

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460822

研究課題名(和文) フッ化物のリスク評価基準確立とリスク可視化ツールの開発研究

研究課題名(英文) Comparison of the biological impacts of the fluoride compounds by graphical risk visualization map technique

研究代表者

臼田 寛 (Usuda, Kan)

大阪医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80298752

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：ラットに16種類の無機フッ素化合物を投与し、生体影響とリスク評価を行った。クレアチニンクリアランスはZnF₂投与群で最も低下、尿中NAG濃度はNaF投与群で最も上昇、血清ASTはCaF₂投与群で最も上昇、血清ALTはKF投与群で最も上昇した。水溶性フッ化物は不溶性フッ化物と比較して生体リスクの高い傾向が見られ、対イオンの種類によってリスクレベルが異なり、Na, K, ZnはCa, Mg, Li, Sr, Alと比較して高リスクであった。

研究成果の概要(英文)：The risk assessment study was conducted using a series of inorganic fluorides. The results reveal that sodium fluoride (NaF), potassium fluoride (KF) and zinc fluoride tetrahydrate (ZnF₂·4H₂O) can carry the fluoride ion into the bloodstream and that it is excreted via urine more readily than the other compounds tested. These fluorides were assigned the highest risk impact factor. Most of the rare earth fluorides are insoluble in water while those groups 2 and 13 of the periodic table are slightly soluble, so that they do not have a significant negative risk. These findings suggest that the biological impact of fluoride depends on the accompanying counter ion and its solubility.

研究分野：衛生学

キーワード：フッ素化合物 微量元素 リスクアセスメント 化学物質暴露

1. 研究開始当初の背景

フッ素化合物は化学素材の原料として重要で産業現場で幅広く利用されている。しかし化合物の形態によっては毒性や刺激性が高い場合もあるため、労働安全衛生法はフッ素化合物を特定化学物質に指定し、リスク管理の徹底を求めている。しかし、個別のフッ素化合物について明確なリスクスコアの基準は示されていない。

本研究では産業現場で利用されているフッ素化合物のうちフッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化リチウム、フッ化マグネシウム、フッ化カルシウム、フッ化ストロンチウム、フッ化バリウム、フッ化アルミニウム、フッ化ネオジム、フッ化ランタン、フッ化セリウム、フッ化サマリウム、フッ化ガドリニウム、フッ化イットリウム、フッ化イッテルビウム、フッ化亜鉛に着目した(1-7)。

2. 研究の目的

フッ素化合物は産業現場で汎用される普遍的な化学物質である。特にフッ化水素は暴露事故による化学熱傷や化学肺炎による危険性が知られており、第2類特定化学物質に指定されている(8,9)。しかし、その他の無機フッ素化合物の暴露影響については報告が少ない。今回は対となる陽イオン(対イオン)が異なるフッ素化合物を対象とし、肝・腎機能に対する生体影響とリスク評価を検証し、職場における化学物質管理に役立てることを目的とした。

3. 研究の方法

9週齢 Wistar 雄性ラット 17 群(1 群 5-10 匹)を用い蒸留水 0.5ml、フッ素化合物(対イオン Li, Na, K, Mg, Ca, Sr, Ba, Zn, Al, Y, La, Ce, Nd, Sm, Gd, Yb)のうちいずれかの溶液 0.5ml (不溶性～難溶性で飽和度を超える場合は懸濁液)を投与(8.5mg F⁻/200g rat body weight, 20% LD₅₀ に相当)し、代謝ケージに留置した。各群の 24 時間蓄尿と 24 時間後の血液を採取し尿量、尿中 NAG、クレアチニンクリアランス、血清 AST、血清 ALT、尿・血清中フッ素濃度を測定し、一元配置分散分析による有意差検定を行い、縦軸に測定指標の変化から判断した生体影響の大きさ、横軸に測定指標の変化順位と有意性を勘案したリスクマップを作製した。

4. 研究成果

尿量は群間で有意差を認めなかった。クレアチニンクリアランスは群間で有意差を認めフッ化亜鉛投与群で最も低下した。尿中 NAG 濃度は群間で有意差を認めフッ化ナトリウム投与群で最も上昇した。血清 AST は群間で有意差を認めフッ化カルシウム投与群で最も上昇し、血清 ALT は群間で有意差を認めフッ化カリウム投与群で最も上昇した。水への溶解度の高いフッ化化合物ではフッ素イオンの血中への移行が容易であり、尿中排泄量も多くなった。リスクマップ(10-12)による評価(図)ではフッ化カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化亜鉛が高リスクとなった。アルカリ金属、アルカリ土類金属、ホウ素族、遷移金属を対イオンとする水溶性フッ素化合物は希土類元素を対イオンとする不溶性～難溶性フッ素化合物と比較して血中への移行、尿中への排出が容易で生体リスクが高くなる傾向が見られた。水溶性フッ素化合物は対イオンの種類によってリスクレベルが異なり、Na, K, Zn が Ca, Mg, Li, Sr, Al と比較して高リスクであった。

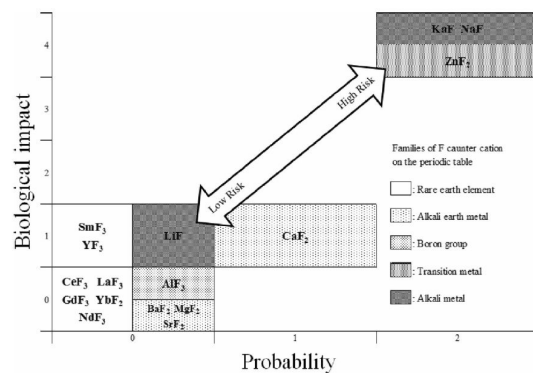


図 フッ化物のリスクマップ

<引用文献>

1. Marthaler TM (2013) Salt fluoridation and oral health. *Acta Med Acad* 42:140-155
2. Rugg-Gunn A, Bánóczy J (2013) Fluoride toothpastes and fluoride mouthrinses for home use. *Acta Med Acad* 42: 168-178
3. Dang H, Mailig M, Lalic G (2014) Mild copper-catalyzed fluorination of alkyl triflates with potassium fluoride. *Angew Chem Int Ed Engl* 53: 6473-6476
4. Ye Y, Schimler SD, Hanley PS, Sanford MS (2013) Cu(OTf)₂-mediated fluorination of aryltrifluoroborates with potassium fluoride. *J Am Chem Soc* 135: 16292-16295
5. Burnett JH, Gupta R, Griesmann U (2002) Absolute refractive indices and thermal coefficients of CaF₂, SrF₂, BaF₂, and LiF near 157 nm. *Appl Opt* 41: 2508-2513
6. Ansari AA, Singh SP, Singh N, Malhotra BD (2012) Synthesis of optically active silica-coated NdF₃ core-shell nanoparticles. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 86: 432-436
7. Lee CC, Liao BH, Liu MC (2008) Developing new manufacturing methods for the improvement of AlF₃ thin films. *Opt Express* 16: 6904-6909
8. Kono K, Yoshida Y, Watanabe M, Orita Y, Dote T, Bessho Y (1993) Urine, serum and hair monitoring of hydrofluoric acid workers. *Int Arch Occup Environ Health* 65: S95-98
9. Kono K, Yoshida Y, Watanabe M, Tanioka Y, Orita Y, Dote T et al (1992) Serum fluoride as an indicator of occupational hydrofluoric acid exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 343-346
10. Moffatt C, Appuhamy R, Andrew W, Wynn S, Roberts J, Kennedy K (2014) An assessment of risk posed by a *Campylobacter*-positive puppy living in an Australian residential aged-care facility. *Western Pac Surveill Response J* 5: 1-6
11. Tziaferi SG, Sourtzi P, Kalokairinou A, Sgourou E, Koumoulas E, Velonakis E (2011) Risk Assessment of Physical

- Hazards in Greek Hospitals Combining Staff's Perception, Experts' Evaluation and Objective Measurements. *Saf Health Work* 2: 260-272
12. Russ K (2010) Risk Assessment in the UK Health and Safety System: Theory and Practice. *Saf Health Work* 1:11-18.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2件)

1. Usuda K, Kono R, Ueno T, Ito Y, Dote T, Yokoyama H, Kono K, Tamaki J. Comparison of the Biological Impacts of the Fluoride Compounds by Graphical Risk Visualization Map Technique. *Biol Trace Elem Res*. 査読有
2015 Sep;167(1):84-90.
doi: 10.1007/s12011-015-0278-7.
2. Usuda K, Kono R, Ueno T, Ito Y, Dote T, Yokoyama H, Kono K, Tamaki J. Risk assessment visualization of rubidium compounds: comparison of renal and hepatic toxicities, in vivo. *Biol Trace Elem Res*. 査読有
2014 Jun;159(1-3):263-8.
doi: 10.1007/s12011-014-9937-3.

〔学会発表〕(計 1件)

臼田寛、玉置淳子、土手友太郎、横山浩誉、丸山会里、河野公一
フッ素化合物の生体影響とリスク評価に関する研究
第25回 産業医・産業看護全国協議会
平成27年9月18日
周南市文化会館、山口県

6 . 研究組織

(1)研究代表者

臼田 寛 (Usuda, Kan)

大阪医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80298752

(2)研究分担者

河野 令 (Kono, Rei)

大阪医科大学・医学部・助教

研究者番号：00622573

藤本 圭一 (Keiichi, Fujimoto)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：20599740

植野 高章 (Takaaki, Ueno)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：60252996

渡辺 美鈴 (Misuzu, Watanabe)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：30084924

土手 友太郎 (Tomotaro, Dote)

大阪医科大学・看護学部・教授

研究者番号：10257868

横山 浩誉 (Hiroataka, Yokoyama)

大阪医科大学・看護学部・講師

研究者番号：20550510