

フッ素原子を指標とする外在性物質の生体内残留に関する研究

著者	木村 隆英, 山本 学
発行年	1996-03
その他の言語のタイトル	Stdudy on residual fluoride materials in human body by fluoride analysis
URL	http://hdl.handle.net/10422/6620

フッ素原子を指標とする
外在性物質の生体内残留に関する研究

(課題番号 06672046)

平成7年度科学研究費補助金(一般研究(C))

研究成果報告書

平成8年3月

研究代表者 木村隆英

(滋賀医科大学医学部助教授)

フッ素原子を指標とする
外在性物質の生体内残留に関する研究

(課題番号 06672046)

平成7年度科学研究費補助金 (一般研究(C))

研 究 成 果 報 告 書

滋賀医科大学附属図書館



1995017707

平成8年3月

研究代表者 木村隆英

(滋賀医科大学医学部助教授)

平成7年度科学研究費補助金（一般研究(C)）

研究成果報告書

研究課題 フッ素原子を指標とする外在性物質の生体内残留に関する研究

課題番号 06672046

はしがき

近年、フッ素含有化合物が多数開発され、薬物や身の回りの化学材料として用いられるようになってきており、これらの化合物の生体への影響が論じられている。1970年代に、生体内に検出される有機フッ素化合物はパーフルオロ脂肪酸ではないかとの報告が既になされている。近年、特に界面活性剤や抗腐食剤などに使用されているパーフルオロオクタン酸（PFOA）などパーフルオロ脂肪酸の体内残留が注目されており、生体中におけるパーフルオロ脂肪酸の代謝、排泄、器官への蓄積、毒性などが研究され、脂質代謝、睾丸の壊死・石灰化、ライジッヒ細胞腺腫の発症などに対するパーフルオロ脂肪酸の影響が報告されている。

生体試料中におけるPFOAのような有機フッ素化合物を含む化学物質の動態の研究には、従来、放射性同位元素標識化合物による定量が用いられてきた。また、化合物によっては、高速液体クロマトグラフィーでの直接定量や、生体より抽出したのちガスクロマトグラフィーやガスクロマトグラフィー-マススペクトロメトリーによる定量も行われている。放射性物質を使用する定量法は簡便ではあるものの、標識化合物の合成が必要であり、また設備、安全管理、生体に対する直接投与の危険性などの問題が存在する。直接定量においても、生体試料中のタンパク質の変性による定量誤差が指摘されている。本研究に用いたフッ素分析法は低温酸素プラズマ灰化-ガスクロマトグラフィー法（LOPA-GC法）である。LOPA-GC法は血液および尿をはじめ生体試料中の微量フッ素元素を定量する分析法のひとつとして開発されたものであって、対象がフッ素原子を含む化合物であれば通常の施設で行うことができ、また、試料の変性をきたすような抽出操作などを必要としない。同法を使用することにより、Kimuraらは、腎不全患者の血液透析中に血液成分間で非イオン性フッ素化合物が移行す

ることを見い出した。このことは、フッ素含有化学物質の組織間移行をフッ素元素を指標として分析しうる可能性を示している。そこで本研究では、フッ素元素を指標として二つの明白に性質の異なるフッ素含有化合物、すなわち脂溶性が高く体内から排泄されにくいとされているPFOAおよび水溶性で体内から速やかに排泄されるフロモキシセフナトリウム（FMOX）について、アルブミンと赤血球にそれぞれ結合している量の経時変化を検討した。

一方、1965年、Uristは脱灰骨基質中に異所性骨形成を誘導するタンパク質性因子、すなわち骨誘導因子（Bone Morphogenetic Protein :BMP）を見出した。1988年には、WozneyらがヒトBMPの遺伝子のクローニングに成功し、現在では13種類のBMPが存在することが明らかにされている。BMPの骨誘導能は臨床的にも大きな注目を集めており、とくに顎顔面口腔外科領域においては口蓋裂、骨切り、骨折などの骨の空隙への補填、顎骨再建、インプラントなどへの応用などの臨床研究が活発に行われている。しかし、BMPに誘導された新生骨の性状およびその長期変化を検討したものは少なく、またBMPは骨を誘導するものの、誘導された骨は広い骨髓腔を持つ粗鬆化した骨であるとの報告も認められる。

そこでこれを確認するために、bovine-BMP（以下BMPと称す）と脱灰骨基質（Bone Matrix Gelatin:以下BMGと称す）を容易に骨形成が得られる組織の一つである筋肉内に移植し、その変化を12週間にわたって観察した。また、フッ化物が骨形成や骨の石灰化を促進することは古くから知られており、欧米では骨粗鬆症の治療薬としてフッ化物が広く用いられている。そこで誘導される粗鬆化した骨の性状を改善することを目的に、ラットの腹直筋内にBMGを移植し、そしてBMGによる骨誘導過程にフッ化物を全身的および局所的に適用し、誘導される新生骨へのフッ化物の影響を観察した。これらの結果について報告する。

研究組織

研究代表者： 木村隆英
(滋賀医科大学医学部助教授)
研究分担者： 山本 学
(滋賀医科大学医学部講師)
白石 剛
(第一びわこ学園歯科医師)

研究経費

平成6年度	1,500千円
平成7年度	<u>500千円</u>
計	2,000千円

研究発表

(1) 学会誌等

1. 白石 剛

パーフルオロオクタン酸およびフロモキシセフナトリウムの血液中における分配平衡のフッ素分析法による研究

滋賀医科大学雑誌, 10, 87-97 (1995).

2. F.Hayakawa, Tsuyoshi Shiraishi, Kazusada Yoshitake, T.Ando, and T.Kimura

The Cooperative Effect of Tea Catechins with Fluoride and Aluminum Ions on Acid Resistance of Hydroxyapatite:

J. Dent. Health, 45(2), 184-189 (1995).

3. Gaku Yamamoto, Tsuyoshi Shiraishi, Kazusada Yoshitake, Takashi Ando, and Takahide Kimura

Behavior of Ionic, Ionizable and Organic Fluorides in Whole Blood and Serum after Oral Administration of Sodium Fluoride and p-Fluorobenzoic Acid in Rat:

Environmental Science, 2,4 (1994) 195-200.

(2) 口頭発表

1. T.Shiraishi, G.Yamamoto, K.Yoshitake, F.Hayakawa, T.Ando, and T.Kimura

Binding of perfluorooctanoic acid to human albumin and erythrocyte by means of fluoride analysis

XXth Conference of the International Society for Fluoride Research, 3-35, September 8, 1994.

2. 山本 学、吉武一貞

骨誘導因子による骨誘導に対するNaFの影響

第49回日本口腔科学会総会、1995年4月5日

(3) 特許

1. 早川史子、安藤喬志、木村隆英、原 正彦

発明「歯質の耐酸性強化組成物」

(Tooth acid resistance-enhancing compositions
containing polyphenols, fluorides, and aluminum
salts)

日本公開特許公報, 5 pp (1994) JP 06298632 A2.