

# フッ素の変異原性

## 1. フッ素の変異原性研究の背景

☞ AF2問題

## 2. フッ素の染色体異常誘発能

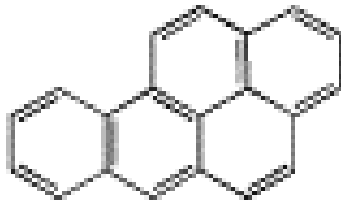
☞ ガン細胞と先天異常の遺伝子変異及び染色体異常

## 3. フッ素の生体影響の文献的考察

☞ 急性毒性・生殖細胞変異原性・発ガン性・生殖毒性

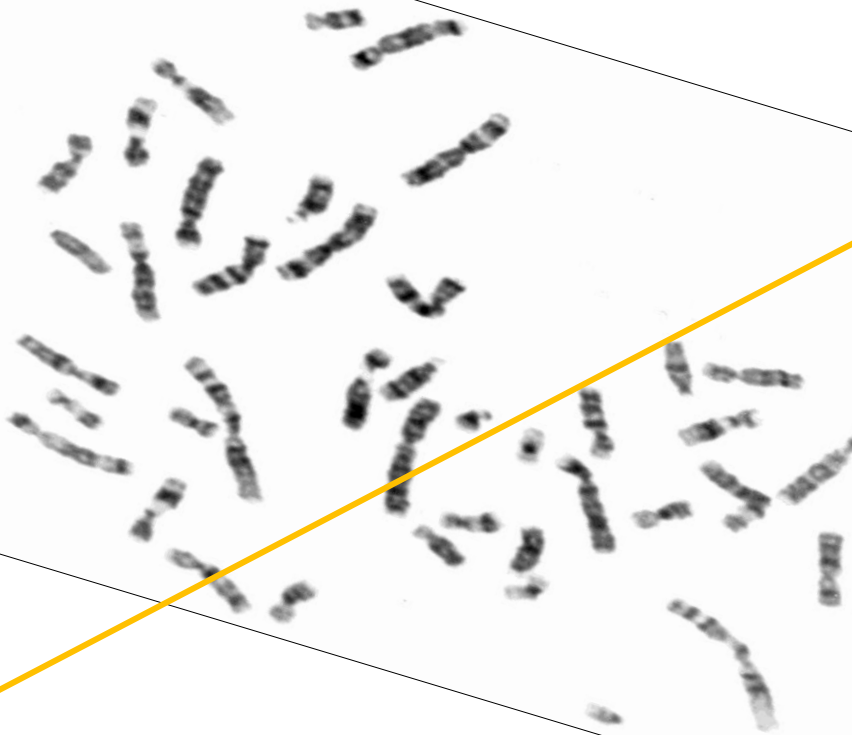
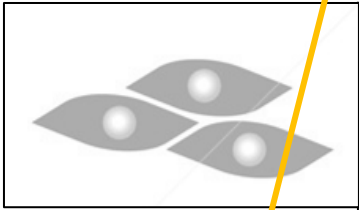
# 自己紹介

私の略歴とフッ素をしらべることになった経緯  
遺伝研究者から見たフッ素の変異原性  
AF2が毒性試験にもたらした突然変異という概念



$$E = h \nu$$

NaF

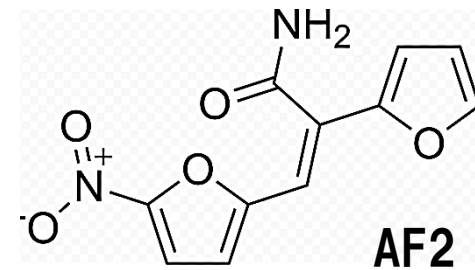


Cytogenetics and Cell Genetics

# 変異原性

- 変異原性 : mu-ta-ge-nic-i-ty
  - ガン原性 (car-ci-no-ge-nic-i-ty) と同様の派生語
- 突然変異 : mutation
  - 塩基置換
  - 塩基の欠失・挿入
  - 染色体異常
- 突然変異の原因
  - DNA損傷の修復の誤り
  - DNA合成の誤り

# 毒性試験における変異原性試験の位置づけ



西暦年	ことがら	備考
1965	AF2を、殺菌能力を持つ食品添加物として厚生省が認可	‘40頃 Dean報告
1971	AF2が染色体異常を誘発することを、外村らが報告	’60s フッ素添加推奨
1973	AF2が多くの生物に突然変異を誘発することを、遺伝学者が報告	’70s 公害裁判結審
	従来の毒性試験に変異原性試験を導入する機運が拡大	’70s ガン原物質 ≡変異原が認知
1974	AF2の大量投与によりネズミにガンを誘発。認可取り消し、使用禁止。	’70s 変異原≠ガン原も認識
1983	OECDのガイドラインに染色体異常試験を導入	

1973年環境白書:「公害防止のためには、企業は、単になし得る最善の防止策を講ずるだけでは不足、いかなる手段をとっても被害者を出すことは許されないという厳しい態度で公害防止に臨まなくてはならない」

## もくじ

序にかえて

本書をお読みになる方々に

柳澤 文徳 三

## 第1章 荒れ狂うフッ素論争

この烈しい対立ぶりを見よ  
なぜ対立するのか

一七

〈挿入記事1〉 推進者のやり方が論争を焚きつけた  
賛成派の言い分  
反対派の主張

## 第2章 フッ素化の現状

二九

世界でフッ素化を行っている国  
フッ素化を否定するヨーロッパ諸国  
混乱をつづけるアメリカのフッ素戦線  
敗北しがちなフッ素化計画

## 第3章

フッ素化の効果——変わりつつあるその評価

三五

虫歯予防のメカニズム  
フッ素による虫歯の予防率は本当か

村上 徹訳編

## プリニウスの迷信

■荒れ狂うフッ素論争

績文堂刊



中央自然 ☎ 262-0050



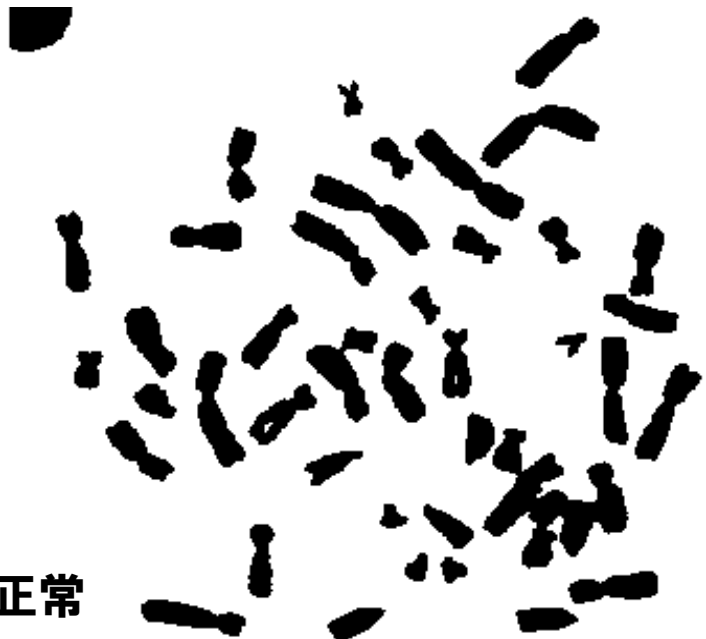
41161458

B・ノ

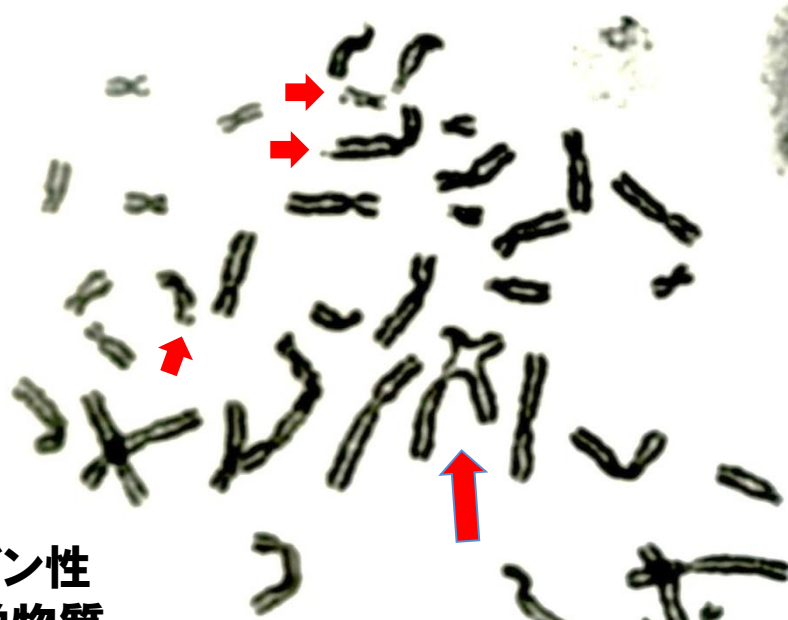
アメリカ化学学会の特別リポート



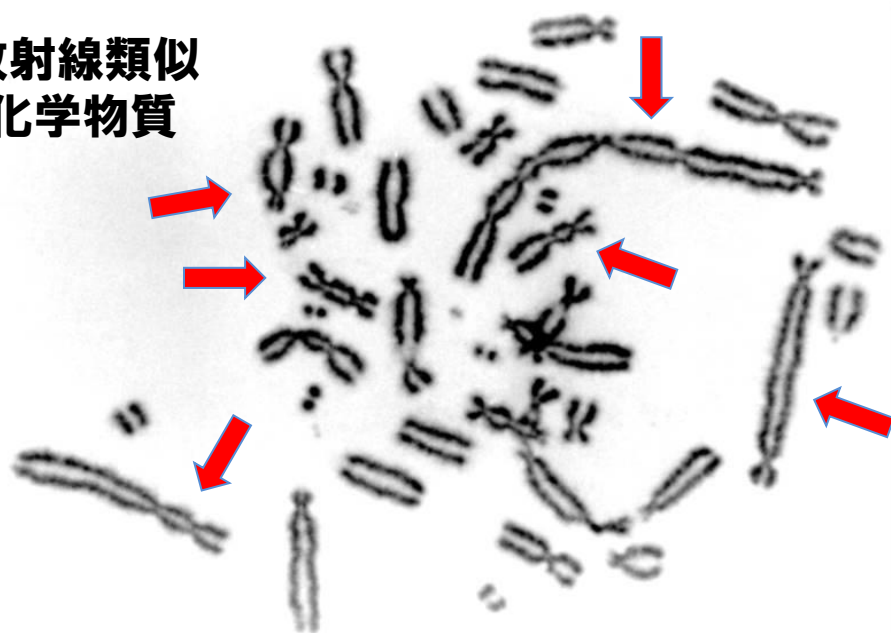
正常



発ガン性  
化学物質



放射線類似  
化学物質

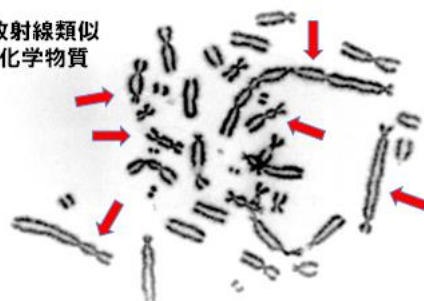


フッ素

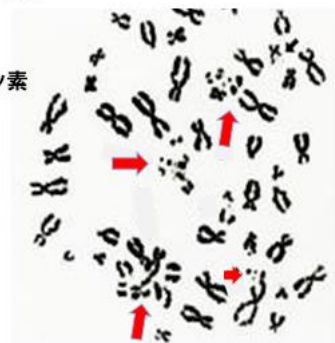




放射線類似  
化学物質



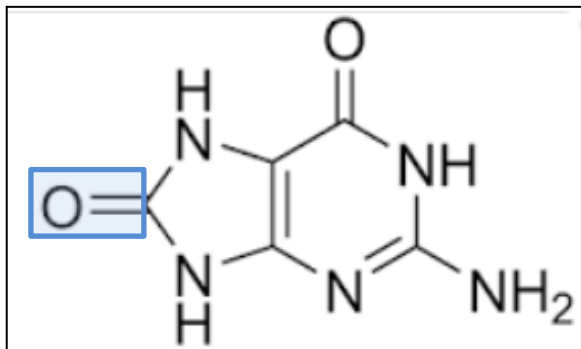
フッ素



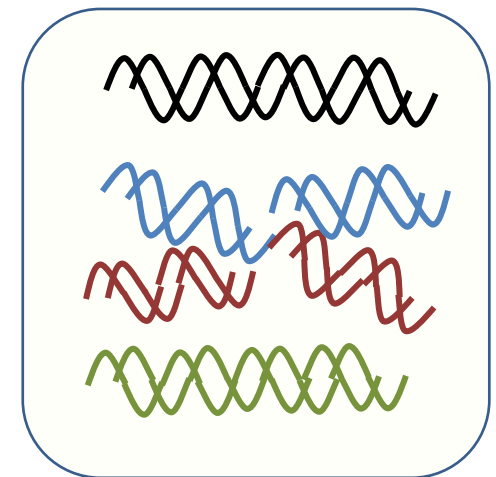


# 変異原性に関する考え方ー 2000年以前ー

- DNAは**生物共通**の遺伝子なので、バクテリアに突然変異を誘発する物質は人にも突然変異を誘発する可能性がある。
- 実際の投与計画とは無関係に、**高用量投与**や**長期投与**によって発がん性をしらべることが必要である(低頻度の塩基損傷を検出するため)。



8-オキソグアニン



DNA鎖切断

# フッ素の 染色体異常誘発能

フッ化ナトリウムは、ヒト培養細胞に染色体異常を誘発する。  
濃度42ppmで24時間処理、420ppmで1時間処理

[特別報告]

フッ化ナトリウム (NaF) の変異原性について  
——文献的考察とヒトのリンパ球による検定——

岸 邦 和\*      外 村   晶\*

Genetic Effects of Sodium Fluoride (NaF)

— Review and Human Lymphocyte Assay —

Kunikazu KISHI

Akira TONOMURA

フッ素研究No.5:1984年7月

## ヒト・リンパ球の細胞周期各相への短時間処理による フッ化ナトリウム (NaF) の染色体異常誘発能の検討

岸 邦 和

杏林大学保健学部成人保健学教室

(1985. 2. 28 受付)

### 要 旨

フッ化ナトリウム (NaF) はむし歯予防を目的として、水道水への添加剤あるいは歯への塗布剤などとして使用されることがある。従来 NaF は、実際に使用される濃度範囲 (0.024-476mM) において、副作用の少ない物質であると考えられていたが、近年ヒト由来の培養細胞に染色体異常を誘発することが報告され、NaF に突然変異原性が認められるに到った。しかし、この検定で用いられた処理時間は12-24時間であり、フッ素塗布の現状を反映していないとの疑いもあった。そこで、NaF が、短時間処理の際も染色体異常を誘発するか否かを検討する必要があると考え、細胞周期各相に対する NaF 短時間処理後の染色体異常頻度を検討した。

その結果、NaF は細胞周期 G<sub>1</sub> 期および G<sub>2</sub> 期には染色体異常を誘発しないが、S 期の細胞に対しては、10mM での1時間処理によっても異常を誘発することを認めた。

MUTLET 00765

## Clastogenic activity of sodium fluoride in great ape cells

Kunikazu Kishi <sup>a</sup> and Takafumi Ishida <sup>b</sup>

<sup>a</sup> School of Health Sciences, Kyorin University, Hachioji, Tokyo 192, Japan and <sup>b</sup> Department of Anthropology, Faculty of Science, University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received 4 June 1992)

(Revision received 28 September 1992)

(Accepted 2 November 1992)

**Keywords:** Sodium fluoride; Clastogenicity; Primate cell line

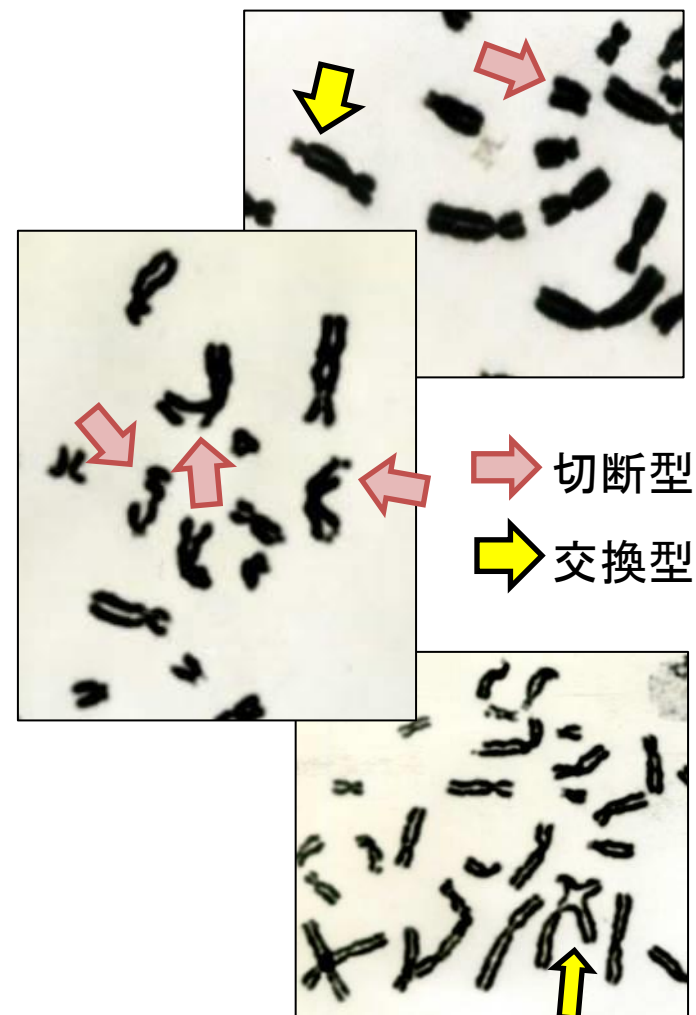
### Summary

Conflicting evidence has been reported concerning the mutagenicity of sodium fluoride (NaF), especially clastogenicity at concentrations of more than 1 mM. NaF is known to induce chromosome aberrations at these concentrations in human cells, but not in most rodent cells. We considered that such species-specific difference in chromosomal sensitivity would be derived from the phylogenetic distance between rodents and man. To clarify the role of interspecies differences, we investigated the chromosomal sensitivity to NaF in cell lines from various primates, which diverged into many species, including rodent-like prosimians and human-like great apes. The results showed that the clastogenicity of NaF was limited to human and great ape cells.

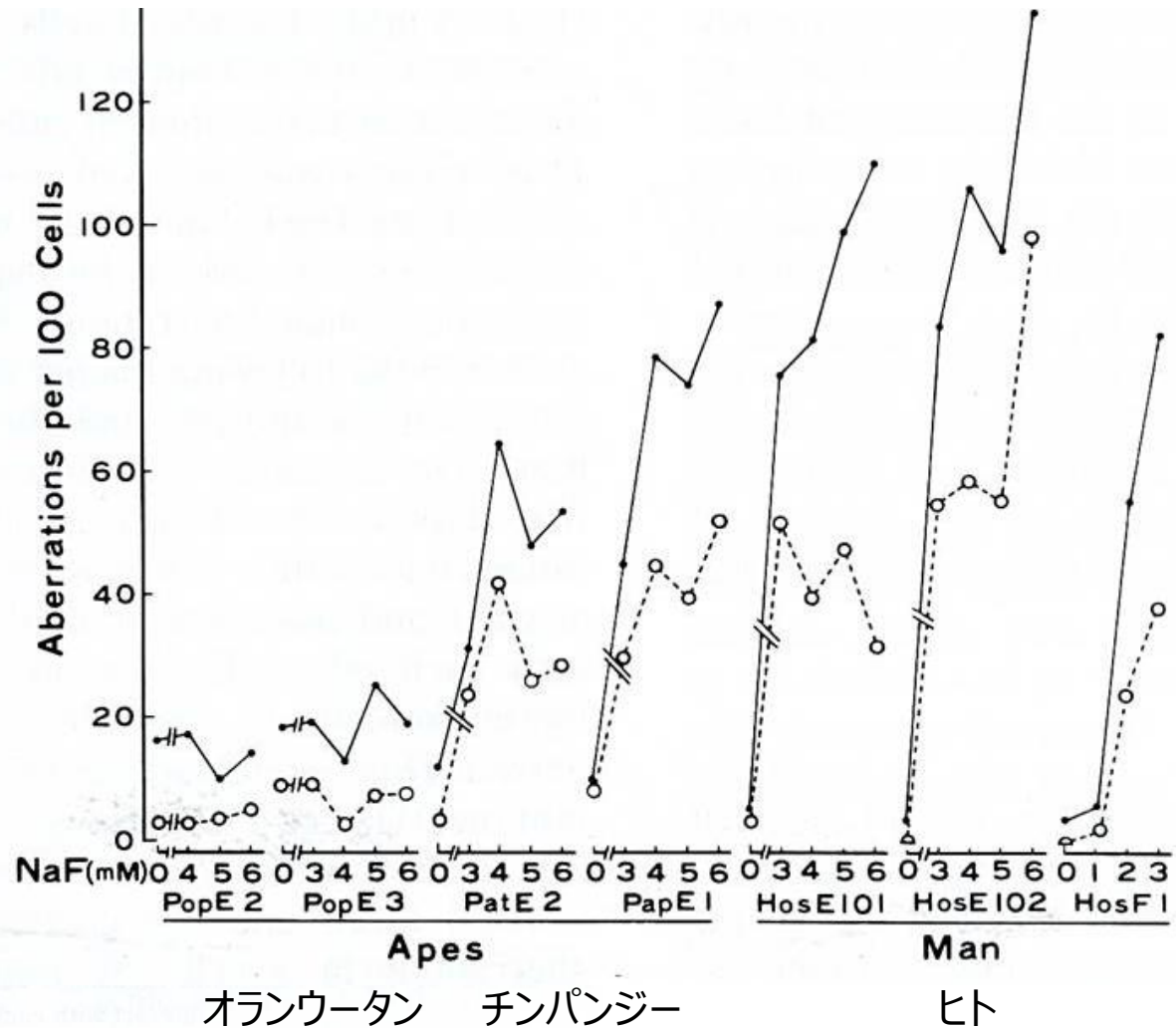
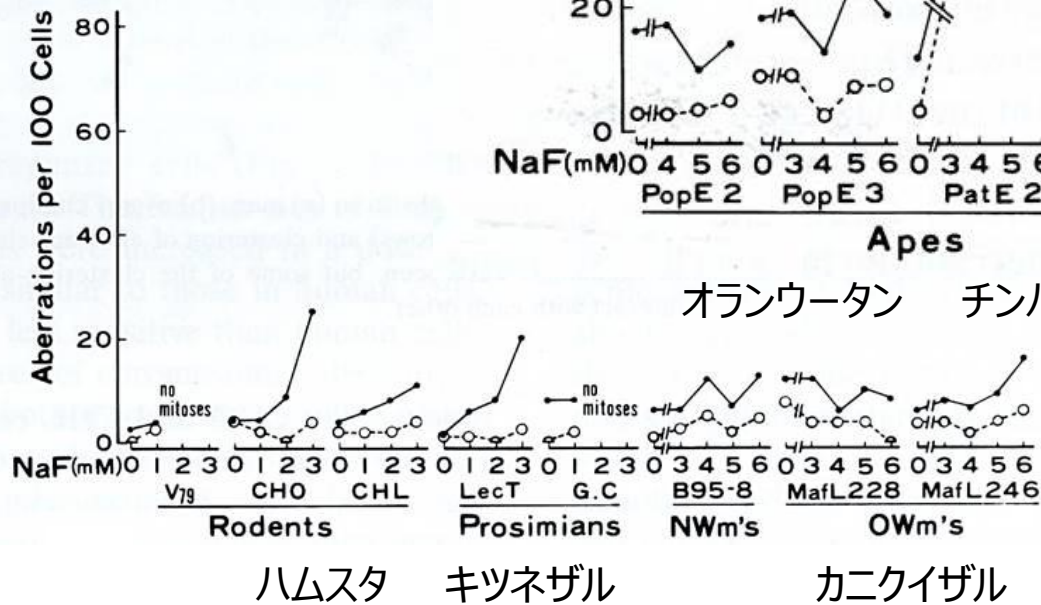
## フッ化ナトリウムによる 染色体異常



## 発癌剤による 染色体異常







# フッ化ナトリウムの染色体異常誘発能

1. フッ化ナトリウムは、細胞分裂をしている細胞のDNA合成期に染色体異常を起こす。DNA合成をしていない細胞には異常を起こさない。
2. 染色体異常を誘発するフッ化ナトリウムの濃度は、24時間処理する場合は42ppmで、1時間処理する場合は420ppmである。
3. フッ化ナトリウムの誘発する染色体異常は切断型が多く、交換型が極めて少ない。発癌剤は交換型を多発するので、フッ化ナトリウムの誘発する染色体異常が発がんの原因となるとの断定はできない。
4. フッ化ナトリウムはげっ歯類や原猿の細胞には染色体異常を起こさないので、これらの種を用いた発がん性試験の妥当性に疑念がもたれる。

# ガン細胞と先天異常の 遺伝子変異及び染色体異常

- ガン細胞には、遺伝子の突然変異や染色体異常(転座や欠失)が見られる。
- 染色体異常によって、先天異常児が生まれることがある。

# ガン細胞の遺伝子発現

## 1. ガン遺伝子活性化

- 塩基置換による機能亢進
- 塩基置換による過剰発現
- 塩基欠失による過剰発現
- 転座による発現

例: RAS変異 ⇒ 細胞増殖

例: EGFR過剰発現 ⇒ RAS過剰発現

例: EGFR変異 ⇒ RAS過剰発現

例: 慢性骨髄性白血病 ⇒ 細胞増殖

## 2. ガン抑制遺伝子不活性化

- 欠失による抑制遺伝子喪失

例: RB欠失 ⇒ 網膜芽細胞腫

## 3. ガン遺伝子増幅

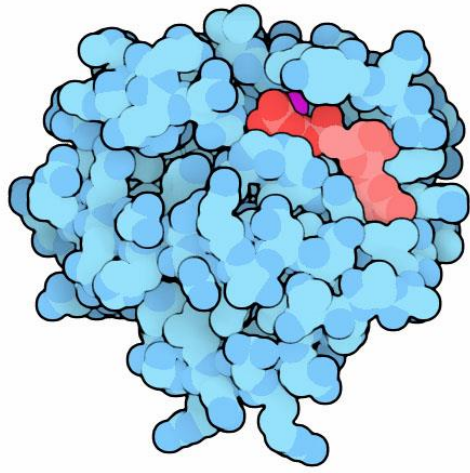
- 遺伝子増幅

例: myc増幅 ⇒ 神経芽細胞腫

## 4. 変異に依らないガン

- エピジェネティックな調節

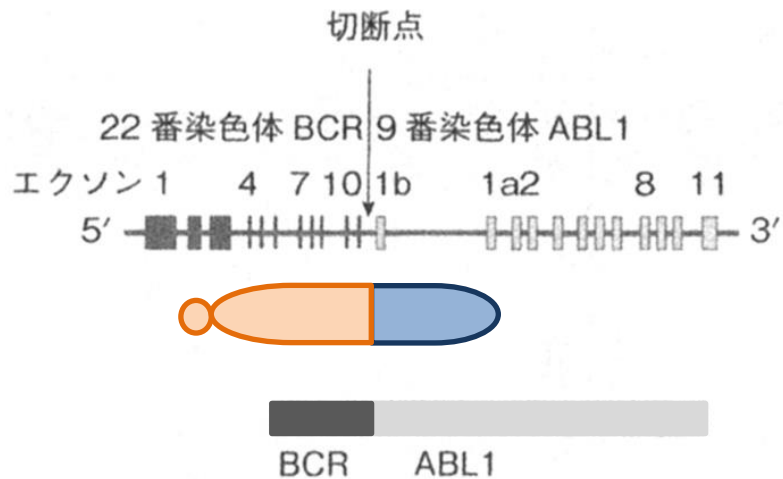
例: アスベストによる中皮種



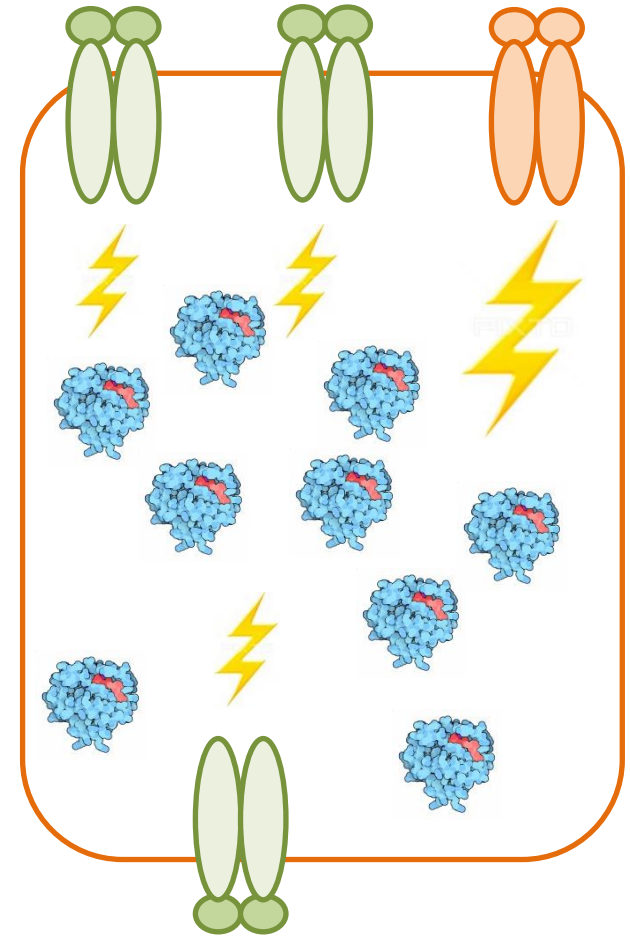
⇐ GTP

**塩基置換による RAS 蛋白の機能亢進**

### 転座によるABL1蛋白の発現



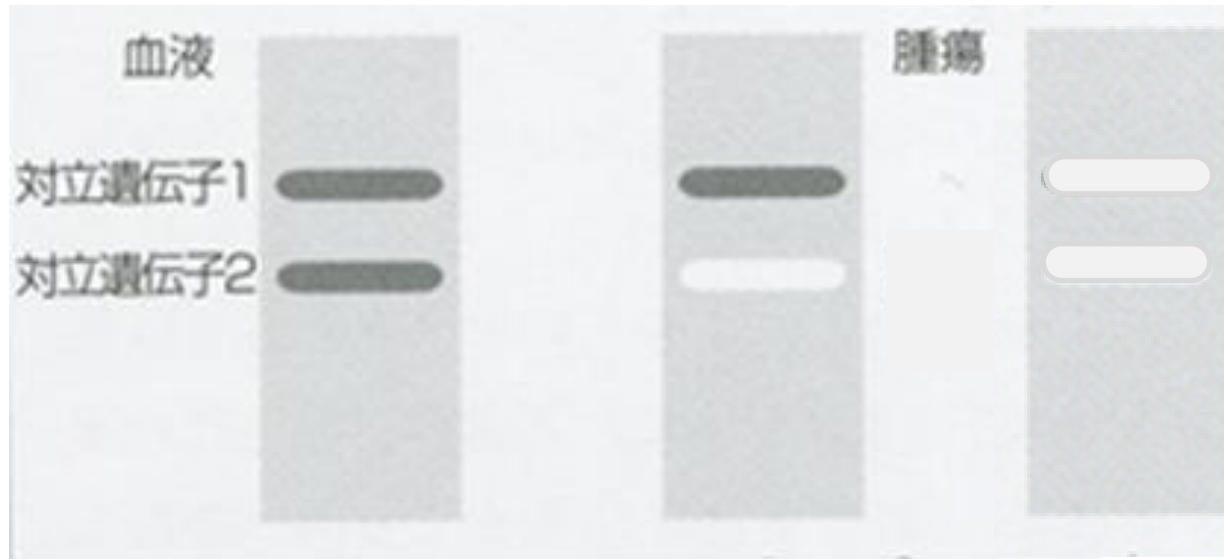
**EGFR変異**



**EGFR過剰発現**

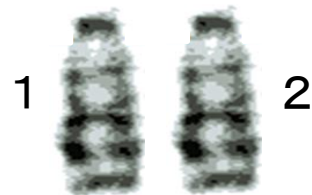
**コード領域や調節領域の変異  
によるEGFRの機能亢進や過剰発現**

# 網膜芽細胞腫

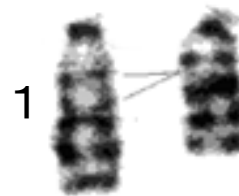


heterozygosity

Loss of heterozygosity



disomy or  
imprinting

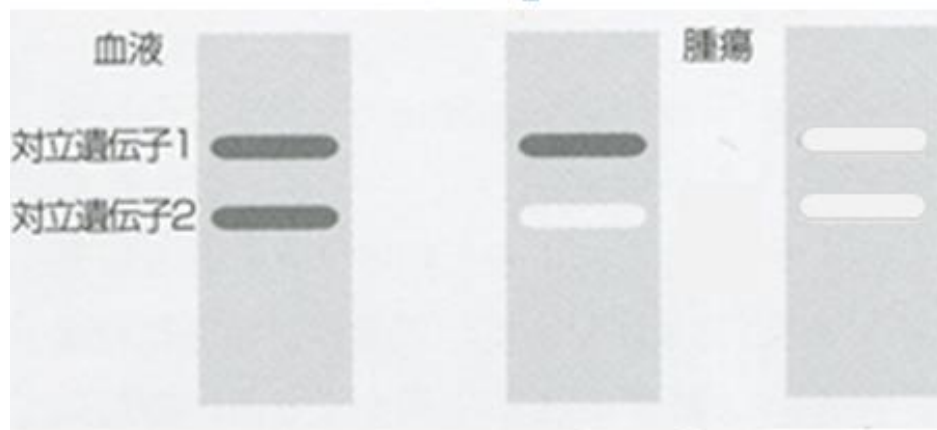


deletion



uniparental disomy  
or monosomy



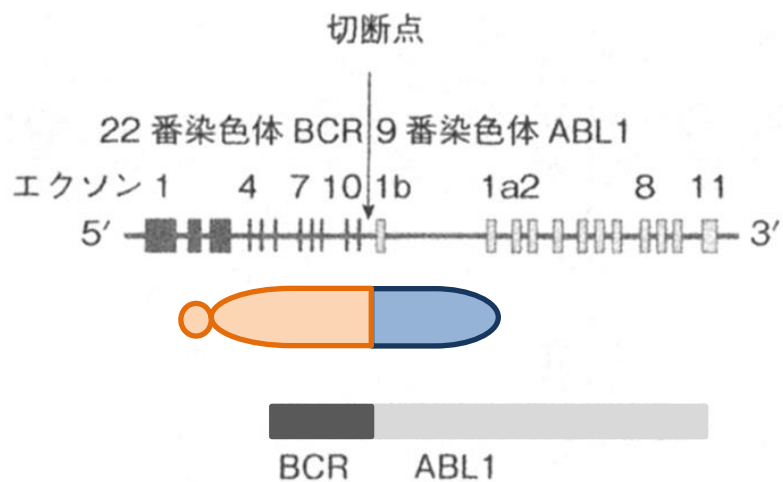


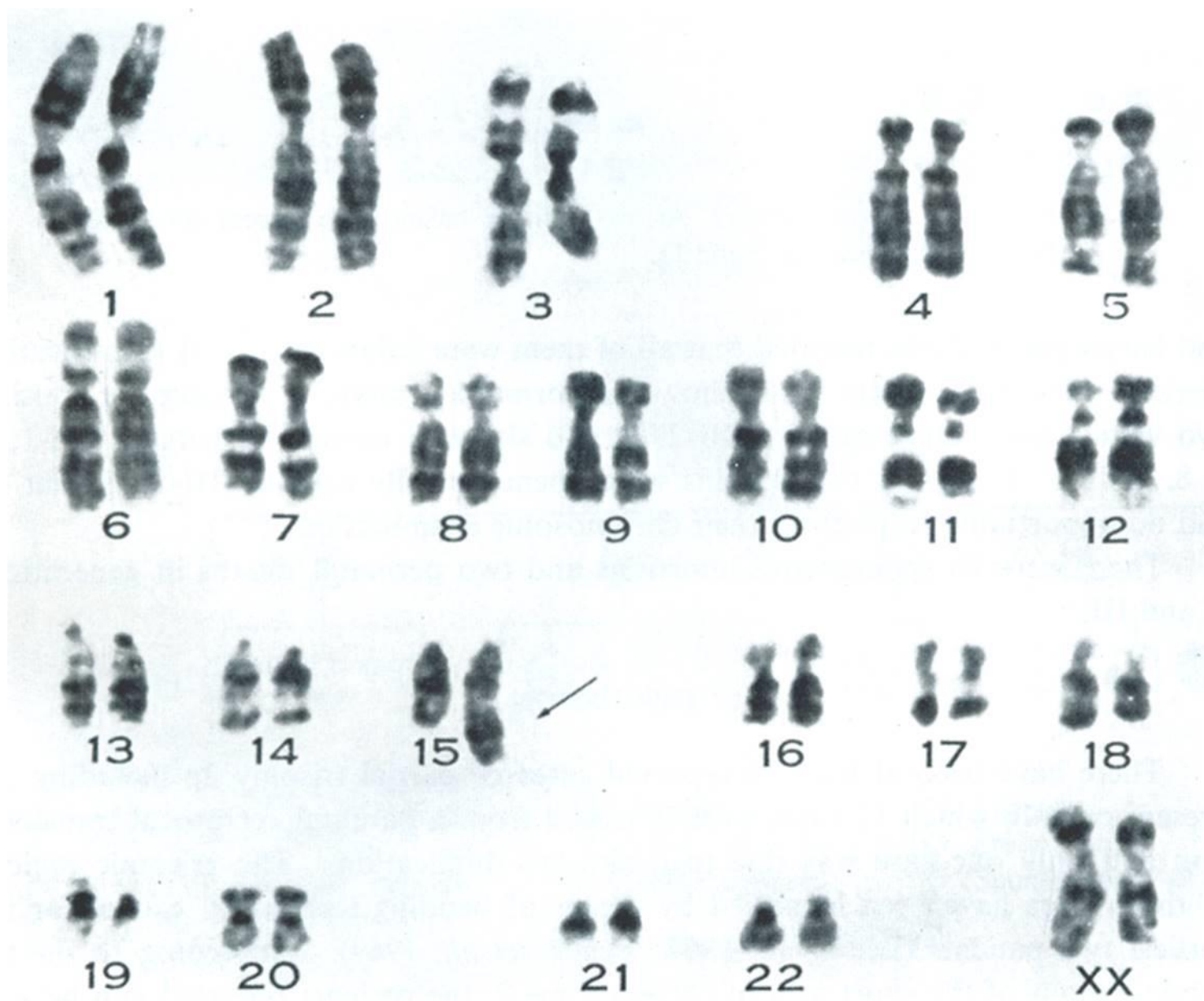
heterozygosity

Loss of heterozygosity

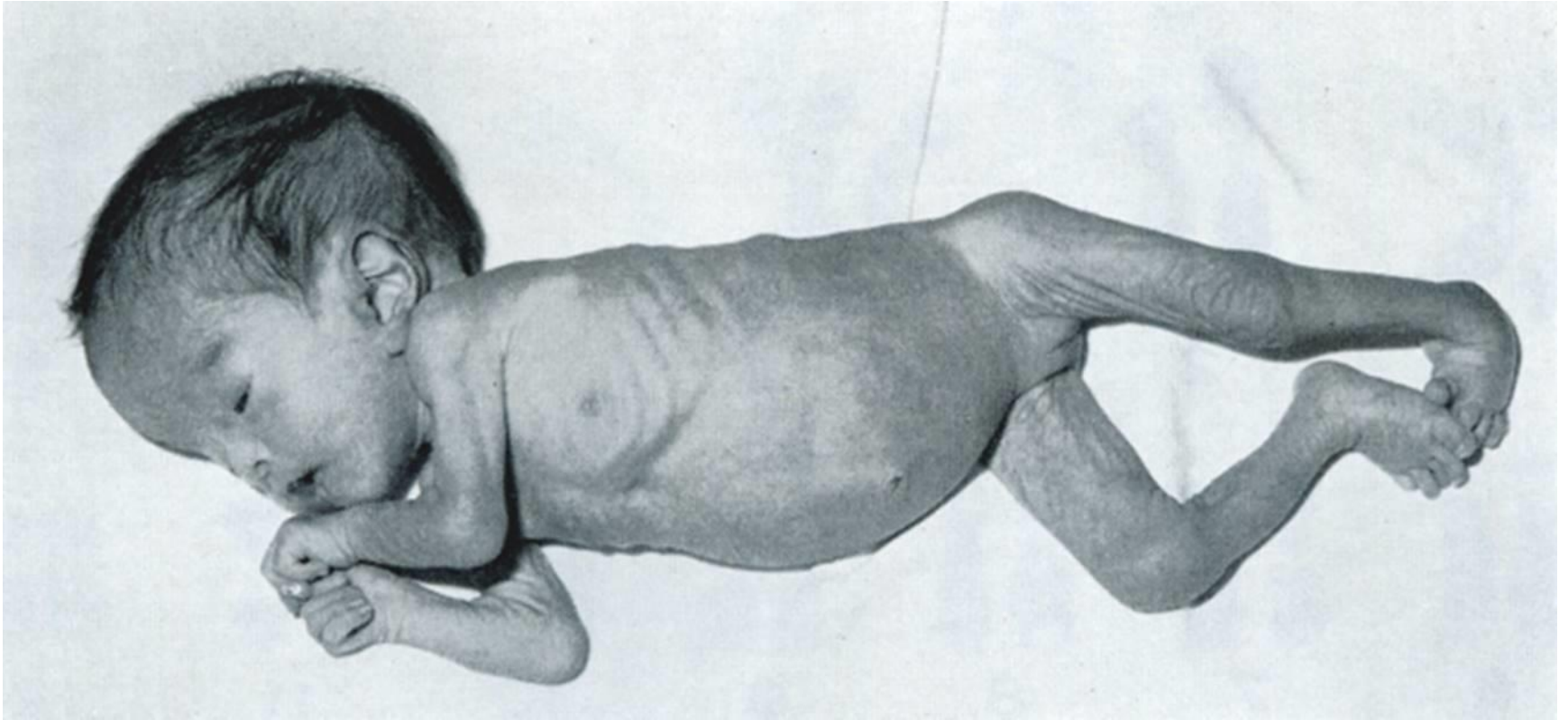


uniparental disomy  
or monosomy



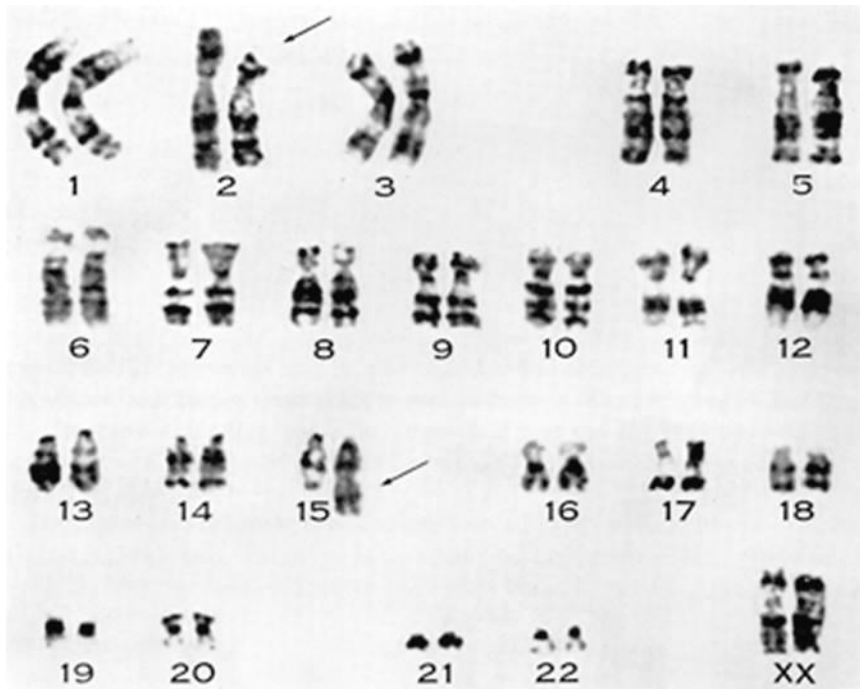


## 症例研究(相互転座)

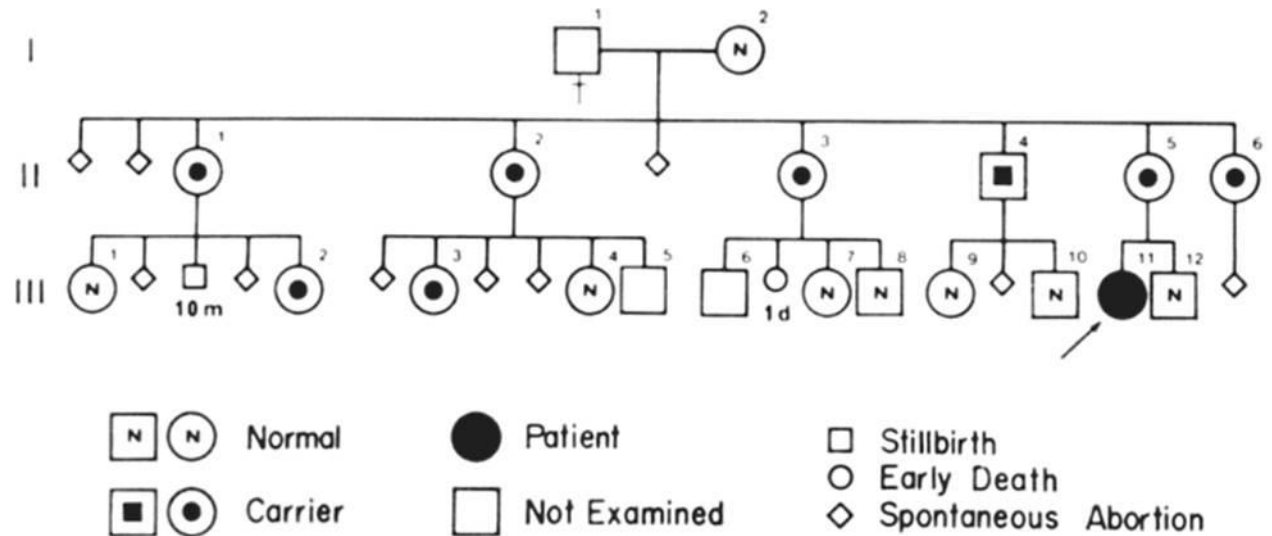
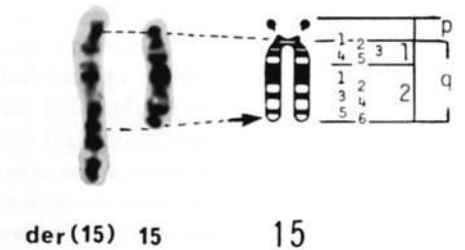
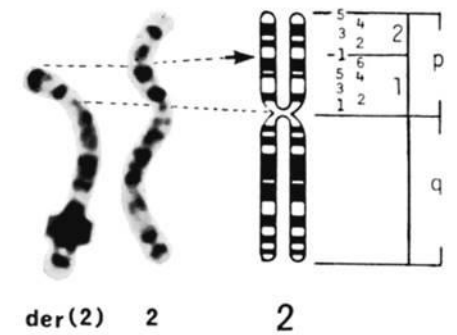


水頭症, 外反足, 内反踵足, 皮下脂肪組織欠損, APGAR score:2

Activity 筋緊張反射   Pulse 心拍数   Grimace 咽頭反射   Appearance 皮膚色   Respiration 呼吸



**46,XX,t(2;15)(p21;q26)**



# 塩基置換・転座・欠失 の原因

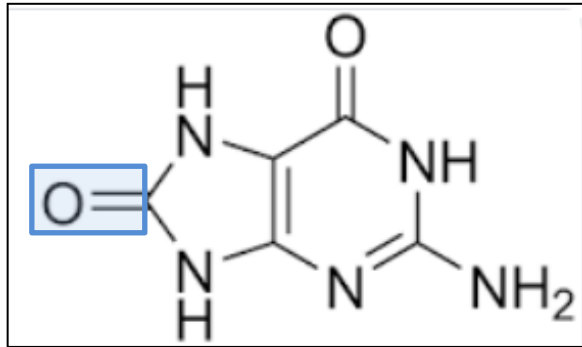
## 1. DNA塩基損傷+修復の間違い

- 塩基置換・塩基欠失・塩基挿入

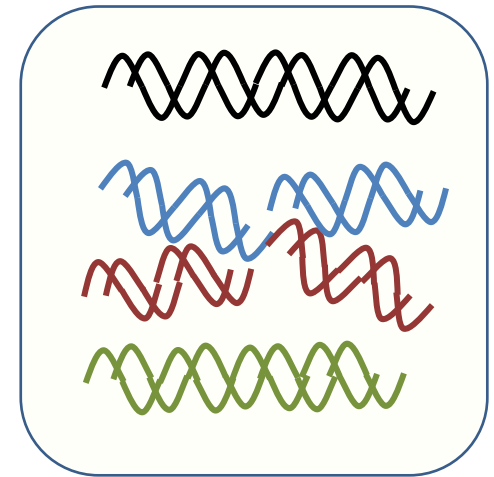
## 2. DNA切断+再結合の間違い

- 塩基欠失・融合遺伝子

## 3. DNA合成の間違い



8-オキソグアニン



DNA鎖切断

# 毒性試験(安全性試験)の種類

単回投与毒性試験  
(急性毒性試験)

反復投与毒性試験  
(慢性毒性試験)

発がん性試験

遺伝毒性試験

(変異原性試験)

催奇形性試験

動物試験(ラット・マウス)

微生物

Ames test

細胞

突然変異

染色体異常

動物

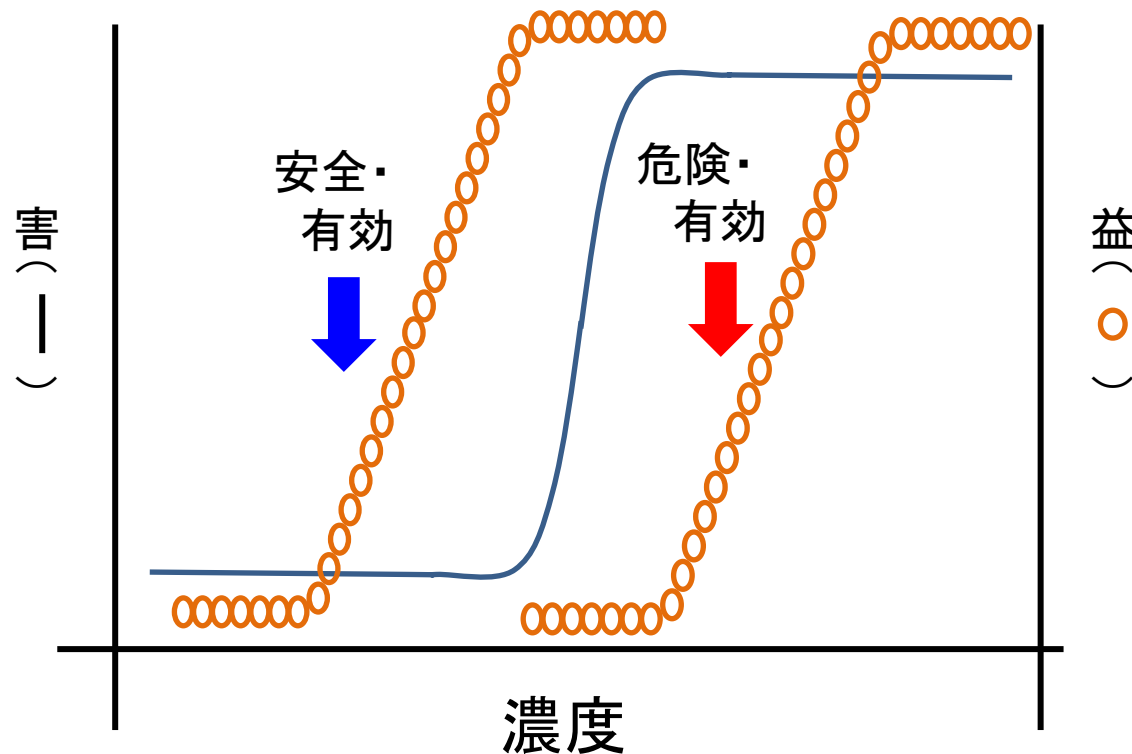
小核試験

多世代試験



# 残留農薬や食品添加物の使用基準

- 実験動物などで無作用量を推定し、さらに安全率(1/100)を掛けて1日摂取許容量を算出
- この許容量は、毎日食べ続けても健康被害が起こらないと考えられる量なので、数回この量を超えて摂取しても危険とは言えない。



# フッ素の染色体異常誘発機構と危険性

- 詳細は不明
- フッ素は水溶液中でフッ素イオンとして存在するので、塩基と共有結合をすることは考えにくい。
- おそらく、DNA合成を阻害することによって染色体の凝縮が遅れて、染色体異常となるのだろう。
- 発ガンや先天異常の発生に関して、危険性が高いとは考えにくい。
- 安全性については、次のセクションで文献的に考察する。

# フッ素の生体影響の 文献的考察

日弁連意見書 2011

日弁連意見書に対する日本口腔衛生学会解説 2011

新潟県 フッ素洗口マニュアル 2015

職場のあんぜんサイト 2015

NIH National Toxicology Program

IARC Monographs 2019

## 集団フッ素洗口・塗布の中止を求める意見書

2011年（平成23年）1月21日

日本弁護士連合会

### 意見の趣旨

1 う蝕（むし歯）予防のために、保育所、幼稚園、小学校、中学校、特別支援学校等で実施されるフッ素洗口・塗布には、以下のような問題点が認められる。

#### (1) 安全性

フッ素洗口・塗布には、急性中毒・過敏症状の危険性があり、フッ素の暴露量、年齢、体質等によっては、歯のフッ素症（斑状歯）の危険性も否定できず、また、全身影響への懸念も払拭されていない。

#### (2) 有効性（予防効果）

<https://www.nichibenren.or.jp/library/ja/opinion/report/data/110121.pdf>

# 日弁連意見書 意見の趣旨 要約

## 1 問題点

- (1) 安全性
- (2) 有効性(予防効果)
- (3) 必要性・相当性
- (4) 使用薬剤・安全管理等(実施上の安全性)
- (5) 追跡調査
- (6) 環境汚染

急性中毒、過敏症状の危険性あり、  
体質等による斑状歯の危険性が否定できず、  
全身影響への懸念が払拭できない。

## 2

- ・フッ素洗口・塗布の必要性・合理性には疑問
- ・自己決定権、知る権利、プライバシー権が侵害

## 3

- ・集団フッ素洗口・塗布の中止を求める

日本弁護士連合会「集団フッ素洗口・塗布の中止を求める意見書」

## に対する 日本口腔衛生学会解説

意見書の指摘に対して、客観的に実証されているデータや実績を引いて反論。

一般社団法人 日本口腔衛生学会

平成23年11月



# フッ化物洗口

---

## マニュアル

平成 27 年 3 月

新 潟 県  
新潟県教育委員会  
新潟県歯科医師会  
新潟県歯科保健協会

## 職場のあんぜんサイト



働く人の安全を守るために有用な情報を発信し、職場の安全活動を応援します。  
働く人、家族、企業が元気になる職場を創りましょう。

検索

労働災害統計

災害事例

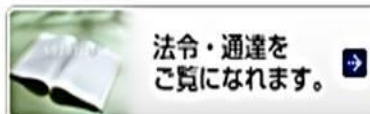
リスクアセスメント  
実施支援システム

安全衛生キーワード

化学物質

免許・技能講習

厚生労働省のロゴ及びシンボルマークを不正使用したホームページに御注意ください。



法令・通達を  
ご覧になれます。

### 労働災害統計

- 労働災害発生速報
- 労働災害統計
- 労働災害原因要素の分析
- 労働災害動向調査  
(度数率 強度率)

### 災害事例

第92回全国安全週間を実施します 期間:令和元年7月1日(月)~7日(日)  
【準備期間:令和元年6月1日(土)~30日(日)】

### 交通労働災害の現状と防止対策

※交通労働災害防止のためのガイドラインが改正されました

STOP!

### 転倒災害プロジェクト

働く人に安全で安心な店舗・施設づくり推進運動

### 安全衛生優良企業公表制度

第13次 労働災害防止計画

機能安全による機械等の安全確保

### 化学物質

- 化学物質情報の更新情報
- 新規化学物質関連手続きの方法
- 安衛法名称公表化学物質等
- GHSモデルラベル・SDS情報
- GHSモデルラベル作成法
- GHSとは
- 強い変異原性が認められた化学物質
- がん原性に係る指針対象物質
- リスク評価実施物質
- 化学物質による災害事例
- がん原性試験実施結果
- 変異原性試験(エームス・染色体異常)結果



[Status Search](#)

SHARE THIS:

[Chemical Properties](#)

[Human Toxicity Excerpts](#)

[Non-Human Toxicity Excerpts](#)

[Human Toxicity Values](#)

[Non-Human Toxicity Values](#)

[Absorption, Distribution And Excretion](#)

[Metabolism/Metabolites](#)

[TSCA Test Submissions](#)

# Toxicity Effects

CAS Registry Number: 7681-49-4

Selected toxicity information from HSDB, one of the National Library of Medicine's databases. <sup>2</sup>

## Names <sup>1</sup>

- Sodium Fluoride
- Sodium Fluoride (Naf)

## Human Toxicity Excerpts

- **CASE REPORTS:** ... the effects of fluoride administered to more than 70 patients for periods of 5 to 6 months. Most of these subjects, suffering from malignant neoplastic disease, were being treated with metabolic inhibitors. Some were leukemic children 3 to 6.5 years old, while others were adults including elderly individuals. Doses for the children were 20 to 50 mg sodium fluoride (9.0 to 22.5 mg fluoride) four times daily. Doses for adults were 80 mg sodium fluoride (36.3 mg fluoride) four times daily. The material was administered orally with an antacid containing 4 percent aluminum oxide or as an enteric coated tablet to avoid gastric irritation. No evidence of systemic toxicity or of parenchymatous damage was seen which could be attributed to fluoride, even though some patients had received more than 27 g of sodium fluoride over a period of 3 months. Criteria evaluated included growth and

NEWS

MEETINGS

CLASSIFICATIONS

PUBLICATIONS

PREAMBLE

STAFF

You are here: Home / Classifications / List of Classifications / **Volumes 1–123**

## CLASSIFICATIONS

## List of Classifications

- ▶ Volumes 1–123
- ▶ Alphabetical order
- ▶ CAS® Registry Number order
- ▶ Cancer site

## AGENTS CLASSIFIED BY THE IARC MONOGRAPHS, VOLUMES 1–123

Group 1	<i>Carcinogenic to humans</i>	120 agents
Group 2A	<i>Probably carcinogenic to humans</i>	82
Group 2B	<i>Possibly carcinogenic to humans</i>	311
Group 3	<i>Not classifiable as to its carcinogenicity to humans</i>	500

For definitions of these groups, please see the Preamble.

It is strongly recommended to consult the complete *Monographs* on these agents, the publication date, and the list of studies considered. Significant new information might support a different classification.

For agents that have not been classified, no determination of non-carcinogenicity or overall safety should be inferred.

- List of classifications, Volumes 1-123 (*embedded spreadsheet*)
- List of classifications by cancer site (*PDF file*)



# 健康被害を誘発するフッ素剤の量

健康被害	LD <sub>50</sub>		嘔吐・悪心	
	小児	成人	日弁連 意見書	口腔衛生学会 解説
見込み中毒量 F (急性中毒量) NaF	15.8mg/kg 35mg/kg	22.6mg/kg 50mg/kg	0.5mg/kg 1.1mg/kg	2or 5mg/kg 4.4 or 11.1
体重(仮定)	20kg	60kg	20kg	20kg
体重換算中毒量	316mgF 700mgNaF	1,356mgF 3,000mgNaF	10mgF 22.1mgNaF	40mgF 88.4mgNaF
2%NaF剤有害量 (20mgNaF/g) (9,050ppmF) (20,000ppmNaF)	35g	150g	1.1g	4.4g
1,450ppmF剤有害量 (1.45mgF/g) (3200ppmNaF)	219g	936g	15.2g	61.0g

# 濃度の換算

- **1ppm** =  $1\text{g}/1,000,000\text{g} = 1\text{g}/1,000\text{kg} = 1\text{mg}/\text{kg} = 1\mu\text{g}/\text{g}$
- **1%** =  $1\text{g}/100\text{g} = (1\text{g}/1,000,000\text{g}) \times 10,000 = 10,000\text{ppm}$
- **1mMNaF** =  $42\text{mgNaF}/\ell = 42\mu\text{gNaF}/\text{ml} \div 42\mu\text{gNaF}/\text{g}$
- **1mMF** =  $19\text{mgF}/\ell = 19\mu\text{gF}/\text{ml} \div 19\mu\text{gF}/\text{g} = 19\text{mgF}/\text{kg}$
- **2%NaF** = **20,000ppmNaF**  
=  $20,000\text{ppmNaF} \times (19\text{F}/42\text{NaF}) \div$  **9,000ppmF**
- **1mMNaF** = **42ppmNaF** = **19ppmF** = **1mMF**

# 有害情報と応急処置体制

生殖細胞変異原性・発ガン性・生殖毒性

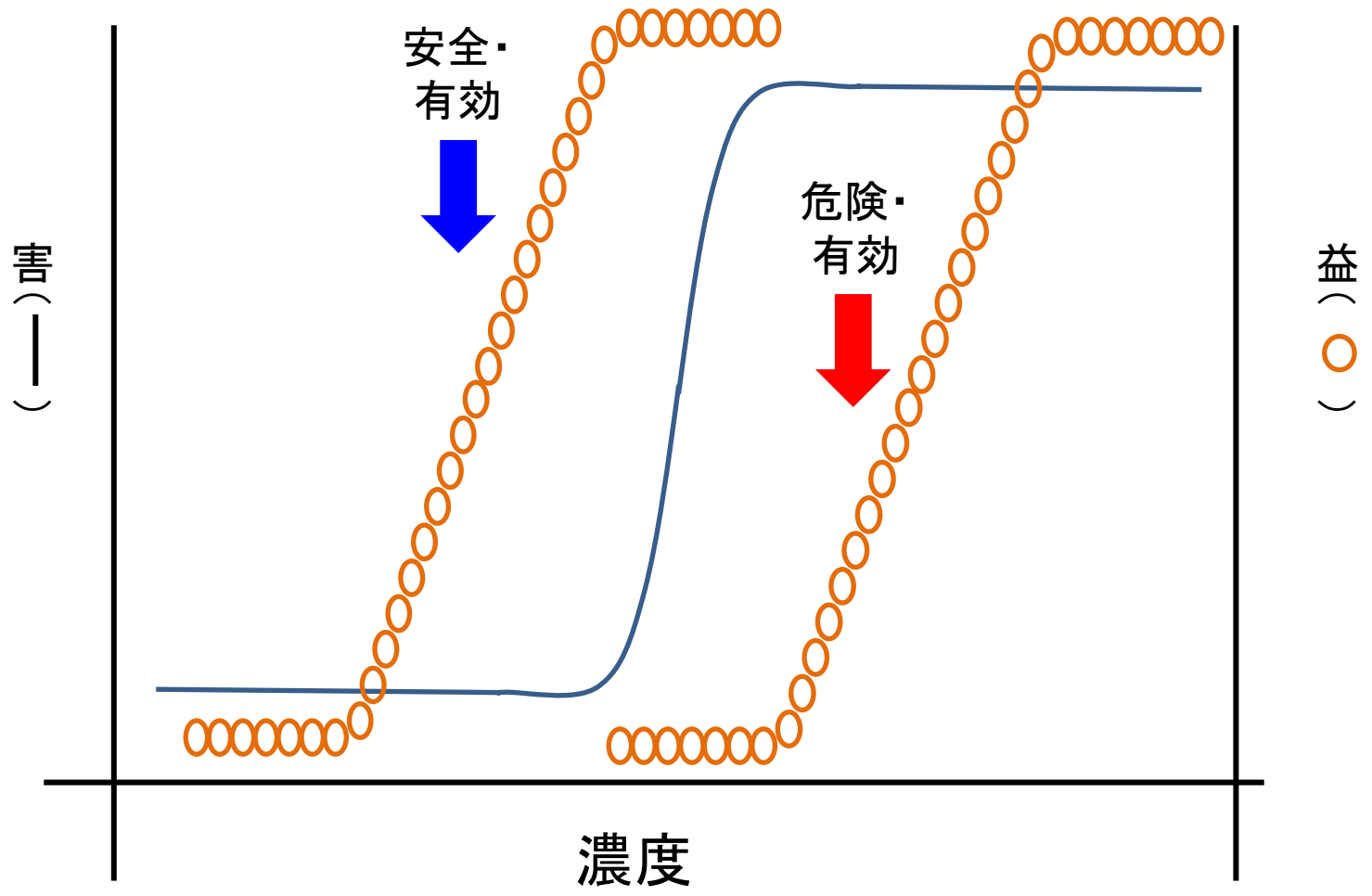
[http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen\\_pg/GHS\\_MSD\\_DET.aspx](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/GHS_MSD_DET.aspx)

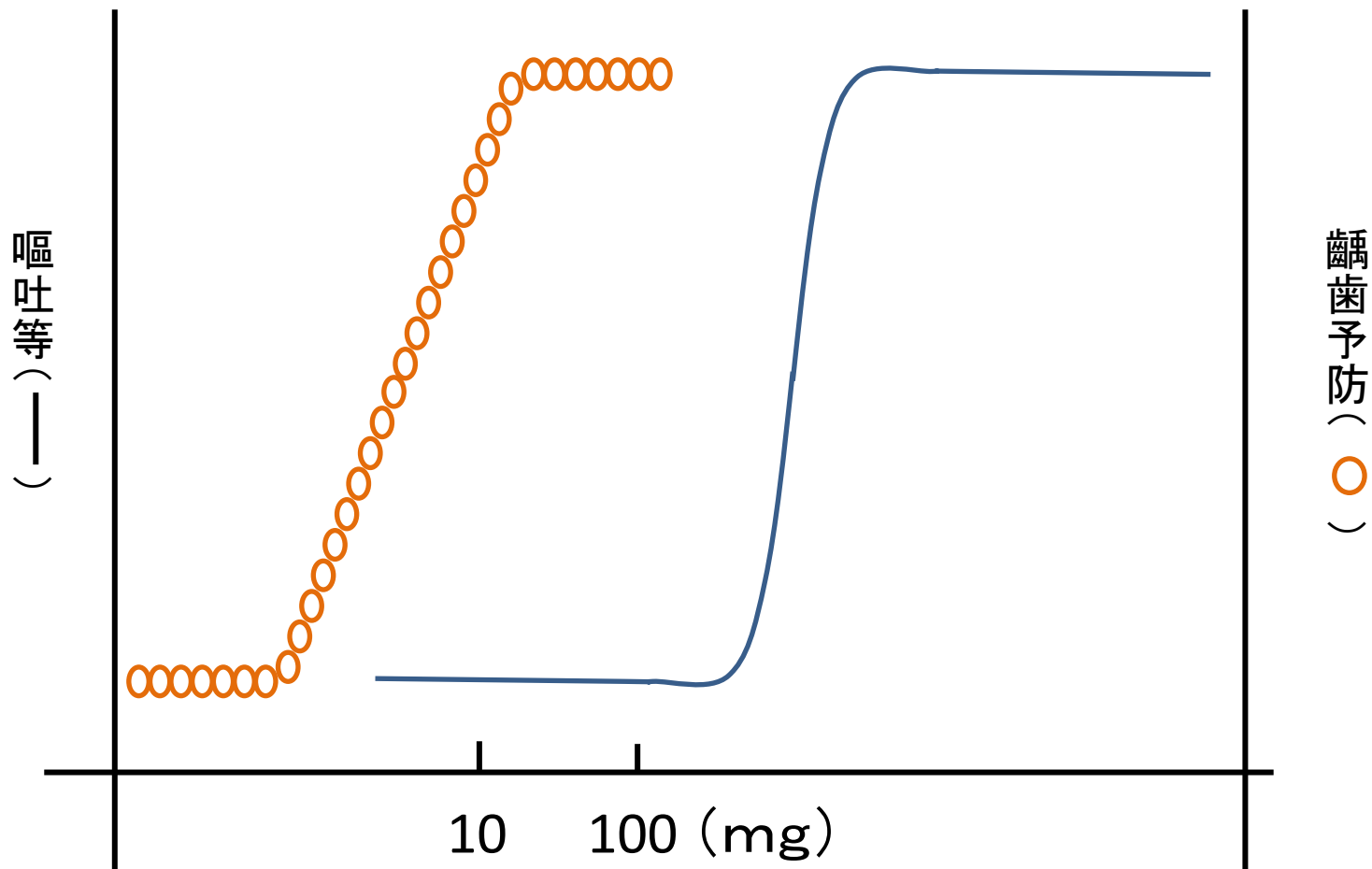
- 飲み込むと有毒
- 皮膚刺激
- 重篤な眼の損傷
- 神経系、心臓、腎臓の障害
- 長期にわたる、又は反復ばく露
  - 歯、骨の障害
- 長期にわたる、又は反復ばく露
  - 心臓、肝臓、腎臓、生殖器（男性）の障害のおそれ
- 水生生物に有害
- 長期継続的影響によって水生生物に有害



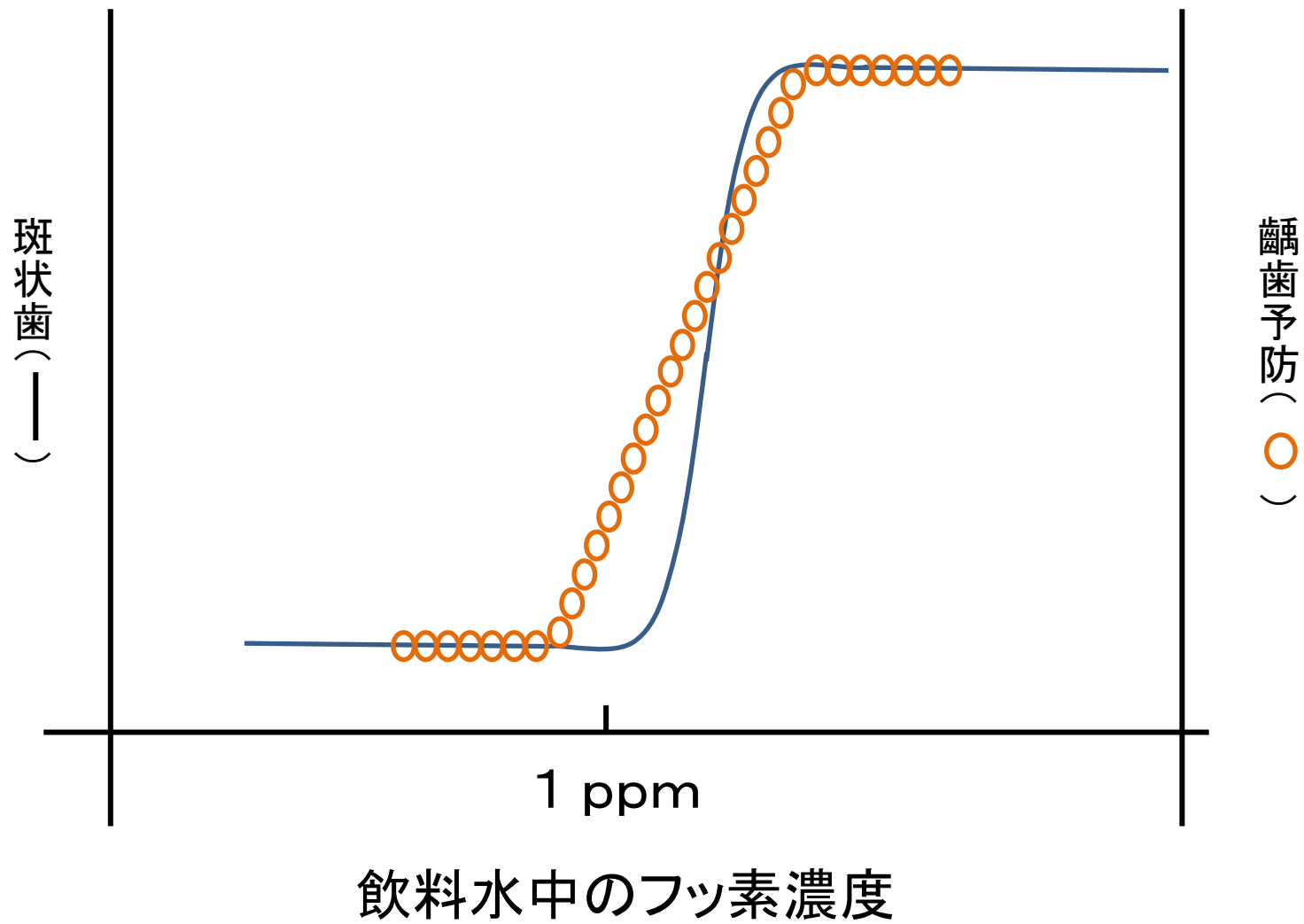
[http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen\\_pg/GHS\\_MSD\\_DET.aspx](http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/GHS_MSD_DET.aspx)

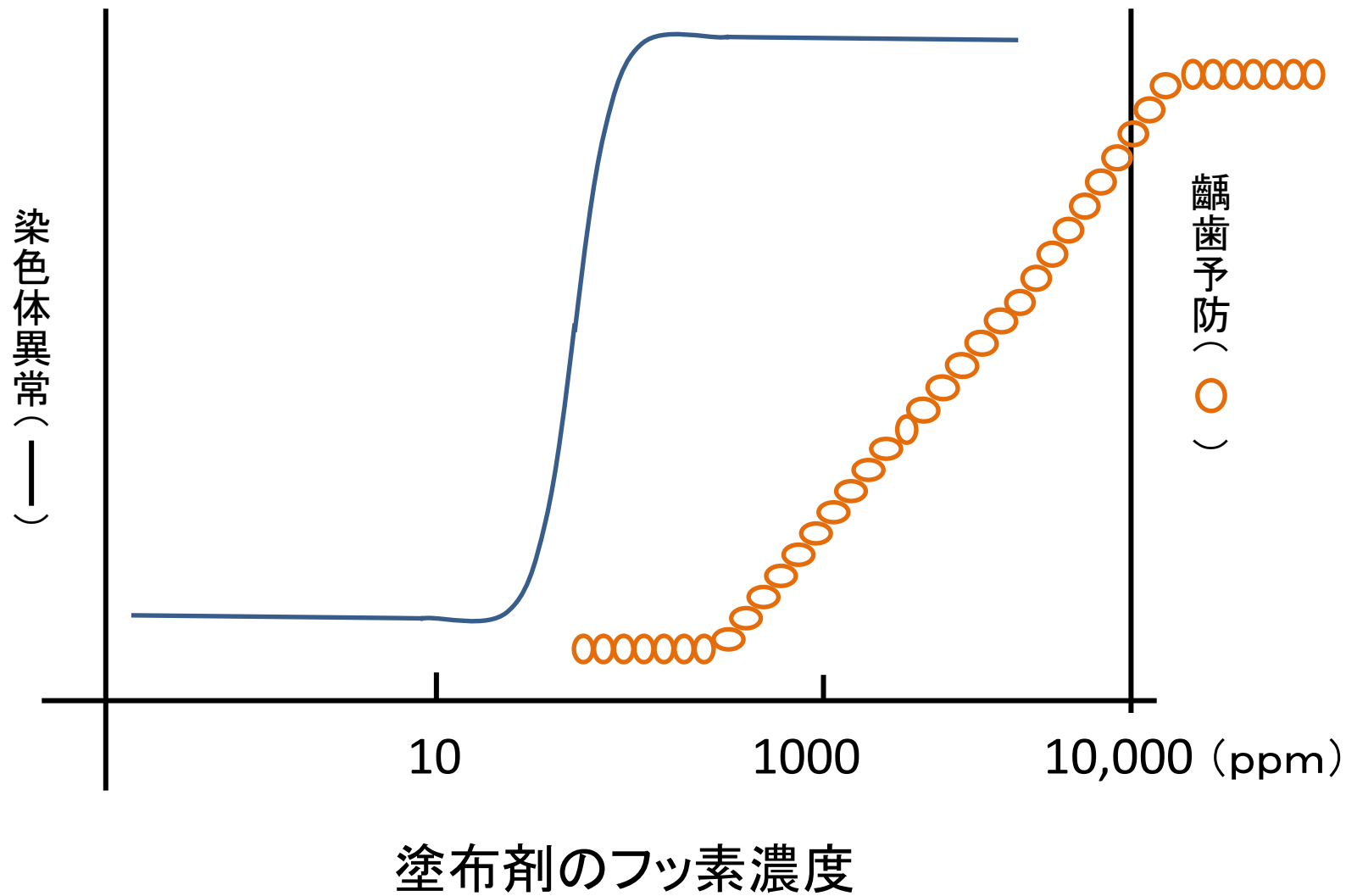
- 眼に入った場合
  - 水で数分間注意深く洗うこと。次にコンタクトレンズを着用していて容易に外せる場合は外すこと。その後も洗浄を続けること。直ちに医師に連絡すること。
- 飲み込んだ場合
  - 口をすすぐ。意識がある場合のみ、吐かせる。多量の水を飲ませる。直ちに医師に連絡すること。
- 急性症状及び遅発性症状の最も重要な徴候症状
  - 吸入：咳、咽頭痛
  - 皮膚：発赤
  - 眼：発赤、痛み
  - 経口摂取：腹痛、灼熱感、痙攣、嗜眠、咳、下痢、咽頭痛、嘔吐、意識喪失





体重20kgあたり1日フッ素摂取量  
(10mg=2%F塗布剤を毎日2g嚥下)  
(10mg=1ppmF含有飲料水を毎日10ℓ摂取)





<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/7681-49-4.html#top>

- GHS分類: 分類できない  
In vivoでは、マウスの小核試験で陽性、陰性の結果、ラットの小核試験で陰性、マウスの染色体異常試験で陽性、陰性の結果、マウス及びチャイニーズハムスターの姉妹染色分体交換試験で陰性、ラットの精巢細胞のDNA切断試験で陰性の報告がある (ATSDR (2003)、DFGOT (2015) (Access on May 2017)、EHC 227 (2002))。
- In vitroでは、細菌の復帰突然変異試験で陰性、哺乳類培養細胞の遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ試験で陽性、陰性の結果、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験で陽性、陰性の報告がある (ATSDR (2003)、DFGOT (2015) (Access on May 2017)、EHC 227 (2002)、NTP TR393 (1990))。
- しかし、DFGOT (2015) (Access on May 2017) では、本物質はin vitroの10  $\mu$ g/mL以上で用量依存的な染色体異常を増加させたが、適切なin vivo試験では認められなかった。また、生殖細胞変異原性の証拠はないとしている。以上より、陽性結果が認められるものの適切な結果ではなく、ガイダンスに従い分類できないとした。

<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/7681-49-4.html#top>

- GHS分類: 分類できない
- ラット及びマウスに2年間飲水投与したNTPの発がん性試験では、雄ラットで骨肉腫の頻度の僅かな増加がみられ、発がん性の不確かな証拠とされたが、雌ラット及び雌雄マウスでは発がん性の証拠なしと結論された (NTP TR393 (1990)、EU-RAR (2001))。
- また、ラット及びマウスに2年間混餌投与した発がん性試験ではラットでは陰性であったが、マウスでは高用量で骨腫の増加がみられたものの、レトロウイルスによる感染があり、骨腫の増加は決定的ではないとされている (EU-RAR (2001))。
- 既存分類では、EPAが本物質に対しDに (EPA Pesticide (2007))、ACGIHがフッ化物に対しA4に (ACGIH (7th, 2001))、IARCがフッ化物 (inorganic, used in drinking water) に対しグループ3 (IARC Suppl. 7 (1987)) にそれぞれ分類している。以上、試験成績及び既存分類結果より、分類できないとした。

<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/7681-49-4.html#top>

- GHS分類: 分類できない
- ラットを用いた本物質の飲水投与による2世代試験、並びにラット又はウサギの飲水投与による発生毒性試験はいずれも無影響又は母動物毒性のある用量で分類根拠としない軽微な影響のみであった (EU-RAR (2001)、DFGOT (2015) (Access on May 2017)、ATSDR (2003))。
- 以上、本物質では経口経路で明らかな生殖発生毒性はみられておらず、データ不足で分類できない。



# GHSの変異原性区分 和英対比

Global Harmonization System of Classification and Labelling of Chemicals

- 生殖細胞変異原性(区分1A～2)
  - 1: 遺伝性疾患のおそれ
    - 1A: 突然変異を誘発することが知られている
    - 1B: 突然変異を誘発するとみなすべき
  - 2: 遺伝性疾患のおそれの疑い
    - 分類できない: 突然変異についてのデータがない
    - 区分に該当しない: 突然変異を誘発する可能性がない
- germ cell mutation
  - 1: "may cause genetic defects"
    - 1A: "known to induce heritable mutation"
    - 1B: "should it be regarded as if it induce mutations"
  - 2: "suspected of causing genetic defects" = "possibility that it may induce mutations"
    - classification not possible: no data on mutagenicity
    - not classified: only negative results in in vivo mutagenicity tests

# GHSの発がん性区分 和英対比

Global Harmonization System of Classification and Labelling of Chemicals

- 発がん性(区分1A～2)
  - 1:発がんのおそれ
    - 1A:ヒトに対する発がん性が知られている
    - 1B:ヒトに対しておそらく発がん性がある
    - 2:発がんのおそれの疑い=ヒトに対する発がん性が疑われる
    - 分類できない:発がん性に関するデータがない
    - 区分に該当しない:ヒトに対する発がん性の疑いがない
- germ cell mutation
  - 1:"may cause cancer"
    - 1A: "known to have carcinogenic potential for humans"
    - 1B:" presumed to have carcinogenic potential for humans"
    - 2: "suspected of causing cancer" =suspected human carcinogen
    - classification not possible: no data on carcinogenicity
    - not classified: not a suspected human carcinogen

# IARC の発がん性区分

- 1: “carcinogenic to humans”
- 2A: “probably carcinogenic to humans”
- 2B: “possibly carcinogenic to humans”
- 3: “not classifiable as to its carcinogenicity to humans”
- 4: “probably not carcinogenic to humans”

# IARCのヒトに対する発ガン性の分類

発ガン性の分類	物質	発ガン性の分類	物質	発ガン性の分類	物質
発ガン性あり (グループ1)	アスベスト	発ガン性の可能性あり (グループ2B)	AF2	分類できない (グループ3)	フッ素(飲料水添加)
	6価クロム		四塩化炭素		塩素消毒した飲料水
	ガンマ線		マイトマイシンC		クロロキン
	ピロリ菌		フェノバルビタール		カフェイン
	アルコール飲料		アセトアルデヒド		ヒドロキシウレア
	喫煙		クロロホルム		塩酸
	紫外線A、B、C		低周波磁場		過酸化水素
	塗装・石炭ガス製造		Trp-P-1		イソプロピルアルコール
			ガソリン		低周波電場
恐らく発ガン性あり (グループ2A)	ベンゾピレン		ガソリン排気		静電場
	シスプラチン		ポリ塩化ビフェニル		静磁場
	ジクロロエタン		大工・印刷業		蛍光灯
	DDT				コーヒー
	65℃以上の飲み物				茶

# NaFの変異原性試験結果　ー職場の安全サイトよりー

試験方法	細胞の由来	in vivo or in vitro	結果	備考
小核試験	マウス	vivo	陽性・陰性	職場の あんぜん サイト
	ラット		陰性	
染色体異常	マウス		陽性・陰性	
姉妹染色分体交換	マウス		陰性	
	ハムスター		陰性	
DNA切断	ラット		陰性	
復帰突然変異	細菌	vitro	陰性	
突然変異試験	マウス培養細胞		陽性・陰性	
染色体異常	ヒト培養細胞		陽性	

# NaFの発がん性及び生殖毒性試験結果

試験方法	細胞の由来		結果	備考
発ガン性試験	♂ ♀ マウス	飲料水 2年	—	職場の あんぜん サイト
	♂ ラット		陽性	
	♀ ラット		—	
	ラット	混餌 2年	—	
	マウス		陽性(?)	
生殖毒性	ラット	飲料水 2世代	—	
	ラット	発生毒性	—	
	ウサギ		—	

試験方法	細胞の由来	in vivo or in vitro	結果	備考
染色体異常 小核試験	ヒト 骨粗鬆症患者	vivo	—	飲料水 34mgF/日 15-49m
小核試験	ラット		—6*	1gNaF/kg/日
	マウス		—	6w
DNA切断 (comet)	ラット		—n4	100ppm 6w
姉妹染色分体交換	マウス		—	10mg/kg/日
染色体異常	ヒト培養細胞	vitro	陽性48	42ppm
	ヒト培養細胞		—	4.5ppmF 3w
	ヒト培養細胞		—	<10ppm
	ハムスター		—	<10ppm
遺伝子突然変異	マウス・ヒト		—	?
	菌		—	500ug/plate
	菌		—	4421ug/plate

# 現在の in vitro 染色体異常試験の評価

- 発がん物質を陽性と判定する能力(感度)は高いが、非発がん物質を陰性と判定する能力(特異性)は低く、偽陽性を引き起こしやすい。

– GHS: Kirkland,D. et al.,Mutat. Res. 2005:584:1–256.

- WHO IARC の発がん物質の評価方法

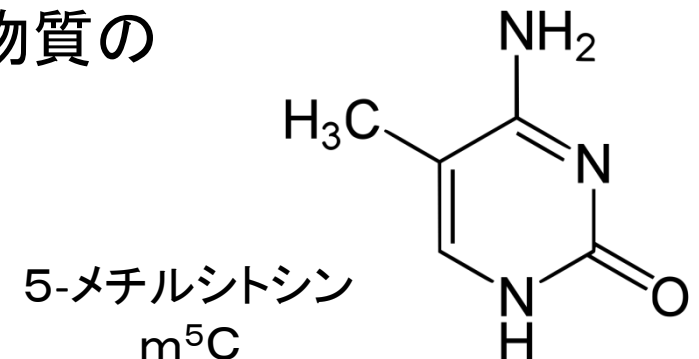
(Monographs on the Identification of carcinogenic Hazards to Humans Preamble)

- 1. 人を対象とした疫学調査により発がん性がある、あるいは、発がん性があることが確からしい、あるいは、発がん性がある可能性があると考えられた物質。
- 2. 実験動物を対象とした実験で発がん性があるとされた物質
- 3. in vitro 研究



# 変異原性に関する考え方ー現在ー

- 実験動物を用いた試験が最も信頼性がある。  
(⇔ DNAは生物共通)
- 投与計画に沿った結果を重視する。  
(⇔ 高用量投与を重視)
- ある物質が発がん性を有することを立証することは可能であるが、発がん性を有しないことを立証することは不可能である。
- エピジェネティックな変化をもたらす物質の  
検出方法は開発されていない。



# 最少中毒量と染色体異常誘発濃度

$20,000\text{ppmNaF} = 20\text{mgNaF} / \text{ℓ} \approx 500\text{mM}$ ;  $900\text{ppmF} = 900\text{mgF} / \text{ℓ} \approx 50\text{mM}$

論点	日弁連意見書	口腔衛生学会解説
最少中毒量 (見込み中毒量)	0.1—0.5mgF/kg 2—10mgF/20kg	5mgF/kg 100mgF/20kg

体内フッ素濃度	フッ素量	口中濃度	胃中で水 100mlに希釈	体重20kgの子供の 血液(1.5ℓ)に拡散
2%NaF塗布液 2gを全量嚥下	18mgF 40mgNaF	$\approx 500\text{mM}$	$\approx 10\text{mM}$	$\approx 0.63\text{mM}$
900ppmF洗口液を 10ml嚥下	9mgF 20mgNaF	$\approx 50\text{mM}$	$\approx 5\text{mM}$	$\approx 0.32\text{mM}$
250ppmF洗口液を 7ml嚥下	1.8mgF 4.0mgNaF	$\approx 13\text{mM}$	$< 1\text{mM}$	$\approx 0.06\text{mM}$

染色体異常誘発 NaF濃度-処理時間	1mM-20時間	5mM-3時間	10mM-1時間
濃度換算 mM $\Rightarrow$ mg/ml	19mgF/ℓ 42mgNaF/ℓ	95mgF/ℓ 210mgNaF/ℓ	190mgF/ℓ 420mgNaF/ℓ

まとめ

# フッ素が安全であろうと考える根拠と今後の課題

- (1)「分類できない」とは発ガン性があるとしても極めて低い
- (2)10mMで細胞に接触する器官は口腔と胃なので、血液中で希釈された際は無害と考えられる
- (3)口腔と胃については1時間も暴露されないだろうし細胞分裂をしている細胞は極めて少ないので危険性はさらに低くなる
- (4)フッ素はDNAと共有結合をする反応性はない
- (5)発ガン物質は交換型の異常を誘発するがフッ素は誘発しない

## 課題

- (1)高濃度フッ素が使用された時期による年齢調整死亡率の比較
- (2)フッ素洗口の普及率の高い県と低い県のがん死亡率の比較
- (3)コホート研究の開始

# 急性症状に対する対処を万全に

1. 吐き気：ヒト11.1mg/kg（口腔衛生学会）  
（2歳児[10kg]111mg；6歳児[20kg]222mg）
2. 胃痛、嘔吐、下痢（250mg：Handbook of Pesti. and Toxicol.）
3. 振戦、痙攣
4. ショック（不整脈、微弱な呼吸、意識喪失）
5. ラットLD<sub>50</sub>：69～279.1 mg/kg  
ヒトLD<sub>50</sub>：小児35mg/kg；成人50mg/kg（口腔衛生学会）  
（2歳児[10kg]350mg；6歳児[20kg]700mg）












**嚥下したフツ素量を推定し、症状を観察しながら、  
大量の水を飲ませる、胃洗浄などの措置を行う体制の整備**

# 追加資料

# 濃度の換算

- $1\text{ppm} \Rightarrow 1\text{g}/1,000,000\text{g} = 1\text{g}/1,000\text{kg} = 1\text{mg}/\text{kg} \Rightarrow 1\mu\text{g}/\text{g}$
- $1\% = 1\text{g}/100\text{g} = (1\text{g}/1,000,000\text{g}) \times 10,000 = 10,000\text{ppm}$
- $1\text{mMNaF} = 42\text{mgNaF}/\ell = 42\mu\text{gNaF}/\text{ml} \div 42\mu\text{gNaF}/\text{g}$
- $1\text{mMF} = 19\text{mgF}/\ell = 19\mu\text{gF}/\text{ml} \div 19\mu\text{gF}/\text{g} = 19\text{mgF}/\text{kg}$
- $2\%\text{NaF} = 20,000\text{ppmNaF}$   
 $= 20,000\text{ppmNaF} \times (19\text{F}/42\text{NaF}) \div 9,000\text{ppmF}$
- $1\text{mMNaF} = 42\text{ppmNaF} = 19\text{ppmF} = 1\text{mMF}$

# TYPES OF ABERRATIONS AND STAGES OF THEIR INDUCTION

cell cycle	Go G1		S	G2	M
	chromosome-type		chromatid-type		numerical
normal					non-disjunction
	dic		ctg		elimination
	ring		ctb		
	frg		csb		
	transl		(NUpd)		(NUp)(NUd)(SU)
			cte		



# IARC MONOGRAPHS SUPPLEMENT 7

## FLUORIDES (INORGANIC, USED IN DRINKING-WATER) (Group 3)

- The studies have shown no consistent tendency for people living in areas with high concentrations of fluoride in the water to have higher cancer rates than those living in areas with low concentrations or for cancer mortality rates to increase following fluoridation.
- Many studies, therefore, cover the range of doses of fluoride in drinking-water to which humans are exposed, and these are mutually consistent in not showing a positive association between exposure to fluoride and overall cancer rates or rates of different cancers. The Working Group noted that the studies involved were of the ecological or correlation type. The Group was therefore unable to classify the evidence for inorganic fluorides used in drinking-water as 'suggesting lack of carcinogenicity'.

# IARC MONOGRAPHS SUPPLEMENT 7

## FLUORIDES (INORGANIC, USED IN DRINKING-WATER) (Group 3)

- Epidemiological studies have shown no association between the presence of fluorides in drinking-water and the incidence of Down's syndrome. Sodium fluoride did not induce DNA strand breaks in testicular cells of rats treated in vivo and did not cause chromosomal aberrations in bone-marrow or testicular cells or sister chromatid exchanges in bone-marrow cells of mice treated in vivo. It was reported to induce unscheduled DNA synthesis in cultured human cells, and conflicting results were obtained on the induction of chromosomal aberrations; it did not induce sister chromatid exchanges. It induced transformation, sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in Syrian hamster embryo cells in vitro. At high doses and low cell survival, sodium fluoride induced dose-related increases in mutations in cultured mouse lymphoma cells. It did not induce aneuploidy in *Drosophila*. It induced chromosomal aberrations in plants. It did not induce gene conversion in yeast and was not mutagenic to bacteria.
- Stannous fluoride, sodium monofluorophosphate and sodium silicofluoride did not induce sex-linked recessive lethal mutations in *Drosophila*, and sodium monofluorophosphate did not induce dominant lethal mutations in *Drosophila*.

## (1) 急性中毒のおそれ

使用洗口液を全量飲み込んでも急性中毒は起きない。  
フッ化物 (NaF: フッ化ナトリウム) を一時に過量摂取した場合の急性中毒について、複数の事故例から、国際的な基準として、医療機関への紹介が必要なレベルとされる見込み中毒量 (PTD: 5mgF/kg 体重) があり、米国 CDC (疾病予防管理センター) もこの基準を採用している<sup>1)</sup>。

また、我が国ではフッ化物洗口実施マニュアル (p42) にあるように、初期の不快感が現れる最小量 (minimum symptomatic dose) として、急性中毒量: 2mgF/kg 体重、が引用される場合もある。しかし、何を持って不快感と言うかで急性中毒の判断が異なるため、こちらの基準は国際的に採用されなくなっている。

仮に、より安全域値の低い急性中毒量: 2mgF/kg 体重を基準としてフッ化物洗口の実際に試算してみると、体重 20kg の子供ではフッ化物量で 40mg (NaF として 88mg)、体重 40kg の子どもでは 80mg (NaF として 177mg) である。

小・中学校で行う週 1 回法の場合、1 回の洗口で用いるフッ化物量は、0.2% NaF × 6~7ml として、5.4~6.3mgF (NaF として 12~14mg) であるから、仮に全量飲み込んでも 20kg 体重の児童の場合、急性中毒量の 1/7 未満である。週 5 回法の場合は、さらにフッ化物濃度が 1/4 と低いため、飲み込む可能性のある量はこれよりも少なくなる。よって、使用洗口液を全量飲み込んでも急性中毒は起きない。

見込み中毒量: 5mgF/kg

急性中毒量: 2mgF/kg

## 体重20kg児童

見込み中毒量: 100mgF

急性中毒量: 40mgF

洗口液濃度: 0.2%NaF

使用量: 6~7ml

含有NaF量: 12~14mgNaF

含有フッ素量: 5.4~6.3mgF

- 2) フッ化物洗口に際して飲み込まれるフッ化物は少量で、WHO が推奨する水道水フッ化物濃度調整（フロリデーション）の場合に比べても少なく、飲食物およびフッ化物配合歯磨剤からのフッ化物摂取を加えたとしても、一日の適正摂取量(0.05mg/kg)以下である。用量用法に従えばフッ化物の過剰摂取の心配が無く、安全性は高い。

日本口腔衛生学会「日本口腔衛生学会解説」p.X

また、米国の1日の食事摂取基準では、4～8歳で、フッ素の推奨栄養所要量は1mg、許容上限摂取量は2.2mgである。フッ化物洗口の後に残る1日当たりのフッ化物量約0.2mgは、この許容上限摂取量の11分の1であることから安全性の高さが理解される<sup>14)</sup>。

日本口腔衛生学会「日本口腔衛生学会解説」p.29

**1日適正摂取量** (20kg児) :  
 $0.05\text{mg} \times F \times 20 = 1.0\text{mg} \times F$

**許容上限摂取量** :  $2.2\text{mg} \times F$

**急性中毒量** (20kg児) :  
 $2\text{mg} F \times 20 = 40\text{mg} F$

洗口後口内残留率 : 10%  
 $0.2\% \text{NaF} \cdot 10\text{mL} \cdot 10\% : 2\text{mgNaF}$   
 $= 0.8\text{mgF}$

佐久間らによる調査 :  $0.2\text{mgNaF}$

3,200ppmNaF(1,450ppmF) 歯磨き使用後のフッ素の口内残留量:

残留率20%、歯磨き量 1.0g/回/日 :  $0.64\text{mgNaF} \Rightarrow$  3回/日の場合 :  $1.92\text{mgNaF}$   
 $= 0.87\text{mgF}$

20,000ppmNaF(9,000ppmF) 塗布剤使用後のフッ素の口内残留量:

残留率100%、塗布剤使用量2g/回 :  $40\text{mgNaF} = 18\text{mgF}$

# ヒトの染色体と遺伝子座

