

D. 考察

母乳中の F 濃度の中央値は 1.14 μ g/100g であったが、この値は 0.01ppm に相当する。最も高濃度の母乳でも 0.08ppm であり、母体を取り込んだ F はほとんど母乳に移行しないと考えられる。したがって、乳幼児の F 摂取基準（目安量）は 10 μ g/日程度であると考察した。

F. 研究発表

1. 西牟田守：栄養所要量からみたフッ化物。第 53 回日本口腔衛生学会・総会，2004.09.19，盛岡
2. 板井一好、岡山明、西牟田守、児玉直子、吉武裕：低フッ素食摂取時のフッ素出納について。第 74 回日本衛生学会総会，2004.03.25，東京

班員外協力研究者

米久保明得 明治乳業（株）

栄養科学 研究所部長

表1. 季節別、授乳期別、ブロック別母乳サンプル数

ブロック区分	都道府県名	母乳サンプル数				合計
		泌乳21-89日		泌乳90-179日		
		夏季	冬季	夏季	冬季	
1 北海道	北海道	0	0	0	0	0
2 東北	青森、岩手、秋田、宮城、山形	2	1	0	1	4
3 北陸	新潟、富山、石川、福井	2	0	0	0	2
4 関東A	茨城、栃木、群馬、長野	2	2	4	2	10
5 関東B	千葉、埼玉、山梨	2	1	1	3	7
6 東京都内	23区	0	3	0	0	3
7 東京都下	23区以外	0	0	0	0	0
8 神奈川	神奈川	2	3	0	0	5
9 東海	静岡、愛知、三重、岐阜	4	3	4	7	18
10 近畿A	京都市内、滋賀、奈良、和歌山	0	1	0	0	1
11 近畿B	兵庫[瀬戸内海側を除く]、京都[京都市内を除く]	0	0	0	0	0
12 大阪	大阪、兵庫[瀬戸内海側]	3	4	8	4	19
13 山陽	岡山、山口、広島	2	2	0	0	4
14 山陰	鳥取、島根	0	0	0	0	0
15 四国	香川、徳島、高知、愛媛	0	0	0	0	0
16 九州A	福岡、長崎	2	1	0	0	3
17 九州B	佐賀、大分、熊本、宮崎、鹿児島、沖縄	1	0	1	0	2
	総計	22	21	18	17	78

表2 母乳中の固形物重量

ID				g/100ml	g/100g	ID				g/100ml	g/100g		
1051	1	21	s	1		3261	44	90	s	1	18.114	17.897	
1129	2	21	s	2	12.929	12.392	2110	45	90	s	2	14.100	13.805
2010	3	21	s	3	17.186	17.013	2113	46	90	s	3	13.586	13.258
2031	4	21	s	4	11.986	11.646	2061	47	90	s	4	11.714	11.421
3040	5	21	s	5	12.600	12.440	3075	48	90	s	5	11.286	10.977
2103	6	21	s	6	13.757	13.482	4103	49	90	s	6	10.386	10.065
3214	7	21	s	7	11.929	11.540	4114	50	90	s	7	15.300	14.994
3225	8	21	s	8	14.514	14.286	4123	51	90	s	8	14.514	14.234
3395	9	21	s	9	15.629	15.363	4211	52	90	s	9	13.520	13.252
3404	10	21	s	10	16.440	16.118	6113	53	90	s	10	16.900	16.667
4023	11	21	s	11	12.843	12.479	6127	54	90	s	11	13.380	13.332
4132	12	21	s	12	13.271	13.133	6129	55	90	s	12	12.200	11.850
4178	13	21	s	13	18.643	18.579	6130	56	90	s	13	12.800	12.495
4193	14	21	s	14			6314	57	90	s	14	13.629	13.348
6025	15	21	s	15	11.900	11.768	6348	58	90	s	15	13.271	13.033
6081	16	21	s	16	16.729	16.389	6351	59	90	s	16	11.871	11.543
6097	17	21	s	17	9.814	9.554	6352	60	90	s	17	11.057	10.795
8010	18	21	s	18	12.500	12.212	9193	61	90	s	18	10.500	10.234
8088	19	21	s	19	13.080	12.746	101173	62	90	w	1	11.643	11.319
9012	20	21	s	20	14.200	13.802	102127	63	90	w	2		
9101	21	21	s	21	12.314	12.105	102079	64	90	w	3	12.714	12.421
9178	22	21	s	22	12.629	12.423	103548	65	90	w	4		
101027	23	21	w	1	14.629	14.901	103247	66	90	w	5	12.286	11.949
102090	24	21	w	2	12.843	12.488	103295	67	90	w	6	16.071	15.745
102098	25	21	w	3	13.971	13.593	104034	68	90	w	7		
103280	26	21	w	4	15.557	15.269	104085	69	90	w	8	13.271	12.905
101088	27	21	w	5	14.214	13.906	104095	70	90	w	9	12.700	12.146
103109	28	21	w	6	11.629	11.370	104097	71	90	w	10		
103111	29	21	w	7	11.880	11.547	104125	72	90	w	11		
103228	30	21	w	8	13.314	12.891	104222	73	90	w	12	13.520	13.245
103392	31	21	w	9	13.729	13.392	104309	74	90	w	13	11.340	11.124
103510	32	21	w	10	15.200	14.900	106126	75	90	w	14		
104015	33	21	w	11	15.000	14.749	106130	76	90	w	15	11.000	10.693
104106	34	21	w	12	16.214	15.762	106136	77	90	w	16	9.743	9.434
104227	35	21	w	13	17.000	16.655	106138	78	90	w	17		
106053	36	21	w	14	14.071	13.717							
106091	37	21	w	15	11.914	11.595							
106344	38	21	w	16	17.086	16.784							
106401	39	21	w	17	13.614	13.255							
106305	40	21	w	18	12.329	11.966							
108045	41	21	w	19	19.014	18.715							
108114	42	21	w	20	13.729	13.414							
109112	43	21	w	21	14.343	14.052							
		21	s	M	13.745	13.473			90	s	M	13.229	12.955
				SD	2.17509	2.2031					SD	2.0842	2.1048
		21	w	M	14.347	14.044			90	w	M	12.429	12.098
				SD	1.88203	1.8945					SD	1.7128	1.7004

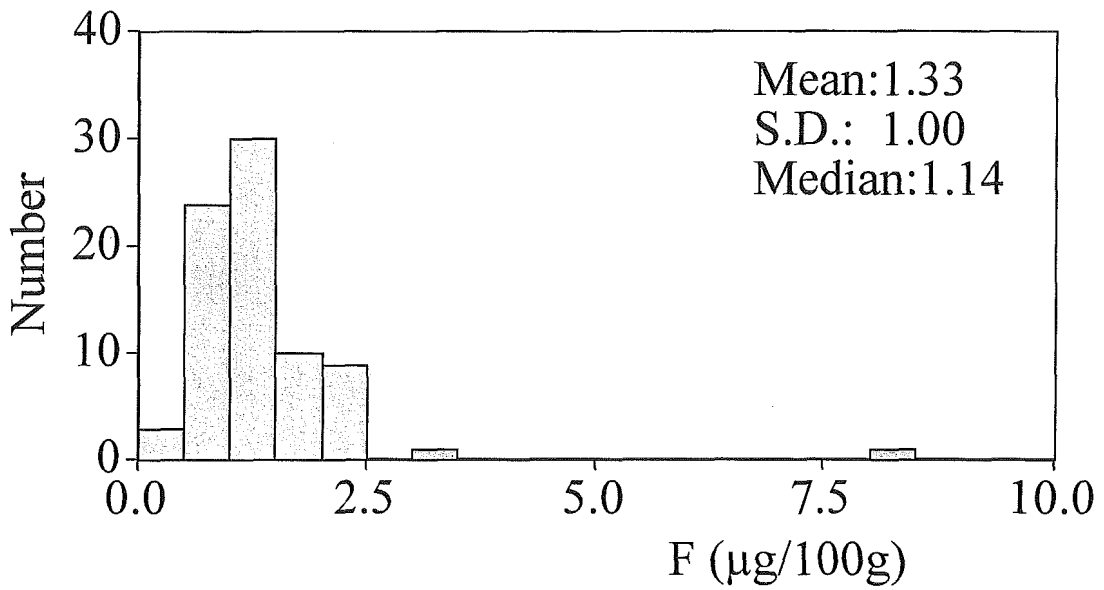


Fig. 1. Fluoride content in matured human milk (n=78)

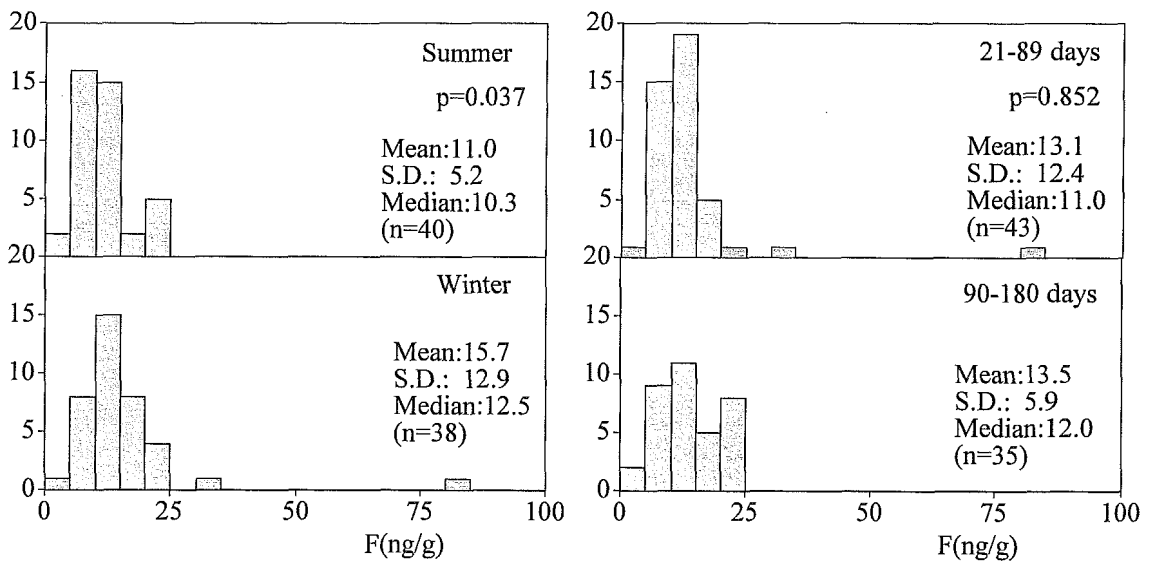


図2 季節および授乳期別の母乳中フッ化物濃度