

清涼飲料水評価書

フッ素

2012年12月

食品安全委員会

目 次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価対象物質の概要	5
1. 起源	5
2. 一般名	5
3. 化学名	5
4. 元素名	5
5. 原子量	5
6. 物理化学的性状	5
7. 現行規制等	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 毒性に関する科学的知見	7
(1) 体内動態	7
(2) 実験動物等への影響	8
(3) ヒトへの影響	28
2. 国際機関等の評価	32
3. 曝露状況	35
III. 食品健康影響評価	36
略号	46
<参照>	47

<審議の経緯>

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水中のふっ素の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 1月 31日 第10回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
- 2011年 2月 21日 第11回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
- 2012年 2月 23日 第8回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
- 2012年 5月 24日 第432回食品安全委員会報告
- 2012年 5月 24日 から2012年6月22日まで国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 11月 27日 第4回化学物質・汚染物質専門調査会
- 2012年 12月 13日 化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 12月 17日 第458回食品安全委員会（報告）
（同日付けで厚生労働大臣に報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）	熊谷 進（委員長代理****）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平浏子
村田容常

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

***：2009年7月9日から

****：2011年1月13日から

< 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿 >

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)
立松正衛 (座長代理)

青木康展*	白井智之	村田勝敬
安藤正典*	津金昌一郎	安井明美
圓藤吟史*	寺本敬子	山内 博
圓藤陽子*	遠山千春	山中健三
太田敏博**	中室克彦*	吉永 淳
川村 孝	長谷川隆一**	鰐渕英機
熊谷嘉人*	花岡研一	
渋谷 淳**	広瀬明彦*	

(2011年10月1日から)

佐藤 洋¹ (座長¹)
長谷川隆一* (座長代理)

青木康展**	祖父江友孝	福島哲仁 ²
圓藤吟史*	田中亮太*	増村健一*
圓藤陽子*	寺本敬子	村田勝敬
香山不二雄	遠山千春	安井明美
熊谷嘉人*	中室克彦*	吉永 淳
渋谷 淳**	広瀬明彦*	鰐渕英機*

白井智之

* : 幹事会

* : 清涼飲料水部会

¹:2012年6月30日まで

²:2012年10月1日から

(2012年11月27日から)

圓藤吟史 (座長)
長谷川隆一* (座長代理)

青木康展**	祖父江友孝	福島哲仁
圓藤陽子*	田中亮太*	増村健一*
香山不二雄	寺本敬子	村田勝敬*
熊谷嘉人*	遠山千春	安井明美
渋谷 淳**	中室克彦*	吉永 淳
白井智之	広瀬明彦*	鰐渕英機*

* : 幹事会

* : 清涼飲料水部会

要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、フッ素の食品健康影響評価を行った。

評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス及びラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びブタ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット及びウサギ）、神経毒性試験（マウス及びラット）、免疫毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）、生殖・発生毒性試験（マウス及びラット）、遺伝毒性試験、疫学調査等の成績である。

フッ素は必須元素と考えられているが、必ずしも明確な根拠は示されておらず、一日最小必要量も設定されていない。飲料水中のフッ化物の発がん性に関する疫学研究が行われているが、ヒトの発がん性を示す証拠は不十分であり、実験動物における発がん性の証拠も明らかではない。遺伝毒性は、哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 試験では弱い陽性結果が得られているが、*in vivo* の DNA 損傷試験では総合的に判断して陰性であり、現時点で生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

したがって、フッ素について非発がん毒性に関する耐容一日摂取量 (TDI) を算出することが適切であると判断した。

米国での 12~14 歳の子ども 5,800 人を対象とした疫学調査に基づいて、影響の出なかった濃度 1.0 ppm を根拠とした。子どもの体重を 20 kg、1 日の飲水量を 1 L とすると、NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日となる。この値は感受性の高い集団を対象としたものであり、不確実係数を適用することなく、TDI とみなすことができると考えられる。

以上から、フッ素の TDI を 0.05 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象物質の概要

フッ素は、「ふっ素」や「弗素」などの表記を用いることがあるが、本評価書では「フッ素」を用いることとする¹。

1. 起源

水中にフッ素イオンが存在するのは、主として地質や工場排水の混入などに起因する。自然界に広く分布するホタル石はフッ化カルシウムが主成分であるため、温泉地帯の地下水、河川水に多く含まれることがある（厚生労働省 2003）。

2. 一般名

フッ素

3. 化学名

IUPAC

和名：フッ素

英名：molecular fluorine

CAS No.：7782-41-4

4. 元素名

F

5. 原子量

19

6. 物理化学的性状

フッ素には様々な形態があるが、本評価書に引用したもののうち主なものの物理化学的性状を以下に示す。

¹ 厚生労働大臣からは、「ふっ素」で評価要請がなされている。

名称：	フッ化ナトリウム (NaF)	フッ化水素 (HF)
物理的性状：	白色結晶性粉末	無色液体又は刺激臭を伴う気体
沸点 (°C)：	1,695 (100 kPa)	19.5
融点 (°C)：	993	-83
密度 (g/cm ³)：	2.56	—
水溶解度 (mg/L)：	42,000 (10°C)	20°Cで容易に溶解
その他 (酸度)：	—	液体で強酸、 水溶液で弱酸

7. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.8 (フッ素の量に関して)

環境基準値 (mg/L) : 0.8

その他の基準：

給水装置の構造及び材質の基準 (mg/L) : 0.08 (フッ素の量に関して)

労働安全衛生法 (作業環境評価基準) (ppm) : 0.5 (HF)

食品衛生法 (mg/L) :

清涼飲料水の製造基準；ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水；0.8

ミネラルウォーター類；2

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 1.5 (第4版)

EU (mg/L) : 1.5

米国環境保護庁 (EPA) (mg/L) : 4.0 (Maximum Contaminant Level)

欧州大気質ガイドライン (WHO 2000) : なし

Codex Standard for Natural Mineral Waters (mg/L) :

1 以上「フッ化物含有の表示」

1.5 以上「幼児及び7歳未満の児童に不適」

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、米国国家毒性プログラム (NTP) のレポート、国際化学物質安全性計画 (IPCS) のクライテリア、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR) の毒性学的プロファイル、国際がん研究機関 (IARC) のモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (IARC 1982、IARC 1987、IPCS

1984、IPCS 2002、NTP 1990、US EPA 1985a、US EPA 1985b、US EPA 1989、WHO 2004、WHO 2011、ATSDR 2003)。

なお、本評価書のⅡ. 1.及び 2.においては、フッ化物の重量から換算したフッ素としての重量を mg F、物質量を mol F と表記した。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

①吸収

水溶性フッ化物は経口摂取後、消化管から 70～90%吸収される。フッ化ナトリウムのような溶解度が高いフッ化物はほぼ 100%吸収される。フッ化物の吸収は胃腸の pH の上昇及びカルシウム、マグネシウム、アルミニウムの濃度の増加により低下する。溶解度の低いフッ化カルシウム、フッ化マグネシウム、フッ化アルミニウムのようなフッ化物は吸収の程度も低い (IPCS 1984、US EPA 1985b、Janssen et al. 1988)。

フッ化ナトリウムは吸収されてから 30 分で血漿濃度がピークに達し、その濃度は吸収されるフッ化ナトリウムの濃度に依存して高くなる。フッ化物は主にフッ化水素 (HF) の形態で吸収され、その pKa (酸解離定数) 値は 3.45 である。4 mg のフッ化カルシウムを若年ボランティアに経口摂取させ、6 時間後に血液中フッ化物の濃度を測定したところ、フッ化カルシウムの摂取に関連した血液中フッ化物濃度の増加はみられなかった (IPCS 2002)。

吸入された粒子状のフッ化物も吸収されるが、吸収の程度は粒子径とフッ化物の溶解度によって異なる (IPCS 2002)。

食物からのフッ化物の生物学的利用率に関する研究はほとんどなく、幼児の食物バランスの研究では、幼児の食物に含まれているフッ化物の生物学的利用率は 90%程度であった。空腹時のフッ化ナトリウムの生物学的利用率はほぼ 100%で、グラス 1 杯のミルクと同時に服用すると 70%程度に低下し、カルシウムを豊富に含む食物と同時に服用すると、更に 60%まで低下した (IPCS 2002)。

Fisher 344 (F344) ラットに 200 µL のフッ化ナトリウム (Na¹⁸F) を経口投与した試験で、約 7%が 2.5 時間以内に口腔から吸収された (IPCS 2002)。

②分布

吸収されたフッ化物は血液を介して運ばれる。飲料水から長期間にわたってフッ化物を摂取した場合には、血中濃度は飲料水中の濃度と同じとなる。この関係は飲料水中の濃度が 10 ppm以下の場合に成り立つ (Janssen et al. 1988)。フッ化物は迅速に分布し、歯や骨に取り込まれるが、軟組織には蓄積しない。歯や骨組織への取り込みは可逆的である。曝露中止後に、これらの組織からの移行が起こる (IPCS 1984、US EPA 1985b、

Janssen et al. 1988)。

体内負荷量の約99%のフッ化物は骨と歯に取り込まれ、残りは血液や血管が豊富に存在する軟組織に分布する。石灰質組織では、骨、象牙質とエナメル質で高い。骨中フッ化物の濃度は年齢、性別、骨の種類によって異なる (IPCS 2002)。

また、水酸化リン灰石を含む松果腺はフッ化物を蓄積することが認められている (ATSDR 2003)。

雌ラットを24 ppmのフッ化ナトリウム、フルオロケイ酸及びフルオロケイ酸ナトリウムに5か月間曝露 (投与経路不明) した試験で、体内蓄積量の著しい差は認められず、それぞれ66.2、68.1及び64.8 ppmであった (ATSDR 2003)。

③代謝・排泄

フッ化物は尿、糞便及び汗を通じて排泄される (IPCS 1984、US EPA 1985b、Janssen et al. 1988)。

体内のフッ化物の主な排出経路は腎臓経由で、腎クリアランスは 30～50 mL/分だが、他のハロゲン化物 (塩化物、ヨウ化物、臭化物) の腎クリアランスは 1.0 mL/分未満であった。フッ化物の 0%～90%は尿細管で再吸収されるが、尿細管内の pH、尿の流量、腎臓機能に影響を受けることが認められた (IPCS 2002)。

母乳中フッ化物濃度は 0.1～5 $\mu\text{mol F/L}$ で、初乳と成熟乳のフッ化物濃度の差はなかった。飲料水のフッ化物濃度が 0.2、1 ppm の地域の授乳女性の血漿中のフッ化物は、飲料水の濃度差を反映していたが、母乳中のフッ化物には濃度差がみられず、フッ化物濃度の日内変化もなかった。一方、母乳のフッ化物濃度は摂取する飲料水のフッ化物濃度と関連するとの報告もある。フッ化物濃度が 0.16 mg F/L 未満の飲料水を摂取する女性 32 人の母乳中のフッ化物平均濃度は 0.23 $\mu\text{mol F/L}$ で、フッ化物濃度が 1 mg F/L の飲料水を摂取する女性 112 人の母乳中のフッ化物平均濃度は 0.48 $\mu\text{mol F/L}$ であった (IPCS 2002)。

雑種犬、Sprague Dawley (SD) ラット、ネコ、ウサギ、ハムスターに 0.5 mg F/kg 体重のフッ化ナトリウムを単回静脈内投与した試験で、イヌでのフッ化物の排泄はヒトに最も類似しており、ラットの血漿中のフッ化物の排泄速度はイヌの約 2 倍であった (IPCS 2002)。

(2) 実験動物等への影響

①急性毒性試験

フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム及びフッ化スズのラットに対する経口半数致死量 (LD_{50}) はそれぞれ、31～126.3 mg F/kg 体重、75～102 mg F/kg 体重、45.7 mg F/kg 体重と報告されている (IARC 1982、ATSDR 2003、Whitford 1987、Whitford 1990、

Velazquez-Guadarrama et al. 2005)。フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム及びフッ化スズのマウスに対する経口 LD₅₀ はそれぞれ、44.3 及び 58 mg F/kg 体重、94 及び 54 mg F/kg 体重、25.5 及び 31.2 mg F/kg 体重と報告されている (IARC 1982、Whitford 1990)。

フッ化ナトリウムによるラットの急性腎毒性の重篤度はラットの日齢と関連することが示唆されている。この試験では 1、8、15、29 日齢の雌雄 SD ラットにフッ化ナトリウム (13.6、21.8 mg F/kg 体重) を腹腔内に単回投与したところ、29 日齢群に腎尿細管壊死が認められたほか、腎重量、尿の浸透圧と pH、塩化物排泄量に著しい変化が認められた。それよりも若い日齢群では、これらの影響は軽度で重篤度は低かった (Daston et al. 1985)。

急性毒性影響が認められる用量でフッ化物を投与された実験動物は、消化管に有害影響を生じることが報告されている。雌 Wistar ラットの胃に、フッ化ナトリウムを溶解させた 0.1N 塩酸 (0、1、10、50 mmol/L : 0.19、1.9、9.5 mg F/kg 体重) を 10 mL/kg 投与した試験では、投与後 30 分以内に 10、50 mmol/L 投与群の腺胃粘膜に病理組織学的変化 (表面粘膜上皮の変性・剥離など) が認められた (Easmann et al. 1984)。また、Holtzman ラットにフッ化ナトリウム 100 mmol/L を 1.5 mL (17.8 mg F/kg 体重) 経口投与したところ、胃粘膜に病理組織学的変化 (腺構造の破壊を伴う粘液頸細胞と壁細胞の融解・剥離) が認められたが、投与 48 時間後には胃粘膜の状態に回復が認められた (Easmann et al. 1985)。

② 亜急性毒性試験

a. 8 週間亜急性毒性試験 (マウス)

Swiss マウス (雄、各投与群 5 匹) におけるフッ化ナトリウム (0、2.25 mg F/kg 体重/日) の 8 週間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

投与群において血液中のδ-アミノレブリン酸脱水酵素 (ALAD) 活性及びグルタチオン (GSH) レベルの有意な低下、活性酸素種 (ROS) レベルの有意な上昇が認められた。他に肝臓及び腎臓中のスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性の有意な低下、チオバルビツール酸反応物質 (TBARS) レベルの有意な上昇も認められた (Mittal and Flora 2006)。

表 1 マウス 8 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	2.25 mg F/kg 体重/日	δ-ALAD 及び GSH レベルの低下、ROS レベルの上昇、肝臓及び腎臓中 SOD 活性の低下、TBARS レベルの上昇

b. 6 か月間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁マウス（雌雄、各投与群8～12匹）におけるフッ化ナトリウム（0、10、50、100、200、300、600 ppm：0、0.7、3.4、6.8、13.5、20.3、40.5 mg F/kg体重/日）の6か月間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表2に示す。

600 ppm投与群の雄4匹が13週目と14週目に、雌9匹が8週目から18週目に、300 ppm投与群の雄1匹が19週目に死亡した。体重増加抑制が200 ppm以上投与群の雌雄ともに認められ、尿と骨中のフッ化物は用量依存的に増加した。100 ppm群以上の雌雄ではともに歯のフッ素症の発症が認められた。300 ppm以上投与群の雄の腎臓、肝臓、精巣及び心筋と600 ppm投与群の雌の腎臓、肝臓及び心筋において病理組織学的変化が確認された。大腿骨と脛骨では、雄では、50 ppm以上投与群から、雌では100 ppm以上投与群から類骨の増加が確認された（NTP 1990）。

表 2 マウス 6 か月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
フッ化ナトリウム	600 ppm (40.5 mg F/kg 体重/日)	13 週と 14 週に死亡 (4/9)、腎臓、肝臓、 精巣、心筋で病理組織 学的変化	8 週から 18 週に死亡 (9/11)、腎臓、肝臓、 心筋で病理組織学的 変化
	300 ppm (20.3 mg F/kg 体重/日)	19 週に死亡 (1/8)、 腎臓、肝臓、精巣、心 筋で病理組織学的変 化	—
	200 ppm (13.5 mg F/kg 体重/日) 以上	体重増加抑制	体重増加抑制
	100 ppm (6.8 mg F/kg 体重/日) 以上	歯のフッ素症	歯のフッ素症、大腿骨 と脛骨で類骨の増加
	50 ppm (3.4 mg F/kg 体重/日) 以上	大腿骨と脛骨で類骨 の増加	毒性所見なし
	10 ppm (0.7 mg F/kg 体重/ 日)	毒性所見なし	毒性所見なし

c. 30 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雌、各投与群 8 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、100

ppm : 2.3 mg F/kg 体重/日) の 30 日間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

脂質の過酸化反応の誘導による、子宮内膜のアポトーシスが認められた (Guney et al. 2007)。

表 3 ラット 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌
フッ化ナトリウム	100 ppm (2.3 mg F/kg 体重/日)	子宮内膜のアポトーシス

d. 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

F344ラット (雌雄、各投与群10匹) におけるフッ化ナトリウム (0、10、30、100、300 ppm : 0、0.2、0.7、2.3、6.8 mg F/kg 体重/日) の6か月間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表4に示す。

骨及び尿中のフッ化物は用量依存的増加した。30 ppm群の雌雄で腺胃の炎症、100 ppm群の雌雄で腺胃粘膜上皮の過形成がみられた。300 ppm群の雌雄で体重増加抑制、血漿中のフッ化物の増加、腺胃での炎症、浸潤、増殖、単細胞壊死などがみられた (NTP 1990)。

表 4 ラット 6 か月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
フッ化ナトリウム	300 ppm (6.8 mg F/kg 体重/日)	体重増加抑制、血漿中のフッ化物の増加、腺胃部位での炎症、浸潤、増殖、単細胞壊死
	100 ppm (2.3 mg F/kg 体重/日)	腺胃で粘膜上皮過形成
	30 ppm (0.7 mg F/kg 体重/日)	腺胃の炎症
	10 ppm (0.2 mg F/kg 体重/日)	毒性所見なし

e. 6 か月間亜急性毒性試験 (ウサギ)

アルビノウサギ (雌、各投与群10匹) におけるフッ化ナトリウム (0、4.5 mg F/kg 体重/日) の6か月間経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

赤血球細胞膜のATPase (ナトリウム及びカリウム) 活性が17%減少、ATPase (マグネシウム) 活性が37%増加し、血清中酸性ホスファターゼ及びアルカリホスファターゼの活性がそれぞれ27%、34%低下した (Jain and Susheela 1987a)。

表 5 ウサギ 6 か月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌
フッ化ナトリウム	4.5 mg F/kg 体重/日	赤血球細胞膜の ATPase (ナトリウム及びカリウム) 活性が 17% 減少、ATPase (マグネシウム) 活性が 37% 増加、血清中酸性ホスファターゼ及びアルカリホスファターゼの活性がそれぞれ 27%、34% 低下

f. 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (雌、各投与群 2 匹) におけるフッ化ナトリウム (0、0.32 mg F/kg 体重/日) の 6 か月間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

脊柱の骨梁の再形成異常 (組織形態計測解析による) が認められた (Snow and Anderson 1986)。

表 6 イヌ 6 か月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌
フッ化ナトリウム	0.32 mg F/kg 体重/日	脊柱の骨梁の再形成異常

g. 6 か月間亜急性毒性試験 (ブタ)

ランドレースブタ (雌、各投与群 8 匹) におけるフッ化ナトリウム (0、2 mg F/kg 体重/日) の 6 か月間経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

脊柱の骨皮質及び骨梁の再形成異常 (組織形態計測解析による) が認められた (Mosekilde et al. 1987、Kragstrup et al. 1989)。

表 7 ブタ 6 か月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌
フッ化ナトリウム	2 mg F/kg 体重/日	脊柱の骨皮質及び骨梁の再形成異常

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2 年間慢性毒性試験 (マウス)

B6C3F₁マウス (雌雄、各投与群 70~100 匹) におけるフッ化ナトリウム (0、25、100、175 ppm : 雄 0、1.7、4.9、8.1 mg F/kg 体重/日、雌 0、1.9、5.7、9.1 mg F/kg 体重/日 ; IPCS 換算) の 2 年間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

100 ppm 以上の群の雌雄で歯の形成異常が認められた。全曝露群において腫瘍発生頻度の有意な上昇は認められなかった (IPCS 2002、NTP 1990)。

表 8 マウス 2年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
フッ化ナトリウム	100 ppm (雄：4.9 mg F/kg 体重/日、 雌：5.7 mg F/kg 体重/日)以上	歯の形成異常	歯の形成異常
	25 ppm (雄：1.7 mg F/kg 体重/日、 雌：1.9 mg F/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

b. 250日間慢性毒性試験（ラット）

雑種ラット（雌雄、各投与群雄3匹、雌2匹）におけるフッ化ナトリウム（0、50、80 ppm：0、1.1、1.8 mg F/kg体重/日）の250日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表9に示す。

両投与群で、顕微分析により、非腫瘍性影響として、骨の石灰化の抑制が認められた（Qiu et al. 1987）。

表 9 ラット 250日間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
フッ化ナトリウム	50 ppm (1.1 mg F/kg 体重/日)以上	骨の石灰化の抑制

c. 18か月間慢性毒性試験（ラット）

SDラット（雄、各投与群64～66匹）におけるフッ化物（0、5、15、50 ppm：0、0.1、0.3、1.1 mg F/kg体重/日）の18か月間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表10に示す。

全投与群で、大腿骨の強度の低下が認められた（Turner et al. 1995）。

表 10 ラット 18か月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化物	5 ppm (0.1 mg F/kg 体重/日)以上	大腿骨の強度の低下

d. 2年間慢性毒性試験（ラット）

F344/Nラット（雌雄、各投与群70～100匹）におけるフッ化ナトリウム（0、25、100、175 ppm：雄0、0.8、2.5、4.1 mg F/kg体重/日、雌0、0.8、2.7、4.5 mg F/kg体重/日；IPCS/EHC換算）の2年間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表11に示す。

いずれの投与群においても腫瘍発生頻度に統計学的に有意な上昇は認められなかったが、雄の100 ppm以上投与群で骨肉腫がみられ、雄で用量

依存的に上昇した（IPCS 2002、NTP 1990）。

表 11 ラット 2年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
フッ化ナトリウム	100 ppm (雄：2.5 mg F/kg 体重/日、 雌：2.7 mg F/kg 体重/日)以上	用量依存的な骨肉腫の発生	毒性所見なし
	25 ppm (雌雄：0.8 mg F/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

e. 99週間慢性毒性試験（ラット）

SDラット（雌雄、各投与群70匹）におけるフッ化ナトリウム（0、1.8、4.5、11.3 mg F/kg体重/日）の99週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表12に示す。

最低投与量（1.8 mg F/kg体重/日）以上の全ての投与群において、歯（エナメル芽細胞の形成異常、切歯の破断及び形成異常、エナメル質の形成不全）及び骨（骨膜性骨増殖）への影響が認められたが、骨肉腫又はその他の腫瘍の発生頻度に統計学的に有意な変化は認められなかった（Maurer et al. 1990）。

表 12 ラット 99週間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
フッ化ナトリウム	1.8 mg F/kg 体重/日以上	エナメル芽細胞の形成異常、切歯の破断及び形成異常、エナメル質の形成不全、骨膜性骨増殖

f. 12か月間慢性毒性試験（ウサギ）

アルビノウサギ（雌、各投与群5匹）におけるフッ化ナトリウム（0、4.5 mg F/kg 体重/日）の12か月間経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表13に示す。

血中の赤血球、白血球、リンパ球、血小板、単球、好中球及び好塩基球の数並びにヘモグロビン値が対照群と比べ減少した（Susheela and Jain 1983）。

表 13 ウサギ 12か月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雌
フッ化ナトリウム	4.5 mg F/kg 体重/日	血中の赤血球、白血球、リンパ球、血小板、単球、好中球及び好塩基球の数並びにヘモグロビン値の減少

g. 16～26 か月間慢性毒性試験（ウサギ）

アルビノウサギ（性別不詳、各投与群 3～5 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、4.5 mg F/kg 体重/日）の 16～26 か月間経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

海綿骨中デルマタン硫酸濃度の有意な増加、大動脈の石灰化、十二指腸と腎糸球体の形態変化、皮膚のコラーゲン代謝異常、赤血球の形態異常が認められた。他に、血漿中コルチゾール及びコルチコステロンレベル、血清中シアル酸及びグリコサミノグリカンレベル、腱及び皮質骨由来のコラーゲン中ヒドロキシプロリン量の異常も報告されている（Jha et al. 1982、Sharma 1982、Susheela and Sharma 1982、Susheela and Jain 1986、Sharma and Susheela 1988、Susheela and Das 1988、Das and Susheela 1991、Bhatnagar and Susheela 1998）。

表 14 ウサギ 16～26 か月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	ウサギ（性別不詳）
フッ化ナトリウム	4.5 mg F/kg 体重/日	海綿骨中デルマタン硫酸濃度の有意な増加、大動脈の石灰化、十二指腸と腎糸球体の形態変化、皮膚のコラーゲン代謝異常、赤血球の形態異常、血漿中のコルチゾール及びコルチコステロンレベルの異常、血清中のシアル酸及びグリコサミノグリカンレベルの異常、腱及び骨皮質由来のコラーゲン中のヒドロキシプロリン量の異常

④ 神経毒性試験

a. 30 日間神経毒性試験（マウス）

Swiss マウス（雌、各投与群 5 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、30、60、120 ppm : 0、2.0、4.0、8.0 mg F/kg 体重/日）の 30 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

全投与群で脳海馬 CA3 領域、CA4 領域及び歯状回の神経細胞体に有意な変性が観察され、60 ppm 以上投与群で脳中海馬 CA2 領域の神経細胞体に有意な変性が観察された（Bhatnagar and Susheela 1998）。

表 15 マウス 30 日間神経毒性試験

試験物質	投与群	雌
フッ化ナトリウム	60 ppm (4.0 mg F/kg 体重/日)以上	脳中海馬 CA2 領域の神経細胞体の変性
	30 ppm (2.0 mg F/kg 体重/日)以上	脳中海馬 CA3 領域、CA4 領域及び歯状回の神経細胞体の変性

b. 30日間神経毒性試験（ラット）

Wistarラット（雄、各投与群15～18匹）にフッ化ナトリウム（0、50、100 ppm：0、1.1、2.3 mg F/kg体重/日）を30日間飲水投与後、オープンフィールド馴化試験及び二方向能動的回避反応試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表16に示す。

50 ppm以上投与群で有意な馴化障害が観察された。さらに100 ppm投与群では能動的回避試験で回避反応数の有意な減少が認められた。運動障害は観察されなかったが、50、100 ppm投与群ともにラットの切歯に軽度の歯のフッ素症が観察された（Chioca et al. 2008）。

表 16 ラット 30日間神経毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	100 ppm (2.3 mg F/kg 体重/日)	能動的回避試験で回避反応数の減少
	50 ppm (1.1 mg F/kg 体重/日)以上	馴化障害、軽度の歯のフッ素症

c. 10週間神経毒性試験（ラット）

Wistarラット（雌、各投与群15～18匹）にフッ化ナトリウム（0、30、100 ppm：0、0.7、2.3 mg F/kg 体重/日）を妊娠最終週から離乳期まで飲水投与し、出生後の児動物（性別不詳、各投与群9～15匹）にも同じ濃度で10週間飲水投与する試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表17に示す。

100 ppm投与群の児動物では海馬、扁桃核、運動皮質及び小脳で有意な神経変性が認められた（Shivarajashankara et al. 2002）。

表 17 ラット 10週間神経毒性試験

試験物質	投与群	児動物
フッ化ナトリウム	100 ppm (2.3 mg F/kg 体重/日)	海馬、扁桃核、運動皮質及び小脳で有意な神経変性
	30 ppm (0.7 mg F/kg 体重/日)	毒性所見なし

d. 15週間神経毒性試験（ラット）

SDラット（雄、各投与群10匹）にフッ化ナトリウム（0、75、150 ppm：0、1.7、3.4 mg F/kg 体重/日）を15週間飲水投与し、機械刺激による触覚閾値を測定する von Frey hair 試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表18に示す。

全投与群において肢を離す閾値が減少した（Balayssac et al. 2002）。

表 18 ラット 15 週間神経毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	75 ppm (1.7 mg F/kg 体重/日)以上	肢を離す閾値の減少

e. 7 か月間神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雌雄、各投与群 8 匹) におけるフッ化ナトリウム (0、30、100 ppm : 0、0.7、2.3 mg F/kg 体重/日) の 7 か月間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 19 に示す。

脳中のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の変化を調べた結果、30 ppm 以上投与群で雌雄共に脳の nAChR の $\alpha 7$ サブユニットの有意な減少が認められ、100 ppm 投与群で雌雄共に脳の nAChR の $\alpha 4$ サブユニットの有意な減少が認められた (Long et al. 2002)。

表 19 ラット 7 か月間神経毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
フッ化ナトリウム	100 ppm (2.3 mg F/kg 体重/日)	脳の nAChR の $\alpha 4$ サブユニットの減少
	30 ppm (0.7 mg F/kg 体重/日)以上	脳の nAChR の $\alpha 7$ サブユニットの減少

[参考] *in vitro* 神経毒性試験

SD ラットの海馬神経細胞を *in vitro* でフッ化ナトリウム (20、40、80 ppm) に 24 時間曝露させた試験で、80 ppm 濃度で海馬神経細胞の生存率、SOD 活性の有意な低下が認められ、40 ppm 以上の濃度で乳酸脱水素酵素 (LDH) の分泌、細胞内活性酸素種及びアポトーシスの割合の増加、神経細胞接着分子 (NCAM) の mRNA 発現レベルの低下が認められた。また、GSH、グルタチオンペルオキシターゼ (GSH-Px) 活性の低下が全濃度群で認められた。他に、全濃度群で NCAM-140 のタンパク質発現が、40 ppm 以上の濃度で NCAM-180 のタンパク質発現が、80 ppm の濃度で NCAM-120 のタンパク質発現が低下した (Zhang et al. 2007)。

上記試験に継続した研究で、フッ化ナトリウムは 40 ppm 以上で海馬神経細胞の S 期細胞周期停止、NF κ B の発現上昇、DNA 損傷の誘導が確認された (Zhang et al. 2008)。

ラット (系統不詳) のクロム親和性細胞腫系の PC12 細胞を *in vitro* でフッ化ナトリウム (1、10、50 ppm) に 48 時間曝露させた試験で、10 ppm 以上で TBARS レベルの有意な上昇がみられ、50 ppm で nAChR の $\alpha 3$ 、 $\alpha 7$ サブユニットの減少が認められた (Shan et al. 2004)。

⑤ 免疫毒性試験

a. 10 週間免疫毒性試験（マウス）

C57BL/6Nマウス（雌、各投与群10匹）におけるフッ化ナトリウム（0、10、20、30 mg/kg体重/日：4.5、9.0、13.5 mg F/kg体重/日）の10週間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表20に示す。

13.5 mg F/kg体重/日群でT細胞の有糸分裂の増加（84%）、B細胞活性（抗体産生）の低下（10%）が認められた（Sein 1988）。

表 20 マウス 10 週間免疫毒性試験

試験物質	投与群	雌
フッ化ナトリウム	13.5 mg F/kg 体重/日	T細胞の有糸分裂の増加、B細胞活性の低下
	9.0 mg F/kg 体重/日 以下	毒性所見なし

b. 2～3 週間免疫毒性試験（ラット）

系統不詳のラット（性別不詳、各投与群5匹）におけるフッ化ナトリウム（0、100 mmol/L濃度を0.5 mL：0.7 mg F/kg体重/日）の2～3週間（2回/週）強制経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表21に示す。

パイエル板及び腸間膜リンパ節のサイズの拡大と細胞充実度の上昇がみられ、オボアルブミン（OVA）と類似した腸管及び全身での免疫賦活活性が認められた。さらにミエリン塩基性タンパク質（MBP）に対する免疫グロブリンG（IgG）抗体活性の著しい上昇が認められた（Butler et al. 1990）。

表 21 ラット 2～3 週間免疫毒性試験

試験物質	投与群	ラット（性別不詳）
フッ化ナトリウム	100 mmol/L (0.7 mg F/kg 体重/日)	パイエル板と腸間膜リンパ節のサイズの拡大と細胞充実度の上昇、OVA 類似の腸管及び全身での免疫賦活活性、MBP に対する IgG 抗体活性の上昇

c. 28 日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雄、各投与群8匹）におけるフッ化ナトリウム（0、9.0 mg F/kg 体重/日）の28日間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表22に示す。

リンパ球、単球、好中球、IgG 及び脾臓細胞の数の減少が認められた（Das et al. 2006）。

表 22 ラット 28 日間免疫毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	9.0 mg F/kg 体重/ 日	リンパ球、単球、好中球、IgG、脾臓細胞の数の減少

d. 9 か月間免疫毒性試験（ウサギ）

アルビノウサギ（雌、各投与群4匹）を4群に分け、I 群はトランスフェリンで免疫させた後、II 群の対照群とし、II 群はトランスフェリンで免疫させた後、フッ化ナトリウム（4.5 mg F/kg体重/日）を9か月間経口投与し、III 群はトランスフェリンで免疫させた後、IV 群の対照群とし、IV 群は先にフッ化ナトリウム（4.5 mg F/kg体重/日）を9か月間飲水投与後、トランスフェリンで免疫させ、継続してフッ化ナトリウムの経口投与を9か月間行なった。投与群で認められた毒性所見を表23に示す。

各群を比較した結果、フッ化ナトリウムはリンパ細胞の増殖を低下させ、免疫細胞のタンパク質合成を抑制することにより、抗体形成を抑制することが認められた（Jain and Susheela 1987）。

表 23 ウサギ 9 か月間免疫毒性試験

試験物質	投与群	雌
フッ化ナトリウム	4.5 mg F/kg 体重/日	リンパ細胞の増殖低下、免疫細胞のタンパク質合成の抑制による抗体形成の抑制

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 30 日間亜急性毒性試験（マウス）

Swiss マウス（雄、各投与群 40 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、4.5、9.0 mg F/kg 体重/日；著者ら換算）の 30 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 24 に示す。

4.5 mg F/kg 体重/日以上投与群で、雄の精巣に精上皮の脱落などの病理組織学的変化が認められた（Chinoy and Sequeira 1989a、Chinoy and Sequeira 1989b）。

表 24 マウス 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	4.5 mg F/kg 体重/日以上	精巣精上皮の脱落などの病理組織学的変化

b. 30 日間亜急性毒性試験（マウス）

Swiss マウス（雄、各投与群 20 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、4.5

mg F/kg 体重/日) の 30 日間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 25 に示す。

精子数の減少と精子の運動能、精子生存能力及び受精能の低下が認められた (Chinoy and Sharma 1998)。

表 25 マウス 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	4.5 mg F/kg 体重/日	精子数の減少、精子の運動能、精子生存能力、受精能の低下

c. 8 週間亜急性毒性試験 (マウス)

Kunming マウス (雄、各投与群 20 匹) におけるフッ化ナトリウム (0、50、100、200、300 ppm : 0、3.4、6.8、13.5、20.3 mg F/kg 体重/日) の 8 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 26 に示す。

100 ppm 以上投与群で、精子の運動性、生存率、血清及び精巢のテストステロンの低下、精子異常の増加が認められ、200 ppm 以上投与群で、精子数の減少、精巢細胞の G1/G0 期の延長、S 期の短縮が認められた (Huang et al. 2007)。

表 26 マウス 8 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	200 ppm (13.5 mg F/kg 体重/日)以上	精子数の減少、精巢細胞の G1/G0 期の延長、S 期の短縮
	100 ppm (6.8 mg F/kg 体重/日)以上	精子の運動性、生存率、血清及び精巢のテストステロンの低下、精子異常の増加
	50 ppm (3.4 mg F/kg 体重/日)	毒性所見なし

d. 三世代生殖発生毒性試験 (マウス)

Webster マウス (雌、各投与群 8 匹) におけるフッ化ナトリウム (0、2、100 ppm : 0、0.1、6.8 mg F/kg 体重/日) の三世代にわたる混餌投与試験が行われた。種々の生殖機能 (生殖率、同腹児数及び児動物の体重など) に明らかな変化は認められなかった (Tao and Suttie 1976)。

e. 29 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雄、各投与群 6 匹) におけるフッ化ナトリウム (0、9 mg

F/kg 体重/日) の 29 日間経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 27 に示す。

体重には投与に関連した有意な変化は認められなかったが、精巣の相対重量は増加し、前立腺及び精嚢の相対重量は減少した。また、血清中のテストステロンレベル並びに精巣中の $\Delta 5,3\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 及び 17β -HSD レベルは有意に低下した。また、精巣上体中の精子濃度の減少、精子ペレット中のカタラーゼ (CAT) 及びペルオキシダーゼ活性の有意な低下、精巣、精巣上体、精子ペレット中の脂質の過酸化 (共役ジエンの生成) の上昇が認められた。さらに精細管中の成熟精子数が減少し、精細管の拡張が認められた。

以上から、著者らはフッ素は雄性生殖系に有害な影響を与え、これは酸化ストレスの誘導に起因する可能性があるとしている (Ghosh et al. 2002)。

表 27 ラット 29 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	9 mg F/kg 体重/日	精巣の相対重量の増加、前立腺及び精嚢の相対重量の減少、血清中のテストステロンレベル、精巣中の $\Delta 5,3\beta$ -HSD、 17β -HSD レベルの低下、精巣上体中の精子濃度の減少、精子ペレット中の CAT 及びペルオキシダーゼ活性の低下、精巣、精巣上体、精子ペレット中の脂質の過酸化の上昇、精細管中の成熟精子数の減少、精細管の拡張

f. 30 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Charles foster ラット (雄、各投与群 10 匹) におけるフッ化ナトリウム (0、4.5 mg F/kg 体重/日) の 30 日間経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 28 に示す。

投与群において精子の運動能、生存率及びミトコンドリア活性指数が低下した (Chinoy et al. 1995)。

表 28 ラット 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	4.5 mg F/kg 体重/日	精子の運動能、生存率及びミトコンドリア活性指数の低下

g. 8 週間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雄、各投与群 6 匹) におけるフッ化ナトリウム (0、2.25

mg F/kg 体重/日；著者ら換算）の 8 週間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 29 に示す。

投与群において精子の SOD 活性、運動能の有意な低下及び TBARS レベルの有意な上昇が認められた。なお、精子生存率に対する影響は認められなかった（Izquierdo-Vega et al. 2008）。

表 29 ラット 8 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	2.25 mg F/kg 体重/日	精子の SOD 活性、運動能の低下、TBARS レベルの上昇

h. 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雄、各投与群 10 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、2、4、6 ppm：0、0.05、0.1、0.15 mg F/kg 体重/日）の 6 か月間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 30 に示す。

全投与群で精巣、精巣上体及び腹側前立腺の重量の減少、精子の運動性、密度の低下並びに一次精母細胞、二次精母細胞及び精子細胞の数の減少が認められた（Gupta et al. 2007）。

表 30 ラット 6 か月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	2 ppm (0.05 mg F/kg 体重/日) 以上	精巣、精巣上体、腹側前立腺の重量の減少、精子の運動性及び密度の低下、一次精母細胞、二次精母細胞、精子細胞数の減少

i. 三世代生殖発生毒性試験（ラット）

CD ラット（雌雄、各投与群 48 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、25、100、175、250 ppm：0、0.6、2.3、3.9、5.6 mg F/kg 体重/日）の三世代にわたる飲水投与試験が行われた。F₀ 世代に 10 週間投与後、同一投与群の雌雄を交配させ、各群 8 匹については妊娠 20 日目に帝王切開し、残りの動物はそのまま出産させた。F₁ 世代については、21 日の授乳期間後、F₀ 世代と同様に 10 週間投与後、交配させた。F₁ の妊娠 20 日目に帝王切開し、生殖及び胎児への影響を調べた。各投与群で認められた毒性所見を表 31 に示す。

F₀、F₁ 世代とも、フッ化ナトリウムによる有意な影響は認められなかった。175 及び 250 ppm 投与群では飲水量が減少したが、これは食味によるものであると判断された。F₀、F₁ 世代とも、生殖（交配、受精、生存）に対する影響は認められず、臓器の相対重量及び脳の相対重量への影響も認められなかった。

これらの結果より、著者らは、フッ化ナトリウムは 250 ppm までの濃度で生殖に影響を与えないと判断している (Collins et al. 2001a)。

また、F₁ 及び F₂ 世代について、フッ化ナトリウムによる発生毒性の有無が調べられた。黄体数、着床数、生存胎児数には投与群による違いは認められなかった。F₂ 胎児において、用量依存性の内臓異常は認められなかったが、250 ppm 投与群で舌骨の骨化が減少した (Collins et al. 2001b)。

表 31 ラット 三世代生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	F ₀ 、F ₁	F ₂
フッ化ナトリウム	250 ppm (5.6 mg F/kg 体重/日)	影響なし	舌骨の骨化の減少

j. 三世代生殖発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (各投与群 16 匹) にフッ化ナトリウム (0、30 ppm : 0、0.7 mg F/kg 体重/日) を妊娠初日から離乳期まで飲水投与し、出生児動物に同じ投与量で 4 か月間飲水投与した。投与 4 か月後、同投与群の F₁ 世代を交配させて F₂ 世代を獲得し、F₁ 世代と同じ用量のフッ化ナトリウムを 4 か月間投与した。投与群で認められた毒性所見を表 32 に示す。

F₁、F₂ 世代 (各投与群 9 匹) の精子、肺及び腎臓に対するフッ化ナトリウムの影響を調べたところ、F₁、F₂ 世代ともに脂質過酸化反応 (TBARS レベルの上昇) による精子、肺及び腎臓の障害が認められた (Karaoz et al. 2004、Oncu et al. 2006、Oncu et al. 2007)。

表 32 ラット 三世代生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	児動物
フッ化ナトリウム	30 ppm (0.7 mg F/kg 体重/日)	F ₁ 、F ₂ 世代に脂質過酸化反応による精子、肺及び腎臓の障害

k. 三世代生殖発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (F₁ 世代各投与群雄 1 匹、雌 4 匹) におけるフッ化ナトリウム (0、10、50、100 ppm : 0、0.2、1.1、2.3 mg F/kg 体重/日) の多世代 (F₀ (21 日間曝露)、F₁ (3 か月間曝露)、F₂ (6 か月間曝露)) にわたる飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 33 に示す。

F₂ 世代雄 (各投与群 7 匹) の肺に対する毒性を調べた結果、50 ppm 以上の投与群で肺組織中の SOD、GSH-Px 及び CAT の低下、体重の減少並びに TBARS の上昇が認められた。また、10 ppm 以上投与群で肺相対重量の減少が認められた。病理組織学的検査では 50 ppm 以上投与群で肺組織の損傷と肺胞細胞の細胞死、炎症及び肺気腫の増加が認められた (Aydin et al. 2003)。

表 33 ラット 三世代生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	F ₂ 児動物
フッ化ナトリウム	50 ppm (1.1 mg F/kg 体重/日)以上	肺組織中 SOD、GSH-Px、CAT の低下、 体重の減少、TBARS の上昇 肺組織の損傷と肺胞細胞の細胞死、炎症及び肺気腫の増加 心筋組織の病理組織学的変化
	10 ppm (0.2 mg F/kg 体重/日)以上	肺相対重量の減少

上記試験と同じ試験設計で F₂ 世代雄（各投与群 7 匹）の心筋に対する毒性を調べた試験において、50 ppm 以上投与群で心筋の病理組織学的変化（心筋細胞の壊死など）が認められた（Cicek et al. 2005）。

l. 発生毒性試験（ラット）

CD ラット（雌、各投与群 33～35 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、11.3 mg F/kg 体重/日）の妊娠 0～20 日の飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 34 に示す。

胎児の成長に有害影響は認められなかった（Collins et al. 1995）。

表 34 ラット 発生毒性試験

試験物質	投与群	胎児
フッ化ナトリウム	11.3 mg F/kg 体重/日	胎児の成長に有害影響なし

m. 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雌、各投与群 6 匹）にフッ化ナトリウム（0、4.5、9.0 ppm : 0、0.1、0.2 mg F/kg 体重/日）を妊娠初日から離乳期（21 日間）まで飲水投与した後、雄の児動物（各投与群 32～34 匹）を 90 日間投与せずに飼育する試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 35 に示す。

全投与群で精子形成及びステロイド合成の減少による生殖障害が認められた（Reddy et al. 2007）。

表 35 ラット 発生毒性試験

試験物質	投与群	児動物
フッ化ナトリウム	4.5 ppm (0.1 mg F/kg 体重/日)以上	精子形成及びステロイド合成の減少による生殖障害の発生

n. 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雌、各投与群 10 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、1.1、2.3 mg F/kg 体重/日）の妊娠初日から出産後 9 日までの飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 36 に示す。

出生児動物（雌雄、各群 4 匹）に対する影響を調べた結果、2.3 mg/kg 体重/日の投与群で学習、記憶、協調行動及び血圧に影響が現れた。また、全投与群の児動物の雄に交尾行動の減少が認められた（Bera et al. 2007）。

表 36 ラット 発生毒性試験

試験物質	投与群	児動物
フッ化ナトリウム	2.3 mg/kg 体重/日	学習、記憶、協調行動、血圧に影響
	1.1 mg/kg 体重/日以上	交尾行動の減少

o. 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、各投与群 6 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、150 ppm : 0、3.4 mg F/kg 体重/日）の妊娠前（10 週間）、妊娠期間中及び授乳中の飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 37 に示す。

母動物に明らかな骨吸収が認められたが、離乳後の児動物の骨に影響は認められなかった（Ream et al. 1983a、Ream et al. 1983b）。

表 37 ラット 発生毒性試験

試験物質	投与群	母動物	児動物
フッ化ナトリウム	150 ppm (3.4 mg F/kg 体重/日)	骨吸収	骨に影響なし

p. 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雌、各投与群 10 匹）にフッ化ナトリウム（0、150 ppm : 0、3.4 mg F/kg 体重/日）を授乳中の 21 日間飲水投与した後、離乳後の雄の児動物（各投与群 6 匹）に 12 週間飲水投与する試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 38 に示す。

雄児動物に LDH 活性の上昇並びにコハク酸脱水素酵素（SDH）活性、ATPase 活性の低下が認められた。その他、精子密度及び精子生存率の低下並びに異常精子数の増加も認められた（Liu et al. 2008）。

表 38 ラット 発生毒性試験

試験物質	投与群	児動物
フッ化ナトリウム	150 ppm (3.4 mg F/kg 体重/日)	LDH 活性の上昇及び SDH 活性、ATPase 活性の低下、精子密度と精子生存率の低下及び異常精子数の増加

q. 発生毒性試験（ラット、ウサギ）

CD ラット（雌、各投与群 26 匹）及び New Zealand White ウサギ（雌、各投与群 26 匹）におけるフッ化ナトリウム（ラット：0、3.0、8.3、12.3 mg F/kg 体重/日、ウサギ：0、4.7、8.2、13.2 mg F/kg 体重/日）の妊娠期間中（ラット：妊娠 6～15 日、ウサギ：妊娠 6～19 日）の飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 39、40 に示す。

ラット、ウサギともに最高用量投与群で母動物の体重増加抑制が認められた。なお、全投与群で胎児の成長に対する影響は認められなかった（Heindel et al. 1996）。

著者らは、この試験における母動物への毒性に対する NOAEL をラットでは 8.3 mg F/kg 体重/日、ウサギでは 8.2 mg F/kg 体重/日としている。また、発生毒性の NOAEL をラットでは 12.3 mg F/kg 体重/日、ウサギでは 13.2 mg F/kg 体重/日としている。

表 39 ラット 発生毒性試験

試験物質	投与群	母動物	胎児
フッ化ナトリウム	12.3 mg F/kg 体重/日	体重増加抑制	影響なし

表 40 ウサギ 発生毒性試験

試験物質	投与群	母動物	胎児
フッ化ナトリウム	13.2 mg F/kg 体重/日	体重増加抑制	影響なし

r. 30 日間亜急性毒性試験（ウサギ）

Oryctolagus cuniculus ウサギ（雄、各投与群 5 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、9、18 mg F/kg 体重/日）の 30 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 41 に示す。

両投与群で精子数の減少、精子の運動性、受精能の低下が認められた（Chinoy et al. 1991）。

表 41 ウサギ 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
フッ化ナトリウム	9 mg F/kg 体重/日以上	精子数の減少、精子の運動性、受精能の低下

⑦ 遺伝毒性試験

a. *in vitro* 試験

フッ化物は、サルモネラ菌（*Salmonella typhimurium*）を用いた復帰突然変異試験で陰性であった。

哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 試験では、フッ化物は細胞毒性を示す濃度で DNA 損傷性（姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験、コメットアッセイ）、染色体異常誘発性及び遺伝子突然変異誘発性を示したが、いずれも弱い活性であった（Velazquez-Guadarrama et al. 2005、Tsutsui et al. 1984、Wang et al. 2004、Ribeiro et al. 2004b、Ribeiro et al. 2006）。その機序はフッ化物との DNA の直接的な相互作用ではなく、DNA 合成や DNA 修復に関与するタンパク質の合成に及ぼす影響に起因していると考えられている（IPCS 2002）。

in vitro 遺伝毒性試験についてまとめた結果を表 42 に示す。

表 42 フッ素の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験の種類 (名称)	対象	試験結果		著者名、発行年
		代謝活性 有	代謝活性 無	
原核生物				
復帰突然変異試験	<i>S.typhmuri</i> um TA1535, TA1537, TA98, TA100	－	－	Janssenn et al. 1988, NTP 1990, IARC 1987, IPCS 2002
真核生物				
遺伝子突然変異 試験	マウスリンパ細胞	+	+	NTP 1990
姉妹染色分体交 換 (SCE) 試験	チャイニーズハム スター 卵巣由来 (CHO) 細胞	±	±	NTP 1990
	シリアンハムスタ ー胚細胞	No data	+	Tsutsui et al. 1984
	マウス骨髄細胞	+		Velazquez-Guadarrama et al 2005
染色体異常試験	CHO 細胞	－	+	NTP 1990
	シリアンハムスタ ー胚細胞	No data	+	Tsutsui et al. 1984
不定期 DNA 合成 試験	シリアンハムスタ ー胚細胞	No data	+	Tsutsui et al. 1984
DNA 損傷試験	L-02 系肝細胞	+		Wang et al 2004
	CHO 細胞	－		Ribeiro et al 2004b
	マウスリンパ腫細 胞、ヒト線維芽細胞	－		Ribeiro et al 2006

+: 陽性、-: 陰性、±: 弱陽性

b. *in vivo* 試験

DNA 損傷を指標とした試験が報告されている。ヒトの長期飲水曝露（0.11、0.23、0.90、1.02、4.75、5.03 ppm）による末梢リンパ球の姉妹染色分体交換試験は陰性であった（Li et al. 1995）。

Wistar ラットによる、高濃度（45 mg F/L）フッ化ナトリウムの長期間（20 か月）飲水投与試験では、甲状腺細胞 DNA の有意な損傷が認められた（Ge et al. 2005）。

雄の Wistar ラットに 10、20、40、60、80、100 mg F/kg のフッ化ナトリウムを単回経口投与した試験において、血液細胞、肝臓細胞、腎臓細胞、甲状腺細胞及び膀胱細胞の DNA 損傷は認められなかった（Leite et al. 2007）。

雌の Wistar ラットに 7、100 ppm のフッ化ナトリウムを 6 週間飲水投与した試験でも、末梢リンパ球細胞、口腔粘膜細胞、脳細胞の DNA 損傷は認められなかった（Ribeiro et al. 2004a）。

染色体異常及び遺伝子突然変異を指標にした *in vivo* 試験の報告はない。*in vivo* 遺伝毒性試験についてまとめた結果を表 43 に示す。

表 43 フッ素の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験の種類 (名称)	対象	試験 結果	著者名、発行年
姉妹染色分体交換試験	ヒト末梢リンパ球細胞	-	Li et al 1995
DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)	ラット甲状腺細胞	+	Ge et al 2005
	ラット血液、肝細胞、腎細胞、甲状腺細胞、膀胱細胞	-	Leite et al 2007
	ラット末梢リンパ球細胞、口腔粘膜細胞、脳細胞	-	Ribeiro et al 2004a

+: 陽性、-: 陰性

(3) ヒトへの影響

動物及びヒトにとって、フッ素は必須元素と推察されている。しかし、ヒトの場合には、まだ必須元素としては明確にされておらず、最低栄養必要量を示すデータも得られていない。一方、フッ化物の経口投与により急性中毒症状を引き起こすには、少なくとも 1 mg F/kg 以上の投与量が必要である（Janssen et al. 1988）。我が国ではフッ素は「日本人の食事摂取基準（2010年版）」において対象となる栄養素とはなっていないが、米国の推奨食事許容量（RDAs）第 10 版（1989）によると、フッ素は微量元素とされ、RDAs は成人で 1.5～4.0 mg/日とされている。また、米国医学研究所（IOM）では、フッ素の目安量（Adequate intake:AI）を成人男性で 4 mg/日、成人女性で 3

mg/日、上限量を成人で 10 mg/日としている (IOM 1997)。

① 歯への影響

フッ化物は低濃度で、特に子どもの虫歯予防に利することが知られている。この保護効果はフッ化物のエナメル質表面での反応物生成と関係があり、飲料水中フッ化物濃度が約 2 mg F/L までは濃度の増加に伴い保護効果が上昇する。この保護効果を発揮させるのに必要な飲料水中フッ化物の最低濃度は約 0.5 mg F/L である。我が国では、2003 年 1 月に厚生労働省から「フッ化物洗口ガイドライン」(2003 年 1 月 14 日医政発第 0114002 号及び健発第 0114006 号) が各都道府県に通知されており、2010 年 3 月現在の「我が国における集団フッ化物洗口実態調査」によると、全国で約 7,500 施設、78 万人の児童及び生徒がフッ化物洗口に参加している (NPO 法人日本虫歯予防フッ素推進会議 2010)。一方、飲料水を介したフッ化物の長期摂取によって起こり得る有害影響に関して、多くの疫学研究が行われており、これらの研究は、フッ化物が主として骨格組織 (骨及び歯) に影響を及ぼすことをはっきりと立証している (WHO 2004)。

様々な中国で行われた大規模な調査 (Chen 1988 ; WHO 2004 より引用) では、フッ化物を 1 mg F/L 含有する飲料水の場合、調査対象集団の 46% で歯のフッ素症が検出されたが、食物からのフッ化物の摂取量は明らかではなかった。一般に、飲料水中フッ化物濃度が 1.5~2 ppm 以下の温帯地域では歯のフッ素症は起こらない。より温暖な地域では、水の消費量が多いため、飲料水中フッ化物濃度がそれ以下でも歯のフッ素症が起こる可能性がある (IPCS 1984、US EPA 1985b、McDonagh et al. 2000)。飲料水以外の経路 (例えば、空気、食物) からのフッ化物摂取が多い地域では、飲料水中の濃度が 1.5 ppm 以下でも歯のフッ素症が発現する可能性が示唆されている (Cao 1992 ; WHO 2004 より引用)。

McDonagh らは、飲料水中フッ化物濃度と歯のフッ素症の発生に関する 88 報の疫学文献を解析し、得られた回帰モデルより、飲料水中フッ化物濃度が 1.0 ppm の時の斑状歯の罹患率は 48% (95%信頼区間: 40~57%)、そのうち外見上問題となる歯のフッ素症の罹患率は 12.5% (7.0~21.5%) と推定している。しかし、個々の研究結果間にはかなりの差が認められた。また、フッ化物濃度が 0.4 ppm から 1.0 ppm に上昇すると 6 人に 1 人が歯のフッ素症を発生し、このうちの 1/4 が外見上の問題を生じると推定している (McDonagh et al. 2000)。

Hodge ら (1950) の、子ども (12~14 歳、5,800 人) を対象とした米国での疫学研究では、飲料水中フッ化物濃度 2~10 ppm で斑状歯出現に線形の用量依存性があり、0.1~1.0 ppm では影響がなかったとしている。

なお、本報告には他の食品由来のフッ化物の摂取量について記載はない。この研究に基づいて、EPA/IRIS (US EPA 1989) では、1.0 ppm では影響が認められず、2.0 ppm から影響が認められたとしている。子どもの体重 20 kg、1 日の飲水量 1 L とし、食物からのフッ化物摂取を 0.01 mg/kg 体重/日 (US EPA 1985a) とすると、フッ化物総摂取量は約 0.06 mg/kg 体重/日になる。

② 骨への影響

フッ化物摂取量の増加は骨格組織にも、より重大な影響を及ぼす可能性がある。飲料水中に 3~6 ppm のフッ化物が含まれていると、骨フッ素症（骨格の有害な変化）が観察される (WHO 2004)。一般に、重度の骨フッ素症は飲料水中のフッ化物濃度が 10 ppm 以上のときに発現する (IPCS 1984)。EPA は、濃度が 4 ppm ならば重度の骨フッ素症にはならないとしている (US EPA 1985a)。

IPCS (2002) は、曝露と骨への有害影響との関連について検討し、以下のように結論づけている。

骨フッ素症又は骨折のリスクに関するいくつかの調査では、フッ化物摂取濃度との用量反応関係の定量的推定も行われている。中国及びインドで行われた研究は、飲料水中フッ化物濃度が 1.4 ppm 以上では骨フッ素症の有病率が高まることを報告している (Xu et al. 1997、Choubisa et al. 1997)。しかし、それらの研究では、(a) 診断基準が必ずしも具体的に記されており、自己申告の症状に基づいて診断されている、(b) 摂取源として飲料水だけが考慮されている、という二つの問題点がある。少なくとも中国及びインドのいくつかの地域では、食物摂取の寄与が飲水の寄与を大幅に上回る可能性があるかと推測している研究 (Liang et al. 1997、Ando et al. 1998) があるため、後者の問題点は重要であろう。したがって、飲料水中フッ化物濃度が 1.4 ppm を上回る地域の高い有病率が他の摂取源に起因するという可能性も排除できない。これらの研究では、総摂取量が 14 mg F/日以上の場合には骨のフッ素含有量の明らかな過剰が認められるが、摂取量が 3~14 mg F/日の範囲では骨フッ素症罹患率が著しく不確かであるため、様々な摂取源に由来するフッ化物の総摂取量と骨フッ素症のリスクとの間の定量的な関係を推定することはできない。骨折に関する研究も、(a) フッ化物の摂取範囲を判断できる研究は限定されており (Kurttio et al. 1999、Li et al. 2001)、(b) 結果は一貫性がなく、男女ともに明確な傾向がない、(c) フッ化物の総摂取量が推定されていない、という三つの理由のために、解釈が困難である。ただし、様々な摂取源を解析し、総摂取量の推定値を明らかにした中国の研究 (Li et al. 2001) が唯一みられる。この研究では、フッ化物濃度が 1.45 ppm 以上の飲料水を摂取した場合に骨折全体のリスクが高まる傾向が示唆されたが、最高摂取濃度 (飲料水中フッ化物濃度 4.32 ppm (総摂取量 14.13 mg F/日) 超) で

のみ相対リスクが統計学的に有意だった（相対リスク=1.47、 $p=0.01$ ）。飲料水中フッ化物濃度が 1.45～2.19 ppm の範囲（総摂取量 6.54 mg F/日）では、骨折全体の相対リスクは 1.17 であり、股関節部骨折の相対リスクは 2.13 であった（どちらも有意差なし）。まとめると、中国及びインドでの研究に基づく推定値は次の二つのことを示している。すなわち、(a) 総摂取量 14 mg F/日では、骨への有害影響の過剰リスクが明らかになる、(b) フッ化物の総摂取量が約 6 mg F/日の場合、骨への有害影響のリスクが高まることを示唆する証拠がある。

③ そのほかの影響

飲料水に含まれるフッ化物と集団内のがん発生頻度の関係についてのいくつかの疫学研究がある。IARC は 1982 年と 1987 年にこれらの研究を評価し、ヒトの発がんの証拠としては不十分であると判断した（IARC 1982、IARC 1987）。

また、McDonagh らは 25 の文献データベースの検索等から得られた 26 の疫学研究について検討し、発がん影響と水中フッ素濃度との間に一貫性のある関連性は認められなかったと報告している（McDonagh et al. 2000）。

なお、IPCS（2002）は、最新の疫学データ及び実験動物データを解析し、総じて実験動物における発がん性の証拠は決定的なものではなく、証拠の重みからはフッ化物がヒトにがんを発生させるとはいえないとしている。しかし、ほとんどの疫学研究では骨肉腫についての評価を行っておらず、骨肉腫に関するデータは相対的に限定されているとしている。

飲料水中フッ化物が妊娠に及ぼす有害影響に関する疫学研究がいくつかあり、それらの結果からダウン症候群又は先天性奇形の発生頻度とフッ化物入り飲料水摂取との間に明白な関係はないことが示唆されている（IPCS 1984、IPCS 2002、US EPA 1985b、Janssen et al. 1988）。また、英国厚生省の委託で実施されたダウン症候群と飲料水中フッ素濃度の関係に関する疫学研究のレビューでも同様の結論が示されている（Whiting et al. 2001）。

Ortiz-Perez らは、メキシコでフッ素（3.0 ppm）を含む飲料水に曝露している 160 人の男性について、フッ素摂取と性ホルモンレベルに関する疫学研究を実施した。被験者は飲料水のみを介してフッ素に曝露した低曝露群 27 人と、飲料水曝露に加えてフッ素に 1 年以上職業曝露した高曝露群 133 人に分類された。尿中のフッ素濃度等から推定された曝露量は、高曝露群で 3.4～27.4 mg F/日、低曝露群で 2～13 mg F/日と推定された。高曝露群では低曝露群に比較して血清中の卵巣刺激ホルモン（FSH）が有意に高く（ $p<0.005$ ）、インヒビン B、遊離テストステロン、プロラクチン

は有意に低かった ($p < 0.005$)。また、インヒビン B に対する FSH の作用が低曝露群と比較して低かった。一方、精子の指標 (精子濃度、精子運動性、形態) にはいずれの曝露群でも異常は認められなかった。著者らは、3~27 mg F/日でのフッ素曝露は生殖系の細胞に影響を与えている (Ortiz-Perez et al. 2003)。

腎炎の患者等は、平均的な健常人に比べてフッ化物の影響に対する安全域が小さいことが知られている。しかし、この問題に関して入手可能なデータは非常に限られているため、そのような人のフッ化物中毒に対する感受性を定量的に評価することはできない (US EPA 1985b、Janssen et al. 1988)。

異なるフッ化物濃度の飲料水を摂取する中国の二つの地域の 512 人の子ども (8~13 歳) を対象に二重盲検法で IQ (知能指数) テストが行われた。高濃度地域 (Wamiao) の飲料水のフッ化物平均濃度は 2.47 ± 0.79 (範囲 0.57~4.50 mg/mL) で、低濃度地域 (Xinhuai) の飲料水のフッ化物平均濃度は 0.36 ± 0.15 (範囲 0.18~0.76 mg/mL) であった。テスト対象は石炭の煙気、工業汚染、だん茶の摂取など他の有意なフッ化物源に曝露されておらず、飲料水が唯一のフッ化物曝露源であった。Wamiao 地域の子どもの尿中フッ化物濃度は 3.47 ± 1.95 (範囲 0.90~12.50) mg/mL で、Xinhuai 地域では 1.11 ± 0.39 (範囲 0.47~2.50) mg/mL であった。IQ テストの結果、Wamiao 地域 (高曝露地域) の子どもの IQ (92.2 ± 13.00) は Xinhuai 地域 (低曝露地域) の子どもの IQ (100.41 ± 13.21) と比べて低く、カットオフ値を IQ80 未満、ベンチマークレスポンスを 10%とした時の 10% 影響に対するベンチマーク濃度 (BMC_{10}) は 2.32 ppm、10% 影響に対するベンチマーク濃度信頼下限値 ($BMCL_{10}$) は 1.85 ppm であった (Xiang et al. 2003)。

2. 国際機関等の評価

(1) 国際がん研究機関 (IARC) (1987)

1987 年の評価では、IARC は飲料水添加用無機フッ化物を、ヒトに対する発がん性の証拠については、フッ素の曝露と発がん率等との相関について一貫性のある結果が得られておらず、実験動物に対する影響のデータは十分ではないとして、グループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) に分類している。

(2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

評価書なし

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書 (WHO 2004、WHO 2011)

WHO が飲料水水質ガイドライン第 1 版勧告値として 1984 年に定め²、1993 年の第 2 版勧告値として再確認した 1.5 mg/L というガイドライン値を改訂する必要があることを示唆する証拠は存在しないとしている。この値を超える濃度は、歯のフッ素症のリスクを高め、濃度がさらに高くなると骨フッ素症を引き起こすとしている。この値は、水道水へのフッ素添加の推奨値（通常は 0.5～1.0 mg/L）（Murray 1986）よりも高い。

フッ化物の国内基準又は地域ガイドラインを決定したり、フッ化物への曝露によって考えられる健康影響を評価したりする時には、当該集団による水の摂取だけでなく、他の曝露源（例えば、食物や空気）に由来するフッ化物の摂取も考慮することが不可欠である。摂取量が 6 mg/日に接近、あるいは超えそうな場合には、基準又は地域ガイドラインを 1.5 mg/L よりも低い濃度に設定するのが適切であるとしている。飲料水中に含まれる天然フッ化物の濃度が高い地域では、状況によっては、利用可能な処理技術を用いてもガイドライン値を達成することが難しいかもしれないとしている。

（４）米国環境保護庁（US EPA）（1989）

総合リスク情報システム（IRIS）

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD（US EPA/IRIS）

臨界影響	用量 ^a	不確実 係数 (UF)	修正係 数(MF)	参照用量 (RfD)
歯のフッ素症（斑状歯）、 美容上の影響 子どもの疫学研究による (Hodge 1950)	NOAEL: 1 ppm (換算値: 0.06 mg/kg 体 重/日) LOAEL: 2 ppm	1 ^b	1	6×10 ⁻² mg/kg 体 重/日

^a Hodge (1950) による子ども（12～14 歳）の疫学研究。飲料水中フッ化物濃度 2～10 ppm で斑状歯発現に線形の用量依存性があり、0.1～1.0 ppm で影響なし。子どもの体重 20 kg、1 日の飲水量 1 L、食物からのフッ化物摂取を 0.01 mg/kg 体重/日（US EPA 1985a）とし、総摂取量が約 0.06 mg/kg 体重/日。^b 長期間曝露でのヒトの感受性集団（子どもなど）における影響であるため、不確実係数は 1 とした。

² 第 1 版第 2 巻では『フッ化物濃度が 1.5～2.0 mg/L になると、好ましくない斑状歯が起こる場合がある（National Research Council 1977）』とある。National Research Council (1977) のレビューには 1.5 mg/L の値そのものの記載はないため、様々な研究結果全体を総括して WHO が判断した値と考えられる。

[追加研究及び EPA のコメント]

歯のフッ素症（斑状歯）は、歯が石灰化する年齢（前歯は 8 歳ぐらいまで）にフッ化物に過剰に曝露されることで起こる。歯のフッ素症は、軽度の場合は歯の 50% が白濁し、重度の場合は歯が茶色～黒色に着色し穴が開く（US EPA 1985a）。外見を損なう歯のフッ素症（中等度から重度）が毒性又は有害影響であるかどうかについてはかなりの議論がある。EPA は、このような歯のフッ素症は毒性又は有害影響ではなく、美容上の影響であるとした（US EPA 1985a）。歯のフッ素症と飲料水のフッ化物濃度の関係についての疫学研究は米国で多く実施された（US EPA 1985a）。これらに基づくと、美容上問題となる歯のフッ素症の NOAEL は、飲料水中のフッ化物濃度として約 1.0 ppm である。子どもの体重を 20 kg、1 日の飲水量を 1.0 L とし、食物からのフッ化物の摂取量を 0.01 mg/kg 体重/日（US EPA 1985a）とすると、飲料水中フッ化物 1 ppm の NOAEL は、0.06 mg/kg 体重/日と一致する。データが高感受性集団（子ども）でのみ得られているため、不確実係数は 1 が適切である。骨フッ素症になるには、1 人当たり 20 mg/日以上で 20 年間のフッ化物摂取、すなわち 0.28 mg/kg 体重/日が必要であるとされてきた（US EPA 1985b）。ヒトの骨フッ素症の NOEL は未知であるが、フッ化物曝露の安全濃度の決定は可能である。

米国では飲料水中のフッ化物濃度が 4 ppm（1 日 2 L 飲水）で骨フッ素症が起きたケースはない（US EPA 1985a）。体重 70 kg の大人が 0.01 mg/日のフッ化物を食物から摂取し、8 mg/日のフッ化物を飲料水から摂取（フッ化物濃度 4 ppm、1 日 2 L 飲水）するならば、全体で 0.12 mg/kg 体重/日の摂取量となる。したがって、フッ化物 0.12 mg/kg 体重/日の量は、厳しいエンドポイントにおける安全曝露濃度である。

② 発がん性

評価なし

(5) 厚生労働省（2003）

我が国における水質基準の見直しの際の評価の概要は以下のとおりである。

フッ素は、必須元素と考えられているが、必ずしも明確な根拠は示されていなく、最小栄養学的必須摂取量も設定されていない。経口摂取による急性毒性の発現には 1 mg/kg/日の摂取が必要であるとされている（Janssen et al. 1988）。

数多くの疫学研究からは、飲料水濃度 2 mg/L 以上で虫歯の予防効果が特に子どもにおいて増強されることが報告されており、この作用は少なくとも約 0.5 mg/L 以上の濃度が必要であるとされている。しかし、0.9～1.2 mg/L の範囲の飲料水中のフッ素濃度は、軽度の斑状歯を 12～46% のヒトに発生させることも報告されている。より高濃度の飲料水濃度では、骨へ

のフッ素沈着が認められ、骨の内部構造変化も引き起こすことが報告されている。最近のいくつかの研究からは1.4 mg/L以上で骨へのフッ素沈着の発生頻度や骨折リスクが増加するとされているが、診断基準の曖昧さや飲料水以外、主に食物からのフッ素の摂取量の扱い方などについて、不確実性が残っているとしている。総合的には14 mg/日以上以上の総フッ素摂取量では明らかな骨への有害影響があり、約6 mg/日以上以上の総フッ素摂取量では有害影響のリスクを増加させることを示唆する知見が認められると結論している（IPCS 2002）。

発がん性に関しては、動物実験において決定的な発がん性を示すデータはなく（IPCS 2002）、IARCにおいてもヒトへの発がん性に関し有効な知見は見当たらないとしている（IARC 1987）。また、いくつかの催奇形性に関する疫学調査では、ダウン症候群やその他の先天異常とフッ素の摂取に関していかなる関連性も見出されていない（IPCS 2002）。

我が国においては、斑状歯発生予防の観点から現行値の0.8 mg/Lを継続することが妥当と考えられる。

表 44 WHO 等によるフッ素の TDI 法によるリスク評価

	根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	評価値 (mg/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第 4 版 (2011)	疫学研究等の総合的な判断	—	—	ガイドライ ン値 1.5 mg/L
EPA/IRIS (1989)	疫学研究における斑状歯 (Hodge 1950)	1 ppm (0.06 mg/kg 体 重/日)	1	0.06 mg/kg 体重/日
厚生労働省 水道水 (2003)	疫学研究等の総合的な判断	—	—	0.8 mg/L

3. 曝露状況

平成21年度の水道統計におけるフッ素の検出状況（表45）から、各観測地点における最高値別で見ると、原水においては、水道法水質基準値（0.8 mg/L）の100%を超えた地点が12箇所あったが、ほとんどが20%以下（4,726/5,229）であった。また、浄水においては、同様に90%超過～100%以下が8箇所あったが、ほとんどが20%以下（5,033/5,507）であった。

表 45 水道水での検出状況（日本水道協会 2009）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
			～ 0.08 mg/L	～ 0.16 mg/L	～ 0.24 mg/L	～ 0.32 mg/L	～ 0.40 mg/L	～ 0.48 mg/L	～ 0.56 mg/L	～ 0.64 mg/L	～ 0.72 mg/L	～ 0.80 mg/L	0.81 ～ mg/L
原水	全体	5,229	3,565	1,161	281	99	50	28	12	12	6	3	12
	表流水	1,041	711	243	53	9	8	3	5	3	0	2	4
	ダム湖沼	278	159	82	20	8	5	2	2	0	0	0	1
	地下水	3,080	2,074	680	172	77	30	23	5	7	6	0	6
	その他	824	620	153	35	5	7	0	0	2	0	1	1
浄水	全体	5,507	3,527	1,506	259	108	43	29	15	7	5	8	0
	表流水	1,012	689	267	24	12	6	6	2	3	1	2	0
	ダム湖沼	276	167	83	13	4	6	3	0	0	0	0	0
	地下水	2,924	1,826	765	183	80	27	18	13	4	4	4	0
	その他	1,285	836	391	38	12	4	2	0	0	0	2	0

（平成 21 年度調査）

Ⅲ. 食品健康影響評価

フッ素は必須元素と考えられているが、必ずしも明確な根拠は示されておらず、一日最小必要量も設定されていない。飲料水中の低濃度のフッ素には虫歯の予防効果があることが知られているが、歯のエナメル質に有害影響を与え、斑状歯を引き起こすことがある。また、骨フッ素症や骨折への影響も報告されている。実験動物では、フッ素の生殖・発生毒性や神経系への影響も示されており、このような健康影響に関する疫学研究も行われている。

飲料水中のフッ化物の発がん性に関する疫学研究が行われているが、ヒトの発がん性を示す証拠は不十分であり、実験動物における発がん性の証拠も明らかではない。IARC は、無機フッ化物のヒトに対する発がん性について、分類できない（グループ 3）としている。遺伝毒性については、フッ素は哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では弱陽性の結果が得られているが、*in vivo* 試験の DNA 損傷試験は陰性と判断され、現時点では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

以上のことから、フッ素については非発がん毒性に関する TDI を算出することが適切であると判断した。

一般人の低濃度フッ素への経口曝露による健康影響については、生殖・発生影響、神経系への影響、骨への影響、歯への影響について調べられている。

発生影響については、飲料水中のフッ素と先天性奇形に明白な関係がないことが示唆されている。生殖系への影響については、メキシコにおける疫学研究が報告されている。フッ素（3.0 ppm）を含む飲料水を飲用している 160 人の男性を比較するために、フッ素の職業曝露を受ける高曝露群（3.4～27.4 mg/日、体重を 50 kg とみなすと 0.06～0.54 mg/kg 体重/日）とそれ以外の曝露を受けない低曝露群（2～13 mg/日）に分けたが、高曝露群と低曝露群の曝露量に重複する部分があった。精子に関する毒性指標に違いは認められなかったが、高曝露群においてホルモンへの影響が認められた。

神経系への影響については、8～13 歳の 512 人の子どもを対象に行われた中国の研究で、飲料水中のフッ化物平均濃度が 2.47 ppm の高濃度地域の子どものフッ化物平均濃度が 0.36 ppm の低濃度地域の子どもの比較して IQ が有意に低く、カットオフ値を IQ80 未満、ベンチマークレスポンスを 10%とした時の BMC₁₀は 2.32 ppm、BMCL₁₀は 1.85 ppm であったと報告されている。

骨への影響については、中国における疫学研究に基づき、フッ素の総摂取量が 14 mg/日以上（体重を 50 kg とみなすと 0.28 mg/kg 体重/日）の場合、骨格への有害影響の過剰リスクが明白であり、フッ素の総摂取量が 6 mg/日（体重を 50 kg とみなすと 0.12 mg/kg 体重/日）の場合、骨格への影響のリスクが高まることが示唆されるとされている。

歯への影響については多くの研究が行われている。このうち中国で行われた大規模な調査では、フッ化物を 1 mg/L 含有する飲料水の場合、調査対象集団の 46%で歯のフッ素症が検出されたことが報告されているが、本報告の詳細は不明であり、また、食物からのフッ化物の摂取量は明らかではなかった。一方、米国での 12～14 歳の子ども 5,800 人を対象とした疫学調査では、飲料水中のフッ化物濃度 2～10 ppm で斑状歯出現に線形の用量依存性があり、0.1～1.0 ppm では影響がなかった。この調査に基づいて、影響の出なかった濃度 1.0 ppm から、子どもの体重 20 kg、1 日の飲水量 1 L とすると、飲料水からのフッ素摂取量は 0.05 mg/kg 体重/日となる。この値は、飲料水摂取のみから算出されたものであるが、他の食品からの摂取量が不明であることから、より安全側に立った値として NOAEL と判断した。今後、フッ素の飲料水からの寄与率及び曝露実態の知見の集積が必要である。また、この NOAEL は感受性の高い集団を対象としたものであり、不確実係数を適用することなく、この値を TDI とみなすことができると考えられる。

以上より、フッ素の TDI を 0.05 mg/kg 体重/日と設定した。

TDI 0.05 mg/kg 体重/日（フッ素として）

（TDI 設定根拠）
（動物種）

米国の 12～14 歳を対象とした疫学研究
ヒト

(主な曝露経路)	飲水による摂取
(NOAEL 設定根拠所見)	斑状歯出現
(NOAEL)	0.05 mg/kg 体重/日

< 参考 >

フッ素の水質基準値の上限である濃度 0.8 mg/L の水を体重 50kg の人が 1 日当たり 2L 摂取した場合に、1 日当たり体重 1kg の摂取量は、0.032 mg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 0.05 mg/kg 体重/日の約 3 分の 2 である。

表 46 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg F/kg 体重/日)	NOAEL (mg F/kg 体 重/日)	LOAEL (mg F/kg 体 重/日)	備考
亜 a.	マウス Swiss 雄 5	8 週間 飲水投与	δ-ALAD 及び GSH レベルの低下、ROS レベルの上昇、肝臓及び腎臓中 SOD 活性の低下、TBARS レベルの上昇 (2.25)		2.25	フッ化ナトリウム
亜 b.	マウス B6C3F1 雌雄 8~12	6 か月間 飲水投与	大腿骨と脛骨で類骨の増加(雄:3.4、雌:6.8) 歯のフッ素症(6.8) 体重増加抑制(13.5) 腎臓、肝臓、精巣、心筋から病理組織学的変化が確認(雄:20.3、雌:40.5)	0.7	3.4	フッ化ナトリウム
亜 c.	ラット Wistar 雌 8	30 日間 飲水投与	子宮内膜のアポトーシス (2.3)		2.3	フッ化ナトリウム
亜 d.	ラット F344 雌雄 10	6 か月間 飲水投与	腺胃の炎症 (0.7) 腺胃で増殖 (2.3) 体重増加抑制、腺胃での炎症、浸潤、増殖、ネクローシス (6.8)	0.2	0.7	フッ化ナトリウム
亜 e.	ウサギ アルビノ 雌 10	6 か月間 経口投与	赤血球細胞膜の ATPase (ナトリウム及びカリウム)活性が 17% 減少、ATPase (マグネシウム)活性が 37%増加、血清中酸性ホスファターゼ及びアルカリホスファターゼの活性がそれぞれ 27%と 34%低下 (雌、4.5)		4.5	フッ化ナトリウム
亜 f.	イヌ ビーグル 雌 2	6 か月間 飲水投与	脊柱の骨梁の再形成異常 (0.32)		0.32	フッ化ナトリウム
亜 g.	ブタ ランドレー 雌 8	6 か月間 経口投与	脊柱の骨皮質及び骨梁の再形成異常 (2)		2	フッ化ナトリウム

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg F/kg 体重/日)	NOAEL (mg F/kg 体 重/日)	LOAEL (mg F/kg 体 重/日)	備考
慢 a.	マウス B6C3F1 雌雄 70~100	2年間 飲水投与	歯の形成異常(雄: 4.9-、雌:5.7-)	雄:1.7 雌:1.9	雄:4.9 雌:5.7	フッ 化ナ トリ ウム
慢 b.	ラット 雑種 雌雄 5	250日間 飲水投与	骨の石灰化の抑制 (1.1-)		1.1	フッ 化ナ トリ ウム
慢 c.	ラット SD 雄 64~66	18か月間 飲水投与	大腿骨の強度の低下 (0.1-)		0.1	フッ 化物
慢 d.	ラット F344/N 雌雄 70~100	2年間 飲水投与	用量依存的な骨肉腫 の発生(雄、2.5-)	0.8	2.5	フッ 化ナ トリ ウム
慢 e.	ラット SD 雌雄 70	99週間 混餌投与	エナメル芽細胞の形 成異常、切歯の破断及 び形成異常、エナメル 質の形成不全、骨膜下 の過角化(1.8-)		1.8	フッ 化ナ トリ ウム
慢 f.	ウサギ アルビノ 雌 5	12か月間 経口投与	血中の赤血球、白血 球、リンパ球、血小板、 単球、好中球、好塩基 球の数、ヘモグロビン 値の減少(4.5)		4.5	フッ 化ナ トリ ウム
慢 g.	ウサギ アルビノ 雌 3~5	16~26か月間 経口投与	海綿骨中デルマタン 硫酸濃度の有意な増 加、大動脈の石灰化、 十二指腸と腎糸球体 の形態変化、皮膚のコ ラーゲン代謝異常、赤 血球の形態異常、血漿 中のコルチゾール及 びコルチコステロン レベルの異常、血清中 のシアル酸及びグリ コサミノグリカンレ ベルの異常、腱及び皮 質骨由来のコラーゲ ン中のヒドロキシプ ロリン量の異常(4.5)		4.5	フッ 化ナ トリ ウム

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg F/kg 体重/日)	NOAEL (mg F/kg 体 重/日)	LOAEL (mg F/kg 体 重/日)	備考
神 a.	マウス Swiss 雌 5	30日間 飲水投与	脳中海馬 CA3 垂区 域、CA4 垂区域及び 歯状回の神経細胞体 の退化 (2.0-) 脳中海馬 CA2 垂区の 神経細胞体の退化 (4.0-)		2.0	フッ 化ナ トリ ウム
神 b.	ラット Wistar 雄 15~18	30日間 飲水投与	馴化障害、軽症の歯の フッ素症 (1.1-) 能動的回避試験の回 避反応数の減少 (2.3)		1.1	フッ 化ナ トリ ウム
神 c.	ラット Wistar 児動物 9~15	10週間 飲水投与	僅かな脳組織の変化 (0.7) 海馬状隆起、扁桃核、 運動皮質及び小脳で 有意な神経変性 (2.3)		0.7	フッ 化ナ トリ ウム
神 d.	ラット SD 雄 10	15週間 飲水投与	肢を離す閾値 (paw withdrawal threshold) の減少 (1.7-)		1.7	フッ 化ナ トリ ウム
神 e.	ラット Wistar 雌雄 16	7か月間 飲水投与	脳の nAChR の $\alpha 7$ サ ブユニットの減少 (0.7) 脳の nAChR の $\alpha 4$ サ ブユニットの減少 (2.3)		0.7	フッ 化ナ トリ ウム
免 a.	マウス C57BL/6N 雌 10	10週間 強制経口投与	T 細胞の有糸分裂の 増加、B 細胞活性の低 下 (13.5)	9.0	13.5	フッ 化ナ トリ ウム
免 b.	ラット 5	2~3週間 強制経口投与	パイエル板と腸間膜 リンパ節のサイズの 拡大と細胞充実度の 上昇、OVA 類似の腸 管及び全身での免疫 賦活活性、MBP に対 する IgG 抗体活性の 上昇 (0.7)		0.7	フッ 化ナ トリ ウム
免 c.	ラット Wistar 雄 8	28日間 経口投与	リンパ球、単球、好中 球、IgG、脾臓細胞数 の減少 (9.0)		9.0	フッ 化ナ トリ ウム

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg F/kg 体重/日)	NOAEL (mg F/kg 体 重/日)	LOAEL (mg F/kg 体 重/日)	備考
免 d.	ウサギ アルビノ 雌 4	9 か月間 経口投与	リンパ細胞の増殖低下、免疫細胞のタンパク質合成の抑制によるウサギの抗体形成の抑制 (4.5)		4.5	フッ化ナトリウム
生 a.	マウス Swiss 雄 40	30 日間 経口投与	精巣の病理組織学的変化 (4.5-)		4.5	フッ化ナトリウム
生 b.	マウス Swiss 雄 20	30 日間 経口投与	精子数の減少、精子の運動能、精子生存能力、受精能の低下 (4.5)		4.5	フッ化ナトリウム
生 c.	マウス Kunming 雄 20	8 週間 経口投与	精子の運動性、生存率、血清及び精巣のテストステロンの低下、精子異常の増加 (6.8-) 精子数の低下、精巣細胞の G1/G0 期の延長、S 期の短縮 (13.5-)	3.4	6.8	フッ化ナトリウム
生 d.	マウス Webster 雌 8	三世代 混餌投与	生殖率、同腹児動物数及び児動物体重に影響無し。	6.8		フッ化ナトリウム
生 e.	ラット Wistar 雄 6	29 日間 強制経口投与	精巣の相対重量の増加、前立腺及び貯精嚢の相対重量の減少、血清中のテストステロンレベル、精巣中の $\Delta 5,3\text{-}\beta\text{-HSD}$ 、 $17\beta\text{-HSD}$ レベルの低下、精巣上体中の精子濃度の減少、精子ペレット中のカタラーゼ及びペルオキシダーゼ活性の減少、精巣、精巣上体、精子ペレット中の脂質の過酸化の上昇、精細管中の成熟精子数の減少、精細管の拡張 (9)		9	フッ化ナトリウム

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg F/kg 体重/日)	NOAEL (mg F/kg 体 重/日)	LOAEL (mg F/kg 体 重/日)	備考
生 f.	ラット Charles foster 雄 10	30日間 経口投与	精子の運動能、生存率 及びミトコンドリア 活性指数の低下(4.5)		4.5	フッ 化ナ トリ ウム
生 g.	ラット Wistar 雄 6	8週間 飲水投与	精子の SOD 活性、運 動能の低下、TBARS レベル有意の上昇 (2.25)		2.25	フッ 化ナ トリ ウム
生 h.	ラット Wistar 雄 10	6 か月間 飲水投与	精巣、精巣上体、腹側 前立腺の重量の減少、 精子の運動性及び密 度の低下、一次精母細 胞、二次精母細胞、精 子細胞数の減少 (0.05)		0.05	フッ 化ナ トリ ウム
生 i.	ラット CD 雌雄 48	三世代 (F ₀ ,F ₁ ,F ₂) 飲水投与	影響無し (F ₀ 、F ₁) 舌骨の骨化の減少 (F ₂ : 5.6)	3.9	5.6	フッ 化ナ トリ ウム
生 j.	ラット Wistar 雄 7	三世代 (F ₀ ,F ₁ ,F ₂) 飲水投与	肺相対重量の減少 (F ₂ : 0.2-) 肺組織中 SOD、 GSH-Px、CAT の低下 及び体重の減少、 TBARS の上昇、心筋 組織の病理組織学的 変化 (F ₂ : 1.1-)		0.7	フッ 化ナ トリ ウム
生 k.	ラット Wistar 雄 1 雌 4	三世代 (F ₀ ,F ₁ ,F ₂) 飲水投与	肺相対重量の減少 (F ₂ : 0.2-) 肺組織中 SOD、 GSH-Px、CAT の低 下、体重の減少、 TBARS の上昇 肺組織の損傷と肺胞 細胞の細胞死、炎症及 び肺気腫の増加 心筋組織の病理組織 学的変化 (F ₂ : 1.1-)		0.2	フッ 化ナ トリ ウム

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg F/kg 体重/日)	NOAEL (mg F/kg 体 重/日)	LOAEL (mg F/kg 体 重/日)	備考
生 l.	ラット CD 雌 33~35	妊娠 0~20 日 間 飲水投与	胎児の成長に有害影 響なし	11.3		フッ 化ナ トリ ウム
生 m.	ラット Wistar 雄 32~34	妊娠 0~21 日 間 飲水投与	精子形成及びステロ イド合成の減少によ る生殖障害の発生 (0.1-)		0.1	フッ 化ナ トリ ウム
生 n.	ラット Wistar 雌雄 雄 4 匹、雌 4 匹	妊娠初日~出 産後 9 日間 飲水投与	交尾行動の減少(雄: 1.1-) 学習、記憶、行動協調、 血圧に影響(2.3)		1.1	フッ 化ナ トリ ウム
生 o.	ラット SD 雌 6	妊娠前 10 週 間、妊娠期間 中及び授乳中 に飲水投与	骨吸収(母動物:3.4) 児動物:骨影響なし	児動物: 3.4		フッ 化ナ トリ ウム
生 p.	ラット Wistar 雄 6	授乳 0~21 日 ~離乳 12 週間 飲水投与	LDH 活性の上昇及び SDH 活性、ATPase 活性、精子密度と精子 生存率の低下及び異 常精子数の増加(児動 物:3.4)		3.4	フッ 化ナ トリ ウム
生 q.	ラット CD 雌 26	妊娠 6~15 日 飲水投与	体重増加抑制(母動 物:12.3)	母動物: 8.3 児動物: 12.3	母動物: 12.3	フッ 化ナ トリ ウム
生 q.	ウサギ New Zealand White 雌 26	妊娠 6~19 日 飲水投与	体重増加抑制(母動 物:13.2)	母動物: 8.2 児動物: 13.2	母動物: 13.2	フッ 化ナ トリ ウム
生 r.	ウサギ Oryctolagus cuniculus 雄 5	30 日間 経口投与	精子数の減少、精子の 運動性、受精能の低下 (9-)		9	フッ 化ナ トリ ウム
ヒト	ヒト 米国人子ど も 5,800 人	健康影響調査	斑状歯(0.1-)	1ppm[E]	2ppm[E]	フッ 化物

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、免：免疫毒性試験、神：神経毒性試験、
生：生殖・発生毒性試験、ヒ：ヒトへの影響
[E]：US EPA

本評価書で使用した略号については次にならった

ALAD	δ-アミノレブリン酸脱水酵素
ATSDR	米国有害物質・疾病登録局
BMC ₁₀	10%影響に対するベンチマーク濃度
BMCL ₁₀	10%影響に対するベンチマーク濃度信頼下限値
CAT	カタラーゼ
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巢由来細胞
EPA	米国環境保護庁
FSH	卵胞刺激ホルモン
F344 ラット	Fischer 344 ラット
GSH	グルタチオン
GSH-Px	グルタチオンペルオキシダーゼ
HF	フッ化水素
HSD	ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ
IARC	国際がん研究機関
IgG	免疫グロブリン G
IPCS	国際化学物質安全性計画
IRIS	統合リスク情報システム
LDH	乳酸脱水素酵素
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MBP	ミエリン塩基性タンパク質
nAChR	ニコチン性アセチルコリン受容体
NCAM	神経細胞接着分子
NOAEL	無毒性量
NTP	米国国家毒性プログラム
OVA	オボアルブミン
RfD	参照用量
ROS	活性酸素種
SCE	姉妹染色分体交換
SD	Sprague Dawley
SDH	コハク酸脱水素酵素
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
TBARS	チオバルビツール酸反応物質
TDI	耐容一日摂取量

< 参照 >

- Ando M, Tadano M, Asanuma S, Tamura K, Matsushima S, Watanabe T et al.: Health effects of indoor fluoride pollution from coal burning. *Env Health Perspect* 1998; 106: 239-244
- ATSDR: Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine u.s. department of health and human services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2003/9/1
- Aydin G, Çiçek E, Akdoğan M, Gökalp O. Histopathological and biochemical changes in lung tissues of rats following administration of fluoride over several generations. *J Appl Toxicol* 2003; 23: 437-446
- Balayssac D, Richard D, Authier N, Nicolay A, Jourdan D, Eschalier A: Absence of painful neuropathy after chronic oral fluoride intake in Sprague-Dawley and Lou/C rats. *Neurosci Lett* 2002; 327:169-172
- Bera I, Sabatini R, Auteri P, Flace P, Sisto G, Montagnani M et al.: Neurofunctional effects of developmental sodium fluoride exposure in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11: 211-224
- Bhatnagar M, Rao P, Sushma J, Bhatnagar R: Neurotoxicity of fluoride: neurodegeneration in hippocampus of female mice. *Indian J Exp Biol* 2002; 40: 546-554
- Bhatnagar M, Susheela AK: Chronic fluoride toxicity: an ultrastructural study of the glomerulus of the rabbit kidney. *Environ Sci* 1998; 6: 43-54
- Butler JE, Satam M, Ekstrand J: Fluoride: An adjuvant for mucosal and systemic immunity. *Immunol Lett* 1990; 26: 217-220
- Cao SR.: Study on preventive and control measures on coal-combustion type endemic fluorosis in three Gorges areas in China. (Proceedings of the Fourth National Academic Conference on Endemic Fluorosis.) *Chinese journal of endemic disease* 1992;II (Suppl.):6-21 (in Chinese)

- Chen CJ: A nationwide survey on drinking water quality and waterborne diseases in China. Beijing, Institute of Environmental Health and Monitoring, Chinese Academy of Preventive Medicine 1988; 95-99 (in Chinese)
- Chinoy N, Sequeira E, Narayama M: Effect of vitamin C and calcium on the reversibility of fluoride-induced alterations in spermatozoa of rabbits. *Fluoride* 1991; 24: 29-39
- Chinoy N, Sequeira E: Effects of fluoride on the histoarchitecture of the reproductive organs of the male mouse. *Reprod Toxicol* 1989a; 3: 261-267
- Chinoy N, Sequeira E: Fluoride induced biochemical changes in reproductive organs of male mice. *Fluoride* 1989b; 22: 79-85
- Chinoy NJ, Narayama MV, Dalal V, Rawat M, Patel D: Amelioration of fluoride toxicity in some accessory reproductive glands and spermatozoa of rat. *Fluoride* 1995; 28: 75-86
- Chinoy NJ, Sharma A: Amelioration of fluoride toxicity by vitamins E and D in reproductive functions of male mice. *Fluoride* 1998; 31: 203-216
- Chioca LR, Raupp IM, Da Cunha C, Losso EM, Andreatini R: Subchronic fluoride intake induces impairment in habituation and active avoidance tasks in rats. *Eur J Pharmacol* 2008; 579:196-201
- Choubisa SL, Choubisa DK, Joshi SC, Choubisa L: Fluorosis in some tribal villages of Dungapur district of Rajasthan, India. *Fluoride* 1997; 30: 223-228
- Cicek E, Aydin G, Akdogan M, Okutan H: Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24: 79-87
- Collins TF, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, Bryant MA, Olejnik N et al.: Multigenerational evaluation of sodium fluoride in rats. *Food Chem Toxicol* 2001a; 39:601-613.

- Collins TF, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, Olejnik N, Ames MJ et al.: Developmental toxicity of sodium fluoride measured during multiple generations. *Food Chem Toxicol* 2001b; 39:867-876
- Collins TFX, Sprando RL, Shackelford ME, Black TN, Ames MJ, Welsh JJ et al.: Developmental toxicity of sodium fluoride in rats. *Food Chem Toxicol* 1995; 33: 951-960
- Das S Sarkar, Maiti R, Ghosh D: Fluoride-Induced Immunotoxicity in Adult Male Albino Rat: A Correlative Approach to Oxidative Stress. *J Immunotoxicol* 2006; 32:49-55
- Das T, Susheela A: Effect of chronic fluoride toxicity on glucocorticoid levels in plasma and urine. *Fluoride* 1991; 24: 23-28
- Daston G, Rehnberg B, Carver B, Kavelock B: Toxicity of sodium fluoride to the postnatally developing rat kidney. *Environ Res* 1985; 37: 461-474
- Dean HT: Epidemiological studies in the United States. In: Moulton FR, ed. *Fluorine and dental health*. Washington, DC, American Association for the Advancement of Science 1942; (AAAS Publication No. 19)
- Easmann R, Pashley D, Birdsong N, McKinney R, & Whitford G: Recovery of rat gastric mucosa following single fluoride dosing. *J Oral Pathol* 1985; 14: 779-792
- Easmann R, Steflik D, Pashley D, McKinney R, Whitford G: Surface changes in rat gastric mucosa induced by sodium fluoride: a scanning electron microscopy study. *J Oral Pathol* 1984; 13: 255-264
- Ge Y, Ning H, Wang S: DNA damage in thyroid gland cells of rats exposed to long-term intake of high fluoride and low iodine. *Fluoride* 2005; 38: 318-323
- Ghosh D, Das Sarkar S, Maiti R, Jana D, Das UB: Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats: association with oxidative stress. *Reprod Toxicol* 2002; 16:385-390

- Guney M, Oral B, Take G: Effect of fluoride intoxication on endometrial apoptosis and lipid peroxidation in rats: Role of vitamins E and C Toxicology 2007; 231: 215-223
- Gupta RS, Khan TI, Agrawal D, Kachhawa JB: The toxic effects of sodium fluoride on the reproductive system of male rats. Toxicol Ind Health 2007; 23:507-513
- Heindel JJ, Bates HK, Price KJ, Marr MC, Myers CB, Schwetz BA: Developmental toxicity evaluation of sodium fluoride administered to rats and rabbits in drinking water. Fundam Appl Toxicol 1996; 30: 162-177
- Hodge HC: The concentration of fluorides in drinking water to give the point of minimum caries with maximum safety. J. Am. Dent. Assoc 1950; 40: 436-439
- Huang C, Niu RC, Wang J: Toxic effects of sodium fluoride on reproductive function in male mice. Fluoride 2007; 40: 162-168
- IARC: International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1-42. Lyon, 1987; 208-210 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7)
- IARC: International Agency for Research on Cancer. Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations. Lyon, 1982; 271-303 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 27)
- IPCS: International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria No 227. Fluorides. World Health Organization, Geneva. 2002
- IPCS: International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria No. 36. Fluorine and fluorides. World Health Organization. Geneva.1984

- Izquierdo-Vega JA, Sanchez-Gutierrez M, Del Razo LM: Decreased in vitro fertility in male rats exposed to fluoride-induced oxidative stress damage and mitochondrial transmembrane potential loss. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 230: 352-357
- Jain S, Susheela S: Effect of sodium fluoride on erythrocyte membrane function - with reference to metal ion transport in rabbits. *Chemosphere* 1987a; 16: 1087-1094
- Jain SK, Susheela AK: Effect of sodium fluoride on antibody formation in rabbits. *Environ Res* 1987b; 44: 117-125
- Janssen PJCM, Janus JA, Knaap AGAC: Integrated criteria document fluorides-effects. Appendix. Bilthoven, The Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection. (Appendix to Report no. 75847005) 1988
- Jha M, Susheela A, Krishna N, Rajyalakshmi K, & Venkiah K: Excessive ingestion of fluoride and the significance of sialic acid: Glycosaminoglycans in the serum of rabbit and human subjects. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 1023-1030
- Karaoz E, Oncu M, Gulle K, Kanter M, Gultekin F, Karaoz S et al.: Effect of chronic fluorosis on lipid peroxidation and histology of kidney tissues in first- and second-generation rats. *Biol Trace Elem Res* 2004;102:199-208
- Kragstrup J, Richards A, Fejerskov O: Effects of fluoride on cortical bone remodelling in the growing domestic pig. *Bone* 1989; 10: 421-424
- Kurttio P, Gustavsson N, Vartiainen T, Pekkanen J: Exposure to natural fluoride in well water and hip fracture: a cohort analysis in Finland. *Am J Epidemiol* 1999;150: 817-824
- Leite Ade L, Santiago JF Jr, Levy FM, Maria AG, Fernandes Mda S, Salvadori DM et al.: Absence of DNA damage in multiple organs (blood, liver, kidney, thyroid gland and urinary bladder) after acute fluoride exposure in rats. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26:435-440

- Li Y, Liang C, Slemenda CW, Ji RD, Sun SZ, Cao JX et al.: Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fractures. *J of Bone and Mineral Research* 2001; 16: 932-939
- Li Y, Liang CK, Katz BP, Brizendine EJ, Stookey GK: Long-term exposure to fluoride in drinking water and sister chromatid exchange frequency in human blood lymphocytes. *J Dent Res* 1995; 74: 1468-1474
- Liang CK, Ji R, Cao SR: Epidemiological analysis of endemic fluorosis in China. *Environ Carcinogen Ecotoxicol Rev* 1997; C15: 123-138
- Liu H, Niu R, Wang J: Changes caused by fluoride and lead in energy metabolic enzyme activities in the reproductive system of male offspring rats. *Fluoride* 2008; 41: 184-191
- IOM: Dietary reference intake for calcium, phosphorus, Magnesium, VitaminD, and Fluoride, Institute of Medicine of the National Academies, 1997.
- Long YG, Wang YN, Chen J, Jiang SF, Nordberg A, Guan ZZ et al.: Chronic fluoride toxicity decreases the number of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 751-757
- Maurer JK, Cheng MC, Boysen BG, Anderson RL: Two-year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. *Journal of the National Cancer Institute*. 1990; 82:1110-1126
- McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J et al.: Systematic review of water fluoridation. *BMJ* Volume 2000; 321: 855-859
- Mittal M, Flora SJ: Effects of individual and combined exposure to sodium arsenite and sodium fluoride on tissue oxidative stress, arsenic and fluoride levels in male mice. *Chem Biol Interact* 2006; 25:162:128-139
- Mosekilde I, Kragstrup J, Richards A: Compression strength, ash weight and volume of vertebral trabecular bone in experimental fluorosis in pigs. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 318-22

- Murray JJ: Appropriate use of fluorides for human health. Geneva, World Health Organization.1986
- NTP: National Institutes of Health. Toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride (CAS no. 7681-49-4) in F344/N rats and B6C3F₁ mice. Research Triangle Park, NC. (NIH Publication No. 90-2848; National Toxicology Program Technical Report 393). 1990
- Oncu M, Gulle K, Karaoz E, Gultekin F, Karaoz S, Karakoyun I et al.: Effect of chronic fluorosis on lipid peroxidation and histology of lung tissues in first and second generation rats. *Toxicol Ind Health* 2006; 22: 375-380
- Oncu M, Kocak A, Karaoz E, Darici H, Savik E, Gultekin F et al.: Effect of long-term fluoride exposure on lipid peroxidation and histology of testes in first- and second-generation rats. *Biol Trace Elem Res* 2007; 118:260-268
- Ortiz-Perez D, Rodriguez-Martinez M, Martinez F, Borja-Aburto VH, Castelo J, Grimaldo JI: Fluoride-induced disruption of reproductive hormones in men. *Environ Res* 2003; 93:20-30
- Qiu M, Zhu X, Li S, Sun G, Ni A, Song W-Z et al.: Bone dynamic changes in experimental fluorosis of rats. *Chinese Med J*, 1987;100: 879-885
- Subcommittee on the tenth edition of the RDAs, Food and Nutrition Board Commission on Life Sciences National Research Council. Recommended Dietary Allowances; 10th ed, National Academy Press, Washington, D. C. 1989
- Ream L, Hull D, Scott J, Pendergrass P: Fluoride ingestion during multiple pregnancies and lactations: microscopic observations on bone of the rat. *Virchows Arch [Cell Pathol]*,1983a; 44: 35-44
- Ream L, Scott J, Pendergrass P: Bone morphology of weanling rats from dams exposed to fluoride. *Cell Tissue Res* 1983b: 233: 689-691

- Reddy PS, Pushpalatha T, Reddy PS: Suppression of male reproduction in rats after exposure to sodium fluoride during early stages of development. *Naturwissenschaften* 2007; 94: 607-611
- Ribeiro DA, Alves de Lima PL, Marques ME, Salvadori DM: Lack of DNA damage induced by fluoride on mouse lymphoma and human fibroblast cells by single cell gel (comet) assay. *Braz Dent J* 2006;17: 91-94
- Ribeiro DA, Marques ME, de Assis GF, Anzai A, Poleti ML, Salvadori DM: No relationship between subchronic fluoride intake and DNA damage in Wistar rats. *Caries Res* 2004a ;38: 576-579
- Ribeiro DA, Scolastici C, Marques ME, Salvadori DM: Fluoride does not induce DNA breakage in Chinese hamster ovary cells in vitro. *Braz Oral Res.* 2004b; 18: 192-196
- Sein GM: The effects of sodium fluoride on the immunological responses in mice. *Med Sci Res* 1988: 16: 39
- Shan KR, Qi XL, Long YG: Decreased nicotinic receptors in PC12 cells and rat brains influenced by fluoride toxicity-a mechanism relating to a damage at the level in post-transcription of the receptor genes. *Toxicology* 2004; 200: 169-177
- Sharma K, Susheela A: Effect of fluoride on molecular weight, charge density and age related changes in the sulphated isomers of glycosaminoglycans of the rabbit cancellous bone. *Int J Tissue React* 1988; 10: 327-334
- Sharma Y: Variations in the metabolism and maturation of collagen after fluoride ingestion. *Biochim Biophys Acta* 1982; 715: 137-141
- Shivarajashankara YM, Shivashankara AR, Bhat PG, Rao SM, Rao SH: Histological changes in the brain of young fluoride-intoxicated rats. *Fluoride* 2002; 35: 12-21
- Snow G, Anderson C: Short-term chronic fluoride administration and trabecular bone remodelling in beagles: A pilot study. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 217-221

- Susheela A, Das T: Chronic fluoride toxicity: A scanning electron microscopic study of duodenal mucosa. *Clin Toxicol* 1988; 26: 467-476
- Susheela A, Jain S: Fluoride toxicity: Erythrocyte membrane abnormality and "echinocyte" formation. *Fluoride Research* 1985. *Stud Environ Sci*, 1986; 27: 231-239
- Susheela A, Jain S: Fluoride-induced haematological changes in rabbits. *Bull Environ Contam Toxicol* 1983; 30: 388-393
- Susheela A, Sharma Y: Certain facets of F⁻ action on collagen protein in osseous and non-osseous tissues. *Fluoride* 1982; 15: 177-190
- Tao S, Suttie JW: Evidence for lack of an effect of dietary fluoride level on reproduction in mice. *J Nutr* 1976; 106: 1115- 1122
- Tsutsui T, Suzuki N, Ohmori M: Sodium fluoride-induced morphological and neoplastic transformation, chromosome aberrations, sister chromatid exchanges, and unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells. *Cancer Res* 1984; 44: 938-941
- Turner CH, Hasegawa K, Zhang W, Wilson M, Li Y, Dunipace AJ et al.: Fluoride reduces bone strength in older rats. *J Dent Res*, 1995; 74: 1475-1481
- Underwood EJ: Trace elements in human and animal nutrition. Academic Press, New York. 1977; 347-369
- US EPA: U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Fluorine (soluble fluoride) (CASRN 7782-41-4), Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD), Last Revised - 06/01/1989. Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0053.htm>
- US EPA: US Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; fluoride; final rule and proposed rule. *Federal register*, 1985a; 50(220): 47142-47171, 20164-20175

- US EPA: US Environmental Protection Agency. Office of Drinking Water. Drinking water criteria document on fluoride. Washington, DC, US Environmental Protection Agency. (TR-823-5). 1985b
- Velazquez-Guadarrama N, Madrigal-Bujaidar E, Molina D, Chamorro G: Genotoxic evaluation of sodium fluoride and sodium perborate in mouse bone marrow cells. *Bull Environ Contam Toxicol* 2005; 74: 566-572
- Wang, AG, Xia T, Chu QL, Zhang M, Liu F, Chen XM: Effects of fluoride on lipid peroxidation DNA damage and apoptosis in human embryo hepatocytes. *Biomed. Environ. Sci.* 2004; 17:217-222
- Whitford G: Fluoride in dental products: safety considerations. *J Dent Res*, 1987; 66: 1056-1060
- Whitford G: The physiological and toxicological characteristics of fluoride. *J Dent Res*, 1990; 69: 539-549
- Whiting P, MacDonagh M, Kleijnen J: Association of Down's syndrome and water fluoride level: a systematic review of the evidence. *BMC Public Health* 2001; 1:6 Review
- WHO: Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000
- WHO: Fluoride in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality 2004
- WHO: Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth Edition. 2011
- Xiang Q, Liang Y, Chen L, Wang C, Chen B, Chen X et al.: Effect of fluoride in drinking water on children's intelligence. *Fluoride* 2003; 36: 84-94
- Xu RQ, Wu DQ, Xu RY: Relations between environment and endemic fluorosis in Hohot region, Inner Mongolia. *Fluoride*, 1997; 30: 26-8
- Zhang M, Wang A, He W, He P, Xu B, Xia T et al.: Effects of fluoride on the expression of NCAM, oxidative stress, and apoptosis in primary cultured hippocampal neurons. *Toxicology* 2007; 17; 236:208-216

Zhang M, Wang A, Xia T, He P: Effects of fluoride on DNA damage, S-phase cell-cycle arrest and the expression of NF- κ B in primary cultured rat hippocampal neurons. Toxicol Lett 2008; 179:1-5

厚生労働省：水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

厚生労働省 日本人の食事摂取基準（2010年版） 2010
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0529-4ak.pdf>

日本水道協会：水道統計 平成 21 年度版 2009

特定非営利活動法人日本むし歯予防フッ素推進会議：わが国における集団フッ化物洗口実態調査結果 2010