



博士 (人間科学) 学位論文 概要書

Effects of Fluoride Aerosol Inhalation on the  
Biophylaxis Function in Mice and Rats

マウスおよびラットの生体防御機能に及ぼすフッ素吸入の影響

2001年1月

早稲田大学大学院人間科学研究科

陳 雪 青

指導教授 町 田 和 彦

【背景と目的】 フッ素は自然界で13番目に広く存在する元素であり、多くの国々で虫歯予防のために、飲料水へのフッ素添加が行われている。その一方で、フッ化物の過剰な摂取は、ヒトや動物の硬組織（歯・骨）に障害を起こすことが知られている。現在、インド、中国及び南アフリカの広範な地域で起こっている慢性フッ素中毒は、主として飲料水に含まれる高濃度のフッ素に起因している。中国では飲料水に由来するフッ素中毒とならんで、石炭燃焼に由来する慢性フッ素中毒（煤煙型フッ素中毒）も問題となっている。これには室内乾燥中の保存食物（トウモロコシ、じゃがいも、唐辛子等）に煤煙が吸着し、その食物を長期に亘って摂取することによって発症するものと、家屋内のガスまたはエアロゾル状フッ素汚染ため、直接呼吸器から体内に摂取されるものがある。中国衛生部の1995年の統計によると、煤煙型フッ素汚染地域では、斑状歯患者が1,817万人、骨フッ素症（骨の硬化と形態の変化をともなう）患者が146万人存在する。飲料水や食物によるフッ素症の発生機構に関する研究はこれまで中国国内でも行われてきたが、フッ素の吸入毒性についての研究は少なく、肺経路でのフッ素吸収や毒性発現機構の解明が緊急に必要とされている。

本研究においては、フッ素吸入によるフッ素の組織蓄積性や銅、鉄、カルシウム等の必須元素の代謝並びに好中球の貪食能への影響について、分析化学・生化学・免疫学的手法を用いて研究した。なお、中国フッ素汚染地域においては、セレン摂取量の多い地域でフッ素症が比較的軽度であるという報告が見みられるため、食餌中にセレンを添加し、セレンによるフッ素毒性の修飾作用について検討した。同時に、食餌中のカルシウムを対照群の1/5に減量し、フッ素による生体影響と栄養条件との関係についても検討した。

【方法】 実験は5週齢のICR系雄マウスを用い、対照群（新鮮空気）、フッ素（0.1 M NaF）暴露群、セレン（2 ppm、5 ppm）添加群、フッ素暴露＋セレン（2 ppm、5 ppm）添加群、低カルシウム（1000 ppm）食群、フッ素暴露＋低カルシウム（1000 ppm）食群の6つに大別して行った。なお、通常の市販飼料中には高濃度（20-60 ppm）のフッ素が含まれているため、本実験ではフッ素濃度を1 ppmに調整した飼料を吸入実験開始3週間前より給餌した。フッ素の吸入暴露は吸入チャンバーを用いてNa Fエアロゾルを1日4時間、連続10、20、30日間マウスに吸入させた。吸入暴露終了24時間後に、尾静脈より採血し、好中球の貪食能と活性酸素産生能をNBT還元法によって

測定した。又、心臓血、肝臓、腎臓、骨等を採取し、フッ素、銅、鉄、カルシウム等の元素含量および血清中 LDH、GOT、CK 等の濃度をフッ素電極、ICP 及び全自動生化学分析機を用いて測定し、その変動の原因について検討した。又、Fischer 系雄ラットを用いて肺胞洗浄液中の液性成分へのフッ素吸入影響についても解析した。

【結果及び考察】 フッ素暴露群の飼料摂取量、体重、肝臓、腎臓の重量は、フッ素吸入による影響はみられなかったが、肺重量は、対照群より有意に増加した。吸入実験開始3日後、尿中フッ素排泄量は著しく増加し、対照群に比べて10倍の値を示し、骨中フッ素濃度の有意な増加が見られたことから、肺経路でのフッ素吸収の場合においても、骨組織へのフッ素蓄積が起こることが示唆された。セレンによるフッ素毒性の修飾作用については、フッ素暴露+5ppm セレン添加群並びに5ppm セレン添加群で、飼料の摂取量が有意に減少した。フッ素暴露+セレン添加群とフッ素暴露群の骨中フッ素レベル間に有意差は見られなかったが、フッ素暴露+2ppm セレン添加群の尿中フッ素排泄量は、他の実験群に比べて有意に増加した。これらの結果は 2ppm セレンを服用した場合にフッ素症患者の尿中フッ素排泄量は増加したという報告と一致し、適量のセレン摂取は、体内へ吸収されたフッ素の体外排泄を促進する作用があることを示唆した。

このようなフッ素の蓄積や排泄が見られる一方で、骨中微量元素の Zn, Cu および Fe 含量がフッ素暴露群で減少した。又、肝臓中の Mn と Cu の有意な減少も認められた。フッ素暴露+低カルシウム食群は、肝臓中の Fe と Mn が低カルシウム食群に比べて、有意に増加した。また、血清生化学分析の結果では、フッ素暴露+低カルシウム食群では、CK 濃度が有意に減少し、GPT の有意な増加が見られた。さらに、フッ素暴露により、貪食能の低下が認められ、特に、フッ素暴露+低カルシウム食群で、顕著であった。このことから、食餌中のカルシウム不足はフッ素暴露によって低下した貪食能をより一層抑制することが示唆された。ラットのフッ素の吸入量と肺胞洗浄液中 LDH 活性および蛋白質濃度の間には正の相関が見られた ( $r=0.91$ ,  $r=0.98$ )。