

平成 21 年 6 月 19 日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18406024  
 研究課題名（和文） 中国内モンゴルフッ素汚染地域における血中ビタミンD3 著高と骨吸収亢進に関する調査研究  
 研究課題名（英文） Studies on Accelerated Bone Resorption and Hyper Vitamin D3 in Serum in Women Exposed by Fluoride in Inner Mongolia, China  
 研究代表者  
 新村 哲夫（SHIMMURA TETSUO）  
 富山県衛生研究所・環境保健部・副主幹研究員  
 研究者番号：80360808

研究成果の概要：飲料水と常飲されているタン茶浸出液のフッ素濃度が高い中国内モンゴル自治区の草原地域の成長期、閉経前および閉経期女性を対象に調査を行った。フッ素曝露による成長期女性への影響は明らかではなかったが、30 歳代以上で尿中骨吸収マーカーが有意に増加し、40 歳代以上では骨形成マーカーも増加し、骨吸収の亢進がみられた。閉経女性において骨密度の低値が観察され、高齢者におけるフッ素曝露による骨粗鬆症の恐れが示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	6,000,000	1,800,000	7,800,000
2007年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	12,600,000	3,780,000	16,380,000

研究分野：医歯薬学 A

科研費の分科・細目：衛生学

キーワード：フッ素汚染、中国内モンゴル、骨吸収亢進、骨粗鬆症

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、骨軟化症であるイタイタイ病および慢性カドミウム中毒に関する調査研究に長年従事してきた。近年は、その経験を生かし骨粗鬆症予防の研究に取り組んできた。本研究課題に取り組むきっかけは、骨粗鬆症研究の一環として、1996 年から中国内モンゴル医学院との共同で、ライフスタイルが異なる中国・内モンゴル自治区の都市、農村、草原地域に住むモンゴル人と日本人の中年未閉経女性を対象に、骨および骨代謝に影響する要因分析のために行った疫学調査である。調査の結果、草原地域では乳製品中心の食生活で十分なカルシウム摂取と運動量が

多いにもかかわらず骨吸収マーカーが異常な高値を示し、骨量は減少傾向であり、血中活性型ビタミンD<sub>3</sub>の上昇が伴っていた。中国の同地域は微量元素の過不足が問題とされる地域であり、セレン、ヨード、ヒ素、フッ素などについて調査を行ったところ、飲料水から基準（0.8 mg/L）を超えるフッ素が検出され（1mg/L～10mg/L）、フッ素曝露が明らかとなった。そこでフッ素曝露と骨代謝機能の関係をみたところ、尿中フッ素濃度と骨吸収マーカーとの間に正の相関がみられ、フッ素曝露が骨吸収に影響を与えることが示唆された。さらに、2002 年に同地域の 20 歳代の若年女性について、フッ素曝露の影響について

て検討を行ったところ、若年女性においても、複数の骨吸収マーカーが異常な高値を示し、骨量は低値を示した。新たに、草原地域で飲料されているタン茶（レンガのように固めたお茶）浸出液のフッ素濃度が高いことが判明し、飲料水のフッ素汚染とともにタン茶の飲料による影響が危惧されたが、同地域におけるフッ素曝露量を把握するには至らなかった。また、血中活性型ビタミンD<sub>3</sub>の測定ができず、骨吸収亢進との関係を明らかにすることはできなかった。

これまでフッ素曝露による影響として骨芽細胞の刺激による骨形成の亢進・骨の過形成が報告されてきたが、骨吸収への影響に関しては、フッ素汚染地域において高齢者の骨量減少や骨折が増加するという疫学的報告（Sowers MFR, et al, Am. Epidemiol., 133, 649-660, 1991.）や骨吸収の亢進を示唆する報告（Ando M, et al, Environ. Health Perspect., 106, 239-244, 1998.）があるのみで、骨吸収マーカーについて詳細に検討した報告はみあたらない。本研究のように、骨粗鬆症予防の観点から中年女性および成長期女性を対象に、フッ素曝露の影響に関して骨吸収マーカーに焦点をあてて、疫学的調査を行う研究は国内外ではじめてである。

日本国内では、飲料水中のフッ素濃度が1ppm程度の適量であれば、う蝕（虫歯）が減少するとの報告から、水道水へのフッ素添加が提案されている。最近日本では、清涼飲料水としてペットボトルなどに詰められたお茶飲料が大量に販売されている。それらのフッ素含有量は研究代表者の測定によれば、中国のタン茶浸出液（3～10 mg/L）ほど高濃度ではないが、飲料水のフッ素基準（0.8 mg/L）を超えるものが多くみられ、日本人のフッ素摂取量は少なくないものと思われる。日本でのフッ素摂取基準は定められておらず、本研究によってフッ素曝露量の正確な把握を行うことにより、骨吸収亢進や骨粗鬆症を予防する観点からの評価データを提供することができるものと考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究では先に飲料水中にフッ素汚染が認められた中国・内モンゴル自治区草原地域において、フッ素汚染の状況を把握し、飲料水、タン茶、食品などからのフッ素曝露量を明らかにする。これまで調査の対象者としてきた中年女性について追跡調査を行い、閉経期におけるフッ素長期曝露の慢性影響を明らかにする。あらたに成長期（中高年生）女性と骨代謝の安定した30歳から40歳代の未閉経女性を対象に疫学調査を実施し、フッ素曝露が成長期の骨量と骨代謝へ及ぼす影響を明らかにする。フッ素曝露によってみられた血中活性型ビタミンD<sub>3</sub>の著高と骨吸収亢

進・骨量減少の関係について明らかにする。骨吸収亢進や骨粗鬆症を予防する観点からのフッ素摂取の基準設定への科学的データを提供する。

## 3. 研究の方法

初年度である2006年には、9月に研究代表者を含む4名が現地に赴き、調査対象となる閉経および未閉経中高年女性と成長期女性の選定など準備を現地の研究協力者で行った。あわせて血中骨代謝マーカーの測定を依頼する北京大学医学部との打合せを行った。若年者の骨量測定のために新たに超音波踵骨測定装置 GE Lunar A-1000 InSight を購入し、現有する装置、同 A-1000 Express との比較を行った。新旧の装置の測定値に差異はみられず、互換性があるものと考えられた。調査地域である中国・内モンゴル自治区の草原地域では、フッ素濃度が高いタン茶浸出液が常飲されていることが分かり、他の中国茶葉浸出液について検討を行った。

2007年の7月下旬から8月にかけて、中国・内モンゴル自治区に研究代表者を含む10名を派遣し、現地の研究協力者とともに疫学調査を行った。対象者および対象地域は次のとおりである。

### 1) 対象者

1996年、1998年および2002年の骨密度調査に参加した内モンゴル自治区草原地域44名、都市地域35名および農村地域42名の中高年女性（閉経期女性）

成長期（年齢15歳まで）の女性、草原地域40名と都市地域21名（成長期女性）

の母親で未閉経女性および2002年の調査対象者、草原地域40名と都市地域21名（安定期女性）

### 2) 調査地域

内モンゴル自治区都市地域（呼和浩特市）  
内モンゴル自治区草原地域（包頭市達茂旗）

内モンゴル自治区農村地域（土佐旗）

調査項目は以下のとおりである。

### 1) 尿の測定項目

骨吸収マーカー：型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（ $\beta$ -クロスラップス、CL）、ヒドロキシプロリン（Hyp）、クレアチニン（Cr）、デオキシピリジリン（DPD）、ピリジリン（PYD）、

フッ素（F）

### 2) 血液の測定項目

骨形成マーカー：血清骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）

カルシウム代謝関連指標：血清中カルシウム、無機リン、1,25-(OH)<sub>2</sub> ビタミン D<sub>3</sub>、25-OH ビタミン D<sub>3</sub>、副甲状腺ホルモン

肝臓、腎臓機能関連指標：GPT、GOT、クレアチニン

3) 骨密度測定(DXA 法)、踵骨骨量(超音波測定法)

4) 飲料水、タン茶中のフッ素

5) アンケート調査(初経、閉経、栄養、運動、罹患歴、定住性、井戸水と水道水の飲用歴、食品の嗜好性、など)

6) 斑状歯の検査

7) 一般検査

体格検査:身長、体重、体脂肪率、握力、血圧

尿定性試験:糖、蛋白

貧血検査:ヘモグロビン(Hb)、赤血球数(RBC)

医師による個人健康指導

このうち、血中の骨形成マーカーや活性型ビタミンD<sub>3</sub>の測定を、北京大学医学部公衛生学院へ依頼して行った。一般検査は現地で実施した。

2008年は、前年度に疫学調査を行った対象者について、先に実施できなかった超音波測定装置(GE Lunar A-1000 InSight)による踵骨骨量の測定を行った。

#### 4. 研究成果

調査結果の概略は以下のとおりである。調査対象者のフッ素濃度の測定結果を Table 1、2 に示した。

飲料水およびタン茶浸出液のフッ素濃度は、対照(都市)地域に比べて汚染(草原)地域が有意に高かった。尿中フッ素濃度は、いずれの年代においても草原地域が都市地域に比べて有意に高く、年齢が高くなるにつれて増加する傾向がみられた。

Table 1. Fluoride concentrations in drinking water, brick tea infusion in Inner Mongolian women.

Age (years)	Area	Water F (mg/L)		Brick tea F (mg/L)	
		n	AM ± SD	n	AM ± SD
9-14	Urban	21	0.31 ± 0.00	16	3.00 ± 2.21
	Grassland	29	1.60 ± 0.39	30	3.07 ± 1.18
30-39	Urban	16	0.31 ± 0.00	13	2.74 ± 2.07
	Grassland	25	1.61 ± 0.41	26	3.01 ± 1.13
40-49	Urban	21	0.31 ± 0.00	15	2.69 ± 2.85
	Rural	16	0.28 ± 0.00	16	1.11 ± 1.61
50-59	Grassland	21	2.75 ± 1.76	21	4.19 ± 1.89
	Urban	17	0.31 ± 0.00	13	1.50 ± 0.95
50-59	Rural	26	0.28 ± 0.00	26	1.82 ± 3.01
	Grassland	21	2.41 ± 1.30	20	3.48 ± 1.41

Table 2. Fluoride concentration in urine of Inner Mongolian women.

Age (years)	Area	Urinary F (mg/gCr)	
		n	GM(GSD)
9-14	Urban	21	1.00 (1.54)
	Grassland	40	2.65 (1.61)
30-39	Urban	16	0.86 (1.90)
	Grassland	36	3.67 (1.39)
40-49	Urban	21	1.13 (1.53)
	Rural	16	0.96 (1.57)
50-59	Grassland	25	5.85 (1.73)
	Urban	17	1.51 (1.49)
50-59	Rural	26	1.28 (1.63)
	Grassland	21	8.47 (1.47)

尿中の骨吸収マーカーの測定結果を Table 3 に示した。尿中骨吸収マーカーである U-CL と U-Hyp はこれまで報告してきたように 30 歳代から 40 歳代の汚染(草原)地域女性では、対照(都市)地域に比べて有意に高く、閉経期である 50 歳代女性でさらに顕著となった。

Table 3. Bone resorption markers in urine of Inner Mongolian women.

Age (years)	Area	Urinary CL (mg/mMCR)		Urinary Hyp (mg/gCr)	
		n	GM(GSD)	n	GM(GSD)
9-14	Urban	21	1519 (1.39)	21	252.6 (1.35)
	Grassland	40	1528 (1.57)	40	258.2 (1.51)
30-39	Urban	16	138 (1.62)	16	31.9 (1.41)
	Grassland	36	243 (1.94)	36	61.0 (1.62)
40-49	Urban	21	145 (1.95)	21	39.0 (1.49)
	Rural	16	151 (1.48)	16	35.1 (1.78)
50-59	Grassland	25	303 (1.94)	25	68.1 (1.78)
	Urban	17	187 (1.65)	17	45.9 (1.55)
50-59	Rural	26	266 (1.53)	26	50.8 (1.70)
	Grassland	21	494 (1.89)	21	78.4 (1.46)

骨形成マーカーである血清の BAP や活性ビタミン D<sub>3</sub> など血清の測定結果を Table 4 および Table 5 に示した。骨形成マーカーである S-BAP は、草原(汚染)地域の 40 歳代以上で都市(対照)地域に比べ高かった。

Table 4. Bone formation marker in serum of Inner Mongolian women.

Age (years)	Area	B-ALP (U/L)	
		n	AM ± SD
9-14	Urban	20	151.3 ± 70.9
	Grassland	40	149.1 ± 58.3
30-39	Urban	15	25.6 ± 7.1
	Grassland	36	29.8 ± 10.6
40-49	Urban	23	28.8 ± 14.7
	Rural	15	26.5 ± 4.8
50-59	Grassland	25	42.1 ± 24.9
	Urban	16	30.1 ± 9.3
50-59	Rural	26	37.5 ± 10.6
	Grassland	20	44.5 ± 15.39

Table 5. Metabolites of vitamin D and i-PTH in serum of Inner Mongolian women.

Age (years)	Area	1,25-(OH) <sub>2</sub> D (pg/ml)		25-OHVD (nmol/L)		i-PTH (pg/mL)	
		n	AM ± SD	n	AM ± SD	n	AM ± SD
9-14	Urban	20	80.7 ± 74.0	20	28.8 ± 12.7	18	38.8 ± 16.8
	Grassland	40	38.5 ± 23.5	40	34.3 ± 14.1	30	38.0 ± 16.8
30-39	Urban	15	48.4 ± 18.8	18	55.0 ± 23.4	18	42.8 ± 18.8
	Grassland	36	38.5 ± 23.5	36	47.8 ± 11.9	28	33.8 ± 11.0
40-49	Urban	23	45.1 ± 12.4	23	42.8 ± 11.9	23	44.9 ± 18.8
	Grassland	25	37.9 ± 20.8	25	34.8 ± 14.9	25	38.8 ± 12.4
50-59	Urban	15	35.9 ± 8.5	16	45.1 ± 13.3	13	31.1 ± 11.8
	Grassland	20	38.2 ± 28.0	20	25.9 ± 10.0	20	38.0 ± 11.4

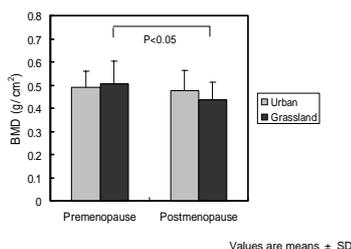
先に草原(汚染)地域の閉経前の女性で血清の 1,25-VitaminD<sub>3</sub> の高値がみられたことを報告したが、今回は一定の傾向はみられなかった。前回は 25-Vitamin D<sub>3</sub> については、都市(対照)地域と変わらなかったが、今回は低い値をとっており関連があるのかもしれない。

二重 X 線装置 (DXA) による前腕の骨密度 (BMD) の測定結果を Table 6 に示した。草原 (汚染) 地域と都市 (対照) 地域について閉経前と閉経後に分けて検討した図が Fig. 1 である。成長期および 30 歳代では、草原 (汚染) 地域が対照地域に比べて低いことはなかった。草原 (汚染) 地域の閉経後女性のみが低値を示した。図表には示していないが、超音波測定装置による踵骨の骨量指標は、二重 X 線装置 (DXA) による骨密度 (BMD) とよい相関を示し、同様の結果を示した。

Table 6. Bone mineral density in Inner Mongolian women.

Age (years)	Area	BMD (g/cm <sup>2</sup> )		
		n	AM ± SD	
9-14	Urban	21	0.286 ± 0.045	ns
	Grassland	39	0.309 ± 0.050	
30-39	Urban	16	0.494 ± 0.050	ns
	Grassland	36	0.517 ± 0.068	
40-49	Urban	23	0.499 ± 0.071	ns
	Rural	16	0.527 ± 0.070	
40-49	Grassland	25	0.503 ± 0.087	ns
	Urban	17	0.459 ± 0.083	
50-59	Rural	26	0.444 ± 0.080	ns
	Grassland	21	0.441 ± 0.092	

Fig. 1 BMD of Pre- and Post-menopausal women aged 40-59 years in Inner Mongolia



成長期は骨形成および骨吸収が活発であり、尿中骨吸収マーカーと血清骨形成マーカーは他の年齢層に比べて高値を、BMD は低値を示した。草原 (汚染) 地域の成長期女性の尿中フッ素濃度は都市 (対照) 地域に比べ高値を示したが、骨吸収マーカー、骨形成マーカー、BMD に差はみられず、フッ素曝露による影響は明らかでなかった。

アンケートによる栄養調査では、草原 (汚染) 地域と都市 (対照) 地域の比較で、骨代謝に関係するカルシウムなどの栄養素の摂取に大きな違いはみられなかった。

中国内モンゴル自治区の草原地域ではタン茶浸出液が常飲され、そのフッ素濃度が高いことが分かったので、他の中国茶等のお茶飲料のフッ素濃度を測定した。採取した中国茶葉の浸出液中フッ素の濃度は約 6 割が飲料水の基準である 0.8mg/L を超え、ティーバッグやタン茶類には数 mg/L も含有するものが見られ、お茶飲料からのフッ素摂取量が多いことが示唆された。日本でのフッ素摂取基準は定められないが、米国の食事摂取基準

(DRI) の上限 (UL) 10 mg/day や環境保護庁 (EPA) の経口摂取の参照値 (RfD) 0.12 mg/kg/day (8.7 mg/day) は、骨フッ素症 (骨の過形成・骨硬化症) を起す量から算定されている。今回の調査では上述のフッ素摂取量以下 (飲料水を 1 日 2 L 消費するとして平均 4.9mg/day、タン茶浸出液で平均 9.7 mg/day となる) によって、骨吸収マーカーの亢進が確認されており、骨粗鬆症を予防する観点から基準を作成する必要があるものと思われる。

今回の調査により、成長期のフッ素曝露による骨代謝への影響について明らかにすることはできなかったが、骨フッ素症 (骨の過形成・骨硬化症) を起す量以下のフッ素曝露によって 30 歳代以降に骨吸収の亢進を引き起こすことが確認され、閉経後の骨量減少をさらに加速する恐れが示唆された。閉経後の高齢者における、フッ素曝露による骨粗鬆症の可能性について、さらに調査研究を進める必要がある。

## 5. 主な発表論文等 (研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 8 件)

新村哲夫、中崎美峰子、堀井裕子、三井博、長瀬博文、鏡森定信、中国茶葉および紅茶のティーバッグ浸出液中のフッ素濃度、富山県衛生研究所年報、30、172-174、2007、無

堀井裕子、中崎美峰子、田中朋子、長瀬博文、山上孝司、思春期女子の高い骨量獲得に効果的な運動および牛乳摂取の時期、富山県衛生研究所年報、30、115-119、2007、無

堀井裕子、中崎美峰子、田中朋子、長瀬博文、他、中高年者の日常身体活動量と骨量の関連、富山県衛生研究所年報、30、120-123、2007、無

新村哲夫、長瀬博文、荒谷哲雄、鏡森定信、市販のお茶飲料および中国茶葉浸出液中のフッ素濃度、富山県衛生研究所年報、29、152-6、2006、無

堀井裕子、中崎美峰子、田中朋子、長瀬博文、他、成長期女子の生活習慣の変化と骨密度増加との関連、富山県衛生研究所年報、29、143-8、2006、無

新村哲夫、張森、西野治身、中崎美峰子、堀井裕子、長瀬博文、荒谷哲雄、畢力夫、梶田悦子、江藤真紀、賈光、王紅兵、鏡森定信、中国・内モンゴル若年女性におけるフッ素曝露の骨量および骨代謝に及ぼす影響、富山県衛生研究所年報、27、142-148、2004、無

Zhang M., Shimmura T., Bi L. F., Nagase H., Nishino H., Kajita E., Eto M., Wang H. B., Su X. L., Chang H., Aratani T. and Kagamimori S., Bone mass and lifestyle related factors: a comparative study between Japanese and Inner

Mongolian young premenopausal women, Osteoporosis International, 15, 547-551, 2004. 有  
新村哲夫, 西野治身, 田中朋子, 中崎美峰子, 鏡森定信, 他, 中国・内モンゴル自治区におけるフッ素暴露と骨代謝への影響. Biomed Res Trace Elements, 10, 185-186, 1999, 有

〔学会発表〕(計 11 件)

新村哲夫, 中国内モンゴル自治区フッ素汚染地域女性における骨吸収亢進に関する調査研究(2) - フッ素曝露と骨代謝マーカー、骨密度について -、第 79 回日本衛生学会学術総会、2009、3、29-4、1、東京都

Kagamimori S. Bone mass and lifestyles related factors between Japanese and Inner Mongolian young women, The 6<sup>th</sup> International Conference on Bone and Mineral Research & The 8<sup>th</sup> International Osteoporosis Symposium, 2008, 9, 18-22, Hohhot, China

Shimmura T. Fluoride exposure and accelerated bone resorption in Inner Mongolian women, The 6<sup>th</sup> International Conference on Bone and Mineral Research & The 8<sup>th</sup> International Osteoporosis Symposium, 2008, 9, 18-22, Hohhot,, China

新村哲夫, 中国内モンゴル自治区女性におけるフッ素曝露と骨吸収マーカー、第 19 回日本微量元素学会学術集会、2008、7、3-4、東京都

新村哲夫, 中国内モンゴル自治区フッ素汚染地域女性における骨吸収亢進に関する調査研究(1) - 尿中フッ素濃度と骨吸収マーカーについて -、第 78 回日本衛生学会総会、2008、3、28-31、熊本市

新村哲夫, 中国内モンゴルと日本の若年有経女性における尿中骨吸収マーカーと骨量、第 72 回日本民族衛生学会総会、2007、11、8-9、富山県高岡市

Shimmura T. Fluoride Exposure Cause Accelerated Bone Resorption in Inner Mongolian Young Women?, 27<sup>th</sup> Conference of the International Society for Fluoride Research, 2007, 10, 9-12, 2007, Beijing, China.

Shimmura T. Fluoride levels in various tea-based beverages of Japan and in Chinese tea infusions, 27<sup>th</sup> Conference of the International Society for Fluoride Research, 2007, 10, 9-12, 2007, Beijing, China

新村哲夫, 中国茶葉および紅茶ティーバッグ浸出液中のフッ素濃度、第 77 回日本衛生学会総会、2007、3、25-28、大阪市

新村哲夫, 市販お茶飲料および中国茶葉浸出液中のフッ素濃度について、第 65 回日本公衆衛生学会総会、2006、10、25-27、富山市

Shimmura T. Fluoride levels in various

tea-based beverages of Japan and in Chinese tea infusion、第 17 回日本微量元素学会、2006、7、12-14、静岡市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

新村 哲夫 (SHIMMURA TETSUO)

富山県衛生研究所・環境保健部・副主幹研究員

研究者番号：80360808

### (2) 研究分担者

堀井 裕子 (HORII YUKO)

富山県衛生研究所・環境保健部・主任研究員

研究者番号：50416088

鏡森 定信 (KAGAMIMORI SADANOBU)

富山大学・理事・副学長

研究者番号：20019615

### (3) 協力研究者

長瀬 博文 (NAGASE HIROFUMI)

富山県中部厚生センター・所長

田中 朋子 (TANAKA TOMOKO)

富山県衛生研究所・環境保健部・副主幹研究員

中崎 美峰子 (NAKAZAKI MINEKO)

富山県衛生研究所・環境保健部・主任研究員

王 紅兵 (WANG HONGBING)

広島大学・医学部・公衆衛生学・助教

胡 莉珍 (HU LIZHEN)

富山大学大学院・医学薬学研究部・保健医学・研究員

孫 迎春 (SUN YINGCHUN)

富山大学大学院・医学薬学研究部・保健医学・大学院生

桑守 豊美 (KUWAMORI TOYOMI)

富山短期大学・食物栄養学科・教授

森田 明美 (MORITA AKEMI)

国立健康・栄養研究所・栄養疫学プログラムリーダー

賈 光 (JIA GUANG)

中国・北京大学・医学部公共衛生学院・教授

海 榮 (HAI RONG)

中国・内蒙古医学院・大学院生

蘇 秀蘭 (SU XIULAN)

中国・内蒙古医学院・教授

常 虹 (CHANG HONG)  
中国・内蒙古医学院附属医院・教授

畢 力夫 (BI LIFU) 中国・内蒙古医学院・  
前院長・教授