

国立水俣病研究センター一年報

第 11 号
平成2年度

環境庁
国立水俣病研究センター

平成2年度年報の発刊にあたって

当研究センターは、水俣病に関する総合的医学研究機関として昭和53年10月に設置され、以来12年が経過しました。その間、61年9月に「有機水銀の健康影響に関するWHO協力センター」に指定されました。

センターは、発足以来、各種施設の整備、スタッフの充足など研究体制の確立と強化を図るとともに、センター設立の趣旨および水俣病研究の現状と問題点を踏まえ、水俣病および有機水銀中毒に関する総合的な調査・研究を実施してきました。また、これら研究活動の成果については内外の学術集会、学術誌等に発表し、高い評価を受けておりますが、これはひとえに、環境庁をはじめ関係省庁、大学および地元関係諸機関のご指導とご援助によるものであり、改めて厚く御礼申し上げます。

本年度は、各研究部における調査研究の年次計画も順調に進捗しており、それらの成果については、内外の学会に発表しております。また、例年の如く、内外の見学者、研修者の受け入れ、外部講師によるセミナー、研究員による研究集会、「水俣病に関する総合的研究班」との共催による第6回合同ワークショップ等を開催いたしました。

水俣病はその発生から既に30年以上を経過し、本病をめぐる諸問題は近く重大な転機を迎えようとしております。一方昨年、WHOなどのIPCS（国際化学物質安全性計画）が刊行しました報告書「環境保健クライテリア101.メチル水銀」（日本語訳が当センターの研究員等によってなされ、近く刊行されることになっております）で有機水銀の健康影響についての新たな研究分野が提起されており、また世界各地で有機水銀による健康被害が懸念される報告がなされている現状を踏まえて、世界的にも関心が高まっております。

私共はこのような状況に適切に対処するため、将来研究計画の見直しを行い、研究活動の一層の推進をはかり、水俣病の本質の解明に資するとともに、水俣病患者の方々や各方面のご要望に応え、またWHO協力センターの業務をとおして国際協力の実践にも努力する所存です。

年報は創刊以来11号を重ねました。この年報は、平成2年度におけるセンターの業務と研究活動をご理解いただくため、その概要をとりまとめたものです。

今後ともご支援とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

平成3年5月

国立水俣病研究センター

所長 加藤 寛 夫

目 次

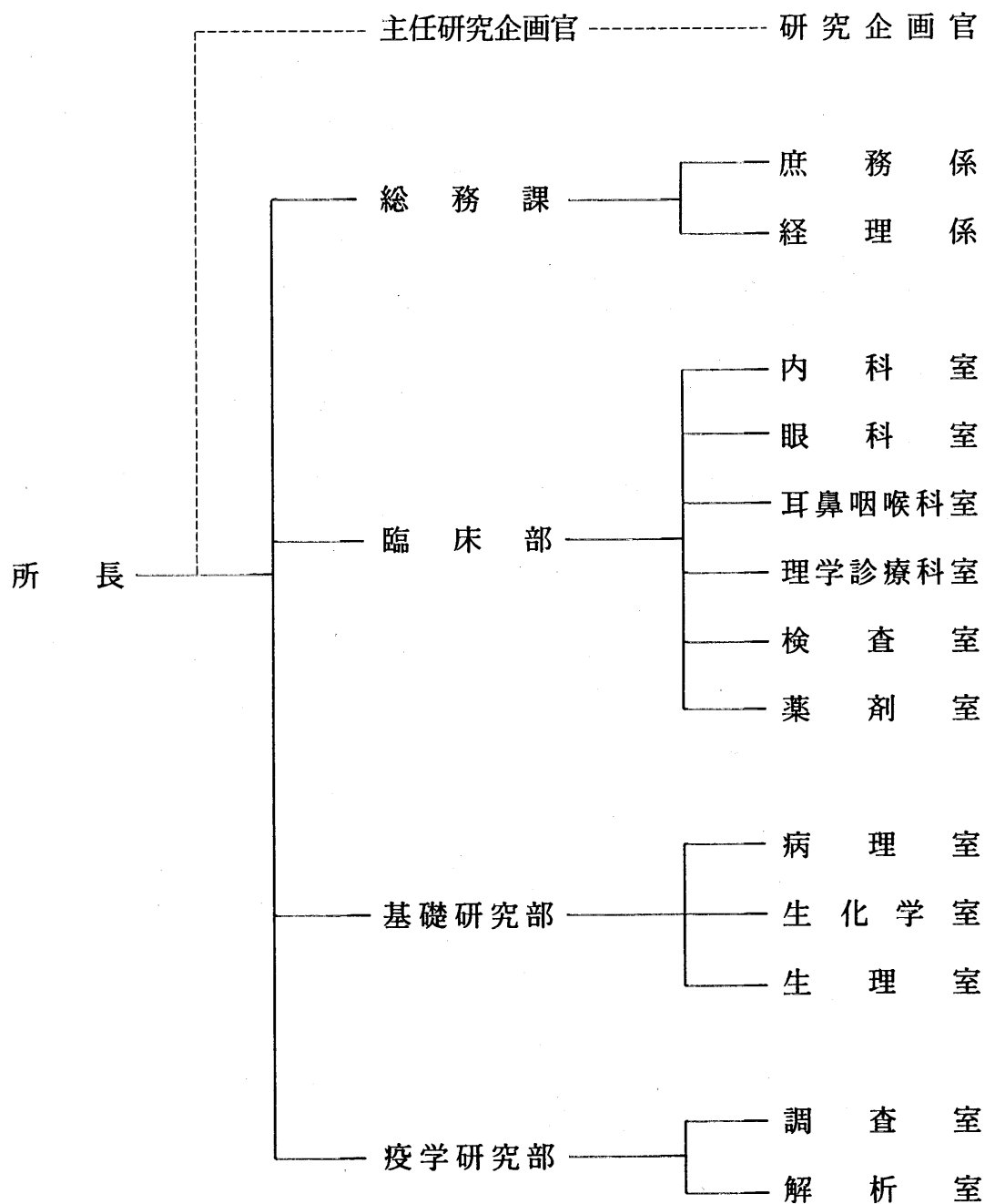
1. 組織構成	1
1. 組 織	1
2. 職員構成	2
2. 調査研究	3
1. 臨 床 部	3
2. 基礎研究部	10
3. 疫学研究部	16
3. 研究発表一覧	20
1. 臨 床 部	20
2. 基礎研究部	22
3. 疫学研究部	25
4. 所内セミナー記録	27
5. 合同ワークショップ記録	37
6. 所内研究発表会記録	38
7. 客員研究記録	39
8. 共同研究記録	41
9. 委員会報告	42
10. 国立水俣病研究センターの概要	45
1. 予 算	45
2. 定 員	45
3. 主要施設整備状況	46
4. 主要機器整備状況	47
5. 図書および文献等の整備状況	48
6. 施設配置図	49
附1. 人事異動	50
附2. 主な来訪者	51

1. 組織構成

1. 組織

国立水俣病研究センターの組織は、研究部門としての臨床部・基礎研究部・疫学研究部と事務部門としての総務課との3部1課11室2係からなっており、平成2年度末の定員は28名で、今後当初構想の38人体制へ向けて逐次拡充を図ることとしている。

また、主任研究企画官及び研究企画官を設置し、センターの所掌事務のうち重要事項を掌らせている。



2. 職員構成 (平成3年3月末日)

所 長	技 官	加 藤 寛 夫	検 査 室		
主任研究企画官	(併) 同	高 橋 等	研 究 員	技 官	宮 本 謙一郎
研究企画官	(併) 同	二 塚 信	薬 剂 室		
同	(併) 同	衛 藤 光 明	研 究 員	技 官	村 尾 光 治
○ 総 務 課			事 務 員	森 田 好 子	
課 長	事務官	平 山 博	事 務 補 佐 員		
庶 務 係 長	同	松 岡 三 郎	○ 基礎研究部		
経 理 係 長	技 官	山 内 義 雄	基礎研究部長	技 官	藤 崎 正
	事務官	村 中 研 一	病 理 室 長	同	成 瀬 一 郎
	同	岩 田 成 実	研 究 員	同	梶 原 裕 二
	事 務 補 佐 員	岩 坂 美 秋	生 化 学 室 長	同	安 武 章
	同	古 里 富 子	研 究 員	同	足 立 達 美
	同	山 下 裕 子	生 理 室 長	同	赤 木 洋 勝
	同	樋 口 智 加 子	主 任 研 究 員	同	中 村 邦 彦
	同	齐 藤 美 紀	事 務 補 佐 員	寺 田 夕 子	
○ 臨 床 部			同	荒 川 裕 子	
臨 床 部 長	技 官 (事務取扱)	加 藤 寛 夫	同	緒 方 順 子	
内 科 室 長	技 官	若 宮 純 司	○ 疫学研究部		
研 究 員	同	藤 山 二 郎	疫学研究部長	技 官 (事務取扱)	加 藤 寛 夫
研 究 員	同	有 村 祐 子	調 査 室 長	同	中 野 篤 浩
眼 科 室			研 究 員	同	坂 本 峰 至
研 究 員	(併) 同	古 吉 直 彦	研 究 員	同	金 城 芳 秀
耳鼻咽喉科室			解 析 室 長	同	渡 邊 正 夫
研 究 員	(併) 同	神 崎 順 徳	情 報 解 析 係		
理学診療科室長	(併) 同	有 村 公 良	事 務 補 佐 員	江 口 さ お り	
研 究 員	同	松 本 美 由 紀			

(定員28名 現員23名 欠員5名)

2. 調 査 研 究

1. 臨 床 部

研 究 の 概 要

臨床部は水俣病の経過観察を含めた症候学的研究及び治療法の研究を中心に、水俣病に関する臨床医学的調査研究を実施している。

主要な研究テーマと活動の状況

1. 水俣病の病像に関する研究
2. 水俣病の治療法に関する研究
3. 水俣病症候の客観的評価に関する研究
4. 有機水銀中毒症の臨床生化学的研究
5. 水俣病と他の神経中毒疾患との比較研究

水俣病問題は長年月紛糾してきたが、ようやく解決のきざしを見せ始めている。その中で当センター臨床部は水俣病問題解決のために学問的成果と成果の還元を含めた行政的寄与を主眼として研究を行っている。スタッフも異動が大きかった年度であり、後藤孝史が鹿児島大学第三内科へ出向し、藤山二郎が内科室に採用（前任鹿児島大学第三内科非常勤医師）となった。また、長峰美喜子が理学診療科室を退職した。こうした状況のもとで下記のような研究成果をおさめた。すなわち、臨床的研究に関しては、若宮は水俣病患者の神経症状が改善する可能性を明らかにし、後藤は有機水銀汚染地区住民を対象としてパーキンソン症状の出現頻度は非汚染地区と変わらないことを明らかにした。実験的研究に関しては、藤山は有機水銀の動脈硬化への関与はリポ蛋白の酸化変性の点からは否定的であることを明確にした。また、村尾は藤崎、宮本らとともにメチル水銀が線条体アセチルコリンに及ぼす影響に関して動物実験を行い、レセプター結合部位の増加を伴う放出抑制を起こすことを明確にした。宮本は脳内では比率が大きい無機水銀の影響に関して動物実験を行い、感覚閾値、受容体結合能、アセチルコリン含量の点で重要な影響をもたらすことを明らかにした。在宅患者に関する調査研究に関しては、有村は在宅患者について水俣病患者と介護者の人間関係を調査して介護者の精神的肉体的負担が大きく、良好な状態を保てないことを明らかにし、訪問看護体制を確立する必要性が大きいことを明確にした。また、長峰は在宅患者が合併症を有し、疼痛を主体とした愁訴を持っており、大部分の者が病院を受診している実態を明らかにした。さらに、松本は在宅患者の生活の質が社会的役割や趣味を持つという点では改善の余地があることを明確にした。さらに、行政的には若宮は熊本県知事の諮問委員会である水俣湾周辺地域健康対策検討会の会員として健康管理体制を学問的な側面から論じている。

以上、スタッフの充実とともに研究成果を体系化・体制化する方向に進み始めているが、スタッフ一同今後一層幅広い調査・研究を進めてゆきたいと考えている。

若宮 純司

有機水銀汚染地区住民の神経所見について

若宮 純司

平成2年8月にA町の住民検診において神経学的診察を行い、diadochokinesis, numbness, sensation(touch & pain type) について有症率を、line drawing test, sensation(vibration) について検査値を、山村地区住民と水俣病患者を除く漁村地区住民とを比較検討した。つぎに、同項目について水俣病患者と水俣病患者を除く漁村地区住民とを比較検討した。さらに、水俣病患者で diadochokinesis, sensation(touch & pain type) の有症率と、sensation(vibration)の値を平成2年の検診時と認定時で比較検討した。

山村地区住民と水俣病患者を除く漁村地区住民で比較すると diadochokinesis, line drawing test は差がなかったが、sensation(touch & pain type, vibration), numbness は漁村地区住民の方が高かった。つぎに、水俣病患者と水俣病患者を除く漁村地区住民で比較するとどの項目も差はなかった。さらに、水俣病患者で、diadochokinesis, sensation(touch & pain type, vibration)について認定時の所見と比較すると時間の経過とともにすべての項目について改善ないし有症率の低下がみられた。

diadochokinesis について見てみると、山村地区住民と水俣病患者を除く漁村地区住民においても、水俣病患者と水俣病患者を除く漁村地区住民においても差がなく、水俣病患者で diadochokinesis が経過とともに有症率が低下していることを考えあわせると、症状は改善する方向性を持っている可能性があると考えられた。事実、コンピューター計測をおこなった line drawing test もこれと符合する結果が得られた。つぎに、sensation (touch & pain type, vibration) について見てみると、山村地区住民と水俣病患者を除く漁村地区住民においては漁村地区住民の方が高く、水俣病患者と水俣病患者を除く漁村地区住民においては差がなく、水俣病患者で sensation が経過とともに有症率が低下していることを考えあわせると、現在でも症状は持続しているが、症状は改善する方向性を持っている可能性があると考えられた。また、numbness もこれと一致する結果であった。

今後、例数を増やすとともに客観的評価方法の確立を進めて一定の結論を出したい。

以上の結果は、平成2年度水俣病に関する総合的研究班会議において発表した。

水俣病におけるパーキンソニズム

後藤 孝史

水俣病にみられるパーキンソニズムについて、臨床学的及び疫学的に検討した。

水俣病には、振戦や筋強剛が高率にみられる。しかしながら、この振戦は周波数の高い kinetic tremor で、parkinsonism に伴うものとは明瞭な相違があり、また、筋強剛といっても多彩な要因が関与している可能性がある。実際に我々も dystonia が疑われる慢性水俣病症例を経験した。明らかに masked face や rigidity を伴う症例も経験したが、それらは極めて軽微であった。したがって、慢性水俣病患者に明瞭な parkinsonian tremor や rigidity を認める場合には、合併症と

しての十分な検討が必要であろう。

また、有機水銀汚染地区住民を対象として、akinesia や rigidity, masked face などの陽性率を調査した。akinesia や rigidity は、70歳以上の各々 3.5%、6.1%に認められた。Masked face は、50-69歳の 0.4-0.5%にみられ、70歳以上では 2.6%と増加した。一方 parkinsonian tremor は、全くみられなかった。akinesia は男性に有意に多く ($p < 0.05$)、masked face も同様の傾向がみられた。非汚染地区における類似報告と比較すると、有機水銀汚染地区における頻度はそれほど高くないことが示唆される。水俣病に伴う parkinsonism の詳細を明らかにすることは、薬物治療やリハビリテーションの面で極めて有用である。

有機水銀の脂質代謝・動脈硬化症への影響

藤山 二郎

有機水銀中毒にて動脈硬化の促進の可能性が議論されており、一方、有機水銀中毒の動物実験では、総コレステロール上昇の報告、動脈硬化の形成あるいは促進の報告も認められている。そこで、A町の検診から得られた血清脂質のデータの内、採血時血糖120mg/dl 以下で空腹時かつ糖尿病の否定可能なデータを用い、海浜地区、山村地区に分け、年齢・性別をマッチさせた上で比較検討した。その結果、水銀曝露から数十年経た現時点では、総コレステロール、中性脂肪、高比重リポ蛋白 (HDL) -コレステロール、低比重リポ蛋白 (LDL) -コレステロール、Atherogenic Index 共に有意差は認められなかった。

そこで、培養細胞を用いて動脈硬化と関わりの深い脂質代謝に対する有機水銀の影響を検討することとした。この際、有機水銀中毒では各種臓器に過酸化脂質が増加することが知られ、また、動脈硬化の発症に LDL の変性、特に酸化 LDL が関与するとされていることから、メチル水銀曝露下、培養臍帯血管内皮上及び Cell Free system での、LDL の酸化 (すなわち酸化 LDL の形成) の有無について Agarose Electrophoresis 及び過酸化脂質産生を指標に検討を行ったが、LDL の酸化は認められず、メチル水銀による LDL の酸化変性と言う面からの動脈硬化への影響は考えにくかった。

脳内アセチルコリン神経系におよぼすメチル水銀の影響

村尾 光治 宮本謙一郎 藤崎 正

水俣病における神経症状の改善を目標にした薬物開発のための有用な指標となる神経化学的・生化学的手段を開発するため、メチル水銀 (MMC) 中毒の脳内アセチルコリンに対する影響を解明するために、生きたままの動物を用い、継続的に同一個体でその影響を観察できる一手段として in vivo マイクロダイアリシス法による実験を行った。実験には、Wistar 系雄性ラット 350g 前後を用い、線条体に透析膜の長さが 4 mm のダイアリシスプローベを挿入し、アセチルコリン放出能へのメチル水銀の影響を検討した。実験に際しては、 10^{-4} M のエゼリンを含む正常リンゲル

液で還流後、高カリウムリンゲル液あるいは 10^{-4} MのMMC添加正常リンゲル液で $30\mu\text{l}$ 還流した場合の還流液中のアセチルコリン量を電気化学検出器を装備した高速液体クロマトグラフィーで分析した。アセチルコリン量は、正常リンゲル液還流から高カリウムリンゲル液還流することで放出の増加がみられた。一方、MMCの線条体アセチルコリン放出への影響を直接観察するために 10^{-4} MのMMC添加正常リンゲル液で還流した場合、高カリウムリンゲル液還流同様アセチルコリンの放出を直接的に増加させた。また、急性実験として正常ラットにMMC 5 mg/kg一回腹腔内投与した場合もアセチルコリンの放出は投与後2~4時間で2~2.5倍に増加した。しかし、MMCの亜急性での影響を検討するためにMMC 5 mg/kgを連日経口投与した場合、アセチルコリンの放出は1日後で約半分に減少し、その後も段階的に減少した。これら放出抑制ラットはMMC 9回投与後15日目にマイクロウェーブ(4 kw, 1.4sec)照射後脳を6部位(大脳皮質、小脳、線条体、間脳+中脳、橋+延髄)に分画し、アセチルコリン含量を測定した。脳内アセチルコリン含量は測定した各部位で減少しており、またこの時期におけるアセチルコリン結合部位は増大していた。これらのことから、メチル水銀は線条体アセチルコリン放出に対し一次的にはこれを促進するがその後著明に放出を抑制するものと考えられる。また、この場合アセチルコリン放出抑制に伴うレセプター結合部位の増加が誘導された。

以上の結果は平成2年度水俣病に関する総合的研究班会議において発表した。

脳内無機水銀の感覚閾値に対する影響 (特にコリン作動神経との関連について)

宮本謙一郎 村尾 光治 藤崎 正

水俣病患者の病理解剖所見によると、脳内水銀の形状は、無機水銀の比率が大であるという報告もある。この知見に基づき本年度は、脳内における塩化第二水銀(MC)の影響をメチル水銀(MM)の作用と比較して検討を行った。そのためにもまず、MC、MMの電撃刺激による血液脳関門透過性の増加、それによる感覚閾値への影響、Receptor Binding Assay法によるムスカリン性コリン受容体の変化、更に脳内アセチルコリン含量の測定を実施した。

実験には、BALB/C系雄性マウス6週齢を用いた。血液脳関門透過性及び感覚試験は、MC 11.25mg/kg、MM 70mg/kg 静脈内単回投与群とMC 0.65mg/kg/day、MM 6.0mg/kg/day 腹腔内7日間あるいは14日間連続投与群に分け、それぞれ各投与20分後に電撃ショック(AC 15mA、0.5sec)を眼球より付加し、脳内水銀量から血液脳関門透過性を検討した。感覚試験は最終処理終了後経日的に実施した。すなわち、マウスをグリッド床上に置きDC 0.5mAの電流を10秒間負荷し、その後4秒おきに0.25mA(10秒間)強度で徐々に電流を上昇させ、発現するBody twitch(攣縮)、Squeak(鳴く)、Tail-rise(挙尾)を指標に感覚閾値を測定した。ムスカリン性コリン受容体の測定は、 $[^3\text{H}]$ quiniclidinyl benzilate (^3H -QNB)を用い測定した。脳内アセチルコリン定量は、脳組織を大脳皮質・小脳・脳幹部に分画後電気化学検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー法にて定量した。

その結果、血液脳関門透過性の電撃付加は、塩化第二水銀連続投与マウスの脳内水銀量を有意に増加した。一方、感覚試験では、塩化第二水銀投与マウスで脳内無機水銀の増加にともなって、

Body twitch、Squeak、Tail-riseの誘発閾値を上昇した。また、³H-QNBの受容体結合能は、無機水銀がメチル水銀より強力に抑制した。脳内アセチルコリン含量は、塩化第二水銀投与1時間後に大脳皮質・小脳で有意な減少がみられた。

以上の結果から、脳内に存在する無機水銀は、メチル水銀より神経機能障害に対して重要な影響をもたらすことが示唆された。

本論は、第64回日本薬理学会総会（平成3年3月 神戸市）において発表した。

在宅療養中の水俣病患者の介護状況および介護者との人間関係について

有村 祐子 長峰美喜子 松本美由紀

在宅療養中の患者にとって介護者との人間関係は大きな問題であり、治療効果にも大きな影響があると考えられる。その重要性は過去様々な形で発表されているが、水俣病に関する発表はみられなかった。そこで今回我々は在宅療養中の水俣病患者の介護状況を調査し、介護の現状、患者と介護者の人間関係、および看護のあり方を検討した。

対象は在宅水俣病患者68名とその介護者61名である。患者の平均年齢は62.9歳、60歳以上66%、男性41%・女性59%で、日常生活動作では、全介助13.2%、部分介助70.6%、自立16.2%であり、胎児性水俣病患者を除くと、96%が何らかの合併症を有していた。介護者の年齢では、60歳以上が51%で、男性11%、女性89%で、82%が有疾患者であった。介護意欲の面では、62%が当然と考えていた。患者との続き柄は、妻、母、嫁の順に多く、嫁姑、親子、夫婦の順に人間関係がとりにくくなっている印象であった。

以上より患者は高齢化しており水俣病に加えて、加齢にともなって生じた合併症により日常生活動作が低下し、介助の必要性が高くなってきていること、および患者同様介護者も高齢化しているとともに、何らかの疾患を持ちながら、家事、介護を行っており精神的身体的負担が大きいことがわかったが、このことから今後患者や介護者が高齢化するにつれて介護意欲が低下する可能性が予想された。また、患者と介護者の人間関係については嫁姑の場合は本来の関係が影響していること、親子の場合は患者が全員胎児性または小児性水俣病で、入院が長かったことを考えると入院期間の長さが人間関係の形成に影響を及ぼした可能性があることが考えられた。

このように水俣病患者と介護者の現状は人間関係をはじめ諸々の問題を含んでいる。看護者としては患者と介護者との人間関係を深め、心の奥にある本当の悩みを話せるような信頼関係を築くことが必要であり、そのためには両者の意志疎通が不十分な面の調整を計っていくことが大切であると考えられた。

今後、人間関係に関し、客観的な判断基準を設けてさらに詳細な検討を加えていきたいと考えている。

以上の結果は平成2年度九州地区看護研究学会で発表した。

在宅訪問による分析検討

長峰美喜子

昭和58年当初26名の患者から在宅訪問を開始して、過去7年間に訪問を実施した患者実数は149名であった。そのうち死亡した者28名、入院または訪問拒否により一時訪問を中止した者が46名であり、現在訪問を継続しているのは約75名である。

今回はそのうち特に水俣・芦北地域に居住している水俣病認定患者63名（平均年齢63.4歳で男女比は3：4）の療養状況を在宅訪問で得られた資料を基に分析し訪問開始時と比較検討を試みた。

63名のうち9名が胎児性であり、70歳以上が29名であった。

臨床症状は発症以来個々様々な経過をたどっていた。神経症候は軽減あるいは固定されている症例が多いが、老化による体力の低下や合併症による障害の重度化が見られた。

日常生活では41%が1人または2人暮らしであり、介護を配偶者に依存している者が約35%見られた。運動機能面では歩行不能および移動動作に介助を要する者が44%、更衣・食事動作で介助を要する者が37%で、介護者の負担がより大となっている（全介助もしくは一部介助で日常生活を送る者が18%増）。

治療では主治医による定期的な医療を受けている者が90%（その中35%が往診-10%増）であり、それ以外は風邪や具合が悪くなった時のみ受診していた。治療内容は合併症や訴えに対する薬物療法が中心で、次いで物理療法で、運動療法を受けていたのはわずか2名であった。また鍼灸師による治療を併用して受けている者が37%であった（治療内容は運動療法を行なう者が2名増した以外は殆ど変化なかった）。

合併症は胎児性を除くと96%の者が有し、高血圧、肝疾患、脊椎・四肢関節変形、消化器疾患、心疾患の順に多かった。主訴では頸肩胸背部のこりと痛み、背筋四肢筋の痙縮による痛み、腰痛、便秘、不眠、下肢の痛み、頭痛などが多く今後の治療法が示唆された。（今回は新たに脊椎・四肢関節変形、消化器疾患、心疾患等の合併症および便秘、不眠、下肢痛が非常に多くみられた。また手のふるえ、手足のシビレ、視野の異常、歩行時のふらつき等の訴えは減少していた。）

機能訓練を必要とする症例でも、自宅周辺に医療機関がない地理的問題、介護者の高齢化による人的問題などの理由から、受けておらず、また胎児性の将来に対する不安をどのように意義あるものに変えていけるか等、これからの対策が急がれる。

巧緻動作障害の客観的定量化の開発

松本美由紀 若宮 純司

昨年までの研究から現在の水俣病患者の主たる障害は巧緻動作であることがわかった。そこで、巧緻動作障害の原因を要因別に分析するために、症状の客観的定量化が必要であり、本年度は筋力と運動失調に関する解析システムの開発を行った。筋力測定については SAKAI 製手指筋力測定器（円筒形状握力センサーおよび小型ピンチセンサー）をシグナルプロセッサ7T18に接続し最

大筋力に至るまでの加速度、時間、最大筋力、弛緩時間などのデータを測定できるようなシステムの開発を行った。運動失調については、グラフィック社製デジタイザ（マイタブレット KD 4300）を用い、描写した図形のデータをPC-9801VMに取り込み、振動解析プログラムを改変したソフトにより、直線を描いたときの速度、加速度、移動距離、時間、波形面積、ベクトル表示などを測定可能にするシステムを開発した。

水俣病患者のQOLについて

松本美由紀

QOL（Quality of Life）の向上は、現在のリハビリテーションを考える上で重要であり、また、障害者の社会・心理面に重点を置いた総合的なリハビリテーションを行う上での大きな目標の一つでもある。これは社会的・心理的要素の強い様々な問題を抱えている水俣病患者にとっても、重要な課題であると思われる。そこで今回はQOL評価の一つとして生活活動内容についての調査を行った。対象は男性25名、女性40名、計65名の在宅水俣病患者であり、戸別訪問での面接調査にて行った。その結果、職に就いている、又は生計をたてている者は5名、主に役割や趣味活動をしている者は19名で、これらは全体の36.9%を占めているにすぎない。これに対し、一定の役割や趣味を持たない者は、機能上不可能な者を除くと21.5%をも占めていた。そのほとんどがTVを見たりして過ごしている。また、9.2%が通院を日課として半日をつぶしていた。これらの人々に社会への参加や趣味の開発などの援助をすることでQOLを向上させることが可能であり、必要であると思われる。今後、年令やADLとの検討、生活への意識調査などの心理的な検討などを加え、情報収集するとともに、援助の手段や方法などを検討していきたいと考えている。

2. 基礎研究部

研究の概要

基礎研究部は水銀化合物の生体毒性発現機構および環境中における水銀動態の二面から研究を実施してきた。生体影響については、胎児毒性発現機構解明の目的で胎生期および新生児期動物への作用について、また、中毒の予防を目標に毒性修飾要因として生体内SH化合物の動態に影響を与える幾つかの要因について検討を行なった。一方、環境中水銀の動態に関する研究については水俣湾底質中水銀分解菌の遺伝学的特性および放射化学的手法による微量水銀の精密な分析法について検討を加えてきた。

主要な研究テーマと進捗状況

1. 重金属の胎児毒性に関する発生工学的研究
 - 1) 培養マウス胚の発生に及ぼす重金属の影響
 - 2) 器官形成期胚の細胞毒性評価法の開発
2. メチル水銀の生体内動態および毒性の修飾因子に関する研究
 - 1) メチル水銀の感受性に影響を与える要因の検討
 - 2) メチル水銀キレート剤の合成的研究
 - 3) メチル水銀による腎機能障害の発現機序
3. 水銀による環境汚染、特に海洋細菌への影響に関する研究
4. 生体および環境試料中水銀の分析化学的研究
5. 水圏における水銀の動態に関する研究

病理室は水銀の胎児毒性発現機構の解明を目標に研究を行なっているが、本年度は妊娠初期、器官形成期に水銀曝露を受けた胎児の流産の可能性について、その第一段階の研究として全胚培養法を用い、水銀化合物の胎児への取り込みを観察した結果、塩化第二水銀は卵黄嚢で胎児への移行が遮断されるが、メチル水銀はこれを容易に通過し、毒性発現に強く関与することを示した。また一方、水銀の胎児影響を細胞毒性機構から説明するため、胎児細胞の培養、試験管内での水銀曝露、その後再びこの細胞を発達中の胎児組織へ戻し、その後の分化の過程を観察する方法の開発を試み、今年度は神経細胞や生殖細胞の単離、培養に成功した。

生化学室は、これまで水銀の解毒、中毒の予防を目標に各種毒性修飾要因について検討を重ねてきているが、今年度はメチル水銀毒性発現に及ぼす低蛋白食の影響について検討を行ない、低蛋白食下では尿中水銀排泄量が減少することを確認し、栄養状態の変化による代謝系への影響が示唆された。また、水銀排泄剤の開発研究では3メルカプトプロピオニル化アミノ酸化合物の生体内動態を明らかにするため、分離、測定法の確立を試みた。一方、メチル水銀の腎毒性について、無機化した水銀のみならず、メチル水銀そのものの関与を示唆する結果を提示した。

生理室では水銀の環境汚染、とりわけ、海洋細菌への影響について水銀耐性菌の出現頻度から検討を重ねてきたが、今年度は水俣湾底質中有機水銀分解細菌の特性を明らかにするため、分解細菌の分子遺伝学的研究を実施し、その遺伝子が染色体のDNA上に組み込まれていることを明らかにした。また、生体内および生態系における水銀の動態を明らかにしてゆくため、各種試料中の微量水銀を迅速、高感度で測定できる還元気化方式を確立するとともに、放射性トレーサーとガスクロマトグラフィー法の組み合わせによる有機、無機水銀の分離、分析法を確立した。

このほか、臨床部との共同研究ではマイクロダイアライシス法によるラット脳内還流実験を行ない、メチル水銀は初め、アセチルコリンの放出を促進するが、その後放出を著明に抑制することが判明した。

藤崎 正

培養マウス胚の発生に及ぼす水銀化合物の影響

成瀬 一郎 松本 信雄 梶原 裕二

胎児性水俣病患者に奇形が少ないことから、妊娠初期および器官形成期にメチル水銀に曝露された胎児は、流産したのではないかと想定した。哺乳類の胎児は子宮内で発生することから、その発生あるいは致死過程を観察することは、従来、非常な困難を伴ったが、全胚培養法の開発が一定時期の観察を可能にしてきた。そこで、本研究では、全胚培養法を用いて、胎児のメチル水銀および塩化第二水銀による致死過程を観察し、同時に、全胚培養法のもとでの胎児の水銀化合物の取り込みの動態についても調べた。

妊娠 8.5日の ICR マウス胎児を取り出し、100%ラット血清でローテーター培養装置を使って全胚培養した。メチル水銀と塩化第二水銀は水に溶解し、それぞれ20~100 μ M、50~200 μ M になるように培養液に添加し、48時間処理した。

100 μ M のメチル水銀を曝露した場合には、24時間以内に全例死亡した。30あるいは50 μ M の曝露で心拍動、体軸の回転、血液循環が障害され、50 μ M で発生遅延が観察された。このことから、20 μ M が無毒性量、100 μ M が致死量と判断された。一方、塩化第二水銀では、200 μ M で心拍動の停止が、50 μ M で血液循環の障害がおき、50あるいは100 μ M で卵黄囊の直径、頭殿長、体節数が抑制された。50 μ M から卵黄囊膜の不透明化と発生遅延がおきた。

次に培養マウス胚のメチル水銀と塩化第二水銀の取り込みをラジオアイソトープで調べた。その結果、メチル水銀は塩化第二水銀に比べて、はるかに多く、胎児に取り込まれた。このことから、塩化第二水銀は卵黄囊で胚体へ移行するのをブロックされるが、メチル水銀は卵黄囊を容易に通過し、胚体まで到達しやすいことが示唆された。

初期体節期マウス胚への神経細胞と生殖細胞の導入

梶原 裕二 桑名 貴 成瀬 一郎

母親子宮内で水銀に曝露されると、発達中の胎児は様々な影響を受ける。これまでに妊娠中のモルモットやマウスに水銀化合物を投与し、着床異常、着床後の胎児死亡やマクロな脳の発達障害を明らかにしてきた。しかし、その細胞障害、組織障害の機構は未解決のまま、例えば水銀毒性として知られている微小管変性、細胞増殖阻害がどのように実際の胎児発達に影響するか、あるいは中枢神経系、末梢神経系、生殖系を構成する細胞はどのようなダメージを受けるかなどの問題は未解決である。これら胎児毒性への細胞レベルからのアプローチは、水銀中毒ばかりで

なく他の化学物質の体内曝露の研究においても、充分とはいえない。そこで、水銀の細胞毒性を検討する実験系として、胎児細胞の培養、試験管内での水銀曝露、それらの細胞を発達中の胎児へ再度戻す移植法を検討しているが、本年度は以下の予備実験を行った。

将来、末梢神経に分化する神経堤細胞と精子や卵になる生殖細胞を器官形成期の胎児から単離、培養することができた。これらは機能上、重要な細胞であるとともに、発達中の胎児内で活発に移動する細胞群であるために、胎児に発達障害が生じた場合、顕著に分化が阻害されると思われる。神経堤細胞は妊娠9日マウス胚を500単位のディスパーゼで処理し、神経管を実体顕微鏡下で取り出した。これをコラーゲンやゼラチン処理した培養皿に静置し、3日間培養した。神経管から移動した神経堤細胞を単離培養した。生殖細胞は妊娠12日の胎児予定生殖巣を実体顕微鏡下で単離、単細胞にした。培養皿で14時間培養し、浮遊している生殖細胞を単離培養した。これらの細胞をチミジンの類縁化合物であるプロモデオキシウリジンで標識し、同時期の発達中の胎児へ再度移植した。48時間後に胎児を取り出し、移植細胞の生存、分布状況を調べた。細胞の同定には抗BrdU抗体による免疫組織染色を試みた。その結果、移植した細胞は宿主胚に取り込まれ、宿主細胞と同様に活発に移動していた。脳神経細胞は水銀に感受性の高い細胞なので、この細胞の単離、培養と胎児への移植を試みた。しかし、細胞の標識や移植法に問題があり、さらに検討したい。

グルタチオン代謝に対するメチル水銀の急性効果

安武 章 足立 達美

実験動物を用いたメチル水銀(MM)の慢性毒性実験では、神経症状の他に腎臓における障害も生化学的、病理的方法で明らかにされている。この腎臓における障害は、長期にわたって生体内でMMから生じた無機水銀が蓄積したためであると考えられる。しかし昨年度は、無機水銀の生成がほとんどない、MMの投与24時間後においても、マウスで腎機能障害のおこりうることを報告した。今年度は、MM処理後の急性期において、腎臓周囲のMMの動態に直接的に関与するグルタチオン(GSH)の代謝がどのような影響を受けるかについて検討した。

雌のC57BL/6Nマウスに、軽度の急性腎機能障害を引き起こすレベルのMM(160 μ モル/kg)を経口投与すると、24時間後には血漿と腎臓におけるGSHレベルが上昇し、この作用は5日目まで観察される。しかし、血液および腎臓へのGSHの供給源である肝臓では、このような上昇作用は観察されず、むしろ低下傾向にある。肝臓におけるGSH低下の理由として、そこでのGSH合成能の低下あるいはGSH分泌の促進が考えられる。MM処理後では、肝臓GSHの半減期が顕著に低下するという実験結果から、少なくとも分泌の促進はおこっていると考えられる。すなわち、血漿中GSHの上昇は、肝臓からの供給の増加に原因がありそうである。一方腎臓では、肝臓とは逆にGSHの半減期の延長が認められ、腎細胞から尿細管腔への分泌が抑制されている可能性が示される。放射ラベルしたイヌリンを用いた実験から、腎臓における血流量(糸球体濾過率)には、MM処理の影響が認められない。このことから、血漿のGSHレベルが、そのまま腎臓へのGSHの供給量を反映していると考えられる。すなわち、腎臓においては、供給の増加および消費(分泌)の低下によって、GSHレベルが上昇していることが推定される。

G S Hは生体内でMMと結合して、その組織分布あるいは排泄に直接的に関与するため、上記のG S Hの流れはそのままMMの動態を表しているといえる。ここで観察された現象は、MMの侵入を受けた生体が、毒物代謝の中心組織である肝臓から、腎臓という排泄組織へのG S HおよびそのMM抱合体の移行を亢進させるという、毒物に対する生体の防御機構の一つの現れであろう。しかしながら、排泄の最終段階である腎臓からのG S H-MMの分泌過程が、高濃度に蓄積したMMによって阻害され、そのことが水銀の体内蓄積を助長するという結果につながる可能性も考えられる。

メチル水銀の生体内動態に対する食餌性タンパク質量の影響 (II)

—腎臓を中心として—

足立 達美 安武 章

昨年までの研究で、食餌性タンパク質量がメチル水銀 (MM) の生体内動態に大きく影響することを明らかにした。すなわち、7.5%タンパク食 (Low protein diet, L P D) あるいは24.8%タンパク食 (Normal protein diet, N P D) で飼育したマウスに無毒性量のMM (20 μ mol/kg) を1回経口投与すると、L P D群ではN P D群と比べ腎臓に高濃度の水銀が蓄積したが、尿中水銀排泄量は顕著に低かった。そこで、今年度は食餌性タンパク質量の違いによって生じた腎臓を中心とする水銀動態の変化についてその機序を考察した。

まず、MMの生体内動態に関連の深いグルタチオン (G S H) の代謝回転について検討した。組織の総G S Hレベルは、肝臓ではL P D群がN P D群に対して低かったが、腎臓では差がなかった。両組織における総G S Hの半減期からその流出量 (μ mol/体重(g)/日) を求めると、肝臓ではL P D群がN P D群の約1/2であったが、腎臓では差がなかった。この結果からすると、N P D群の腎臓の総G S HレベルはL P D群より高くなるはずである。また、G S Hの代謝はMMの生体内動態を反映するため腎臓における水銀レベルもN P D群が高くなるはずである。しかし、実験結果はこれらと矛盾した。

次に、尿細管腔における水銀代謝物の再吸収能の違いについて検討した。腎臓においてMMはG S H抱合体として尿細管腔に分泌され、 γ -glutamyltranspeptidase (γ -G T P) などの酵素によってシステイン抱合体に分解されてから、初めて再吸収される。両食餌群のマウスにMM (20 μ mol/kg) を経口投与し、その24時間後に Acivicin で γ -G T P を阻害 (水銀代謝物の再吸収阻害) すると、尿中水銀排泄量は未処理群に対して顕著に増加した。この時、未処理群で観察された尿中水銀排泄量の差 (N P D群 > L P D群) は Acivicin 処理によってなくなり、尿細管腔への水銀代謝物の分泌速度は両食餌群において同じであることがわかった。腎臓の γ -G T P 活性も両食餌群の間に差がなかったことから、L P D群は尿細管腔における水銀代謝物の再吸収能が異常に亢進していると考えられ、これがL P D群の尿中水銀排泄低下の主な原因と推定された。

以上の結果より、食餌性タンパク質量の違いは、G S Hやシステイン等の低分子量S H化合物の代謝を変化させ、その結果、MMの生体内動態に影響を与える重要な因子の一つとなることが示唆された。

生体および環境試料中水銀の分析化学的研究

赤木 洋勝

生体内および生態系における水銀の動態とその機構を明らかにするためには、各生体組織試料および環境試料中水銀含有量のみならず、その化学形別分布を正確に評価することが極めて重要である。とくに生物濃縮に係わるメチル水銀の分離分析は容易ではなく、生体および環境試料中に含まれるバックグラウンドレベルのいわゆるメチル水銀の正常値に関するデータが乏しいのが実状であり、従来の方法の検出限界を大巾に改善した精度の高い分離分析法が望まれている。われわれは、これまで正常人の血液、尿、主要臓器等の生体試料および魚介類、水生生物、水質、浮遊物質、底質等の生物・環境試料を対象にジチゾン抽出—ガスクロマトグラフィー法による高感度の新しいメチル水銀分析法の開発を急ぐとともに、バックグラウンドレベルの水銀をも精度よく迅速に測定しうる総水銀の高感度分析法についても検討した。今年度はとくに起源の異なる種々の底質中に含まれるメチル水銀について試料の前処理法を中心に改良を加え、同様にジチゾン抽出—ガスクロマトグラフィーによる分析法の適用を試みた。その結果、試料に1 N KOH-EtOHを加えて浸とう後、弱酸性下に N_2 ガスを通気して底質中の S^{2-} イオン H_2S として除くとともに、重金属の隠ペイ剤としてEDTAを、またジチゾンの酸化防止剤として $NH_2OH \cdot HCl$ を加えることにより妨害物質の影響が抑制され、硫化物含有の高い嫌気底質中のメチル水銀をも定量的に分析しうる事が判明した。

また、総水銀分析法については前年度までに確立した還元気化—冷原子吸光法による手法の簡便性を図るべく測定装置の自動化を進め、さらに簡便で迅速な測定ができるようになった。本法は還元気化方式を採用しているため各試料の酸分解（硝酸—硫酸—過塩素酸系を用い、 $250^\circ C$ で30分間加熱）を必要とするが、適用範囲が広く、分解後の本装置による測定は1検体当たり1分以内で完了するため、各種多数の試料の総水銀分析に最適な装置といえる。本装置の検出限界はおおむね0.1ngであり、少量しか得られない試料を分析できる利点も大きい。

水圏における水銀の動態に関する研究

赤木 洋勝

本研究はモデル水圏を用い、水圏における水銀化合物の化学形変換および分布を定量的に評価しうる有機、無機水銀の分別分析法を駆使して、種々の条件下での水銀の動態を総合的に把握することにより環境中に見出されるメチル水銀の起源とその生物濃縮機構を明らかにしようとするものである。

今年度は環境試料中水銀の分析化学的研究で得られた手法、とくに各種試料の前処理法に基づき、放射性トレーサーと薄層クロマトグラフィー法を組み合わせた放射化学的手法を中心に検討した。その結果、生物、底質試料についてはKOH-EtOH処理後、弱酸性下にジチゾン—ベンゼンで抽出し、また水試料については H_2SO_4 、酸性 $KMnO_4$ で処理後、NaOHおよび $NH_2OH \cdot HCl$ で中和してジチゾン抽出することにより添加した放射性 ^{203}Hg が殆どすべて回収されることが確認

された。さらに、ジチゾン抽出物はアルカリ洗浄後蒸発乾固し、少量のアセトンに溶かしながらシリカゲル薄層 (polygram sil. N-HR) に線状に塗布し、ベンゼン—n-ヘキサン (1 : 1) で展開すると、無機水銀ジチゾネートとメチル水銀ジチゾネートが極めて良好に分離され、各種試料中に含まれる放射性²⁰³Hgの有機、無機態の分離分析法を確立することができた。現在、これらの手法を用いて水試料中における水銀化合物の変換反応とくに水中におけるメチル水銀の安定性について検討を進めている。

水俣湾の特殊な有機水銀分解細菌

中村 邦彦

これまでの研究で、水銀に汚染された水俣湾では、多種類の水銀化合物を分解する新種の細菌が出現して来ていることが明らかになっている。この特殊な有機水銀分解細菌は、水俣湾に存在していた高濃度の水銀により、何らかの遺伝的な変化を受け、進化して来たものと思われる。

そこで、水俣湾底質中の特殊な有機水銀分解細菌について、その性状および水銀分解遺伝子などについて検討を行った。

使用した全ての有機水銀化合物 (6種) を分解する特殊な水銀分解細菌は、これまでに水俣湾底質より分離した保存菌株について調べたところ、80株にのぼった。これらの細菌は、各種の有機水銀化合物を30℃で48時間培養した後に、添加した水銀化合物の80%以上を分解した。これらの細菌は、全てグラム陽性の桿菌で、その種類のほとんどは、*Bacillus subtilis*, *B. firmus*, *B. lentus*, *B. bodius* などの、*Bacillus* 属の細菌であった。

更に、これらの特殊な有機水銀分解細菌について、有機水銀分解遺伝子がプラスミドDNAに組み込まれているのか、染色体DNAに組み込まれているのかを、ドットプロットやサザンプロットハイブリダイゼーション法などで検討したところ、有機水銀分解遺伝子は染色体DNAに組み込まれていることが判明した。

これらのことから、水俣湾底質では、主に、水俣湾底質の細菌相で大多数を占めている*Bacillus* 属の細菌が、水銀の存在により、多種類の水銀化合物を分解する新種の細菌に進化したものと思われる。また、これらの細菌の有機水銀分解遺伝子は、染色体DNAに安定な形で組み込まれていることも明らかになった。

3. 疫学研究部

研究の概要

有機水銀の環境汚染とそれに起因する地域住民の健康影響について、ヒト及び環境の両面から把握することを目的として各種の疫学資料を収集し解析を進めている。一方、メチル水銀毒性の量-反応関係等の解明を目的とした実験疫学的研究、人間生態系における水銀等重金属の動態等の解明を目的とした調査研究を行っている。また、当研究部では大型電子計算機の管理運営を行っている。

研究課題と進捗状況は次の通りである。

1. 水俣病認定患者等の疫学的特性に関する研究
2. 水銀汚染地域住民の死亡率および死因等に関する疫学調査研究
 - 1) 水俣病認定患者の死亡率および標準化死亡比による解析
 - 2) 水俣病認定患者の死亡率の地理的解析
3. 胎児並びに新生児の発育成長に及ぼすメチル水銀の影響に関する研究
4. 人間及びその生態系における水銀等重金属の動態と元素間相互作用に関する研究

水俣病認定患者等の疫学的特性に関する研究においては、水俣病におけるメチル水銀の量-反応関係を明らかにすることを第一目的としている。これまでに収集してある汚染当時の不知火海沿岸及び阿賀野川流域の毛髪水銀濃度や住民健康調査などの資料をもとに、熊本大学、秋田大学及び放射線影響研究所等との共同で、水俣病発生当時の毛髪水銀濃度の得られた集団についてコホートを設定し、検診資料や死亡資料等とのレコード・リンケージによる後向きコホート研究を進めている。

水銀汚染地域住民の死亡率及び死因等に関する疫学調査研究においては、水銀汚染に伴う人体への後影響及びその態様を究明することを目的として、汚染地域並びに周辺住民の死亡診断書の収集と解析を行っている。特に今年度は、国立公衆衛生院疫学部との共同研究により、厚生省人口動態死亡統計から当該地域の市町村別、死因別SMR（標準化死亡比）を計算し、対照地設定方法について検討を加えた。これをふまえて、水俣病患者群と対照地域住民群の性、年齢別死亡率及び死因別、性別SMRの比較から、患者群における肝疾患及び腎疾患による死亡超過を明らかにした。

胎児並びに新生児の発育成長に及ぼすメチル水銀の影響に関する研究においては、胎児性水俣病の疫学研究の支援を目的としてラットの胎児並びに新生児期のメチル水銀中毒における量-反応関係の解明を進めている。メチル水銀の体内分布において成長の盛んな新生児期には水銀の脳への取り込みが多く腎臓への取り込みが少ないことなどを明らかにしている。

人間及びその生態系における水銀等重金属の動態と元素間相互作用に関する研究においては、人体曝露の指標となる血液、尿、頭髪の多元素分析法の確立を進めている。生体内で水銀に最も強い親和性を示すセレンの原子吸光法による測定法を確立した。

中野 篤浩

人間及びその生体系における水銀等重金属の動態と元素間相互作用に関する研究

中野 篤浩

本年度は人体曝露の指標となる血液、尿及び頭髪の多元素分析法を検討した。水銀と他の元素との相互作用を検討する場合、中心になる元素はやはりセレンである。このセレン測定は現在の所2,3-ジアミノナフタレンを使用するケイ光法が主流である。しかしながら、このケイ光法は操作が非常に煩雑であり、多検体の分析を要求する疫学的研究には適当ではない。そこで、より簡便な無炎原子吸光法による生体試料のセレン分析法を検討した。これまでのセレンの無炎原子吸光分析における最大の難点は、灰化過程でのセレンの揮散であった。この欠点は測定液にニッケル塩かパラジウム塩を添加することで克服でき、後者の方がより効果が大きかった。一方、生体試料からセレンの測定液を調製するには、セレンの揮散を抑える硝酸、過塩素酸を用いる湿式分解が常道である。所が、測定液に過塩素酸溶液が存在すると、灰化過程のパラジウム塩による揮散防止効果が消失してしまうことが判明した。そこで過塩素酸溶液からセレンを分離する為に、ジチゾン-四塩化炭素によりセレンをジチゾネートとして抽出した。この抽出液を直接測定することも可能であるが、四塩化炭素の揮発性が強く濃縮しやすいので、加熱除去し過酸化水素と希硝酸で測定液を調製することにした。セレンの添加回収率はいずれの試料でも90%ぐらいであり、0, 10.0, 20.0ppbで検量線が書けるようになった。血液、尿及び頭髪等の人体試料はすべて測定可能となった。

新生児ラットにおけるメチル水銀影響の特性

坂本 峰至

胎児並びに新生児はメチル水銀に対するハイリスクグループの一つであると考えられている。また、これらの時期には成長につれて脳、肝及び腎で組織的、生化学的に大きな変化がみられ、機能的にも未熟から成熟へむけて急激に変化する。そこで、これらの時期におけるメチル水銀の代謝及びその影響も成熟期にみられるものとは異なっていることが考えられる。今回は、ラットの新生児期における水銀量-反応関係的研究を行い、急激な成長期におけるメチル水銀の影響の特性について検討をおこなった。

出生後1日齢、14日齢及び35日齢のラットに(0, 2.60, 3.64, 5.10, 7.14及び10.00) mg/kgの6段階のメチル水銀を10日間連続投与し、メチル水銀中毒症状としての体重減少と後肢交差現象及び行動への影響について観察した。35日齢及び14日齢のラットではメチル水銀の投与量に伴う体重の減少が顕著であり、1日齢のラットでは体重の減少はみられなかった。後肢交差現象は14日齢のラットに32日齢のラットよりも早い時期に出現した。1日齢のラットにはその現象はみられなかった。行動異常への影響は日齢の低いラットほど顕著な傾向にあった。また、水銀の臓器への取り込みにも生後の日齢で大きな差がみられた。日齢の低いラットほど脳内への水銀の取り込みが高く、腎及び肝臓への取り込みは低かった。以上のことから、メチル水銀の影響出現は成長段階によって異なることが明らかになった。更に、臓器間の水銀の取り込みの違いから急激な

成長期にある生体では脳への影響が特徴的に強く現われることが示唆された。

メチル水銀汚染地域住民の死亡構造に関する疫学調査研究

金城 芳秀

メチル水銀汚染地域住民の死亡構造を明確にするために観察期間別・性別・死亡時年齢階級（5歳間隔）別死亡率の推定を試みた。その際、熊本県において水俣病認定患者の頻出した地域を地区1、その近隣地域を地区2として設定した。観察期間は1953年から1987年であり、この期間の死亡例は、水俣病認定患者（患者群）が649例、認定患者を除く地区1の住民が26,665例、地区2の住民が40,712例である。方法は、観察期間をさらに7つの観察期間に細分し（1953-57, 1958-62, 1963-67, 1968-72, 1973-77, 1978-82, 1983-87）、各観察期間の中央人口に市町村別・性別・年齢階級別国勢調査人口を用い、これを5倍して一観察期間における分母人口（population at risk）とした。一方患者群の分母人口の推定には、1989年末現在の熊本県の水俣病認定患者1,761名を用い、各国勢調査年における生存者を各観察期間の中央人口とした。

1953年から1972年までの期間では、患者群は対照群（地区1、地区2）より死亡率が低く、逆に1973年以降の期間は死亡率が高いことが示された。水俣病認定制度の実施が1970年からであり、水俣病に拘る初期の死亡例を完全には把握できないことから、1972年以前は患者群の死亡率が低く現されたものと考えられる。そこで、メチル水銀曝露の人体への後影響を観察するために1973年以降の死亡例について、主要死因別に認定患者の年齢階級別死亡率および性別SMRを検討した。その結果、全死亡、悪性新生物、脳血管疾患および心疾患死亡は患者群と対照群とで年齢別死亡率の分布には差異が認められなかった。しかし、肝疾患と腎疾患による死亡率が男女とも対照群より高い傾向が認められ、男性は肝疾患、女性は腎疾患においてそのSMR値も統計学的に有意であった。何故、肝疾患、腎疾患に関してこのような死亡超過がみられるのか、認定患者の死亡追跡を継続するとともに、その中毒学的・医学的解明が今後必要であろう。

G. F. Nordberg の論文に見られる水銀の量－反応関係の推定に使われる積分値の追試について

渡辺 正夫 金城 芳秀

Nordbergsらの論文（注1）によれば、長期間、メチル水銀の形で、毎日平均量 a mgを体内に摂取する時、病気の症状が現われる確率 $P(a)$ は

$$P(a) = \int_0^{\infty} \text{Prob}(\text{threshold} \leq Z \mid \text{body burden} = Z) \cdot d \text{Prob}(\text{body burden} \leq Z)$$

で示される。彼らは、この式が次の2つの積分で計算されることを導いた。

$$(1) P(a) = \int_{-\frac{m_a}{a}}^{\infty} \Phi \left(\frac{\ln \left(\frac{a(\bar{T} + td)}{\ln 2} - n \right)}{\tau} \right) \cdot \phi(t) dt$$

$$(2) P(a) = \Phi \left(\frac{\ln \left(\frac{a\bar{T}}{\ln 2} - n \right)}{\tau} \right) \quad (t: \text{十分小のとき})$$

(詳細は原論文を参照のこと。)

\bar{T} : メチル水銀の生物学的半減期の平均値

d : メチル水銀の生物学的半減期の標準偏差

a : 体重50kgの人のメチル水銀の1日の摂取量 (mg)

t : 発症に対する閾値の自然対数をとった値の標準偏差

我々は、この論文の数値に対して、追試を行った。式(1)については、数値は原論文と一致した。式(2)については、原論文の計算値と我々の計算値との相違が見られたので(注2)、論文の著者に問い合わせたところ、「実用上は問題ないでしょう。」との趣旨の返事があった。

水銀が摂取される量に応じて、人体がどのように反応するか、また、それが集団として見た場合にどのような様相を程するかという問題は、一つの研究として興味深い問題である。

なお、この積分値の計算にあたっては、多数回の演算が必要となる。これが実行できたのは、本研究センターの電子計算機の高速度性に負うところが大きい。

(注1)

Gunnar F. Nordberg and Per Strangert, "ESTIMATIONS OF A DOSE-RESPONSE CURVE FOR LONG-TERM EXPOSURE TO METHYL MERCURIC COMPOUNDS IN HUMAN BEINGS TAKING INTO ACCOUNT VARIABILITY OF CRITICAL ORGAN CONCENTRATION AND BIOLOGICAL HALF-TIME: A PRELIMINARY COMMUNICATION", Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals, Amsterdam.

(注2)

Daily dose (mg)	原 論 分 (2)のP (a)	我々の計算値 (2)のP (a)
4.00	0.9838	0.98355
2.50	0.9522	0.95139
2.00	0.9252	0.92409
1.50	0.8751	0.87338
1.00	0.7707	0.76821
0.80	0.6970	0.69412
0.60	0.5891	0.58589
0.50	0.5164	0.51309
0.40	0.4269	0.42364
0.30	0.3175	0.31449
0.20	0.1883	0.18600
0.10	0.0565	0.05559
0.07	0.0259	0.02540
0.05	0.0112	0.01092

3. 研究発表一覧

1. 臨床部

(1) 学術研究会による発表

(1) Murao, K. and Fujisaki, T

“ Behavioral changes and cholinergic mechanisms of the methylmercury toxication in rats and mice ” .

XIth International Congress of Pharmacology, July, 1990 (Amsterdam, The Netherlands)

(2) 有村祐子、長峰美喜子、松本美由紀

「在宅療養中の水俣病患者と介護者の人間関係について」

平成2年度九州地区看護研究学会 平成2年10月(福岡)

(3) 藤山二郎、栗山勝、納 光弘

「Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) における脂質蓄積機序に関する研究
II. Human monocytic leukemia cell line (THP-1) による検討」

平成元年度日本動脈硬化学会冬季大会 平成2年1月(愛媛)

(4) 藤山二郎、栗山勝、納 光弘

「Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) における脂質蓄積機序に関する研究
II. scavenger pathway 及びコレステロール合成能について」

第31回日本神経学会総会 平成2年5月(横浜)

(5) 福田健夫、村尾光治、藤崎 正

「脳内アセチルコリン神経系におよぼすメチル水銀の影響(II) - マイクロダイアライシス法を用いて - 」

水俣病に関する総合的研究班 平成3年2月(東京)

(6) 後藤孝史、久保田裕章、野元正弘、納 光弘

「模倣性連合運動の臨床的意義について」

第31回日本神経学会総会 平成2年5月(横浜)

(7) 宮本謙一郎、村尾光治、藤崎 正

「水銀化合物の感覚閾値に対する影響 - コリン作動性ニューロン系に関連して - 」

第64回日本薬理学会総会 平成3年3月(神戸)

(8) 若宮純司

「有機水銀汚染地区における動脈硬化症に関する臨床的疫学的検討」

水俣病に関する総合的研究班/国立水俣病研究センター合同ワークショップ

平成2年10月(熊本)

- (9) 納 光弘、若宮純司、有村公良、藤山二郎、松本美由紀
有村祐子、宮本謙一郎、二塚 信、北野隆雄、井形昭弘
「有機水銀汚染地区住民の神経所見について」
水俣病に関する総合的研究班会議 平成3年2月(東京)
- (10) 納 光弘、藤山二郎、時村美香、有村公良、伊地知信二、松田剛正
「Bucillamine服用中の慢性関節リウマチ患者に生じた重症筋無力症の1例」
医薬品副作用被害救済・研究振興基金委託事業：医薬品の副作用に起因する神経障害の治療
等に関する研究班 平成2年2月(東京)

(2) 講演による発表

- (1) 若宮純司
「神経内科におけるサーモグラフィー」
日本サーモロジー学会第7回大会 平成2年6月(東京)

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Nakagawa M., Nakahara K., Yoshidome H., Higuchi I., Fujiyama J.,
Arahata K., Asano J., Osame M.
“Epidemiology of progressive muscular dystrophy in Okinawa.”
Journal of Neurological Science, 98 (Suppl) : 323, 1990.
- (2) Kuriyama M., Yoshida H., Suzuki M., Fujiyama J., Igata A.
“Lysosomal acid lipase deficiency in rats: lipid analyses and lipase activities in liver
and spleen.”
Journal of Lipid Research, 31: 1605-1612. 1990.
- (3) Kuriyama M., Fujiyama J., Idoji K., Osame M.
“Hypercholestanolemia in Diagnosing Cerebrotendinous Xanthomatosis vs. Familial
Hypercholesterolemia, Primary Biliary Chirrosis, and Hypothyroidism.”
The Journal of Japan Atherosclerosis Society, 18 (7・8): 783-789, 1990.
- (4) 藤山二郎、栗山勝
「コレステロールエステラーゼ」
The Lipid, 2 (1): 33-42, 1991.
- (5) 後藤孝史、久保田裕章、沼田享、谷山哲彦
「水俣病患者にみられる有痛性強直性痙攣(いわゆるカラス曲がり)に対する薬物療法」
神経内科, 32: 541-542, 1990
- (6) 若宮純司
「RadiculopathyにおけるThermatomeの温度変化に関する研究」
Biomedical Thermology, 10 (3) : 174-203, 1990

2. 基礎研究部

(1) 学術研究会による発表

- (1) Suzuki, T., Matsuo, N., Yoshinaga, J., Akagi, H.
“ Comparison of mercury levels in scalp hair with those in brain in contemporary Japanese. ” The 23rd International Congress on Occupational Health of the International Commission on Occupational Health, September 1990 (Montreal, Canada).
- (2) 赤木洋勝、西村 肇
「ジチゾン抽出ーガスクロマトグラフィー法による硫化物含有底泥中メチル水銀の分析法」
日本薬学会 110年会 平成2年8月（札幌）
- (3) 足立達美、安武 章、平山紀美子
「メチル水銀動態に対する食餌性タンパク質含量の影響」
第63回日本生化学会大会 平成2年9月（大阪）
- (4) 足立達美、安武 章、平山紀美子
「メチル水銀の生体内動態およびグルタチオン代謝に対する食餌性タンパク質の影響」
第7回日本薬学会支部大会 平成2年12月（福岡）
- (5) 梶原裕二、桑名 貴、成瀬一郎
「初期体節期マウス胚への細胞導入の検討ー人工粒子を用いたモデル実験ー」
日本発生生物学会第23回大会 平成2年5月（広島）
- (6) 梶原裕二、桑名 貴、成瀬一郎
「培養マウス胚の背側及び腹側への粒子の選択的導入」
第30回日本先天異常学会学術集会 平成2年7月（宮崎）
- (7) 中村邦彦、内山裕夫、矢木修身
「水俣湾底質中の特殊な有機水銀分解細菌について」
環境科学会1990年会 平成元年11月（東京）
- (8) 成瀬一郎、福井義浩、梶原裕二
「人工哺育法を用いたラット新生児の発育に及ぼすメチル水銀の影響」
日本先天異常学会第30回大会 平成2年7月（宮崎）
- (9) 成瀬一郎
「胎児の外科治療（実験的立場から）」
日本学術会議遺伝医学研究連絡委員会主催 公開シンポジウム「胎児治療にむけて」 平成2年8月（福井）

- (10) 成瀬一郎
「指形態形成とプログラム細胞死」
藤本十四秋教授記念発生懇話会シンポジウム 平成2年10月(京都)
- (11) 成瀬一郎、松本信雄、梶原裕二
「培養マウス胚の発生に及ぼすメチル水銀と塩化第二水銀の用量反応関係」
水俣病に関する総合的研究班/国立水俣病研究センター合同ワークショップ 平成2年10月(熊本)
- (12) 成瀬一郎、松本信雄、梶原裕二
「培養マウス胚の発生に及ぼすメチル水銀と塩化第二水銀の影響」
1990年環境科学学会年会 平成2年11月(東京)
- (13) 西濱秀文、川辺庸子、小坂哲朗、安武 章
「マウスにおける緑膿菌除去の試み」
第24回日本実験動物技術者協会 平成2年6月(浜松)
- (14) 平山紀美子、須田郁夫、安武 章
「メチル水銀の生体内無機化速度の性差発現機構」
第63回日本生化学会大会 平成2年9月(大阪)
- (15) 安武 章、足立達美、平山紀美子、井上 稔
「メチル水銀の脳内移行と血中SH化合物」
第63回日本生化学会大会 平成2年9月(大阪)
- (16) 安武 章、足立達美、平山紀美子、井上 稔
「血漿中メチル水銀化合物とその脳内移行に関する研究」
第16回環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム 平成2年11月(名古屋)

(2) 講演による発表

- (1) Akagi, H.
Speciation of Mercury in the Environment Symposium on Advances in Mercury Toxicology. August 1990 (Tokyo)
- (2) 成瀬一郎
「重水研究における発生工学的手法の応用」
第1回重水素研究会 平成3年1月(別府)
- (3) 成瀬一郎
「催奇性化学物質による発生異常成立機序」
名古屋大学環境医学セミナー 平成3年2月(名古屋)

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Fukui, Y., Naruse, I., Hoshino, K., Kameyama, Y. and Takeuchi Y.
“ Strain difference in effects of ethanol treatment on fetal development in C57BL and DBA mice ” .
Cong Anom, 30: 177-186, 1990.
- (2) Inouye, M. and Kajiwara, Y.
“ Placental transfer of methylmercury and mercuric chloride in mice ”
Environmental Medicine, 34: 169-172, 1990
- (3) Kajiwara, Y., Kuwana, T. and Inouye, M.
“ Pigmentation patterns of mouse chimaeras following injection of embryonic cells into postimplantation embryos in utero ” .
Develop Growth & Differ, 32: 275-282, 1990.
- (4) Naruse, I., Kato, K., Asano, T., Suzuki, F. and Kameyama Y.
“ Developmental abnormalities accompanied with the retarded production of S-100B protein in genetic polydactyly mic ” .
Develop Brain Res, 52: 253-258, 1990.
- (5) Naruse, I. and Kameyama Y.
“ Fetal laser surgery in genetic polydactyly mice ” .
Teratology, 41: 731-735, 1990.
- (6) Yasutake, A. and Hirayama, K.
“ Selective quantification of inorganic mercury in tissues of methylmercury-treated rats ” .
Bull Environ Contam Toxicol, 45: 662-666, 1990
- (7) Yasutake, A., Hirayama, K. and Inoue, M.
“ Interaction of methylmercury compounds with albumin ” .
Arch Toxicol, 64: 639-643, 1990
- (8) Yasutake, A., Hirayama, K. and Inouye, M.
“ Sex difference in acute renal dysfunction induced by methylmercury in mice ” .
Renal Failure, 12: 233-240, 1990

3. 疫学研究部

(1) 学術研究会による発表

- (1) Kinjo, Y Nakano, A. and Maeda, K.
“ Epidemiologic differences in methylmercury poisoning occurrence between Japan and Iraq. ”
IEA Regional Scientific Meeting in Asia-Pacific Region, May 1991 (Nagoya, JAPAN)
- (2) 金城芳秀
「メチル水銀汚染地域における毛髪水銀量と死亡との関係」
水俣病に関する総合的研究班／国立水俣病研究センター第6回合同ワークショップ
平成2年10月（熊本）
- (3) 金城芳秀、中野篤浩、坂本峰至、清水利之、東 博文、二塚 信
「自覚症状の出現頻度における水俣病患者群と対照群の相違」
第55回日本民族衛生学会総会 平成2年11月（宇都宮）
- (4) 酒井亮二、金城芳秀、長谷川高、大塚柳太郎
「アルツハイマー型痴呆の国際比較－栄養学的分析」
第61回日本衛生学会総会 平成3年4月（京都）
- (5) 酒井亮二、金城芳秀
「都市型および農村型における保健医療行動の構造」
第61回日本衛生学会総会 平成3年4月（京都）
- (6) 坂本峰至、中野篤浩、金城芳秀、東 博文、二塚 信
「一般住民健診における血漿TBA値の意義」
第55回日本民族衛生学会総会 平成2年11月（宇都宮）
- (7) 清水利之、東博文、高瀬千義、阿部康夫、志村正子、坂本峰至、金城芳秀
「近赤外線法による体脂肪の研究」
第55回日本民族衛生学会総会 平成2年11月（宇都宮）
- (8) 東博文、清水利之、高瀬千義、志村正子、阿部康夫、坂本峰至、金城芳秀、五島睦子、相良徹
「死亡診断書情報に基づく罹病期間の研究」
第55回日本民族衛生学会総会 平成2年11月（宇都宮）

(2) 学術刊行物による発表

- (1) 酒井亮二、玉城 悟、金城芳秀、相川章子

「沖縄住民における祖先崇拜行動と保健医療行動の関連性に関する質問紙調査」

民族衛生, 56: 292-298, 1990

- (2) 清水利之、東博文、高瀬千義、坂本峰至

「Fitness Analyzer BFT-2000による体脂肪測定法の検討」

保健の科学, 12: 848-849, 1990

4. 所内セミナー記録

(1) Inheritable Liver Disease; Advances and Retreats.

Irwin M. Arias

Department of Physiology and Medicine,

Tufts University, School of Medicine, Boston, Mass., USA.

Molecular biology and liver transplantation are rapidly increasing knowledge of the etiology, pathogenesis and treatment of many inheritable diseases which primarily affect the liver. Much work remains to be done, particularly as regards prevention and/or medical management, development of gene therapy and better understanding of disease mechanisms. This presentation will review several arbitrarily selected disorders which have been successfully treated by transplantation and are partially understood at the molecular level. The classification presented is based on current knowledge.

(2) HTLV-I 関連疾患に対する分子生物学的アプローチ

東京女子医科大学リウマチ痛風センター 北島 勲

HTLV-I に関連した脊髄症や関節障害など、いわゆる HTLV-I 関連症候群が最近注目を集めている。演者らは多くの施設と共同研究を行い、これらの患者から得られた末梢血リンパ球、髄液リンパ球、滑膜組織などにおける HTLV-I の感染の有無や抗原の発現について、分子生物学的手法を用い検討を加えてきた。本講演では、特に HTLV-I 関連関節障害 (HAAP) について最近の研究成果を述べる。

HAAP は、我々が提唱した増殖性滑膜炎を主徴とする疾患概念である。本症患者の末梢血及び関節液リンパ球、培養滑膜細胞 (adherent cell) から定法に従い DNA を抽出し、また、HTLV-I の gag, env, pX 領域に相当するプライマーを合成し、PCR 法を用いてプロウイルス DNA の検出を試みた。その結果、HAAP 患者全例の末梢血と関節リンパ球に HTLV-I の存在が確認された。培養滑膜細胞中にも存在を認め、その抗原量が末梢血より多いと推定される症例も見られた。さらに、HTLV-I のモノクローナル抗体を用い免疫染色を行うと、HTLV-I の mRNA と抗原の発現が、HAAP 患者の新鮮及び培養滑膜細胞で認められた。これらのことは、病巣部位である滑膜組織への HTLV-I の感染とその発現が、HAAP の発症に密接に関与していることを示唆している。

現在、HTLV-I 遺伝子の env, pX 領域を導入したトランスジェニック・マウスを作製し、関節障害について検討している。このマウスには骨破壊性の関節症がみられ、関節内及び関節周囲のパンヌス様肉芽組織の増生、炎症細胞浸潤がみられる。また、気管支周囲のリンパ球集簇が高頻度で、HTLV-I 遺伝子導入による免疫制御機構のゆらぎ、間葉系細胞の活性化が示唆される。このモデルは、HAAP の病態の解明に多くの示唆を与えており、極めて興味深い。

(3) Mammalian Culture System for Estimating Teratologic and Embryotoxic Risks.

Denis A. T. New

Physiological Laboratory.

University of Cambridge. Cambridge, UK.

Recent years have seen a rapid increase in the use of mammalian embryo culture systems for investigating problems of embryo development, physiology and teratogenesis. The main features of these systems will be briefly described and compared with those of cell cultures and tissue/organ cultures. Examples of different types of application of embryo culture systems to teratological problems will be discussed. It will be emphasised that the main advantages of these systems are that they allow precise control of experimental conditions and can provide information unobtainable from *in vivo* studies; the main disadvantages are the rather short period of embryonic development that can be supported in culture and the present restriction of the techniques to very few species. The following questions will be discussed:

Given the advantages and disadvantages of the present techniques, what is the best use that can be made of them?

Is their main value for teratology to be found in studies of normal and abnormal development, or are they also potentially important as part of screening procedures for teratogenic agents?

How relevant is information obtained from the present culture techniques to our understanding of human teratogenesis?

Given limited resources, is effort better expended on improving culture methods or in exploiting those currently available?

(4) Pathogenesis of Methyl Mercury Neurotoxicity.

Anthony M. Verity

Division of Neuropathology and Brain Research Institute,

University of California, Los Angeles, CA., USA.

Early reports indicated that methyl mercury (MeHg) and other mercurials induced membrane lipoperoxidation. Moreover, vitamins E and selenium (Se) were shown to provide some protection against MeHg neurotoxicity *in vivo* and in culture systems. We have used cerebellar granule cell suspensions and mature granule cell cultures to investigate the role of membrane lipoperoxidation in MeHg-induced neuronal injury. Such studies have revealed that MeHg induced an increase in lipoperoxidation accompanied by loss of reduced glutathione (GSH) and cytotoxicity. However, select studies with alpha-tocopherol, EGTA and other inhibitors of free radical genesis partially dissociated the lipoperoxidation from cell death measured by

trypan blue exclusion and/or LDH release. However, deferoxamine (inhibitor of iron-catalyzed hydroxyl radical formation and lipid peroxidation) did provide significant cytoprotection and inhibition of lipoperoxidation. Added superoxide dismutase and/or catalase had no effect. 2',7'-dichlorofluorescein diacetate, an intracellular fluorescent marker of free radical generation, revealed increased signal indicating free radical production in the presence of 10–20 μ M MeHg.

Analogous studies in cerebellar granule cell culture revealed a paradoxical, dose-dependent (0.5–5 μ M) increase in the specific activity of GSH after 24 hrs. Such increase was associated with increased lipoperoxidation and neuronal cell injury. Such GSH induction was shown to reside in the approximate 5% glial cell component in the granule cell culture. Inhibition of γ -glutamyl cysteine synthetase by buthionine sulfoxamine (BSO) lowered GSH, potentiated MeHg-induced lipoperoxidation and cell death. BSO blocked the MeHg induction of GSH in both neuronal and glial culture.

These observations (1) identify a component of cellular lipoperoxidation associated with MeHg neurotoxicity, (2) identify the key role of \cdot OH radical formation in the ultimate lipoperoxidation pathway, (3) demonstrate the critical role of endogenous reduced glutathione and (4) indicate the preferential sensitivity of neurons compared to glial cells due to differential mechanisms of glutathione induction.

(5) 量反応関係解析のいくつかの話題

放射線影響研究所長崎支所 疫学生物統計部 柴田 義貞

量反応関係解析は、量的危険因子の影響を評価する上で、もっとも有用な方法の一つである。特別な場合を除き、この関係はシグモイド曲線と呼ばれる単調増加関数で表すことが多く、プロビット曲線やロジスティック曲線はその代表である。数学的取扱が容易なことから、モデルに含まれるパラメータの解釈が自然であることから、最近ではロジスティック曲線が多用される傾向にある。その他、ワイブル曲線なども利用されるが、反応率が極端に小または大でない限り、これらのいずれを用いても大差はない。(10⁻⁶程度の反応率が問題となるような、安全性の議論においては、採用するモデルによって結果は大いに異なる。)

上述の曲線はいずれも2項確率を有する危険因子の量的関数として表現したものである。したがって、ある量の危険因子に曝露された集団における反応の観測比率のバラツキ(分散)は、集団の大きさと2項確率の値だけで定まることになるが、実際のデータでは、そのバラツキが理論値を超える場合がある。このような場合、データには過剰分散(overdispersion)がみられるといい、この種のデータの解析は統計学の興味ある問題の一つとして研究されている。観察的研究はもとより、実験的研究においても、危険因子の量が必ずしも正確に測定されとは限らない。危険因子の量の測定において無視できない大きさの誤差がある場合に、測定誤差を無視したモデルによってデータを解析すると、量反応関係が過小評価される場合が多い。Measurement error modelはこのようなデータを解析するための統計モデルとして最近盛んに研究されている。危険因子の測

量反応関係解析のみならず、動物実験においては対照群を設定するのが通例である。ところで、まれな腫瘍を研究する場合、多くの実験では対照群においてその腫瘍がみられることはないであろう。しかし、過去に行われた実験の対照群における結果を適切に利用することで、そのような場合にも有用な結論を導くことができるかもしれない。また、当該実験の対照群における結果を過去の実験における結果と比較することで、その実験の質を評価することも可能であろう。さらに、動物愛護の観点からは、利用する実験動物を最小限に止めることが望まれる。背景対照群 (historical controls) の利用はこのような考えに基づいている。背景対照群の情報を利用する場合、“用語・診断基準の統一”、“背景対照群データベースの定義”、および“適切な統計解析”が鍵となる。背景対照群データベースの構築に関しては、NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences) での成績が参考になるであろう。

(6) 鉄酸化細菌の水銀耐性遺伝子

秋田県立農業短期大学附属生物工学研究所 草野 友延

鉄酸化細菌 (*Thiobacillus ferrooxidans*) はグラム陰性の化学独立栄養細菌である。又、バクテリアリーチングと呼ばれる鉱石より鉱物を溶出させる働きがあることから応用微生物学的にも注目されている細菌である。

我々は *T. ferrooxidans* の宿主ベクター系構築の過程で選択マーカー遺伝子として水銀耐性遺伝子に着目し、研究を行ってきたので以下に紹介したい。

国内 (主に岡山、秋田県内) の鉱山から単離した30数株の *T. ferrooxidans* のうち3株に、Tn501の *mer* (*merR-0/p-merT-merP-merA* を含む) と相同性をもつ *mer* 遺伝子を同定した。このうち E-15株より *mer* 遺伝子を4.6Kb-*Sal*I断片として単離するのに成功した。*mer* 遺伝子はプラスミドではなく染色体上にある事、又4.6Kb断片上に少なくとも2つのタンパク質 (56KDaと16KDa) がコードされていることも明らかになった。塩基配列の決定により2つのタンパク質に対応するオープンリーディングフレームが同定された。さらに既知の *mer* オペロンとの比較より56KDaは水銀還元酵素に相当すること、16KDaは *merC* の産物と高い相同性をもつ事が明らかになった。これまで、Tn21とTn501の大腸菌における水銀耐性度に差のない事より *merC* は耐性に大きな寄与はしていないと考えられていた。しかし、鉄酸化細菌では *merC* と *merA* の共発現が耐性発現に必須であること、又 *merC* 産物が疎水性の高いタンパク質であることから、*merC* 産物が細胞膜に局在し、*merT*、*merP* 産物と同様な Hg^{2+} -transporter の働きをする可能性が推察された。実際に(i)*merC*のみを発現している大腸菌は Hg^{2+} に高感受性 (hypersensitivity) になる、(ii)そうした大腸菌は ^{203}Hg -uptake能をもつといった実験結果により、これを証明する事ができた。

今回クローンした4.6Kb断片は大腸菌に構成的に水銀耐性を賦与でき、かつ4.6Kb断片上には制御遺伝子に相当する配列が見い出せなかった。しかしながら、*T. ferrooxidans* E-15株の *mer* 転写物は Hg^{2+} により誘導的に発現する事より、4.6Kb断片から離れた所に制御遺伝子が存在する事が示唆された。実際、4.6Kb断片から上下流6Kb以上離れた所に制御遺伝子を同定でき、かつ単離できた。

(7) Neonatal Rat Pup Resistance to Erythrocyte (RBC)

Pyrimidine-5'-Nucleotidase (P5N) Inhibition by Lead (PB) Acetate.

R. T. Louice-Ferdinand

Wayne State University, Detroit, Mich., USA.

To determine the relationship between PB dose and RBC P5N, male Sprague-Dawley rat pups were given PB either acutely, or chronically for 20 days beginning on day 1 of life and were killed on day 21. Whereas acute lead doses produced P-5-N inhibition consistent with in vitro data, the activity of P-5-N from (RBC) of chronically lead exposed rat pups was not related to whole blood PB concentrations. Although plasma PB of acute and chronically exposed rat pups were similar ($0.8 \mu\text{g} - 0.9 \mu\text{g}/\text{dl}$), RBC lead concentrations of chronic PB treated pups ($44.4 \mu\text{g}/\text{dl}$) were 11 times those of acute PB treated rats due to the presence of an RBC lead binding protein.

(8) キレート剤による体内水銀の排泄とその毒性防護

熊本大学教育学部 浄住 護雄

ジチオカルバメート系キレート剤であるN-ベンジル-D-グルカミンジチオカルバメート (BGD) を2、3-ジメルカプトプロパノール (BAL)、D-ペニシラミン (D-PEN) と無機水銀の排泄と腎毒性の防護効果について比較検討した。水銀を $300 \mu\text{g}/\text{Kg}$ 投与後30分又は24時間に各キレート剤を $0.4 \text{ mmol}/\text{Kg}$ 腹腔内投与した時、水銀の排泄効果はBALが最も大きく、BGDとD-PENは同程度であった。ところがBALには水銀の脳、肺、心臓の濃度上昇が認められた。次に、キレート剤の急性毒性を考慮して各キレート剤のLD₅₀値の25%を1回及び7回の連続投与実験により水銀の排泄を比較したところ、BGDとBALは同程度の効果を示し、D-PENはかなり低かった。この時水銀により起こる腎障害は完全に抑制された。またキレート剤自体の毒性を検討するために尿及び血液検査、体重測定を行ったが、異常は認められなかった。

BGDに-COOH又は-CH₂OHを導入したものを合成して水銀の排泄効果を比較検討したところ両者はBGDより小さかったが、BGDよりもはるかに低毒性であった。

(9) Radiation Effects on In-Utero Exposed Children and Its Similarity to the Effects of Methylmercury.

William J. Schull

Radiation Effects Research Foundation.

Epidemiologic and experimental evidence testify to the deleterious effects on the developing embryonic and fetal brain of a variety of agents, such as alcohol, methylmercury, and ionizing

radiation, although the specific process or processes upon which any one impinges is still unclear. Documentation of the harmful effects of exposure to ionizing radiation rests largely, although not exclusively, on the many studies of those survivors exposed prenatally to the A-bombing of Hiroshima and Nagasaki.

Gestational age is an important factor in determining the nature of the radiation injury to the developing brain of the embryo of fetus. Gestational ages have been grouped to reflect the known phases in normal brain development. The four categories measured from the time of conception were 0-7, 8-15, 16-25, and >26 weeks. During the first period (0-7 weeks), the precursors of the neurons and neuroglia emerge and are mitotically active. During the second period (8-15 weeks), a rapid increase in the number of neurons occurs; they migrate to their developmental sites and lose their capacity to divide. During the third period (16-25 weeks), differentiation in situ accelerates, synaptogenesis that began at about week 8 increases, and the definitive cytoarchitecture of the brain results. The fourth period (>26 weeks) is one of continued architectural and cellular differentiation and synaptogenesis of the cerebellum.

Among atomic-bomb survivors exposed in utero, a dose-dependent increase in the incidence of severe mental retardation occurred in the gestational age group 8-15 weeks after conception. No subjects exposed to radiation at less than 8 weeks or >26 weeks of gestational age were observed to be mentally retarded. The relative risk for exposure during the 8-15 week period is at least 4 times greater than that for exposure at 16-25 weeks after conception.

(10) カオグラフィックについて

長崎大学医学部衛生学教室 守山 正樹

1. 顔グラフとは? : 多変量の数値データを顔の各造作に割り付けてコンピューターで顔の絵を描く方法である。アメリカのチャーノフが1973年に発表した。
2. なぜ健診結果を顔グラフに表示したのか? : 地域住民が健診結果により親しみを感じ、自己の健康について興味を持つのを支援するために、顔グラフを採用した。最初に顔グラフを試みたのは、長崎県の高島町と厳原町である。高島では1986年に炭鉱が閉山した後、人工減少、高齢化、失業などが進行していた。厳原町S地区は過去に土壤がカドミウムに汚染された経緯があり、土壤の復元がなされた後、数年が経過していた。いずれの地域でも、楽しく住民の健康増進に取り組む必要があった。
3. 顔グラフ法の試行と改良 : 当初はコンピューターによって顔グラフの表示を試みた。コンピューターを使用した場合、短時間に整った絵を描くことができるが、半面、機械まかせであるため、冷たさを感じられる。顔グラフを仲立ちとして、住民とより良好な意志の疎通を図る道を模索した結果、手書きの方法が有効であることがわかった。
4. 手書き顔グラフの発展 : 長崎県福島町、福岡市南保健所では、健診の事後指導に手書き顔グラフを取り入れている。特に小グループで参加者同志が健康について意見交換・討論をする際

に、顔グラフの使用はその場の雰囲気を活発化することが指摘されている。

5. 今後の課題：顔グラフは健康状態を顔の絵として表示するだけの簡単な方法であるが、次の二つの条件下（①手書き、②集団での使用）において、健康教育の有効な方法になることが示唆された。一方的に健康についての知識を住民に押し付けたり、脅したりするのではなく、住民が自己の健康を自発的に見つめるのを支援できる方法として、今後が期待される。

(11) 髄液中補体について

徳島県穴吹保健所 佐野 雄二

補体は免疫系の一員であり、およそ20の蛋白成分で構成され、抗体によって、C1、C4、C2、C3を経て、C5、C6、C7、C8、C9まで活性化される classical pathway と細菌の菌体膜の多糖体などで、factor D, factor B, C3を経てC5、C6、C7、C8、C9まで活性化される alternative pathway がある。血液中の補体は免疫応答の指標として有用であり、特に自己免疫疾患では病状を把握する上で重要な検査項目となっている。神経疾患では、髄液中の補体が重要なパラメーターとなることが期待されたが、血液中の補体に比べるとあまりに微量なため、測定法の開発や、意義付けが遅れていた。以上のことから、先ず、髄液中の補体活性について検討し、C1～C9までのすべての成分が存在することを確認し、classical pathway の補体活性（CSF・CH50）の測定法と、alternative pathway の補体活性（CSF・ACH50）の測定法を開発した。CSF・CH50は血中の約400分の1であり、CSF・ACH50は血中の約80分の1であった。CSF・CH50、CSF・ACH50ともに中枢神経症状を伴ったSLEで活性の低下が見られ、CSF・ACH50は筋萎縮性側索硬化症では高値を示した。髄液中の補体活性以外にも補体成分蛋白量を測定し、新しい評価法としてC3とC4の比（C3/C4）を検討した。C3/C4はGuillain-Barre症候群では高値を示し病状の把握に有用であった。また補体後期成分の重合体である、髄液中のSC5b-9の測定も可能となり、C3/C4と同様に髄液中での補体の活性化の指標となっている。以上のように髄液中補体の測定は今後、神経疾患において重要な検査項目となることが期待される。

(12) ケース・コントロール研究とコホート研究について

放射線影響研究所疫学部 秋葉 澄伯

リスク因子を究明しようとするコホート研究で最もよく用いられるリスクの指標はRRである。一方、ケース・コントロール研究で用いられる指標はORである。よく知られているようにコントロールを非ケースから選べば稀な病気を取り扱う場合、ORはRRの近似値を与える。しかし、コントロールの選択の方法を変えて観察期間中にケースとなる例が選ばれることを許せば、RRの値を直接推定することが出来ることも知られている。例えば、コホートにネストしたケース・コントロール研究であれば、対象者全員からランダムに対照を選んで、ORを推定すれば、これはRRの推定値になる。又、population-based case control studyで各々のcaseの発生時点直前

はRRの推定値になる。又、population-based case control studyで各々のcaseの発生時点直前のpopulation at riskからcontrolをrandomに選ぶならば、そのような“ケース・コントロール” studyからは、やはりexactなRRの推定値を得ることが可能である。

従って、RRの推定という立場からはケース・コントロール研究はコホート研究の一変型と位置づけることも可能であり両者を互いにあい対するデザインと考えるのは一面的であろう。

(13) 栄養学的側面からみたグルタチオン代謝：特に Aging による変化を中心に

中村学園大学食物栄養学科 谷口巳佐子

グルタチオン (γ -glutamylcysteinylglycine) は還元性-SH基を有し、その特異的構造により以下に記すような多様な生理的な働きがある。

1) 酸素ストレスに対する細胞防御。2) 生体産生物質(胆汁酸など)からの細胞保護。3) 異物の解毒。4) 細胞内酸化・還元状態の調節維持。5) 混合ジスルフィド形成による酵素活性の調節。6) システインの貯蔵(肝臓)。

肝臓は他の臓器に比べてグルタチオン濃度は最も高く、また合成酵素活性も高い。さらに肝臓のグルタチオン濃度は食事摂取状態で変動する。一方グルタチオン分解の第一段階で働く酵素 γ -glutamyltransferase (GGT) 活性は出生前後に高いが離乳期を除き成育すると著しく低下する。

従って成育動物では肝臓で合成されたグルタチオンは分解されることなく血流、胆汁へ分泌され、GGT活性の強い腎臓、腸などの器官で分解されアミノ酸として肝臓に戻されグルタチオン合成に利用される。即ち臓器間代謝 interorgan glutathione metabolism が成立している。肝臓GGT活性の高い胎児、出生直後期にはこれに対し、intraorgan glutathione metabolism が行われ構成アミノ酸の組織内利用が行われていると考えられる。

ラットの加齢に伴うグルタチオン代謝の変化、ならびに食餌・栄養状態による影響について特に低メチオニン飼料飼育でおこる肝グルタチオン濃度の減少ならびにGGT活性の変化を実験結果を中心に話題を提供した。

(14) 環境科学研究用に開発した実験動物の有用性

国立環境研究所地域環境グループ 高橋 慎司

当所動物実験施設では、1980年度より環境科学研究用実験動物としてウズラ・ハムスターに着目し、10年以上にわたって遺伝的・微生物学的純化を推進している。特にウズラ (Japanese quail, *Coturnix coturnix japonica*) は、本邦原産の鳥類の実験動物として1950年頃より世界的に注目され、現在ではニワトリのパイロットアニマルとしてのみならず各種毒性試験用・ワクチン検定用等に幅広く使用されている。

現在、当施設で系統維持されているウズラのH2及びL2系(ニューカッスル病ウイルス不活化ワクチンに対する抗体産生能の高及び低系)は、1980年に東北大学より選抜10世代で導入後選

抜40世代まで純化され、実験動物としての有用性が極めて高いと評価されている。これまでH2・L2系ウズラは各種環境汚染物質の曝露試験に供試され、それらの有用性が明らかにされたので紹介する。

1. 残留化合物に対する毒性試験：OECDガイドラインでは、残留化合物毒性試験用動物として鳥類ではウズラ・ボブホワイト・マガモ等を推奨しているが、H2・L2系ウズラを用いて有機スズ類・クロルデン等の環境汚染物質の毒性影響を評価した。OECDガイドラインに準じて食餌性毒性試験を実施した結果、死亡率・体重減少率・摂食率に量反応関係を認め、両系ウズラでの毒性影響評価が有効であることがわかった。しかしながら、OECDガイドラインだけでは不十分なことも指摘され、国際統一的な毒性評価法として更に改善する。
2. 大気汚染物質に対する感受性試験：動物のガス感受性には、著しい種間差・系統間差のあることが予測されているが、当施設備付けの高性能曝露チャンバーを使用してウズラ・ハムスター・マウス・ラットで比較検討した。NO₂感受性はウズラが最も高かったが、一方、O₃感受性は全く逆の順となること等が明らかにされ、大気汚染物質の種類によって動物の抵抗性機序が著しく異なることが示唆された。

(15) ダイオキシンの毒性を考える

—わが国において正しい評価が行われているか—

秋田大学医学部公衆衛生学教室 滝澤 行雄

ダイオキシン類とは、化学的にはPCBや他の塩化炭水化物に似た複数の塩素化合物の総称であり、その毒性の程度は数多くの異性体、同族体があるため、多岐にわたる。とりわけ、最も毒性の強いのが2, 3, 7, 8-テトラクロロ・ジベンゾ-p-ダイオキシンで、一般にTCDDと略され、単にダイオキシンといえば通常この物質を指す。

都市ごみ焼却を始めとする燃焼過程におけるダイオキシン類の発生は、近時、de novo合成が300°Cと470°Cの2つの温度領域で顕著となることがStieglitzとVogg(1990)によって明らかにされた。都市ごみ焼却炉ではとくにPCDDsとPCDFsの低塩素化体が470°Cで生成が多い。わが国では環境中に排出されるダイオキシン類の寄与は都市ごみ焼却過程がきわめて大きいことから、厚生省は1990年12月に「ごみ処理に係るダイオキシン類発生防止対策等の推進について」を全国の都道府県に通知され、環境負荷への軽減策がとられることになった。

ところで、ダイオキシン類は水素供与体となる各種有機溶媒において人工光や太陽光で容易に光分解を受けることが知られている。排ガス中のダイオキシン類は飛灰など微粒子に多く分布するが、煙道中飛灰の液相あるいは液-固相反応における紫外線照射処理を検討することはすこぶる意義が大きい。

ダイオキシンは人工の化合物のうちで、最も毒性が強いとよくいわれるが、これは必ずしも正確ではない、と米国環境学教育特別委員会委員のNadakavukaren(1984)は全米の大学で環境学の入門書として広く読まれている名著「地球環境と人間」に紹介している。ダイオキシンに関する最新の知見としてIPCS/WHOの合同委員が提出した1988年の報告書および最新の諸知見を要約し、参考に供した。

(16) コホート調査における統計的方法の一例

放射線影響研究所疫学部 清水由紀子

コホート調査の解析に用いられる統計的方法として、Coxの回帰分析がある。これは、観察期間中の脱落、死因の競合を考慮して死亡率の時間的変化を検討する生命表解析が多変量的に行えるものである。この方法の欠点は、大量のデータを扱う場合の計算時間、及び扱えるモデルが相対リスクモデルのみであることである。これらの欠点を解決する方法として、観察期間をいくつかに分け、その期間では、死亡率は一定であると仮定して、ポアソン回帰分析を行う方法がある。この方法及びこれを容易に行うためのコンピュータープログラムAMFITの紹介を行った。

この解析を行うためのデータは、通常のコホート調査で要約されるものと同じである。つまり、興味ある要因(j)、および性、年齢などの補正要因(i)のレベル別に、人年、死亡者数を求める。各区分内の死亡者数がポアソン分布に従い、期待死亡者数が観察人年と死亡率 H_{ij} の積であるとして、最尤法によりパラメータ推定を行う。 H_{ij} としては、非曝露群の死亡率 H_{i0} と共変数の関数 $R(z)$ の和または積として表されるモデルを用いる。

$$H_{ij} = H_{i0} + R(z) \quad (\text{絶対リスクモデル})$$

$$H_{ij} = H_{i0} \cdot R(z) \quad (\text{相対リスクモデル})$$

$R(z)$ としては、 $1 + \beta \cdot Z$ などのadditive型、または、 $\exp(\beta \cdot Z)$ などのmultiplicative型の関数が用いられる。 Z は曝露因子および共変数およびその相乗項などである。

(17) 糖鎖エピトープと末梢神経障害との関連

広島大学医学部第三内科 郡山 達男

マクログロブリン血症に伴う脱髄性多発性神経炎患者血清中のIgM単クローン性抗体が髄鞘の構成成分であるMAGと結合することが報告された。その後、この抗MAG抗体はMAGのみではなく末梢神経の酸性糖脂質に共通の糖鎖を認識することが示された。そこで、我々はこの酸性糖脂質を精製し、その構造がsulfo-glucuronosyl-glycolipid (SGGL)であることを明らかにした。次に、この酸性糖脂質に対する免疫応答が本症の末梢神経炎に果たす役割を明らかにする目的で、この酸性糖脂質を用いて家兎の感作を試みた。その結果、この酸性糖脂質を用いて家兎を感作したところ、末梢神経炎の惹起を示唆する所見を得た。得られた家兎抗SGGL抗体は、抗MAG抗体陽性の患者血清と同様の抗原特異性を有することを示した。これらの結果は、sulfo-glucuronosyl残基に対する自己免疫応答がこの種の末梢神経炎の成因に深く関与している可能性を示しているものと思われた。

5. 合同ワークショッププログラム

第6回水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター合同ワークショップは、[用量反応関係]、[加齢と水俣病]の2つのテーマについて、平成2年10月19日メルパルク熊本に於て開催された。

合同ワークショッププログラム

用量反応関係

座長 滝沢 行雄

- 1) メチル水銀汚染地区における毛髪水銀と死亡との関係

国立水俣病研究センター疫学部 金城 芳秀

- 2) 培養マウス胚の発生におけるメチル水銀と塩化第二水銀の用量反応関係

国立水俣病研究センター基礎研究部 成瀬 一郎

- 3) 化学物質の生体影響と量反応関係－メチル水銀を中心に－

筑波大学社会医学系環境医学 藤木 素士

加齢と水俣病

座長 岡嶋 透

- 1) 水俣病の臨床像－時間経過の影響

国立南九州中央病院 浜田 陸三

- 2) 有機水銀汚染地区における動脈硬化症に関する臨床的疫学的検討

国立水俣病研究センター臨床部 若宮 純司

- 3) 非水銀汚染地区在住高齢者の神経学的所見の検討

熊本大学医学部第一内科 熊本 俊秀

特別講演

座長 井形 昭弘

- 1) 人間の水銀に対する適応能－水銀とセレンの関係に注目して－

東京大学医学部保健学科人類生態学 鈴木 継美

- 2) Dose-Response Analysis in the Outbreak of Methylmercury Poisoning in Iraq, 1971-1972

University of Rochester, Christopher Cox

6. 所内研究発表会

新たに発足し、年2-3回程度催すことになった。

第一回：平成2年6月11日

藤山 二郎（臨床部） 「脳腱黄色腫症における脂質蓄積機序について」

後藤 孝史（臨床部） 「soft neurological sign をめぐって」

第2回：平成2年9月26日

足立 達美（基礎研究部） 「メチル水銀の生体内動態およびグルタチオン代謝に対する食餌性タンパク質の影響」

中野 篤浩（疫学部） 「母体血、臍帯血及び胎盤の多元素分析について」

7. 客員研究記録

- (1) 東京大学工学部教授 西村 肇
(基礎研究部 赤木 洋勝)
「水生生物への水銀移行経路に関する研究」
- (2) 熊本大学医療技術短期大学部助教授 平山紀美子
(基礎研究部 安武 章)
「メチル水銀の動態及び毒性修飾因子の検討」
- (3) 愛知がんセンター研究所生化学部主任研究員 小祝 修
(基礎研究部 成瀬 一郎)
「重金属の胎児毒性に関する発生工学的研究」
- (4) 香川医科大学助教授 福井 義浩
(基礎研究部 成瀬 一郎)
「重金属の胎児毒性に関する発生工学的研究」
- (5) 名古屋大学環境医学研究所助教授 井上 稔
(基礎研究部 成瀬 一郎)
「マウス着床前後の初期胚に対する水銀化合物の毒性評価」
- (6) 国立環境研究所水質土壌環境部主任研究員 内山 裕夫
(基礎研究部 中村 邦彦)
「水銀による環境汚染、特に海洋細菌への影響に関する研究」
- (7) 熊本大学医学部講師 桑名 貴
(基礎研究部 梶原 裕二)
「器官形成期胚の細胞毒性評価法の開発」
- (8) 鹿児島大学医学部講師 栗山 勝
(臨床部 若宮 純司)
「脂質、リポ蛋白代謝における水銀の影響 基礎的・臨床的研究」
- (9) 東京大学先端科学技術研究センター助教授 満洲 邦彦
(臨床部 若宮 純司)
「サーモグラムの標準化」

- (10) 北里大学医学部助手 鶴田 陽和
(臨床部 若宮 純司)
「医療システムの構築について」

- (11) 放射線影響研究所疫学・生物統計部長 柴田 義貞
(疫学研究部 金城 芳秀)
「水俣病認定患者及び水銀汚染地域住民の死因等に関する疫学調査研究」

- (12) 帝京大学医学部教授 前田 和甫
(疫学研究部 金城 芳秀)
「大気汚染における曝露・反応関係の疫学的評価」

8. 共同研究記録

- (1) 熊本大学医学部助手 北野 隆雄
(基礎研究部 赤木 洋勝)
「八代海沿岸地域住民の生体試料中金属の分布に関する研究」
- (2) 東北大学医学部助手 渡辺 知保
(基礎研究部 赤木 洋勝)
「生体試料中水銀の分別定量法」
- (3) 東京大学医学部大学院生 阿部 卓
(基礎研究部 赤木 洋勝)
「生体試料中水銀の分別定量法」
- (4) 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所研究員 山田 裕一
(基礎研究部 成瀬 一郎)
「マウス培養細胞への水銀分解遺伝子の導入と発現」
- (5) 鹿児島大学医学部医師 永田 和弥
(臨床部 藤山 二郎)
「有機水銀の脂質代謝とリポ蛋白代謝への影響」
- (6) 長崎大学医学部助手 岩田 孝吉
(疫学研究部 中野 篤浩)
「人間及びその生態系における水銀の動態と他元素との相互作用に関する研究」
- (7) 国立環境研究所環境健康部研究員 山元 昭二
(疫学研究部 中野 篤浩)
「メチル水銀の胎児影響」
- (8) 鹿屋体育大学体育学部助手 東 博文
(疫学研究部 坂本 峰至)
「血球中水銀濃度と血清生化学値との関連について」

科学技術庁科学技術振興調整費による重点基礎研究

「有機水銀中毒における神経化学的研究」

第20回米国神経科学会議(米国) 臨床部 村尾 光治

科学技術庁科学技術振興調整費による招へい研究者の受け入れ

「有機水銀中毒における神経化学的研究」

ロチェスター大学教授 Christopher Cox

平成2年10月14日－平成2年10月22日

(臨床部 村尾 光治)

9. 委員会報告

(1) 学術委員会

委員長 成瀬 一郎
委員 金城 芳秀 有村 祐子 松岡 三郎

本年度より、年報作製業務を図書委員会に委譲した。第6回水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター合同ワークショップ（別掲）を10月19日、メルパルク熊本にて開催した。所内セミナーでは、17名の講師の先生方に御講演を頂いた。

新たな活動としては、「所内研究発表会」（別掲）を定期的に行い、所員が各自の研究を紹介する機会をつくった。スタイルとしては、ボランティア方式で、年3回程度開催し、ディスカッションを含めて30分間、2名程度が講演する。年報には、氏名、年月日、タイトルのみを記載する。ニューフェイスと退官の講演を優先することとした。本年度は別掲のように2回開催した。

(2) 図書委員会

委員長 坂本 峰至
委員 梶原 裕二 長峰美喜子 岩田 成実

本委員会の業務は図書の整備を行い研究業務の遂行をサポートすることである。水銀並びに水俣病研究用の雑誌や図書の充足度も高く、current contentsのコンピューターシステムも軌道に乗り文献検索も便利になっている。本年度は、5月に平成元年度購入分の雑誌を製本し、9月に次年度購入雑誌の見直しを行った。本年度の購入図書は、雑誌類が和雑誌40種と洋雑誌109種、単行本が和書23冊と洋書7冊であった。また、本年度から年報編集業務を本委員会で行うこととした。

(3) 機器整備委員会

委員長 藤崎 正
委員 若宮 純司 中野 篤浩 村中 研一

本委員会は、年度はじめ当センター購入機器中50万円以上の重要物品について各部より提出された購入要求理由書に基づき、研究計画との関連性、要求理由、機種選定理由、緊急性、共用性、使用頻度、設置場所等綿密に検討し、順位を決め、これを所長へ答申した。また年度後半一部見直しをおこない、本年度はラジオクロマナイザー、炭酸ガスレーザーメス装置、マイコン心電計、行動科学研究装置用ソフト等13点の物品を購入した。

(4) 動物実験施設委員会

委員長 中野 篤浩
委員 安武 章 村尾 光治 岩田 成実

本委員会の業務は、水俣病及び水銀毒性の動物実験による研究を支援することにある。本年度の動物実験施設の運営も、見学者のマナー等で少々のトラブルはあったが、利用者の協力のもとスムーズに行われた。見学者も多く当施設自慢のコモンマーマセットは、水俣病のモデル動物として優れており発症実験に用いられるとともに、順調に自家繁殖も続けられている。ラットとマウスも一部自家繁殖で提供されており、胎児から新生児期の水銀毒性研究で特に利用者が多かった。また当施設の飼育管理等は昭和58年から(株)アニマルケアに委託されており、良好なクリーンレベルが維持されている。

(5) R I 実験施設運営委員会

委員長 赤木 洋勝
委員 梶原 裕二 坂本 峰至 宮本謙一郎
足立 達美 平山 博

本委員会は一昨年発足以来、R I 実験施設における研究およびその安全管理に必要な機器、器具等の整備を図るとともに、放射性同位元素等による放射性障害防止に関する法律に基づき、放射線障害予防規定、R I 実験施設使用の手引き、R I 購入申込みから保管、廃棄に至るまでの各種の記帳記録簿等の整備に努めてきた。これらの作業がほぼ完了し、R I 実験施設内での研究に係るR I の安全管理業務が円滑に行われるようになった。とくに今年度は施設利用者が増え、現在³H、¹⁴C、²⁰³Hg、³²P、³⁵S、⁴⁵Ca および¹²⁵Iの7核種の様々な化合物を用いたR I 利用研究が活発に行われている。本委員会では、R I 利用研究を安全かつ円滑に進めるため、各R I 業務従事者から提出されていた書類のチェックおよびその管理、施設内の汚染検査、設備、機器等の保守点検等を行うとともに、R I の安全取扱に関する教育訓練の一環として、R I 業務従事者に対する研修会を2回にわたって実施した。

(6) 水銀関連文献委員会

委員長 若宮 純司
委員 中村 邦彦 山内 義雄 渡邊 正夫

昨年に引き続きアルバイト二人で情報収集とコンピューター入力の作業を行った。国内文献については11126件の入力情報についてキーワードと雑誌名の修正を行うとともに現在までに1917件の文献をE F S (光ディスク)へ入力した。また本年度から国外文献についても入力を開始し、

現在までに6864件の書誌事項について入力を完了した。なお、他機関から月平均3件の問い合わせがあり、これに答えている。

(7) 組換えDNA実験安全委員会

委員長	平山	博				
委員	藤崎	正	成瀬	一郎	中野	篤浩
		宮本謙一郎		松本美由起		
安全主任者	中村	邦彦				

本委員会は、平成2年2月に新規発足した委員会で、遺伝子組換え実験の安全を確保するためのものである。

本年度は、政令に定められた「組換えDNA実験指針」に従い、当研究センターの「組換えDNA実験安全管理規則」を作成し、「実験区域」等を設定し、P1レベルでの組換えDNA実験が出来るようになった。このことにより、2件の組換えDNA実験が行なわれた。

10. 国立水俣病研究センターの概要

1. 予 算

(当初予算 単位:千円)

区 分	6 1 年 度	6 2 年 度	6 3 年 度	元 年 度	2 年 度
運 営 費	(379,528) 389,265	(414,128) 389,760	(412,055) 417,577	(416,081) 421,346	(424,006) 428,579
人 件 費	(135,631) 135,683	(143,589) 139,661	(158,099) 158,099	(155,617) 155,617	(158,693) 158,693
事 務 処 理 費	(90,013) 94,540	(88,975) 91,780	(87,965) 90,506	(92,821) 95,136	(92,150) 93,573
試 験 研 究 費	(153,884) 159,042	(181,564) 158,319	(165,991) 168,972	(167,643) 170,593	(173,163) 176,313
施 設 整 備 費	(36,237) 37,000	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0

() 内は、補正後

2. 定 員

区 分	6 1 年 度	6 2 年 度	6 3 年 度	元 年 度	2 年 度
総 務 課	5	5	5	5	5
臨 床 課	9	10	10	10	10
基 礎 研 究 部	7	7	7	7	7
疫 学 研 究 部	6	6	6	6	6
計	27	28	28	28	28

3. 主要施設整備状況

施設名	面積(延べ)	備考
本館	3,497.14㎡	昭和53年3月竣工
小動物実験棟	196.98	〃
車庫	35.94	〃
特殊ガス・プロパン庫	20.32	〃
廃棄物焼却炉	15.00	〃
薬液処理機械室	21.56	〃
合併処理室	30.58	昭和56年3月竣工
特殊焼却炉	48.00	昭和59年2月竣工
S P F 動物実験棟	146.38	昭和60年3月竣工
中大動物実験棟	231.65	昭和61年11月竣工
R I 実験棟	305.80	昭和63年3月竣工

4. 主要機器整備状況

平成2年度までに整備した機器のうち主なものは、次のとおりである。

- 水銀分析装置（杉山元医理器MV 250R・253R）
- 多軌道断層撮影装置（島津製作所 HL-31）
- 直接撮影装置（島津製作所 ID 150G-2）
- 多用途脳波計（三栄測器 IA-58）
- モジュール式筋電計（三栄測器 MS-6）
- 医用データ処理装置（三栄測器 7T-08）
- 多用途生体電気計測装置（日本光電 RM-6000）
- 脳波スキャナ（日本光電 MCE-1400）
- 高速アミノ酸分析計（日製産業 835-50）
- 高速液体クロマトグラフ（日製産業 635A-M）（ウォーターズ ACL/GPC 209D）
- 二波長分光光度計（日製産業 557）
- 炎光分光光度計（日製産業 MPF-4）
- 分離用超遠心器（日製産業 80P-7）
- 原子吸光分光光度計（島津製作所 AA640-13）
- 分析電子顕微鏡（日本電子 JEM-200CX）
- 超ミクロトーム（LKB-2088）
- 電気泳動装置（LKB-2138）
- 酸素反応速度測定装置（LKB-2086MK-11）
- ガスクロマトグラフ質量分析計（日本電子 JMS-D300）
- 細胞膜超微流動性測定装置（セントラル科学MV-10）
- サーモビューア（日本電子 JIG-MD）（日本電子 JTG-3300）
- 上気道粘膜組織の分光解析装置（日製産業 RA-1500）
- デジタルソナグラフ（KAY-7800）
- 歩行運動自動解析装置（アニマ）
- 電子スピン共鳴装置（日本電子 JES-FEIXG）
- 行動科学研究装置（BRS/LVE）
- コンピューター（FACOM M150F）
- カテコールアミンアナライザー（BASLC 340DE）
- 誘発反応測定装置（AHSJ CA5200-2P）
- プラズマ発光分光分析装置（SMI スペクトラスパンⅢB型）
- オートシッパ分光光度計（日立 U-1080形）
- プリアンプ内蔵圧電型加速度計（TEAC-505）
- 走査型電子顕微鏡（日本電子 JSM-T300）及びクライオユニット（LG3CRU）
- 万能倒立顕微鏡（ニコン TMD-2）
- 動物用X線装置（ソフロン）
- 電動マニピュレーター（ライツ）
- シグナルプロセッサ（日本三栄）
- 卓上型分離用超遠心機（米国ベックマン TL-100）

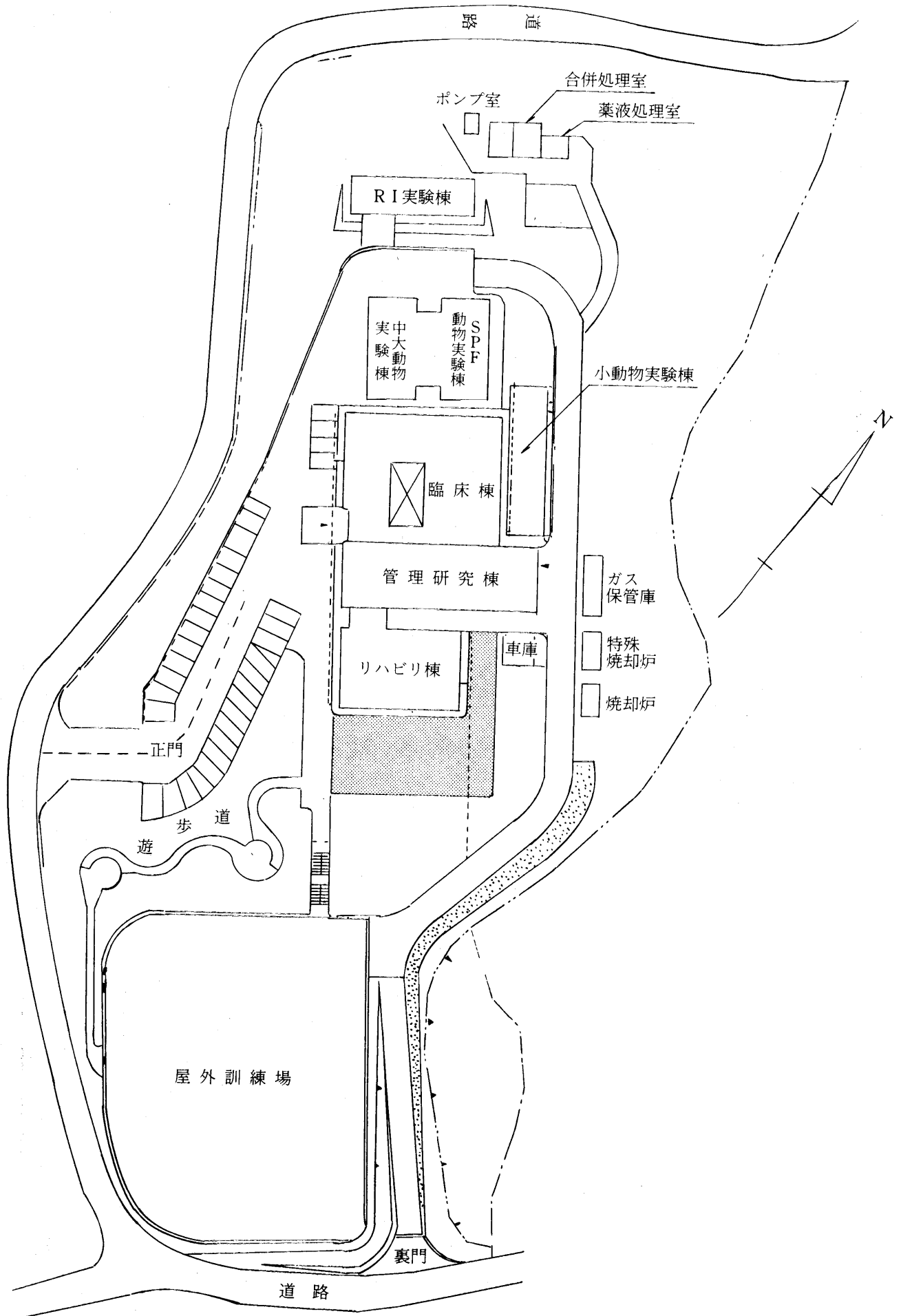
- 水銀測定専用装置（日本インスツルメント）
- 回転式マイクローム（ケンブリッジ）
- カテコールアミン分析装置（ウォーターズ）
- マイクロプレッサシステム（WPI社）
- ガスクロマトグラフ（柳本製作所）
- 空圧平式電子眼圧計（アルコン PTG）
- マイクロインジェクションポンプ（アステック CAM/100）
- マルチガスインキュベーター（フォーマサイエンティフィック MIP/3159）
- 冷却遠心分離機（アロカ NC/107S）
- プロテインシステム（ミリポア W650）
- 原子吸光分析装置（パーキンエルマー ゼーマン5100型）
- 実験動物行動解析装置（室町機械 BTA-2型）
- RIフローディテクタシステム（ベックマン）
- 全自動スーパードライシステム（京都第一科学）
- マイコン心電計（フクダ電子 FCP-4301）
- 総水銀測定装置（パスコ HG-3000）
- ラジオクロマナイザー（アロカ JTC-600）
- 全自動洗浄機（仏国ランサー 1300UP）
- 炭酸ガスレーザーメス装置（日本赤外線工業 IR101）

5. 図書および文献等の整備状況

当図書室は、平成3年3月末現在、単行本、2,565冊、和雑誌66種類、洋雑誌127種類、各種抄録誌ほか、1930年以降の国内及び国外の有機水銀関連文献集を蔵している。また、必要な情報が迅速に入手できるように最新の情報検索システムとして、JOIS、DIALOG、さらに2年度からは、current contentsを導入している。

6. 施設配置図

(敷地総面積 22,684㎡)



附1. 人事異動

年 月 日	新 職 名	氏 名	異動事由	備 考
2. 4. 1	主任研究企画官	高橋 等	併 任	熊本大学医学部教授
〃	研究企画官	二塚 信	〃	熊本大学医学部教授
〃	研究企画官	衛藤 光明	〃	国立予防衛生研究所生物製剤管理部室長
〃	研究企画官	小島 大輔	〃	環境庁環境保健部特殊疾病対策室室長補佐
〃	臨床部眼科室研究員	古吉 直彦	〃	熊本大学医学部助手
〃	臨床部耳鼻咽喉科室研究員	神崎 順徳	委 嘱	山鹿市立病院
〃	総務課庶務係長	松岡 三郎	転 任	国立佐倉病院庶務課庶務班庶務係長から
〃	臨床部内科室医師	藤山 二郎	採 用	鹿児島大学医学部第三内科から
〃	国立福岡中央病院事務部会計課歳入係長	葛原 康介	出 向	総務課庶務係長から
〃	厚生省保健医療局疾病対策課結核・感染症対策室室長補佐	木原 正博	併任解除	研究企画官
2. 7. 1	鹿児島大学医学部第三内科	後藤 孝史	辞 職	臨床部理学診療科室長
〃	臨床部理学診療科室長	有村 公良	併 任	鹿児島大学医学部助手
2. 7. 16	九州財務局総務部会計課営繕係長	中原 博文	出 向	総務課経理係長から
2. 7. 16	総務課経理係長	村中 研一	転 任	九州財務局総務部財務広報官付調査主任から
3. 2. 15	厚生省大臣官房厚生科学課課長補佐	小島 大輔	併任解除	環境庁環境保健部特殊疾病対策室室長補佐
〃		長峰 美喜子	辞 職	臨床部理学診療科室研究員

附2. 主な来訪者 (敬称は略させていただきました)

平成2年4月	菊地高等学校教諭 中国遼寧省労働衛生研究所長 岩手大学医学部教授 相模鉄道診療所長	伊東 伸明 他3名 李 春生 他3名 角田 文男 他2名 中村 功
5月	韓国化学研究所主任研究員 朝日新聞記者	李 致 他2名 川上 義則
6月	熊本県公害部公害審議員	森田 安 他2名
7月	水俣市経済部商工観光課 オーストラリアテレビ局プロデューサー	大川 辰広 他10名 M. グレイ 他5名
8月	鹿児島県保健環境部長 熊本県健康センター主幹 水俣協立病院 ブラジル国立アマゾン研究所	加藤 恒生 他2名 藤田 稔 他1名 元村 永 P.M.ファーンサイド 他1名
9月	JICA産業排水処理技術集団研修コース チューリッヒ大学毒物学研究所 兵庫県鈴欄台高等学校	J.A.ファニユエル 他9名 J. エルスナー 河村 秀秋 他1名
10月	ハイラルフィリピン会 都城市民生委員・児童委員協議会会長 産業医科大学産業医学集団研修コース オーストラリアマイنز環境管理協会主席環境科学官 JICA産業環境対策集団研修コース 熊本大学医学部附属病院長 時事画報社	井上 松義 他12名 下徳 省吾 他14名 L. ミング 他11名 B. N. ノーラー M. Y. サビアノア 他10名 松田 一郎 他1名 佐々木芳之
11月	JICA環境行政コース 鹿児島大学医学部大学院生 インドネシア大学講師 九州大学文学部学生	D. E. D. ジュスト 他14名 大迫 豊 他3名 S. B. ロイルヤワン 他1名 鈴木 広 他8名

12月	環境庁長官 四国学院大学学生	北川 石松 久津貝加奈子
平成3年1月	銀杏学園短期大学教授 化学及血清療法研究所主任専門技術員 国立呉病院院長 熊本県立水俣第一中学校教諭 タイ国環境庁研究官 公害健康被害補償不服審査会委員 タイ国環境庁調査研究課	家道 直 濱武 正博 大村 一郎 中元 敏行 他25名 H. ガリベイト 他1名 服部 担 他1名 S. タンジングウォング 他2名
2月	J I C A生活排水対策コース タイ国環境庁水質管理課 公害等調整委員会専門委員 国際協力事業団九州国際センター 農村近代化過程の健康障害対策コース	M. D. O. グイマラエス 他10名 S. クンクレール 他2名 中山 宏 他1名 白男川貴史 他14名
3月	熊本大学医学部教授 熊本大学医学部教授 鹿児島大学医学部教授 鹿児島大学医学部教授 鹿児島大学医学部助手	高橋 等 二塚 信 脇阪 一郎 福田 健夫 有村 公良