

国立水俣病研究センター一年報

第 12 号

平成3年度

環境庁
国立水俣病研究センター

平成3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13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、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は研究員の充足とともに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7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重大な転機を迎えております。本年は中央公害審議会の答申に基づく水俣病総合対策が新たに実施される事になっており、有機水銀汚染地域住民の健康管理の実施方式の検討、およびデータの集中管理と解析などに関して当センターの技術援助が大いに期待されております。

一方、WHOなどのIPCS（国際化学物質安全性計画）が刊行し、当センターが翻訳しました報告書「環境保健クライテリア101：メチル水銀（1990）」・「環境保健クライテリア118：無機水銀（1991）」においては、水銀の健康影響についての研究分野が新たに提起されております。また世界各地で水銀による健康被害が懸念される報告がなされており、世界的にも水銀の健康影響について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、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たいと思います。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12号を重ねました。この年報は、平成3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4年5月

国立水俣病研究センター

所長 加藤 寛夫

目 次

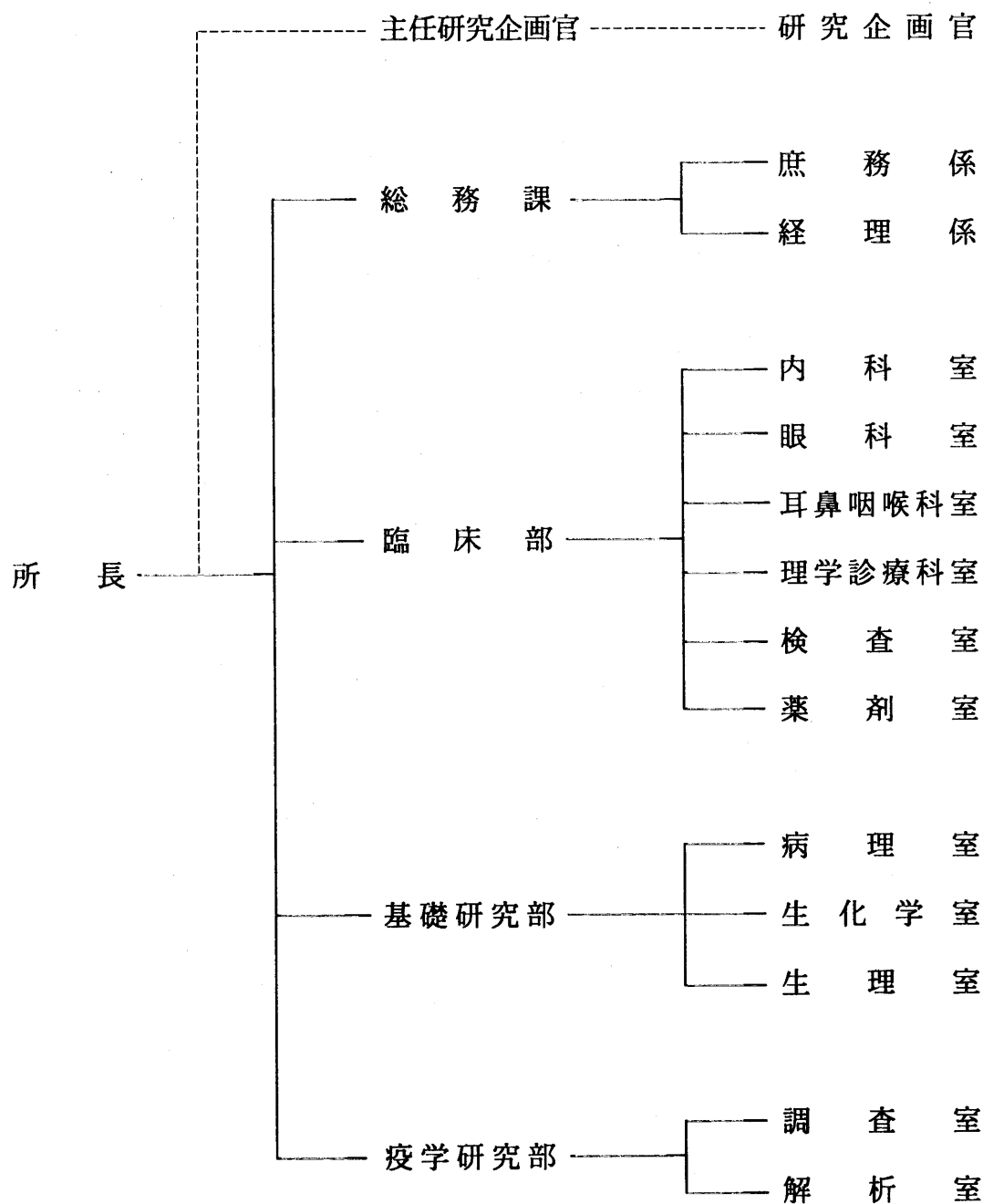
1. 組織構成	1
1. 組 織	1
2. 職員構成	2
2. 調査研究	3
1. 臨 床 部	3
2. 基礎研究部	10
3. 疫学研究部	18
3. 研究発表一覧	22
1. 臨 床 部	22
2. 基礎研究部	24
3. 疫学研究部	27
4. その他の刊行物	30
4. 所内セミナー記録	31
5. 合同ワークショップ	45
6. 所内研究発表会記録	46
7. 客員研究記録	47
8. 共同研究記録	48
9. 委員会報告	49
10. 国立水俣病研究センターの概要	52
1. 予 算	52
2. 定 員	52
3. 主要施設整備状況	53
4. 主要機器整備状況	54
5. 図書および文献等の整備状況	55
6. 施設配置図	56
附 1. 人事異動	57
附 2. 主な来訪者	58

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3年度末の定員は27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4年3月末日)

所 長	技 官	加 藤 寛 夫	検 査 室		
主任研究企画官	俵 同	二 塚 信	検 査 技 師	技 官	宮 本 謙一郎
研究企画官	俵 同	辻 村 信 正	薬 剤 室		
同	俵 同	衛 藤 光 明	薬 剤 師	技 官	村 尾 光 治
同	俵 同	納 光 弘		事 務 員	森 田 好 子
○ 総務課				補 佐	
課 長	事務官	古 川 満 信		同	樋 口 智加子
庶務係長	同	松 岡 三 郎	○ 基礎研究部		
	同	山 内 義 雄	基礎研究部長	技 官	藤 崎 正
経理係長	同	村 中 研 一	病理室長	同	桑 名 貴
	同	岩 田 成 実	研 究 員	同	梶 原 裕 二
	事務補佐	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	齐 藤 美 紀	主任研究員	同	中 村 邦 彦
○ 臨床部				事務補佐	寺 田 夕ミ子
臨床部長	技 官 (事務取扱)	加 藤 寛 夫		同	荒 川 裕 子
内科室長	技 官	若 宮 純 司	○ 疫学研究部	同	寺 川 和 代
医 師	同	藤 山 二 郎	疫学研究部長	技 官 (事務取扱)	加 藤 寛 夫
看護婦	同	宮 本 清 香	調査室長	同	中 野 篤 浩
眼科室			研 究 員	同	坂 本 峰 至
研 究 員	俵 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	俵 同	神 崎 順 徳	情報解析係		
理学診療科室長	俵 同	有 村 公 良		事務補佐	江 口 さおり
作業療法士	同	松 本 美由紀			

(定員27名 現員23名 欠員4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およ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は以下のとおりである。

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. 水俣病の在宅ケア法の開発に関する研究
4. 水俣病症候の客観的評価に関する研究
5. 有機水銀中毒症の生化学的研究
6. 水俣病の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、解決をめざして動き始めている。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。スタッフの異動としては、大石理香が理学診療科室研究員に平成3年5月に採用となり、平成4年3月に退職となった。有村裕子が内科室研究員を平成3年8月に退職し宮本清香が内科室研究員に平成3年8月に採用となった。さらに、宮本謙一郎検査室研究員が平成3年10月から12月まで鹿児島大学第三内科学講座へ国内留学した。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開発した体性感覚誘発電位の後期陽性成分P250を用いて感覚障害の客観的定量化を行う方法が他疾患にも有用性が高いことを示すとともに、抗HTLV1抗体による症状は有機水銀汚染地区における神経症状解析には影響を与えないことを示した。さらに、現在の有機水銀汚染地区住民の毛髪水銀値は日本人の平均濃度となっていることを示した。藤山は有機水銀汚染地区住民の血清脂質を検討し、HDLコレステロールが海地区で低く、ApoEが海地区で高値をとる事が判明したが、その他の脂質パラメータはLDLコレステロール/Apo蛋白B比を含めて異常を認めなかった。宮本は神経不応期を用いた伝導速度測定をコンピューターシステム化する方法の開発を行うとともに、水俣病患者では腎予備能が低下している可能性を示した。松本は振戦や感覚閾値は居住区別、性別、認定別に比較しても現在は有意差はないことを示した。実験的研究に関しては藤山は、有機水銀毒性の細胞種差を検討するため、神経系細胞の初代培養法、毒性の定量的評価法を検討した。村尾は藤崎、宮本らとともにメチル水銀が線条体からのアセチルコリン放出能に与える影響について動物実験を行い、中毒症状の発現とともにアセチルコリン放出能が低下することを認めた。訪問看護については宮本は訪問内容を医療機関間の連携のもとに多方面からの検討が必要なことを示した。松本は在宅患者において生活の質(QOL)の向上が期待できるものが約30%と高く、指導を徹底させる必要性があることを示した。行政的には若宮は熊本県知事諮問委員会の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。

以上スタッフ一同今後一層幅広い調査研究活動を進めてゆきたいと考えている。

(若宮 純司)

感覚障害の客観的定量化について

若宮 純司 藤山 二郎 宮本謙一郎

神経根障害患者9名、手根管症候群患者3名、および神経症状を有しない健康成人6名を対象として電気刺激強度を下げていった時の体性感覚誘発電位の後期陽性成分P250が消失する刺激強度を測定した。刺激は0.2Hz,0.5secのrandomな単発刺激15回とし、加算平均は計2回行って波形を確認した。P250が出現する電気刺激閾値と10段階法による主観的感覚障害の程度は0.1%の有意差で正の相関を示した。これは、水俣病患者による結果と一致しており、感覚障害を客観的かつ定量的に診断する方法として活用できると考えられた。

以上は平成3年度水俣病に関する研究班会議（東京）において発表した。

HAMが有機水銀汚染地区における神経症状解析に与える影響に関する研究

若宮 純司 北野 隆雄 稲岡 司
二塚 信

抗HTLV1抗体陽性者をPA法とEIA法を併用し、ともに陽性なものを抗体陽性者、ともに陰性なものを抗体陰性者とした。対象者、1138名のうち明確に区別できた者は1070名で、うち抗体陽性者は302名(28.2%)であった。水俣病患者の発症率を抗体陽性群と抗体陰性群を比較したが、 χ^2 検定で有意差はなかった。つぎに、神経学的診察(10段階法)でとった手の表在感覚、足の表在感覚の異常の有無について抗体陽性群と抗体陰性群で比較すると χ^2 検定では有意差はなかった。また、電気刺激を感じ始める刺激閾値と振動覚について抗体陽性群と抗体陰性群で比較すると、t検定では有意差はなかった。

以上より、上記の項目に関しては、HTLV1の影響を考慮せず解析できるが、さらに居住区別、性別など比較検討する必要があると考えられる。

有機水銀汚染地区住民の現在の毛髪水銀値について

若宮 純司 藤山 二郎 宮本謙一郎 大石 理香
赤木 洋勝 北野 隆雄 二塚 信

有機水銀汚染地区住民244名(平均年齢63歳)について毛髪水銀を赤木法にて測定した。男性は平均2.21ng/mg、標準偏差1.09ng/mg、最大値7.2ng/mg、最小値0.82ng/mgであり、女性は平均1.41ng/mg、標準偏差0.66ng/mg、最大値4.1ng/mg、最小値0.42ng/mgであった。鎌倉らの報告によると日本人男性の平均値は1.0-11.0ng/mg(n=1008)で、日本人女性の平均値は1.0-7.7ng/mg(n=891)であり、逸脱する値はなかった。また認定者の最も多い海浜地区と最も少ない山村地区とを比較しても有意差はなかった。すなわち、男性を居住区別に比較すると海

浜地区は平均2.27ng/mg、標準偏差1.12ng/mg、最大値7.2ng/mg、最小値0.8ng/mgで、山村地区は平均2.15ng/mg、標準偏差0.85ng/mg、最大値3.3ng/mg、最小値0.85ng/mgであり、t検定では有意差はなかった。また、女性を居住区別に比較すると海浜地区は平均1.38ng/mg、標準偏差0.68ng/mg、最大値3.64ng/mg、最小値0.42ng/mgで、山村地区は平均1.28ng/mg、標準偏差0.48ng/mg、最大値2.49ng/mg、最小値0.49ng/mgであり、t検定では有意差はなかった。さらに、性別・地区別・年代別で比較すると50代以上では年代が進むとともに平均値は小さくなったが、有意差はなかった。

以上より、毛髪水銀値に関する限り、現在は正常範囲にあると考えられる。

有機水銀の脂質代謝への影響

藤山 二郎 栗山 勝 若宮 純司
二塚 信

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、水銀中毒の動物実験では、総コレステロール上昇の報告も認められ、脂質代謝への影響を検討することは重要と考えられる。そこで、本年はT町の検診から得られた血清脂質のデータを基に、近年重要視されてきたアポリポ蛋白の変動、また、Hyperapo-beta-lipoproteinemiaとして動脈硬化疾患において注目されているLDLコレステロール/アポリポ蛋白B比について検討した。平成3年度のT町の住民検診にて、漁村部と山村部に2群化し、空腹時採血者からAge & Sex matchで、35pairを抽出し、血清脂質について検討した。総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、アポリポ蛋白A-I、アポリポ蛋白B、LDLコレステロール/アポリポ蛋白Bについては有意差を認めていないが、HDLコレステロールは、海地区で低く（中央値で海：46.6vs山：49.9mg/dl）、動脈硬化指数（海：3.5vs山：2.7）、アポリポ蛋白Eは海地区で高い傾向を見ている（海：5.5vs山：4.7mg/dl）。この結果の有機水銀との関連について判断するには、さらに背景因子の検討、特に食事内容との検討が必要と考えられた。

また、動脈硬化性疾患の発症に関する遺伝性の背景因子の一つとして、近年動脈硬化の新しい危険因子として注目されているLP(a)について、海地区、山地区、町地区でAge & Sex matchにて34pairを作製し、検討中である。

有機水銀の各種神経系細胞への影響

藤山 二郎

各種神経系細胞における水銀毒性への感受性差を検討することは、有機水銀の神経毒性機序を考える上で重要と思われる。このためには各種神経系細胞の初代培養法および毒性の定量的評価法を確立する必要がある。

本年度は、ラット新生児星状細胞の培養を、de Vellisの方法にて確実にした。さらに、乏突起

細胞、マイクログリア、シュワン細胞、小脳顆粒細胞の分離は可能となった。また、培養細胞において有機水銀の毒性を定量的に評価するための方法として、LDH release 法および色素（ニュートラルレッド）取り込み法をセットアップした。

まだ、検討数が少なく、予備実験の段階であるが、ラット小脳顆粒細胞が形態的、LDH release 法で $1-5 \mu\text{M}$ （8時間）で障害を示すのに対し、ラット新生児脳星状細胞は、形態および LDH release 法（50% release）で $25-30 \mu\text{M}$ （24時間）、色素取り込み法で約 $15-20 \mu\text{M}$ （24時間）と比較的抵抗性を持つことが示唆された。ヒト線維芽細胞は、色素取り込み法：50%生存率で約 $5 \mu\text{M}$ （24時間）と比較的に弱いことが示唆された。しかし、細胞種による培養条件の相違から、これらのデータを単純に比較することは困難であった。さらに有機水銀の毒性評価の標準化を検討する必要が考えられた。

メチル水銀の空間認知行動への影響と脳内アセチルコリン動態

村尾 光治 藤崎 正

メチル水銀（MMC）中毒の動物学習行動への影響を検討するため空間認知の放射状迷路課題を行った。また、MMC 中毒動物の脳内アセチルコリンに対する影響を解明するために、*in vivo* マイクロダイアライシス法による線条体からのアセチルコリン遊離作用を検討した。食餌制限下のラットが各選択肢を訪れ効率よく8個の餌全てを取る行動を装置の上部に設置した CCD カメラとビデオトレーサーを用いて観察記録し、ラットの行動軌跡、移動距離、選択肢への進入回数、歩行速度や試行の遂行時間などを計測した。学習規準はラットが未選択の選択肢に入り餌を摂取した場合を正選択とし空間認知の獲得基準を正選択が7以上とした。MMC 5 mg/kg/day は、5回（5例）、7回（10例）あるいは9回（5例）経口投与した。その結果、放射状迷路に及ぼす MMC の影響は、MMC 投与終了後1週間で、 5 mg/kg 5回投与ではコントロール群と殆ど変わらず影響がみられなかった。7回投与群では統計的に有意な差はみられなかったが10例中4例正選択数の低下がみられた。9回投与群では5例中3例で正選択数の低下がみられた。

マイクロダイアライシスによるアセチルコリン測定：Wistar 系雄性ラット（350g 前後）の線条体（anterior-0.8mm, lateral 3.5mm, vertical 4.0mm, Paxinos & Watson）にガイドカニューレを予め埋め込み、手術によるダメージ回復後、ダイアライシスプローベを挿入した。実験に際しては、 10^{-4} M 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（ 100 mM K^+ ）で1分間 $1 \mu\text{l}$ の流速で $30 \mu\text{l}$ 還流した場合の還流液中のアセチルコリン量を高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出器の組み合わせにより実施した。なお、MMC 投与はあらかじめガイドカニューレを埋め込んだラットに術後7日目より MMC 5 mg/kg/day を1日1回経口的に5回、7回あるいは9回投与し、常法にしたがって脳内アセチルコリン含量を測定した。その結果、メチル水銀投与後の線条体からのアセチルコリン放出は、MMC 5 mg/kg/day を5回経口投与した場合、3例中3例とも放出増加がみられた。7回投与群では、4例中2例は放出増加がみられたが、残り2例は逆に減少し、メチル水銀中毒の発現が後者で著明にみられた。一方、9回投与群では、アセチルコリン放出減少を示し、全例中毒症状を示した。

本研究に関する結果は、水俣病に関する総合的研究班会議（平成4年2月、東京）において発

表した。

末梢神経障害における臨床神経生理学的研究

宮本謙一郎 有村 公良 若宮 純司

軽微な軸索変性型末梢神経障害の診断には神経不応期を用いた神経伝導速度検査法が有用とされているが、現在は、二重刺激法すなわち同一刺激部位から出力される2つの刺激（条件刺激、試験刺激）の刺激間隔を徐々に大きくしてゆき、誘発された電位（条件反応、試験反応）を測定する手法が用いられている。神経不応期には絶対不応期（ARP）と相対不応期があるが、この方法ではARP直後の振幅が小さく、基線の揺れがあったり、S/N比が低下している場合などには測定が困難である。これに対し、我々は試験反応の振幅と潜時を測定する際に、試験反応から条件反応を差し引くことと刺激間隔を漸次延長させることをコンピューター処理させるようにした。さらに、記録電極は電極間距離を2.5cmとし、正中神経については第二指にリング状電極を、腓腹神経については外果後下方に単極針電極を用いて、記録電極の陰極より14cm近位点から刺激電極で逆行性に刺激閾値の50%増の刺激を加えることとした。また、振幅は初期陽性頂点とそれに引き続く陰性頂点間を、潜時は初期陽性頂点で測定した。絶対不応期は最大振幅の5%、相対不応期は95%に達した時間とした。

正中神経については正常者12例、HAM患者14例で、腓腹神経については正常者6例、HAM患者15例で測定を行ったが、神経伝導検査・神経不応期の測定においては両者間に有意義を認めなかった。今回我々が確立した検査法は、従来の方法に比較して試験反応の立ち上がりが明瞭なため、振幅と潜時の測定が精度良く行える点で、軽度の軸索変性型の末梢神経障害を示すとされる水俣病の診断や経過観察に極めて有効と考えられた。

上記は、科学技術庁国内留学制度による鹿児島大学医学部第三内科との共同で開発を行った研究である。

水俣病患者における腎予備能の検討

宮本謙一郎 若宮 純司 藤山 二郎

水俣病患者の腎予備能を検討する目的で、明水園に入園中の水俣病認定患者26名（平均年齢76.7±7.9歳）を対象にフェノールスルホンフタレイン（PSP）試験およびフィッシュバーグ濃縮試験を実施した。

PSP試験は、25名を対象に測定を行い、最初の15分値のPSP排泄低下が認められたのは、25名中17名（68.0%）であった。また、フィッシュバーグ濃縮試験は、24名を対象に実施し、比重1.020以下の濃縮力低下を示した者は24名中20名（83.3%）であった。また性別で比較すると、PSP試験は男性8名中6名（75.0%）、女性17名中11名（64.7%）でPSP排泄低下が認められ、また、フィッシュバーグ濃縮試験で濃縮力低下を示した者は、男性7名中6名（85.7%）、女性

17名中14名（82.4％）であった。今後対照例のデータと比較し、検討を加えていく予定である。

水俣病の在宅ケア法の開発に関する研究

宮本 清香 大石 理香 松本美由紀

水俣病の患者は、ほとんどが在宅療養中であり、在宅ケアを中心とした研究の重要性が大きくなってきており、本年度は水俣病患者の身体的苦痛緩和と様々な問題点把握を目的に在宅療養中の水俣病患者54名（男性21名、女性33名、平均年齢65.6歳）に対し、延べ155回の訪問看護を行った。このうち、肩凝りの強い患者12名、腰痛11名、下肢痛3名、上肢痛2名の計14名に対しSSP療法（電気針治療）を行うとともに、寝たきり等による関節可動域制限がある者のうち6名に対し関節可動域訓練を、筋力低下がある者のうち3名に対し筋力強化訓練を行った。SSP療法は痛みには効果があったが、関節可動域訓練、筋力強化訓練においては訪問が2～3ヶ月に1回と期間が長いこと、明らかな改善が見られた患者はなく、介護者への指導、他の医療機関との連携が重要と考えられた。

また在宅訪問に対し、一人暮らしや症状を持つ患者18名は好意的で、訪問時間や回数の増加を望んでいるが、具体的な看護援助を必要と感じていない患者や介護者12名は、意志の疎通が十分できない状態である。これを解決するには訪問回数を多くし、対話や看護援助の中から患者の抱えている社会的・精神的・肉体的問題を把握した上での援助方法を具体的に考える必要があると考えられた。

有機水銀汚染地区における神経障害に関する研究

松本美由紀 若宮 純司 藤山 二郎
二塚 信

有機水銀汚染地区における40歳以上の住民（漁村地区423名、山村地区136名）を対象としてピンチング力（手指筋力測定装置による）、運動失調（デジタイザによる）、振戦（振戦計による）、感覚障害（電気刺激を感じ始める刺激閾値による）について水俣病以外の漁村地区住民と山村地区住民、および水俣病以外の漁村地区住民と水俣病患者との間でage matchして居住区別・性別・認定別に比較検討した。

- 1) 最大ピンチング力は第一指と第二指のつまみ動作について行ったが、平均値（標準偏差）で比較すると、漁村地区と山村地区の非認定者の男性はそれぞれ6.14 (1.99) μV 、6.98 (1.97) μV で、t検定では1％で有意差があった。漁村地区と山村地区の非認定者の女性はそれぞれ3.90 (1.51) μV 、4.81 (1.36) μV で、t検定では0.1％で有意差があった。漁村地区男性における認定者と非認定者はそれぞれ3.32 (2.77) μV 、6.14 (1.99) μV で、t検定では5％で有意差があった。漁村地区女性における認定者と非認定者はそれぞれ3.71 (0.37) μV 、3.89 (1.51) μV で、t検定では有意差はなかった。

- 2) 振戦最大値は上肢について行ったが、平均値（標準偏差）で比較すると、漁村地区と山村地区の男性非認定者はそれぞれ0.08 (0.07) Hz、0.07 (0.07) Hz で、t 検定では有意差はなかった。漁村地区と山村地区の女性非認定者はそれぞれ0.09 (0.07) Hz、0.07 (0.06) Hz で、t 検定では1%で有意差があった。漁村地区男性における認定者と非認定者はそれぞれ0.08 (0.08) Hz、0.08 (0.07) Hz で、t 検定では有意差はなかった。漁村地区女性における認定者と非認定者はそれぞれ0.10 (0.00) Hz、0.09 (0.07) Hz で、t 検定はできなかった。
- 3) 感覚障害は手の第二指について電気刺激を感じる刺激閾値について行ったが、平均値（標準偏差）で比較すると、漁村地区と山村地区の男性非認定者はそれぞれ3.65 (1.26) mA、3.66 (0.92) mA で、t 検定では有意差はなかった。漁村地区と山村地区の女性非認定者はそれぞれ3.17 (0.99) mA、3.26 (0.77) mA で、t 検定では有意差はなかった。漁村地区男性における認定者と非認定者はそれぞれ5.02 (1.22) mA、3.65 (1.27) mA で、t 検定では1%で有意差があった。漁村地区女性における認定者と非認定者はそれぞれ3.60 (0.69) mA、3.17 (0.98) mA で、有意差はなかった。

その結果、最大ピンチング力は水俣病以外の男女において漁村地区が山村地区に比較し、有意に低下していることがわかった。振戦最大値は水俣病以外の女性において漁村地区の方が山村地区に比して高い傾向がある以外、有意差はなかった。感覚閾値は漁村地区男性において患者の方がそれ以外の者より鈍い傾向がある以外、有意差はなかった。発症頻度などさらに多方面から検討を加えてゆくつもりである。

在宅患者の QOL について

松本美由紀 若宮 純司

在宅水俣病患者（男性25名、女性40名）について Quality of life（生活の質）の向上を目的として日常生活についての調査を行った。その結果、生活の質がある程度満足ゆく者は就職者5名と家庭での役割や趣味活動が十分できている者19名で、全体の36.9%を占めていた。これに対し、生活の質の向上が期待できる者は身体機能から不可能と考えられる者を除くと特に社会的役割や趣味を持たない者が14名で全体の21.5%を、通院で半日を費やしている者が6名で、全体の9.2%を占めており、両者に対する指導を行う必要があると考えられた。

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これら水銀の動態について研究を行ってきた。生体影響については、胎児毒性の解明を目標に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について検討を行なった。一方、環境水銀の動態については水俣湾低質中水銀耐性菌の水銀分解遺伝子の特性について検討した。

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) 新生児ラットの人工哺育下におけるメチル水銀の影響
 - 2) 胎芽および胎児に対するメチル水銀の細胞毒性評価
 - 3) マウス培養細胞への水銀分解遺伝子の導入と発現
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研究
 - 3) メチル水銀による腎機能障害の発現機序
3. メチル水銀の作用機序—分子レベルからのアプローチ
4. 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
5. バイオテクノロジーによる高濃度水銀生体試料のスクリーニング法に関する研究
6. 生体および環境試料中水銀の分析化学的研究
7. 水圏における水銀の動態に関する研究

病理室では水銀化合物の胎児毒性について継続的研究を行なっているが、本年度は胎児性水俣病神経病変モデル動物を作製するにあたり、母親側の要因を除去するため、ヒトの妊娠後期に相当するラット新生児の人工哺育下でのメチル水銀の作用を検討し、一日20mg/kgx7で脳の神経組織学的変化を認めたが、この時期、発毛が盛んなため、中枢神経系への影響は著明なものではなかった。メチル水銀の母体血から胎児血への移行についての研究では中性アミノ酸併用の影響を検討した結果、ラットとモルモットではその輸送形態が異なることを認めた。一方、水銀化合物の哺乳類細胞への作用を分子レベルで検討するためにマウス培養細胞への水銀分解遺伝子組み替え実験を開始した。病理室の成瀬室長が昨年10月愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所へ転任、後任に熊本大学より桑名室長が就任、メチル水銀の遺伝毒性の評価法について始原生殖細胞による研究を進めつつある。

生化室は水銀毒性の修飾要因の検討として、本年度は食餌中含硫アミノ酸添加の影響を検討、これらアミノ酸は尿中水銀排泄を促進するが同時に脳および肝への水銀移行も増大せしめた。水銀排泄剤としてのキレート剤の合成研究では3-メルカプトプロピオニルフェニールアラニンの光学異性体の水銀排出効果を比較、D-体がL-体より効果的なことを示した。メチル水銀の腎毒性についての研究ではメチル水銀による肝臓からのグルタチオン分泌促進が腎毒性の一要因として関与している可能性を提示した。このほかメチル水銀の脳中への移行促進にメチル水銀による血漿アルブミンの低下が関与している事実を動物実験から明らかにした。

環境科学的研究としては水銀耐性菌による水銀化合物の揮発性水銀への変換機構をDNAレベ

ルで検討、これら水銀耐性菌由来の遺伝子を非水銀分解菌に組み替えることで水銀分解能を獲得させ得ている。また水銀耐性菌による水銀化合物の揮発性水銀への変換を応用した水銀検出法を確立、毛髪水銀の定性試験を行なった。

その他各種試料中極微量メチル水銀測定法の確立、モデル水圏でのメチル水銀の無機水銀への分解作用を明らかにした。

藤崎 正

新生児ラットの人工哺育下におけるメチル水銀の影響

成瀬 一郎 福井 義浩

本研究の目的は、胎児性水俣病の神経病変のモデル動物を作製することにある。胎児性水俣病は、妊娠後期にメチル水銀に暴露された時に成立するものと考えられる。ヒトの妊娠後期における神経系の発生は、ラット・マウスでは新生児期に相当する。そこで、胎児性水俣病のモデルをラット・マウスで作製するには、新生児期にメチル水銀を処理すれば良いと考えた。

ラット・新生児の人工哺育法を用いれば、母体側のファクターを全て除外できる。さらに、新生児に厳密に決定された量のメチル水銀を投与することもできる。本年度は、このラット新生児の人工哺育法を確立し、その後、メチル水銀を人工ミルクに混入することによってその影響を調べることを目的とした。

生後6日のラット乳児の胃にカテーテルを装着し、24時間タイマーに連動した自動間けつ注入ポンプを用いて、人工ミルクを胃内へ注入した。乳児は38℃の温浴槽に浮かべたプラスチック・カップの中で育てられた。乳児体重の30%を1日あたりのミルク注入量とした。メチル水銀暴露群では、7日より66 μ g/mlあるいは132 μ g/mlのメチル水銀をミルクに混入し、20及び40mg/kg/day群を設定した。20mg/kg群では生後13日に、40mg/kg群では生後9日に屠殺し、体重、脳重量、脳の外径を測定した。固定後、脳の切片を作製し、組織学的検索を行った。今回は、最も多く細胞死が認められた小脳虫部山頂部の内顆粒細胞層の細胞死数と細胞密度を数えた。その結果、メチル水銀を含まないミルクで哺育したラット乳児は母親哺育の乳児と比べ、体重のみならず、開眼、音響愕反射、発毛、切歯の萌芽においても差のない成長を示した。20mg/kgメチル水銀暴露群では、脳重量/体重比の減少、小脳縦径の減少、内顆粒細胞層の細胞死数の増加が認められた。また、40mg/kgメチル水銀暴露群では、脳重量の減少、大脳の横径の減少、内顆粒細胞層の細胞死の増加が認められた。しかし、これらの変化は、ドラスチックな中枢神経系の障害ではなかった。その原因は、水銀は毛髪に結合しやすいために、ラットの乳児期のように発毛の盛んな時期は、中枢神経系への水銀移行が少ないためであろうと考えた。

マウス培養細胞への水銀分解遺伝子の導入と発現

成瀬 一郎 中村 邦彦 小祝 修

水銀化合物を分解する大腸菌由来の遺伝子 merA および merT を培養哺乳類細胞に導入し、それを発現させることを目標とした。merT 遺伝子の導入では、水銀化合物の細胞膜透過性が容易になるかどうか調べることができ、merA 遺伝子の導入では Hg^{++} が Hg^0 に細胞内で形状変換されることによって、水銀化合物の毒性発現がどのように変わってくるかを調べることができる。このように、哺乳類細胞に対する水銀化合物の毒性メカニズムを分子レベルで検討することを目標とし、本年度は導入遺伝子の組み換え体の構築を目指した。

大腸菌内のプラスミッド上にコードされている mer 遺伝子の産物は水銀化合物を細胞内に取り込み Hg^{++} から Hg^0 へ形状交換する。これらの遺伝子のうち、機能が同定されている merT (水銀化合物を細胞内に輸送する蛋白質) および merA (Hg^{++} から Hg^0 への還元酵素) 遺伝子を哺乳動物細胞内で発現させるために、その第一段階として発現ベクターの構築を試みた。

培養哺乳類細胞において merT 遺伝子を恒常的に発現させる系として、発現プロモーターとしては、すべてマウスの各臓器で恒常的に発現が実証されている組織適合性遺伝子のプロモーターである H-2Kb を使用し、ポリ A シグナルとしてはマウス・ターミナルトランスフェラーゼ遺伝子の 3' 末端 DNA 塩基配列を用いた。プラスミッド上にコードされている merA、merT 遺伝子を pUC19 ベクターへサブクローンするため、それぞれの遺伝子断片を精製し、ベクターとのライゲーションを行った。その結果、merT 遺伝子の pUC19 ベクターのサブクローンはできたが、プロモーターを付けた型での組み換え体の形成はできず、培養細胞への組み換え体の導入まで到達できなかった。

メチル水銀の胎盤通過機構

梶原 裕二 安武 章 平山紀美子

メチル水銀は胎盤関門を容易に通過し、発達中の胎児を障害することはよく知られている。しかし、メチル水銀が胎盤を通過して、どの程度の割合で母体血から胎児血に移行するか、またどのようなメカニズムで胎盤を通過するかについての知見は少ない。母親を介した、胎児の細胞毒性を検討する場合、胎児側への水銀の移行速度や移行形態を把握することは不可欠である。そこで、本研究では、メチル水銀の胎盤通過速度とそれに及ぼす中性アミノ酸の影響を検討した。

妊娠末期のウイスターラットを麻酔し、以下の①、②の実験を行った。① 1 mg/kg の塩化メチル水銀を大腿静脈から投与した。一定時間後に心臓から母体血と臍帯静脈から胎児血を採取した。血球と血しょうを分離し、水銀値を測定した。② 大腿静脈から中性アミノ酸であるメチオニンあるいはフェニルアラニンと塩化メチル水銀を投与し、競合阻害実験を行った。

投与30分後に、メチル水銀は速やかに胎児血へ移行した。胎児血では、水銀はほとんど血球中に存在し、血しょう中には検出されなかった。また、メチオニンを同時投与した場合、胎児血への移行量は70%に、またフェニルアラニンを投与した場合、移行量は30%に低下した。従って、

ラットの場合、母体血しょう中のシステイン-メチル水銀が胎盤の中性アミノ酸の輸送系によって胎児血に移行し、その後メチル水銀は胎児血中で速やかに親和性により高い血球成分に移行することが示唆された。一方、モルモットの場合、胎児血への移行がフェニルアラニンで全く阻害されず、メチオニン投与で逆に3倍に増加した。この増加はメチオニンにより血中システイン濃度が増加したためと考えられるが、いずれにせよモルモットのメチル水銀輸送形態は詳細に検討する必要がある。

無機水銀の場合は、投与後60分においても胎児期への移行は観察されなかった。無機水銀を組織染色した結果、水銀は胎児を囲む卵黄嚢膜の外側にトラップされていた。しかし、水銀を母体静脈に投与したにも関わらず、胎盤の絨毛細胞には水銀反応はみられなかったため、無機水銀の胎盤関門については再度検討したい。

血漿中メチル水銀化合物とその脳内移行

安武 章 足立 達美

経口的に摂取されたメチル水銀 (MeHg) は、速やかに腸管吸収を経て肝臓から循環系に入り、そこから各組織中に移行する。循環系の MeHg の大半は血球内に存在するが、一部は血漿中にも認められる。血漿内には、高分子ではアルブミン、低分子ではグルタチオン (GSH)、システイン (CySH) といった SH 化合物が MeHg のキャリアーとして存在する。クロマトグラフィーを用いた分析からは、マウス血漿内 MeHg のほとんどがアルブミン抱合体であり、CySH あるいは GSH との抱合体は極めて微量であることがわかる。しかしながら、MeHg の組織への移行に関するこれまでの報告の中では、血漿内の CySH あるいは GSH との抱合体が中性アミノ酸の輸送系によって組織内へと移行することが示唆されている。一方、MeHg による毒性効果の一つとして、血液-脳関門の障害されることが動物実験で証明されている。ここでは、MeHg 曝露の急性期に MeHg の脳への移行様式がどのように変化するかを調べるためにマウスを用いて実験を行った。

雄の C57BL マウスに40~200 μ モル/kgの MeHg を経口投与すると、24時間後の脳における水銀蓄積量の上昇は、投与量の増加率をさらに上回る傾向にあった。この加速の理由として、血液-脳関門が障害されたために、アルブミン抱合体がそのまま取り込まれた可能性がある。ところが、放射ラベルしたアルブミン、あるいはアルブミン結合性色素の脳組織への取り込みには変化がなく、期待された関門の障害はおこっていないと考えられる。また、放射ラベルした中性アミノ酸の脳への移行速度にも変化がみられないことから、アミノ酸輸送系を介しての低分子型 MeHg の取り込みにも水銀曝露の影響はないと考えられる。すなわち、マウス脳における MeHg の取り込み機能は、少なくとも急性期には MeHg 曝露の影響を極めて受けにくいことがわかる。

一方、血漿の水銀レベルは投与量に依存してほぼ直線的に上昇するが、血漿を限外濾過して得られる低分子画分の水銀レベルは、全血漿レベルの上昇につれて加速的に上昇する。つまり、40 μ モル/kgの MeHg 投与後は血漿全体の1.7%が低分子画分に検出されるに過ぎないが、200 μ モル/kg投与後では、6.0%がこの画分に存在する。この低分子画分の MeHg をイオン交換クロマトグラフィーで分析すると、CySH および GSH 抱合体がほぼ6:4の割合で存在していることがわかる。この条件で、脳におけるアミノ酸輸送系は正常に機能していることから、この増加した

低分子型の MeHg がこの輸送系で取り込まれることによって、脳への MeHg 移行が昂進したことはほぼ間違いのないことと考えられる。

このような低分子型 MeHg の増加の原因の一つに GSH、CySH といった SH キャリアーの蛋白質キャリアーに対する相対的な上昇が考えられる。しかし、これら低分子 SH 化合物の増加は小さく、せいぜい 20% 程度に過ぎない。一方、本来の主要キャリアーであるアルブミンの血中濃度は著しく低下しており、さらに結合実験から、アルブミン分子と MeHg の親和性が低下していることも示唆される。すなわち、MeHg による急性中毒期の血漿中では、主要キャリアーであるアルブミンの量的および質的变化、および低分子キャリアーである GSH、CySH の若干の増加によって、低分子型の MeHg が増加したものと考えられる。ここで述べた各キャリアーレベルの変化のメカニズムに関しては、さらに研究上の興味のあるところである。

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 (Ⅲ)

— 含硫アミノ酸補給の効果 —

足立 達美 安武 章

これまでの研究で、食餌中の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が明らかとなった。MM の生体内動態はグルタチオン (GSH) の代謝動態と密接に関連しているため、GSH 代謝に影響する含硫アミノ酸量が重要であると考えられる。そこで、7.5% タンパク食 (low protein diet, LPD)、24.8% タンパク食 (normal protein diet, NPD) あるいは LPD に NPD のレベルまで含硫アミノ酸を補給した飼料 (amino acid supplemented diet, ASD) で 5 日間飼育した雄性の C57BL/6N マウスの MM 動態を調べ、さらにその変化の機序を SH 化合物の代謝の面から考察した。

まず、MM 投与 ($20 \mu \text{mol}/\text{kg}$, po) 24 時間後の水銀動態を観察した。尿中水銀排泄量は NPD 群 > LPD 群であったが、LPD に含硫アミノ酸を補給するとその排泄量は顕著に増加し、その値は NPD 群を凌いだ。しかし、糞中排泄量は 3 群間で差がなかった。組織水銀濃度は、ASD 群が他の 2 群に対して、肝臓と脳で有意に高く、腎臓、血液および血漿で有意に低かった。さらに、MM-アルブミン複合体投与 ($4 \mu \text{mol}/\text{kg}$, iv) 後の水銀の初期取り込み速度を検討すると、脳では ASD 群 > LPD 群 > NPD 群であり、肝臓でも ASD 群が他の 2 群に対して速かった。このように MM 動態は含硫アミノ酸の添加 (補給) によって大きく影響を受けることがわかった。

次に、これらの MM 動態変化の機序を検討した。MM の組織移行に直接的に関与する血漿のシステインおよび GSH レベルは共に ASD 群 > NPD 群 > LPD 群であった。この結果は、これらの低分子 SH 化合物と結合している MM レベルが ASD 群において最も高いことを示唆し、MM の組織への移行速度が上昇した原因の一つと考えられる。

MM はシステイン抱合体として中性アミノ酸輸送系によって脳内へ取り込まれることが知られている。この輸送系で取り込まれる $^{14}\text{C}(\text{U})\text{-L-フェニルアラニン}$ の脳への移行速度を検討すると、ASD 群と LPD 群が NPD 群より速かった。このことは、ASD 群と LPD 群では脳の中性アミノ酸輸送系が亢進していることを示唆し、MM の脳への移行速度上昇の一因と考えられる。

以上の結果より、マウスに NPD レベルまで含硫アミノ酸を添加 (補給) した LPD を与えると、

未添加飼料で飼育したマウスに比べて、脳と肝臓へのMMの移行速度と尿中水銀排泄速度が上昇することが明らかとなった。このMMの組織移行速度の変化は、血漿中の低分子SH化合物レベルの上昇および組織サイドにおける取り込みの亢進に起因する可能性が示唆される。また、尿中水銀排泄量の差には尿中低分子SH化合物レベルが関与していると考えられる。

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動態研究やその環境、生物学的モニタリングのためのより有効な水銀の化学形別分析法の開発を目的として、これまで人体試料（主要臓器、血液、尿等）および環境試料（底質、水質、水生生物、浮遊物質等）を対象にジチゾン抽出-ECDガスクロマトグラフィー法による新しいメチル水銀分析法並びに湿式灰化-冷原子吸光法による高感度で効率の高い総水銀分析法の改良を進めるとともに、これらの手法の各種試料への適用性を検討してきた。今年度はとくに、試料毎に確立された分析手法を可能な限り系統的に統合化を図ることに重点を置いた。

開発されたメチル水銀分析法は、前処理、ジチゾン抽出、硫化ナトリウム転溶、ジチゾン再抽出およびガスクロマトグラフィー分析から成り、各試料の組織特性に応じた適切な前処理を施せば、ジチゾン抽出以降は共通した操作で分析することができる。その前処理法は試料の特性によって、①生物学的試料②水試料および③底質・土壌試料の3群に分類され、①の試料についてはKOH-EtOHによる加熱処理後弱酸性としてヘキサン洗浄し、②については H_2SO_4 酸性 $KMnO_4$ 処理後、NaOHおよび NH_2OH で中和し、また③についてはKOH-EtOHによる室温処理後弱酸性下に N_2 通気して次のジチゾン抽出以降の操作を行うことにより、すべての試料中メチル水銀が高感度で精度よく定量できるようになり、標記の生体および環境試料中メチル水銀の分析法に関しては今年度でほぼ完成させることができた。

一方、総水銀の分析法に関しては、前年度までに検討してきた還元気化-冷原子吸光分析法における測定装置の自動化をさらに進めるとともに、この装置での測定に先立って必要な試料の前処理法についてもメチル水銀の場合と同様に系統的統合化および簡便化を試みた。その結果、一般的な固形試料（組織、血液、底質等）の湿式灰化は HNO_3 - H_2SO_4 - $HClO_4$ 系を用いて加熱処理（250℃、20-30分）されるが、同じ方法で尿試料等の液体試料を処理すると暫くの後突然激しい反応がおこり内容物が溢れるため、2ml以上の試料の処理は困難であった。この問題を解決すべく灰化用混酸の量、組成比、試料添加の方法等を検討した結果、尿試料等の液体試料は分解フラスコに予め、 HNO_3 - H_2SO_4 - $HClO_4$ 混酸を入れ、スターラーで攪拌しながら試料を徐々に加えることにより多量の試料を容易に処理でき、定量的に分析できることが判明した。現在、これらの総水銀およびメチル水銀分析法を用い、健康人の尿、血液（血球と血漿）中の有機・無機の分別分析を行っている。

水圏における水銀の動態に関する研究

赤木 洋勝

本研究の目的は、水圏における種々の条件下での水銀化合物の化学形変換およびその分布を定量的かつ総合的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に至るメカニズムを明らかにすることにある。この研究を進めるためには種々の環境条件を設定しやすいモデル水圏を用い、放射性 ^{203}Hg をトレーサーとする放射化学的手法を駆使することが最も有効な手段と考えられる。放射化学的手法による水銀の動態研究は、必然的にモデル水圏中に分布する放射性水銀の化学形別分離分析法の開発が前提となる。今年度も前年度に引き続き、前項の環境試料中水銀の分析化学的研究の成果に基づき、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に改良を加えるとともに、極低濃度のために未解決のまま残されている水試料中の水銀化合物の安定性および化学形変換反応について予備的検討を行った。

放射性水銀の化学形別分離分析法については、前項の研究での経験を基に試料の前処理法に検討を加え、試料中に含まれる全ての ^{203}Hg 化合物をジチゾネートとしてベンゼン層に移行させ、これをアルカリ洗浄により過剰のジチゾン除去し蒸発濃縮後、シリカゲル薄層に線状に塗布し、コールドのメチル水銀および無機水銀ジチゾネートをマーカーとしてベンゼン-ヘキサン(1:1)またはヘキサン-アセトン(9:1)等で展開して分離し、薄層を原点、無機水銀、メチル水銀およびコントロールの4つの部分に切り、それぞれの放射エネルギーを計測して薄層上の総放射エネルギーに対する無機および有機水銀部分の比率からそれぞれの濃度を求めるという簡便な手法を確立することができた。また、この手法を用いて水試料中における水銀化合物の安定性および変換反応の有無を検討する目的で、種々の水試料にppbレベルの無機およびメチル水銀を添加し、各々の消長を調べたところ、無機水銀の有機化反応は認められなかったものの、いずれの水試料でもメチル水銀の分解がおこることが観察された(10日でほとんど消失)。

同様な分解反応は対照とした蒸留水でも見られ、エタノール、ベンゼン等の有機溶剤中での分解反応は全く認められなかったことから水中でのメチル水銀の分解反応は一般的現象と考えられ、今後さらにその機構について追究する予定である。

水銀分解細菌を利用した高濃度水銀ヒト毛髪のスクリーニング法の開発

中村 邦彦 成瀬 一郎 中野 篤浩

莫大な人の中から、水銀濃度の高い毛髪の人を簡単に捜せるスクリーニング法の開発は、水銀曝露者の早期発見のために必要なことである。これまで、毛髪水銀の測定は、主に原子吸光度計やガスクロマトグラフィー法で行われてきたが、これらの方法は、高価な機器や設備が必要で、測定には時間がかかるため、莫大な数のサンプルを取り扱うには必ずしも適していない。私達は、X線フィルムを使って、多くの数の細菌の水銀分解反応を簡単に検出できる方法を以前に考案した。今回、この方法を改良し、水銀濃度の高いヒトを簡便に、莫大なヒトの中から選びだせるスクリーニング法の開発を試みた。

まず最初に、毛髪中の水銀の大部分はメチル水銀であることが知られているので、水俣湾より2641株の細菌を分離し、この細菌の中で塩化メチル水銀を強く分解する細菌を捜した。底質より分離した Bacillus 属の細菌が最も強い活性を示したので、この内の1株を改良X線フィルム法に用いることにした。

次に、ラットに塩化メチル水銀を注射して、高濃度の水銀を含む体毛を作り、改良X線フィルム法の検討を行った。水銀を注射していないラットの体毛と塩化メチル水銀を注射したラットの体毛（総水銀量38.4ppm、64.1ppm および110.2ppm）を1昼夜塩酸で浸漬し、メチル水銀を抽出した。その後、この液をアルカリで中和し、リン酸バッファー等を加え、メチル水銀分解細菌を接種し、35℃で5時間X線フィルム法を行った。水銀を注射していないラットの体毛ではX線フィルムに変化はなかったが、塩化メチル水銀を注射したラットの体毛では、水銀濃度に比例して黒いスポットが形成された。

今回開発したスクリーニング法によって、将来、膨大な数の人々の中から水銀濃度の高い人を簡単に選り出すことが出来るようになるものと思われる。

3. 疾 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も行っている。

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死因等の解析
 - 2) 水俣病認定患者発生率の地理的解析
3. 胎児並びに新生児の発育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主目的としている。水俣病発生当時の頭髪水銀濃度の得られた集団についてのコホート設定に際し、検診資料や死亡調査資料と水俣病認定患者名簿とのレコードリンクageに多くの時間を費やした。そこで、今後レコードリンクageの効率化の為にデータベースシステムを構築した。また、新潟水俣病の際に収集された阿賀野川流域住民の頭髪の水銀濃度をもとにシングルコンパートメントモデルを適用し頭髪水銀の最高濃度を推定し、メチル水銀の人体暴露における量－反応関係の解析を進めた。

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、水銀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。今年度は、死因調査対象地域の中で死亡診断書の収集の遅れている市町村を中心に転記作業を進めた。収集件数は10,000件を越え、これを磁気テープ化し誤転記誤入力の確認作業を行った。上記の死因調査では、調査地域に居住していた非本籍人の死亡診断書は入手できない。そこで、水俣病患者群とその対照群の非本籍人口の割合が問題になるが、その割合は前者が約2%後者が約7%で大きな偏りにはなっていない。いずれにしても、調査地域の居住人口の死亡状態を把握するには人口動態死亡率の収集が望ましい。現在、厚生省大臣官房統計情報部へ死亡診断書の磁気テープの使用を申請している。また、水俣病発生地域の昭和35年の国勢調査の区別人口を各市町村の大字別にまとめ、昭和28年から43年までの水俣病認定者の居住歴を確認し、認定時住所による発生地図を作成した。さらに棄却者、保留者の発生地図の作成の準備を進めている。

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。ラット新生児にメチル水銀を投与して、脳の発達過程における中枢神経障害に伴う行動発達異常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、

人体暴露の指標となる血液、尿、頭髪及び臓器のセレンとヒ素も含めての多元素分析法の開発を進めている。また、生体内における水銀とセレンのそれぞれの化学形態別の相互作用の検討も進めている。

中野 篤浩

実験動物による水銀とセレンの相互作用

中野 篤浩

生体内に必須な役割を担って存在しているセレンに対するメチル水銀の影響を検討する為に、通常の飼料を与えられた10週齢の成熟雄性ラットにメチル水銀を5 mgHg/kgの割合で12日間投与し、投与終了後1日目及び後肢交差発現（約5日目）後に屠殺し、脳肝臓及び腎臓のセレンと水銀（無機と有機）濃度を測定した。肝臓と腎臓では無機水銀濃度が上昇しこの上昇に伴ってセレン濃度も上昇した。これはセレン化水銀様の化合物の形成を示唆するものであろう。脳の無機水銀濃度は総水銀の2%程度までで有意な増加は見られず、セレン濃度の変化も見られなかった。各臓器におけるセレン濃度とメチル水銀濃度の間には何の関係も見られなかった。これらのラット脳において、エネルギー代謝に関係する電解質元素並びに亜鉛、銅、マンガン等を測定した。後肢交差発現ラットにおいて対照群に比べて有意に高いナトリウム濃度が観察され、脳におけるエネルギー代謝の低下が示唆された。他の元素では差は見られなかった。

また、セレンの化学形態別のメチル水銀との相互作用の検討の為に、成熟雄性ラットにメチル水銀を1 mgHg/kgと亜セレン酸ソーダ、セレノメチオニン及びセレノシスチンのセレン化合物を1 mgSe/kgの割合で同時に腹腔内に投与し、1日後に屠殺し脳肝臓及び腎臓の水銀濃度を測定した。セレンの化学形態別の影響の相違は、脳への水銀の移行で明白に表われた。脳中水銀濃度はセレノメチオニンとセレノシスチンのアミノ酸態のセレンの同時投与で最も高く、亜セレン酸同時投与がこれに続き、水銀単独投与は亜セレン酸同時投与の約4分の1であった。

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

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IPCSでも歌い上げられており、メチル水銀による健康被害に関しては、最も注意が必要である考えられている。また、この時期には成長につれて脳、肝臓及び腎臓で組織学的、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向けて急激に変化する。そこで、こ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。今年度は、ラット新生児期間における水銀暴露量-反応関係的研究を行い、この時期におけるメチル水銀の影響の特性について検討を行った。

1) 出生後0、3、6、10、20、40及び140日齢の1群5匹のラットに、体重1 kg当たり1 mgの

メチル水銀を経口投与して24時間後の脳、肝及び腎への水銀の取り込みを調べた。腎の水銀濃度はラットの日齢が高くなるに従って急激に高くなった。また、肝の水銀濃度も日齢が高くなるに従って徐々に高くなったが、脳の水銀濃度はほぼ一定であった。脳の部位別には小脳の水銀濃度が全ての日齢のラットで最も高かった。ただし、脳への水銀の取り込みを%doseで表すと新生仔期のラットが非常に高い値を示した。

- 2) 出生後1日齢、14日齢及び35日齢ラットを用い、体重1kg当たり0、2.60、3.64、5.10、7.14、10.0mgのメチル水銀を1群8匹のラットに10日間連続経口投与して、体重変動、投与終了後におけるロータロッドによる筋協調運動を観察した。体重変動に関しては35日齢のラットが最も強く影響を受けた。一方、1日齢のラットでは投与量に応じた体重増加率の低下は観察されたが、体重の減少は認められなかった。35日齢のラットは7.14mg/kg/dayの投与群のみで筋協調運動の低下を示した。14日齢ラットは投与量に応じた筋協調運動能の低下を示し、投与終了直後では2.60mg/kg/dayの投与群でも低下を示したが、7.14mg/kg/dayの投与群を除き約1ヵ月間で低下した筋協調運動の回復がみられた。1日齢のラットはロータロッド試験に供するには小さすぎて投与終了後約1ヵ月間の観察は出来なかった。

メチル水銀曝露量と水俣病発生率との用量-反応関係

金城 芳秀

メチル水銀曝露の生体指標の1つに毛髪中水銀濃度がある。汚染魚の喫食を介して摂取された水銀は毛髪中へ排泄、保持される。毛髪の成長速度を考慮することにより、毛髪長に対応した期間の毛髪中水銀濃度の経時変化を観察することが可能である。現在では、毛髪試料を破壊することなく、毛髪1本から水銀濃度の経時変化を観察する測定方法も報告されている。

水俣(1956)、新潟(1965)を問わず、残念ながら水俣病発生初期の毛髪試料は残されていない。ただし、新潟は水俣の経験が生かされ、患者発生初期に阿賀野川流域住民の毛髪中水銀濃度が測定された。その際、頭部の生え際から採取された毛髪は細切混合後、約1.0gが水銀測定の試料とされた。このため得られた測定値は個々の毛髪長(長さは不明)に対応した期間の毛髪中水銀濃度の平均値である。しかし用量-反応関係を分析する際、汚染期間中の毛髪中水銀濃度の最大値(以下、毛髪中水銀最大値)を曝露量として用いることがより望ましい。

そこで、汚染期間(曝露開始時期、ピーク時期、減衰時期)、毛髪長、毛髪の成長速度、メチル水銀の生物学的半減期を補助変数として設定し、汚染期間中の毛髪中水銀最大値を推定することを試みた。幸運なことに新潟の汚染期間は長髪中水銀濃度の経時変化を報告した文献より推定可能であった。また毛髪長、毛髪の成長速度および生物学的半減期には適当な上限下限を設け、メチル水銀の体内蓄積と排泄はシングルコンパートメントモデルに従うと考えた。方法は、毛髪中水銀最大値が推定された集団からの水俣病認定患者の発生頻度を反応とし、前述した補助変数の代表的な組合せにおける用量-反応関係を明らかにした。その後、補助変数の変化に伴う用量-反応関係の変化を観察した。

研究目的の第一は水俣病の発症閾値を推定することであるから、閾値の存在を仮定する統計学的モデルとして多用されてきたホッケースティックモデルを用量-反応解析に使用した(量反応

曲線の形状がホッケー競技のスティックに似ていることからくる呼称)。これまでの研究結果を要約すると、水俣病の発症閾値は毛髪中水銀濃度40~70 $\mu\text{g/g}$ の範囲であった。イラクの水銀中毒事件のデータを中心にした推定では、メチル水銀中毒の発症閾値は毛髪中水銀濃度50~125 $\mu\text{g/g}$ と結論されている (WHO, 1990)。われわれの推定した水俣病の発症閾値は WHO の推定閾値の低用量域を支持するものであった。

将来、新たな水銀汚染に直面した場合、毛髪の収集・測定に際しては、本研究で取り上げた補助変数に関する個人情報を得ることが肝要である。もし何等かの理由で情報収集が不完全な場合われわれが提示した用量 (毛髪中水銀最大値) の推定方法は参考となるであろう。

薬物の濃度と生体反応の割合をグラフ上にプロットする時、 なぜ対数軸を使用するかということについて

渡辺 正夫

薬物 A とレセプタがあるとき、レセプタの濃度は、

$$(\text{レセプタ濃度}) = (\text{遊離したレセプタ濃度}) + (\text{薬物 A と結合したレセプタ濃度})$$

で表わされる。記号で書けば

$$[r] = [R] + [RA] \quad (\text{式の中の各項は上の式の各項に対応させる})$$

となる。

さて、EA を、一定濃度 [A] の薬物によって引き起こされる反応とし、Em を薬物によって作用が及ぼされる器官または生体が発現しうる最大反応とする。このとき EA と Em の比

$$\frac{EA}{Em} = \frac{[RA] * \alpha}{[r]} = \frac{\alpha}{1 + KA/[A]}$$

(但し、 $0 \leq \alpha < 1$ $KA = [R] * [A] / [RA]$)

を計算する。濃度 [A] の各値の対数値を x 軸にとり、y 方向の値として、EA/Em の値をとって、その各点をプロットすれば、この曲線は、x の値が小さい領域においては、y は 0 に近い値をとり、x の値が増すに従って、ゆるやかに上昇し、ある点を境として、傾きは、しだいに小さくなり、y の値は一定の値に近づく、その形は、点対称の S 字状の曲線をなす。

これは、濃度 A の対数値を使うことによって得られるものであり、対数値をとらなければ、必ずしも、その形は、点対称の S 字状にはならない。

曲線が、点対称 S 字状であることによって、この曲線に対し、ロジット曲線をあてはめ薬物の濃度と生体へ及ぼす作用に対して統計上の議論をすることが可能となる。薬物として水銀をとり、生体に対する作用の度合として各種疾患の発生率をとれば、ロジット曲線により任意の水銀の値に対応する発生率を見ることができるのであるが、これは、薬物と生体の間における用量-反応関係にその基礎をおいているからである。

以上、薬物の濃度の対数値をとることによって、反応曲線が点対称 S 字状曲線になるということの数学上の説明を与えた。

3. 研究発表一覧

1. 臨床部

(1) 学術研究会による発表

- (1) 栗山 勝, 藤山二郎, 宇辰保彦, 納 光弘, 平岡俊仁, 小坂大策, 木平進治, 穂下剛彦
「Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX)における治療効果—血清リポ蛋白, 脂質の変化」
第32回日本神経学会総会 平成3年5月(東京)
- (2) 野元正弘, 長堂竜雄, 藤山二郎, 納 光弘, 井形昭弘, 福田健夫
「柿のへたが有効であった Spinal Myoclonus の一例」
第6回大脳基底核研究会 平成3年7月(静岡)
- (3) 福田健夫, 村尾光治, 藤崎 正
「メチル水銀の行動への影響と脳内アセチルコリン動態」
水俣病に関する総合的研究班会議 平成4年2月(東京)
- (4) 若宮純司, 藤山二郎, 宮本謙一郎
「水俣病における感覚障害の客観的定量化について」
水俣病に関する総合的研究班会議 平成4年2月(東京)
- (5) 若宮純司
「神経内科におけるサーモグラフィ」
日本サーモロジー学会第8回大会 平成3年6月(鹿児島)
- (6) 若宮純司, 藤山二郎, 宮本謙一郎, 村尾光治
「水俣病の薬物治療について」
第9回水俣病に関する総合研究班との合同ワークショップ 平成3年10月(熊本)

(2) 講演による発表

- (1) 若宮純司
「文献検索システム・相互貸借システム」
富士通公官庁OAセミナー 平成3年7月(東京)

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Fujiyama, J., Kuriyama, M., Arima, S., Shibata, Y., Nagata, K., Takenaga, S., Tanaka, H. and Osame, M.
"Atherogenic risk factors in cerebrotendinous xanthomatosis."
Clin. Chimica Acta, 200: 1-12, 1991.

- (2) Fujiyama, J., Kuriyama, M., Yoshidome, H., Suehara, M., Eiraku, N., Kashio, N. and Osama, M.
"Parkinsonism in cerebrotendinous xanthomatosis."
Jap. J. Med., 30: 189-192, 1991.
- (3) Fujiyama, J., Tokimura, Y., Ijichi, S., Arimura, K., Matsuda, T. and Osame, M.
"Bucilamine may induce Myasthenia Gravis."
Jap. J. Med., 30: 101-102, 1991.
- (4) Kuriyama, M., Fujiyama, J., Yoshidome, H., Takenaga, S., Matsumuro, K., Kasama, T., Fukuda, F., Kuramoto, T., Hoshita, T., Seyama, Y., Okatu, Y. and Osame, M.
"Cerebrotendinous xanthomatosis : clinical and biochemical evaluation of eight patients and review of the literature."
J. Neurol. Sci., 102: 225-232, 1991.
- (5) Kuriyama, M., Fujiyama, J., Kasama, T. and Osame, M.
"High levels of plant sterols and cholesterol precursors in cerebrotendinous xanthomatosis."
J. Lipid Res., 32: 223-229, 1991.
- (6) Nakagawa, M., Nakahara, K., Yoshidome, H., Suehara, M., Higuchi, I., Fujiyama, J., Nakamura, A., Kubota, R., Takenaga, S., Arahata, K., Asano, J. and Osame, M.
"Epidemiology of progressive muscular dystrophy in Okinawa, Japan."
Neuroepidemiology, 10: 185-191, 1991.
- (7) Tokimura, Y., Kuriyama, M., Arimura, K., Fujiyama, J. and Osame, M.
"Electrophysiological studies in cerebrotendinous xanthomatosis."
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 55: 52-55, 1992.
- (8) 若宮純司, 納光弘, 井形昭弘
「今日のサーモグラフィの意義と限界」
日本臨床 50巻 : 61-66, 1992.

2. 基礎研究部

(1) 学術研究会による発表

- (1) Nakamura, K., Uchiyama, H. and Yagi, O.
"Special organomercurial-volatilizing bacteria in the sediment of Minamata Bay."
The 31th Annual Meeting of the Society of Toxicology, February 1992 (Serttle,USA)
- (2) Yasutake, A., Adachi, T., Suda, I. and Hirayama, K.
"Effect of dietary iron on the biotransformation of methylmercury in rat." 5th International Congress on Oxygen Radicals: Active Oxygens, Lipid Peroxides and Antioxidants, November 1991 (Kyoto).
- (3) 赤木洋勝
「ジチゾン抽出ーガスクロマトグラフィーによる尿中メチル水銀の分析法」
日本薬学会第112年会 平成4年3月(福岡)
- (4) 足立達美, 安武 章, 平山紀美子
「低タンパク食飼育マウスにおけるメチル水銀の生体内動態に対する含硫アミノ酸添加の影響」
第17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3年10月(札幌)
- (5) 足立達美, 安武 章, 平山紀美子
「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～含硫アミノ酸添加の効果～」
第8回日本薬学会九州支部大会 平成3年11月(熊本)
- (6) 梶原裕二, 成瀬一郎, 安武 章, 平山紀美子
「メチル水銀の胎盤通過機構」
第31回日本先天異常学会学術集会 平成3年7月(出雲)
- (7) 梶原裕二
「メチル水銀の胎盤通過メカニズム」
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3年10月(熊本)
- (8) 小坂哲朗, 横見 出, 西濱秀文, 金子陽介, 安武 章
「飼料のオートクレーブ滅菌による加熱固化防止の試み」
日本実験動物技術者協会九州支部 第11回研究発表会 平成3年11月(大分)

- (9) 田島淳史, 内藤 充, 保田叔昭, 桑名 貴
「始原生殖細胞の移植によるニワトリ生殖系列キメラの作製」
日本家禽学会1992年春季大会 平成4年3月(広島)
- (10) 中村邦彦, 成瀬一郎, 中野篤浩
「水銀分解菌を用いた高濃度水銀ヒト毛髪試料のスクリーニング法の開発」
環境科学会1991年会 平成3年11月(東京)
- (11) 中村邦彦
「水俣湾の有機水銀分解細菌」
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3年10月(熊本)
- (12) 成瀬一郎, 梶原裕二
「マウスの初期発生に及ぼす重水の影響」
第31回日本先天異常学会学術集会 平成3年7月(出雲)
- (13) 安武 章, 足立達美, 平山紀美子, 須田郁夫
「メチル水銀の生体内無機化に対する鉄の影響」
第8回日本薬学会九州支部大会 平成3年11月(熊本)
- (14) 安武 章, 足立達美, 平山紀美子, 須田郁夫
「メチル水銀の生体内無機化反応:鉄負荷の効果」
日本薬学会第112年会 平成4年3月(福岡)
- (15) 安武 章, 足立達美, 平山紀美子, 井上 稔
「メチル水銀の組織移行機構」
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3年10月(熊本)
- (2) 講演による発表
- (1) 梶原裕二
「着床後の哺乳類胚操作」
理科学研究所ライフサイエンス筑波センター第5回遺伝子科学技術研修会
平成3年12月(筑波)
- (2) 安武 章
「メチル水銀の生化学的側面」
中村学園大学セミナー 平成4年2月(福岡)

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Akagi, H. and Nishimura, H.
"Speciation of mercury in the environment."
In *Advances in Mercury Toxicology*. Suzuki, T., Imura, N. and Clarkson, T.W. (Eds),
Plenum Press (New York), p53-76, 1991.
- (2) Adachi, T., Yasutake, A. and Hirayama, K.
"Influence of dietary protein levels on the fate of methylmercury and glutathione metabolism in mice".
Toxicology, 72: 17-26, 1992.
- (3) Hirayama, K., Yasutake, A. and Adachi, T.
"Mechanism for renal handling of methylmercury".
In *Advances in Mercury Toxicology*. Suzuki, T., Imura, N. and Clarkson, T.W. (Eds),
Plenum Press (New York), p121-134, 1991.
- (4) Naruse, I., Matsumoto, N. and Kajiwara, Y.
"Toxicokinetics of methylmercury and mercuric chloride in mouse embryos in vitro".
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 47: 689-695, 1991.
- (5) Yasutake, A., Hirayama, K. and Inouye, M.
"Sex difference of nephrotoxicity by methylmercury in mice".
In *Nephrotoxicity: Mechanisms, Early Diagnosis and Therapeutic Management*. Bach, P.
H., Gregg, N.J., Wilks, M.F. and Delacruz, L. (Eds), Marcel Dekker (New York) p375-
383, 1991.
- (6) Yasutake, A., Adachi, T., Hirayama, K. and Inouye, M.
"Integrity of the blood-brain barrier system against methylmercury acute toxicity."
Eisei Kagaku, 37: 355-362, 1991.
- (7) 梶原裕二, 桑名 貴, 保田叔昭
「初期体節期マウス胚に移植された神経堤細胞の移動と分化」
熊本医学会雑誌 65:89-92, 1991.
- (8) 中村邦彦
「海洋水銀汚染と微生物」
環境科学会誌 5:1-14, 1992.

3. 疫学研究部

(1) 学術研究会による発表

- (1) Kinjo, Y., Higashi, H., Nakano, A., Sakamoto, M. and Sakai, R.
"Profile of subjective complaints and activities of daily living among current patients with Minamata disease after 3 decades".
Fourth International Symposium. Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, July 1991 (Tokyo).
- (2) Mitsumori, F. and Nakano, A.
"NMR imaging and spectroscopy on rat brain poisoned by methylmercury."
Fourth International Symposium. July Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, July 1991 (Tokyo).
- (3) Sakamoto, M., Nakano, A., Kajiwara, Y., Naruse, I. and Fujisaki, T.
"Toxicity of methylmercury on neonatal rats"
Fourth International Symposium. Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, July 1991 (Tokyo).
- (4) 岩田孝吉, 齊藤 寛, 中野篤浩
「カドミウム腎障害と死亡率との関連についての追跡調査研究」
第2回日本疫学会総会 平成4年2月(福岡)
- (5) 岩田孝吉, 齊藤 寛, 守山正樹, 中野篤浩
「長崎県対馬カドミウム汚染地域住民の死亡率(第2報)」
第62回日本衛生学会総会 平成4年3月(松山)
- (6) 金城芳秀
「毛髪中水銀値と水俣病認定患者の発生頻度との用量-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第7回合同ワークショップ
平成3年10月(熊本)
- (7) 金城芳秀
「新潟水俣病における毛髪中水銀値と患者発生頻度との用量-反応関係」
第56回日本民族衛生学会総会 平成3年11月(東京)
- (8) 金城芳秀, 中野篤浩, 坂本峰至, 渡邊正夫, 加藤寛夫, 二塚 信
「メチル水銀曝露による死亡率超過」
第2回日本疫学会総会 平成4年1月(福岡)

- (9) 坂本峰至, 中野篤浩, 金城芳秀, 東 博文, 二塚 信
「赤血球中水銀濃度と血清脂質値との関連について」
第56回日本民族衛生学会総会 平成3年11月(東京)
- (10) 坂本峰至
「ラット新生仔におけるメチル水銀影響の特性」
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7回合同ワークショップ
平成3年10月(熊本)
- (11) 清水利之, 東 博文, 志村正子, 渡辺裕晃, 坂本峰至, 中野篤浩, 金城芳秀
「成人の体脂肪と血液成分との関連の検討」
第56回日本民族衛生学会総会 平成3年11月(東京)
- (12) 中野篤浩, 坂本峰至, 金城芳秀, 柏崎 浩
「無炎原子吸光法による尿中セレンの測定」
第56回日本民族衛生学会総会 平成3年11月(東京)
- (13) 東 博文, 清水利之, 志村正子, 渡辺裕晃, 坂本峰至, 中野篤浩, 金城芳秀
「大隅半島における4町3区人口による保健問題の検討」
第56回日本民族衛生学会総会 平成3年11月(東京)

(2) 学術刊行物による発表

- (1) Iwata, K., Saito, H., Moriyama, M. and Nakano, A.
Association between renal tubular dysfunction and mortality among residents in a cadmium-polluted area, Nagasaki, Japan.
Tohoku J. Exp. Med., 164 : 93-102, 1991.
- (2) Iwata, K., Saito, H. and Nakano, A.
" Association between cadmium-induced renal dysfunction and mortality: Further evidence. "
Tohoku J. Exp. Med., 164 : 319-330, 1991.
- (3) Kinjo, Y., Nakano, A., Sakamoto, M., Futatsuka, M. and Kato, H.
"Clarification of mortality patterns among Minamata disease patients".
Environmental Sciences, 1: 73-88, 1991.
- (4) Ohta, Y., Nakano, A. and Matsumoto, M.
" Content of essential trace elements in hair from children lived in keshan disease district in China. "

In "International Symposium on Environmental Life Elements and Health.
Tan jian' an, (Eds), Science press (Beijing), p158-160, 1988.

- (5) Ohta, Y., Nakano, A., Matsumoto, M. and Hoshi, M.
"Comparison selenium content in human hair from different individuals in different countries, by $^{76}\text{Se} (n, \nu) ^{77\text{m}}\text{Se}$ reaction."
J. Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Article, 114 : 75-82, 1988.
- (6) Sakamoto, M., Nakano, A., Kinjo, Y., Higashi, F. and Futatsuka, M.
"Present mercury levels in red blood cells of nearby inhabitants about 30 years after the outbreak of Minamata disease."
Ecotoxicol. Environ. Safty, 22: 58-66, 1991.
- (7) Tohyama, C., Metane, Y., Sugihira, N., Nakano, A. and Saito, H.
"The relationships of urinary metallothionein with other indicators of renal dysfunction in people living in a cadmium-polluted area in Japan."
J. Appl. Toxicol., 8 : 15-21, 1988.
- (8) Tohyama, C., Ghaffar, A., Nakano, A., Neshimura, N. and Neshimura, H.
Immunohistochemical localization of metallothionein in organs of rats treated with either cadmium, inorganic or organic mercurials.
In Advance in Mercury Toxicology. Suzuki, T., Imura, N. and Clarkson, T. W. (Eds), Plenum Press (New York), p155-165, 1991.
- (9) 金城芳秀, 中野篤浩, 石崎達郎, 前田和甫
「水俣, 新潟およびイラクのメチル水銀中毒事件における性・年齢別患者発生頻度に関する研究」
日本公衆衛生学雑誌, 33: 517-524, 1991.
- (10) 金城芳秀, 東博文, 中野篤浩, 坂本峰至, 二塚 信, 前田和甫
「水俣病患者の健康状態調査研究—ADL および自覚症状を中心として」
民族衛生, 57: 142-153, 1991.
- (11) 金城芳秀, 中野篤浩, 坂本峰至, 渡邊正夫, 二塚 信, 加藤寛夫
「水俣病認定患者の死亡構造に関する追跡調査研究—死亡率および標準化死亡比 (SMR) による検討」
保健の科学, 33: 579-583, 1991.

4. その他の刊行物

- (1) 「メチル水銀」 (International Programme on Chemical Safety : Environmental Health Criteria 101 : Methylmercury).
山口誠哉, 藤木泰士 (監訳) 国立水俣病研究センター (翻訳)
日本公衆衛生協会 (1991)

- (2) 「無機水銀」 (International Programme on Chemical Safety : Environmental Health Criteria 118 : Inorganic Mercury).
鈴木継美 (監訳) 国立水俣病研究センター (翻訳)
日本公衆衛生協会 (1992)

4. 所内セミナー記録

(1) 毒物の行動分析学的研究

群馬大学医学部行動分析学 栗原 久

毒性学の主要目的は、化学物質の身体的あるいは精神的な障害誘発効果を正確に予測し、障害の発生を未然に防止することであり、最近、この分野における行動観察の意義、つまり行動毒性学が注目されるようになった。行動は外部環境と内的環境との相互作用によって引き起こされる生体丸ごとの動きで、自己の生存あるいは種の保存にとって最適の方向を向いている。行動の発現には、脳機能を中心とし、運動、感覚、動因、情動、その他各種の生理機能が関与しており、化学物質によってそのどれかが障害されると、環境に適応した行動の獲得・保持ができなくなる。したがって化学物質の毒性は、生体の死亡、形態的变化あるいは成長遅延より、行動異常として表面化しやすい。しかも、行動の連続的観察を通して、障害の発生から死亡または回復までの経過を追跡することも可能である。動物の行動は大まかに、無条件（非学習）行動と条件（学習）行動とに分けられる。特定環境下での行動はそれぞれ特徴あるパターンを描き、生体各部位の機能変化を鋭敏に反映するものが少なくないので、複数の行動指標を多角的に分析することにより、機能異常の定量的および定性的な検討も可能である。

(2) International Cancer Mortality Trends

David G. Hoel
National Institute of
Environmental Health Sciences

Assessing trends in cancer provides a means for gauging progress against the disease, estimating future demands for care and treatment, and suggesting clues about shifting causal factors that may account for the more recent changes. This study was designed to evaluate trends in the major sites of cancer associated with high mortality rates in 15 industrialized countries. To highlight differences among regions, we grouped these countries into six geographic areas: United States, Eastern Europe, Western Europe, East Asia, Oceania, and Nordic countries. In addition, cancer mortality trends in these regions were compared with incidence patterns in the United States. The trends we report cannot be explained solely by changes in cigarette smoking or aging. Other causes of changes in cancer incidence and mortality need to be determined. The increasing and decreasing trends in mortality from and incidence of cancer that we found are important for health care planning and may also suggest opportunities for research in cancer prevention.

(3) マウスの発生と細胞表面分子：新しいレチノイン酸応答性ヘパリン結合因子を中心として

鹿児島大学医学部 第二生化学 村松 喬

細胞表面識別に関与する新しいタンパク質を遺伝子クローニング法により検索した。Midkine (MK) はテラトカルシノーマ幹細胞をレチノイン酸 (ビタミンA酸) で分化誘導した時、早期に発現が誘導される遺伝子の産物として発見された。分子量13,000、塩基性アミノ酸とシステインに富むMKは新しい成長分化因子であり、神経細胞の生存を助け、突起伸長を促進する。また多くのヒト癌はMKを過剰発現しており、癌化との関連も注目される。MKと50%のアミノ酸が同一のPleiotrophinが最近報告され、成長因子の新ファミリーとしてMKファミリーが認知されたことも興味深い。いっぽう、embiginは癌胎児性糖鎖マーカーを担うコアタンパク質の一つとしてクローニングされた。タンパク部分の分子量は30,000だが、多量の糖鎖を含むので糖タンパク質としては分子量70,000程度となる。embigin cDNAを鎖細胞に導入するとシャーレへの接着が増大し、embiginは細胞と基質の接着に関与していると考えられる。

(4) 初期発生と細胞内情報伝達

名古屋大学環境医学研究所 山村 英樹

マウスの初期発生 (着床前発生) への細胞内カルシウム情報伝達系とくにカルモデュリン系およびプロテインキナーゼC系のかかわりについて、その一端を演者らが得た知見を中心に概説した。

1. カルモデュリン系

着床前発生の種々の段階にあるマウス胚を、カルモデュリンの特異的阻害剤W-7またはその脱クロル誘導体W-5 (カルモデュリンに対する親和性がW-7の $1/9 - 1/7$) に *in vitro* で暴露し (25 μ M、6時間)、両化合物に対する胚の反応を比較することにより、マウスの着床前発生へのカルモデュリンの関与を検討した。その結果、卵割、コンパクション、胚盤胎胞の形成および維持、栄養外胚葉の outgrowth、内細胞塊の発育などに Ca^{2+} -カルモデュリン系が関与していることが示唆された。

2. プロテインキナーゼC (PKC) 系

マウスの一次卵母細胞、二次卵母細胞、1細胞胚、2細胞胚、4細胞胚および胚盤胞には、PKCアイソザイムI、II、III型のうち、II型とIII型が発現されていることが免疫組織化学的に明らかにされた。つぎに、2細胞期、4細胞期または8細胞期前半のマウス胚を、PKC活性化作用を有する1,2-OAG (2.5-12.5 μ g/ml) またはTPA (1-10 nM) に *in vitro* で暴露したところ、生理的に8細胞期後半に起るコンパクションにおけると同様な割球の扁平化と接着が30分以内に濃度依存性に起った。他方、1,2-OAGの光学異性体でありPKC活性化作用のない1,3-OAGに胚を暴露しても、1,2-OAGやTPAに暴露された胚にみられた変化は認められなかった。これらの結果は、コンパクションへのPKCの関与を示唆している。

(5) ジェノバイオティックによるストレスタンパク質の誘導

国立環境研究所 環境健康部 青木 康展

ガリウム (Ga)、インジウム (In) 及び亜ヒ酸を用いて腎尿細管細胞におけるストレスタンパク質の誘導を調べた。コラゲナーゼ消化したラット腎臓より尿細管の断片を分離した後、腎尿細管上皮細胞を初代培養した。培養開始後、5日間で細胞はコンフレントな状態となった。この細胞に300 μ MのGaCl₃及びInCl₃を暴露したが、細胞からの乳酸脱水素酵素 (LDH) の遊離は観察されず、これらの濃度のGa、Inは直接的な細胞毒性を有しないことが明らかとなった。それに対して10 μ Mの亜ヒ酸はLDHの遊離を引き起こし、細胞毒性を有していた。次いで300 μ M Ga、10 μ M亜ヒ酸、及び300 μ M Inに細胞を24時間暴露したのち、新生タンパク質を³⁵Sメチオニンで放射標識した。これらの金属によるタンパク質の合成の変化をフロログラフィーにより調べた。その結果Gaと亜ヒ酸により、分子量30,000のタンパク質が特異的に誘導されていた。また、同時にヒートショックタンパク質の合成の増加がみとめられた。これらのタンパク質の合成の変化は、Ga、亜ヒ酸暴露のよい指標となると思われる。

(6) Lead neurotoxicity and reproductive toxicity

E. K. Silbergeld
Tox. Prog. & Pharm. Dept.
Univ. Maryland

Many studies have reported that lead exposure affects aminergic, cholinergic, and GABAergic pathways in the central nervous system. Of these systems, the catecholaminergic pathways utilizing dopamine and norepinephrine yield metabolites that can be measured in plasma and urine. Relatively high level lead exposure has been reported to increase the concentrations of the dopamine metabolite vanillylmandelic acid in 24 hr urine collections taken from children. Intervention--removing children from leaded environments and administering chelation drugs--was associated with reductions in both blood lead levels and urinary catecholamine metabolites, further supporting an association between lead exposure and this neurochemical marker. The reproductive toxicity of lead will be also discussed.

(7) ヒトの生殖細胞系障害と疫学研究

放射線影響研究所疫学部 吉本 泰彦

近年、「環境」の人体への影響について総合的科学的取り組みが要求されている。なかでも、量的・質的な遺伝学的影響を正確に予測できる疫学的資料の蓄積は緩慢である。実験動物からヒ

トへの外挿によるリスク推定もなされているが、最後の決め手となるのは疫学的研究である。

放射線の遺伝学的影響の研究を例に、疫学的研究における問題点を紹介した。電離放射線による生殖細胞に生じた障害が次世代に受け継がれることは、実験動物で明かである。しかし、ヒトでは放射線の遺伝学的影響を積極的に証明する結果は得られていない。その影響があるとすれば、少なくとも遺伝形式がほぼ判明している遺伝学的疾患が増加するはずだとの仮説が一般的に受け入れられている。放射線の遺伝学的影響を評価するには、遺伝学的倍加線量モデルが用いられ、自然誘発疾患発生原因として占める生殖細胞系傷害の寄与率が考慮される。

英国では、核燃料再処理施設就業者を父親とする子供に小児白血病と non-Hodgkin リンパ腫の増加が指摘された。しかし、この事例と比較して急性照射で高線量の放射線を被曝した原爆被爆者の子供では、白血病を含め、原爆放射線の遺伝学的影響は現在のところ認められない。英国の事例での父親の放射線とその子供における小児白血病の因果関係を結論づけるには 1) リスク係数、2) 小児白血病の遺伝学的伝達度、の各々の大きさについての疑問点があることを紹介した。

一般に我々が扱う「環境」レベルでは、ヒトの遺伝学的健康影響はどの程度のリスクとして発現するか理解することが重要である。ヒトの遺伝学的影響を適切に評価するために、少なくとも日本全国に及ぶ遺伝学的疾患に関するデータベースの確立が急がれる。

(8) 微生物の水銀耐性について

東北大学農学部 伊崎 和夫

本研究者は多剤耐性大腸菌 (R 因子保有菌) が種々の抗生物質以外に無機二価水銀に対して耐性を示すことを明らかにした。この耐性菌を 10^{-5} M の塩化第二水銀を含む肉汁に培養し、得た菌体を放射性の塩化第二水銀、 $^{203}\text{HgCl}_2$ 、グルコース、リン酸緩衝液中で保温すると、反応液中から急速に ^{203}Hg が消失し、水銀気化活性が認められた。この菌体を音波処理して得た抽出液は、 $^{203}\text{HgCl}_2$ 、2-メルカプトエタノール、NADPH 存在下で同様に ^{203}Hg 気化活性が認められたが、感受性菌からの抽出液には認められなかった。耐性菌からの抽出液は HgCl_2 の存在下で NADPH の酸化反応を触媒し、NADPH は電子供与体として働き二価水銀イオンを還元して金属水銀としていると推定された。この酵素は約 100 倍に精製された FAD を補欠分子族とする酵素で、分子量約 16 万、等電点は 6.2、多くの SH 阻害剤により阻害された。一方一価水銀にたいしてもこの酵素は作用し、一価水銀と二価水銀にたいする酵素活性は各種精製過程で分離せず、同一酵素が作用していると推定された。

土壌から新たに塩化第二水銀に耐性な *Bacillus cereus* を分離した。この *Bacillus* には多剤耐性大腸菌の二価水銀還元酵素とよく似た酵素が認められ、この酵素の存在により耐性が説明できるものと思われた。またこの菌株はフェニル酢酸水銀、PCMB にたいしても耐性を示し、これら有機水銀の炭素と水銀の結合を切断する能力のあることを無細胞抽出液で確認した。またこの切断酵素は二価水銀還元酵素とはゲル濾過で分離し、別の酵素であることを明らかにした。さらに塩化第二水銀に耐性な放線菌を土壌より分離し、この放線菌にも二価水銀還元酵素が存在することを明らかにした。一方、酵母は細菌に比べて無機二価水銀により耐性であるが、二価水銀還元酵素は見出されず、別の耐性機作が推定された。

(9) 歯のアマルガムと尿水銀

東京大学医学部保健学科 人類生態学教室 鈴木 継美

歯科治療に用いられるアマルガム充填材からの水銀蒸気の遊離は古くから問題にされてきた。しかし近年になって、スウェーデン、アメリカ合衆国等で研究が進み、特に職業性曝露のない一般人における水銀のとりこみの中で、アマルガム由来の水銀蒸気の吸入の寄与が大きいことが明らかとなった。

日本の一般人集団の場合、アマルガム由来の水銀蒸気の寄与がどの程度であるかは、ほとんど検討されていないままに経過してきた。そこで、われわれは幼稚園児から高校生までを対象とし、父兄（または本人）、学校医、学校歯科医、各校の教員の了解の下に朝起床時の尿を採取し、尿水銀濃度と歯に充填されているアマルガムの数の関係を評価した。尿クレアチニン濃度、年齢、性、魚の摂食習慣が尿水銀濃度に影響を与えているので、それらをコントロールしてアマルガムの影響をみると有意の正の偏回帰は認められるものの、尿水銀濃度の変動全体の中で1~1.5パーセント程度しか説明していなかった。この理由の1つとして、本対象と欧米とを比較した時アマルガムを充填された歯の数が少ないことがあげられた。

(10) Behavioral Measures of Neurotoxicity

Bernard Weiss
University of Rochester
Rochester, NY USA

Behavioral toxicology now looms as a crucial component of risk evaluation for chemicals.

In the United States, the Environmental Protection Agency has issued or proposed test rules for pesticides and solvents, and for the appraisal of developmental neurotoxicity. Such initiatives promise a fundamental role for behavioral measures in toxicity and risk assessment. They also further strengthen the role that behavioral measures have played in risk estimates for metals. Because animal models represent the sole source of answers for questions such as the correlation between brain morphology and function, they require special consideration, as at institutes such as yours.

Behavioral assessments present a unique problem for toxicology, however. Unlike traditional, established criteria such as pathology, or measures of clinical chemistry, their interpretation often requires close attention to the details of the test procedure. Moreover, the researcher is faced with a bewildering variety of choice. A vast galaxy of techniques, developed and refined over many decades by behavioral scientists, is available. For this reason, investigators must be prepared to carefully weigh the questions they propose to answer by a behavioral assessment.

Useful guidance is provided by other disciplines that have adopted behavioral

evaluations. Behavioral pharmacology, which surged in the 1950s with the introduction of psychotropic drugs, has elaborated a substantial literature on drug-behavior interactions and familiarized pharmacologists with these techniques. Because the bulk of these studies actually represent the outcome of selective toxicity, they offer close correspondence with the concerns of toxicologists. The primary difference is that pharmacologists can make inferences based on high, therapeutic doses, while toxicologists must deal with questions of risk at low, mostly inadvertent exposures.

Most of behavioral toxicology, at present, is confined to the hazard identification stage (the earliest stage) of risk assessment. The current and proposed EPA test rules emphasize batteries of tests assembled to determine the presence of central nervous system (CNS) activity. They have not yet attained the next steps, which would require further exploration of dose-response relationships and more specific behavioral methods. Solvents, for example, because of their lipophilicity and volatility, are bound to be active in the CNS, so that the main issue to be settled for this class of chemicals, as for neurotoxic metals, is the dose-outcome function. For these purposes, operant techniques are primary and indispensable.

Operant refers to learned behavior that is governed by its consequences. A simple prototype is an apparatus in which a rat is trained to press a lever to secure occasional delivery (reinforcements) of small pellets of food. The relationship imposed by the experimenter between food delivery and lever-pressing is called a schedule of reinforcement. Schedules can be designed to elicit different patterns of behavior. For example, a fixed-interval schedule makes food available periodically, and induces a pattern of responding sensitive to low levels of lead. More complicated schedules can be devised to ask questions about learning and memory, and about other kinds of reinforcements such as heat in a cold environment. They can also be used to assess fine motor performance and sensory function, and are adaptable to all species. For these reasons, operant techniques represent the preferred methodology for advanced assessment of risk.

(1) 松花江流域における中国の水俣病

中国尔滨医大公衆衛生学部 劉 瑞璋

松花江は中国における大きな川のひとつで、長白山に源を発し、東北地区中部で奴江と合流する。ここで松花江の北側は黒龍江省（肇源県）、南側は吉林省になる。

1950年代から吉林市では化学工業が速やかに発展してきた。もともと松花江沿岸は漁業が非常に盛んであったが、1950年代の末から漁獲量が年々激減していった。そこでその原因を調査したところ、吉林市の化学工場から、水銀を含む廃水が松花江に排出されていたことが判明し、このことが漁獲量激減の原因であることが推察された。このため、下流にある黒龍江省がその害を被り、軽症ではあるが水俣病様の症状を示す患者がみられた。

(12) 鳥類キメラによる神経系の解析

愛媛大学医学部第一解剖学 編谷 政江
竹内 京子

ウズラーニワトリ胚間移植実験系を使用することによって、個体派生段階における細胞移動や細胞系譜をトレースすることが可能である。今回は、神経発生においてウズラーニワトリ胚間移植実験系を使用した実験結果を i) 神経管移植とキメラ動物、ii) 脊髄神経節における細胞死、iii) 髄脳における細胞移動と神経核の発生などについて紹介した。

- 1) 腕神経叢レベルの神経管を部分移植した時、異種間でも正常な知覚神経伝導路形成が観察された。また、神経管を部分移植したキメラ胚は孵化させることができ、正常な翼の運動能が観察された。ただし、1、5-2、0カ月後にキメラ動物は移植組織に対する免疫学的拒絶反応を示し、運動不能状態に陥った。病理所見からキメラ動物の移植組織内に脱髄像が観察された。これらの事実は、脱髄性自己免疫疾患モデルとして興味を持たれている。
- 2) ニワトリ胚にウズラ神経脊髄節を形成させた時、当然のことながら抹消へ伸びた知覚神経はニワトリ筋や真皮層と生じることが、脊髄前角の運動性ニューロンでよく知られている。知覚神経細胞に関しても相同であることが予測されていたが、未だ証明されていない。今回我々の実験結果は、細胞死の生じる時期がトリの種間でずれていることを利用して、やはり抹消組織との相関で知覚神経でも細胞死が生じることを初めて証明できた。
- 3) 延髄には数多くの脳神経核が存在するが、その起源についての証明は難しい。脳胞の翼板や基板を移植することによって、各神経核の起源が明らかとなった。また、移植部位からの細胞移動をトレースすることにより、神経細胞とグリア細胞の移動経路の違いや、脳内での細胞の前後移動および反対側への移動があることが証明された。

ニワトリ神経細胞に特異的なモノクローナル抗体 MAb-39B11、MAb-37F5 が名古屋大の高木・藤沢('89)によって報告されている。これらの抗体とウズラーニワトリ胚間移植実験系を組み合わせることにより、細胞移動だけでなく、異種間での神経繊維の伸長もまた追跡することができるようになり、今後の神経発生に関する研究分野の可能性がさらに広げられている。

(13) 疫学における食物摂取の認識

国立健康・栄養研究所 成人健康・栄養部 松村 康弘

日常の食生活と健康との関連を、人間集団を対象として観察していく研究領域に栄養疫学がある。栄養疫学研究では、特定の母集団において、食事上の危険因子への曝露度とある疾病の発症率との関連性を追求していく。その際、個々人が何を、どれだけ食べているかを把握しなくては、食事上の危険因子への正確な曝露度を知ることはできない。

食物摂取状態を評価するには、個々人から食物摂取に関する情報を収集し、食品成分表の値を用いて摂取したエネルギー量や栄養素量を算出する必要がある。その情報収集の方法として、食物記録法（食物秤量記録法、食物目安量記録法）、回顧法（24時間思いだし法等）、食物摂取頻度

調査法、食物歴法等がある。各調査法にはそれぞれ長所・短所があり、それぞれの信頼性、妥当性も異なる。

また、生物学的標識の使用も、個人の摂取量を間接的に推定するのに期待されている。この方法は、実際の食物への曝露度の反映として血漿、体内組織や排泄物中の物質を直接測定するもので、客観性があるように思われる。血漿中のビタミンAレベルに関する最近の報告では、コホート研究における発がん危険度の予測にこの種の測定が有用かもしれないとされている。しかし、このようなデータを集めることは現実的には困難であり、また、被験者の過去の摂取量を反映する適当な指標を決定し難い。したがって、この方法には検討すべき問題がまだ多くあり、疫学的研究にはあまり用いられていない。

食物摂取とといってもそれは今現在のこと、最近のこと、あるいは遠い過去のことかもしれない。適切な評価方法を選択するためには、研究目的や対象集団、調査法の精度、コスト、調査期間などを考慮しなければならない。また、それぞれの調査法を組み合わせることによって、信頼性、妥当性を高めるなどの工夫も必要である。

(14) 「食品中重金属の化学形解析」

国立衛生試験所食品添加物部第二室長 米谷 民雄

金属の毒性はその化学形に依存している。そのため、金属の分析においては、総量を測定するのみならず、化学形を解析することも必須である。そこで、金属の化学形を解析するための種々の方法を紹介するとともに、それらが実際の食品行政において応用された例について述べる。

また、厚生省は、食品による有害金属摂取から国民を守るために、食品中有害金属の規格基準や規制値を設定して高度に汚染された食品を流通させなくするとともに、有害金属の摂取量を全国的レベルで継続的にモニターしている。その方法および得られた結果について説明し、また、その方面においても、金属の化学形分析が必要になりつつある現状を紹介する。

(15) 地球環境の変動と人間の健康問題

国立環境研究所 地域環境研究グループ 安藤 満

1992年6月ブラジルで“環境と開発に関する国連会議”が開催されるが、現在54億人を数える人類の生産活動によって、今後21世紀にかけて地球大気の組成が大きく変化しようとしている。地球大気の大規模な人為的攪乱は、これまで人類が経験したこともない速さと規模で、地球環境の変動を引き起こすと予想されている。人類の健康に重大な影響を及ぼす地球環境の変動としては、南極を中心に観察されるオゾンホール拡大、すなわち成層圏オゾンの枯渇問題と、炭酸ガス(CO₂)や種々の温室効果ガス濃度の対流圏における増大によってもたらされる気候の温暖化がある。いずれも21世紀には人類のみではなく、地球の全生態系に顕著な影響を及ぼすと予想されている。

成層圏オゾン層保護に関しては、UNEPを中心にオゾン層を破壊するクロロフルオロカーボン(フロン)等の規制についての検討が進められ、「オゾン層保護のためのウィーン条約」(1985年)「オゾン層を破壊する物質に関するモントリオール議定書」(1987年)が採択された。昨年のモントリオール議定書第二回締約国会議では、2000年に向けてフロンの生産と使用を全廃することが決定され、成層圏オゾン層保護が世界の共通認識となっている。

地球温暖化は世界気象機関(WMO)と国連環境計画(UNEP)を中心に各国政府が参加し、1988年以来「気候変動に関する政府間パネル(IPCC)」が組織され検討が進められている。IPCCは世界各国の協力のもと、地球温暖化問題を中心に気候変化に関する科学的知見を要約し、昨年報告書を完成させるとともに、引き続き取り組みを強化している。

このセミナーでは、IPCC、WMO、UNEP、WHOやUSEPA等の国際組織の場で評価されている地球環境の変化の具体的事例について報告する。

(16) 精子凍結保存法について

(筑波大学農林学系、茨城県つくば市) 田島 淳史

- 1 鶏に0から1.72%(v/v)の間のグリセリンを含む希釈精液を人工受精した場合、受精率はグリセリンの濃度の上昇に伴い直線的に低下した。さらにこのグリセリンによる避妊効果は、人工受精した精液中のグリセリン含量が0から1.68マイクロリットルの場合にはグリセリンを濃度(%v/v)で表示するよりも絶対量(マイクロリットル)で表示した方が良いことが明らかになった。またグリセリン含量が1.68から2.53マイクロリットルの場合は濃度表示および絶対量表示共にグリセリンによる避妊効果を同程度に説明できることが明らかになった。
- 2 精液をグリセリンを含む希釈液で希釈した後にグリセリンを含まない希釈液で再希釈した場合における精子の形態を観察した。グリセリンを含まない希釈液で再希釈した場合、首曲がりおよび尾折れ精子の割合が増加した。しかし精液を凍結融解する前と後では首曲がり、尾折れ、および短尾のいずれの精子の割合にも違いは認められなかった。
- 3 Minnesota dominant marker populationの精液を8%グリセリン、4%DMSO、または1.1モルDMAの存在下で凍結し、融解後腔内に人工受精した。平均受精率はグリセリン、DMSO、およびDMA区でそれぞれ43.9、13.1および10.8%であった。
- 4 系統の染色体転座系統の精液をグリセリンの最終濃度が8%になるように調整した希釈液で希釈後凍結した。解凍後グリセリンを除去し毎週一回腔内に人工受精を行い受精率及びふ化率を求めた。週平均の受精率はMnt 2 m # 2、OHt 2 p ; m、およびOH15においてそれぞれ51.8、20.7、および14.6%またふ化率はそれぞれ40.3、85.0、および33.4%であった。
- 5 さらに別の6系統の染色体転座系統の精液をグリセリンの最終濃度が8%になるように調整した希釈液で希釈後凍結した。解凍後はグリセリンを除去し毎週2回2日連続して腔内に人工受精を行い受精率およびふ化率を求めた。週平均の受精率はNMt (z ; 1)、Mnt 1、m、Mnt 1、4、Mnt 2 m # 1、Mnt (z ; 1)、およびOH18においてそれぞれ49.1、19.5、61.0、16.1、84.6、および75.1%でありまたふ化率は82.1、76.2、63.9、66.7、83.7、および81.6%であった。

- 6 鶏精子の相対的受精能力 (relative fertilizing ability) を精子競合法 (sperm competition method) を用いて測定した結果凍結した鶏精子は凍結していない精子に比較して19.7% (95% 信頼限界=12.75、30.38) の受精能力があると推定された。

(17) 酸化ストレスと酸素活性の調節

琉球大学医学部保健学科 安仁屋洋子

生体内での酸素活性の調節方法として、リン酸化、混合ジスルフィド結合、プロテアーゼによる限定分析に加えて、最近、活性酸素が酵素の活性調節や代謝回転に関与していることが明らかにされつつある。細胞内では絶えず活性酸素の発生があることや、酸化ストレス時には多量の活性酸素が生成されることから、生理学的な酸素活性の調節あるいはストレス時の生体防御反応の一環として活性酸素が酵素活性を調節していることが考えられる。今回は、解毒酵素として多くの毒性化学物質のグルタチオン抱合を触媒する Glutathione S-transferase (GST) の活性酸素による調節について紹介する。

ラット肝を摘出後、虚血/再灌流を行うと細胞質中の GST は変動しないが膜性のミクロソーム GST 活性のみ有意に増加する。摘出肝を H_2O_2 で灌流してもミクロソーム GST 活性は増加する。肝ミクロソームに直接 H_2O_2 を作用させると GST 活性の増加と GST dimer の形成がみられる。精製したミクロソーム GST 活性も H_2O_2 により著明に増加し、t-butylhydroperoxide 等も GST を活性化する。このように活性酸素によって活性化される GST の内因性基質は何か、また、一度活性化された GST がどのようにして元に戻るのか、生体内での regulation について考察を加えたい。

(18) コホート研究にもとづくがんの疫学とその予防

予防がん学研究所 平山 雄

全国から選んだ6府県29保健所管内居住の40才以上の成人265,118人について、1965年秋、保健婦の家庭訪問で生活習慣などを調べ(調査率95%)、1966年から82年までの17年間継続観察し、その中から発生したがん死亡14,740人とライフスタイルとの関係を検討した。男の場合、最もがんリスクが高かったのは喫煙、飲酒、肉食、どれも毎日で緑黄色野菜を毎日食べぬ人達で、その場合の年齢標準化死亡率を1.00とすると、その逆の喫煙、飲酒、肉食、どれも毎日せず緑黄色野菜を毎日食べる人達のがんリスクは0.40 (0.34~0.48) と有意にそして著しく低かった。喫煙、飲酒、肉食、どれも毎日でも、緑黄色野菜を毎日食べる人達のリスクは0.67 (0.55~0.82) とこれも有意に、そして3分の1も低かった。このことは、多くの部位のがんにも共通する傾向だった。

このことから、がんの1次予防としては、まず、緑黄色野菜を毎日とること、そして、その上で喫煙、節酒、節脂肪に心がけることが最も有効と考えられる。緑黄色野菜摂取効果は喫煙、飲酒などで体内に多量に発生する活性酸素の作用が緑黄色野菜に豊富に含まれるベータ・カロチン

やビタミンCなどで抑えられること、それに食物繊維の働きが加わることなどによると考えられる。「ニコチン止めて、カロチンとろう」、その標語の実践だけでもがんは大幅に、そして確実に予防できる。

(19) 精子核クロマチンのリモデリングー精子形成過程から受精まで

北海道大学理学部動物学 片桐 千秋

ニホンヒキガエル (*Bufo japonicus*) とアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) を使用した。

(1) *Bufo* の精子核塩基性蛋白質 (SBP) は2種のプロタミン (P1、P2) から、*Xenopus* のそれは4種のコアヒストンおよび6種の精子特異的蛋白質 (SP1-6) から成る。*Bufo* のP1、P2および*Xenopus* のSP4のcDNAを解析したところによれば、前2者はN末端より28番目が異なる (Glu/Asp) 他は39ケのアミノ酸配列が互いに全て同じであり、SP4は78ケのアミノ酸の組成、配列のいずれでも既知のプロタミンと相同性が乏しい。(2) 精子形成過程でヒストン群は精母細胞までに合成をやめ、SBPは精子変態が進んで核凝縮の開始とともに出現する。他方、ノザン解析、in situ ハイブリダイゼーションによれば、転写はP1、P2については球形の精細胞 (一倍体) 期に、SP4については第一精母細胞パキテン (四倍体) 期に起こり、両者の間で異なった転写調節機構が存在することが示唆された。(3) 成熟卵の抽出液を用いた無細胞系で精子核をインキュベートすると、核の脱凝縮とともにSBPが速やかに消失する。SBPを除去する活性は卵母細胞~胚の細胞質に固有の耐熱性因子で、これを精製した結果、分子量、アミノ酸組成、等電点等からヌクレオプラズミンであると結論した。ヌクレオプラズミンは、精子核のSBPに結合してこれを分解することなしに核から除去する。前核は、コアヒストンの他胚期までの核に特異的なH1サブタイプを含むことを発見し、これをH1-Xと命名した。

(20) in vitro における精子形成

熊本大学理学部生物科学科 阿部 眞一

イモリとアフリカツメガエルを用いて、第一精母細胞から中期精細胞までの細胞培養系が確立されている。イモリとアフリカツメガエルの細胞培養系は、①無血清培地 (L-15) で培養でき、②生存率、分化効率が極めて高く、③細胞分離技術により生化学的解析に耐え得る量の精母細胞や精細胞の均一なポピュレーションを得ることができる、ので分子レベルでの解析に適している。

解離したアフリカツメガエルの精母細胞をL-15 medium中で22℃で培養すると、中期の第一精母細胞は、2~3時間以内に第一分裂を完了し、1対の第二精母細胞となる。その後約20時間以内に第二分裂も完了し、4個の精細胞となる。第二分裂終了後3~4時間以内に短い鞭毛が細胞当たり1本ずつ形成され、たくさんの小さなベシクルが細胞質中に現れる。このベシクルは数が減少するとともに大きさを増し、第二分裂後1.5日以内に核とほぼ同じ大きさの先体胞が1個形成される。一週間もするとこの先体胞は次第に小さくなり、やがて位相差顕微鏡では存在が識別できなくなってしまう。とともに細胞質は細長くなり、丸い核は細胞の片側に局在するように

なる。ミトコンドリアは核の回りに集合し、核膜に付着する。第一精母細胞中期から elongate spermatid までの分化率は60%以上であった。

(21) 精子形成過程における遺伝子発現

熊本大学 理学部 高宗 和史

減数分裂を終えた精細胞は、成熟精子へと変態する過程で核の体積を異常な程まで減少させる。この核凝縮は、核を構成する塩基性タンパク質が体細胞型ヒストンから精子核特有のもの (SBP) に置き換わることによって引き起こされると考えられている。無尾両生類ヒキガエル (*Bufo japonicus*) 精子には2種のSBP (プロタミンP1、P2) が存在しており、両者ともアミノ酸39個からなるアルギニンに富む強塩基性タンパク質であった。一方、アフリカツメガエル (*Xenopus leavis*) 精子核には、体細胞型コアヒストンに加え6種のSBP (SP1~6) が存在していた。

ヒキガエル精子のP1及びアフリカツメガエル精子のSP4のcDNAを得、これをプローブとしてノーザン解析及びin situハイブリダイゼーションを行ったところ、ヒキガエルのP1 mRNAは減数分裂を終えたまるとい精細胞 (1倍体) で、アフリカツメガエルSP4 mRNAは第一次精母細胞パキテン期 (4倍体) で初めて転写されることが明らかになった。魚類・哺乳類のSBP mRNAは精細胞で転写されることが既にわかっており、SBP mRNAの転写時期の移行が進化過程上両生類で起こったと思われる。

免疫組織化学及び電気泳動によりSBPの合成時期を調べたところ、ヒキガエル及びアフリカツメガエル両種のSBPとも精子核が凝縮し始める時期で初めて合成されていた。このことは、翻訳レベルでも調節が起きていることを示している。

このように、無尾両生類のSBP遺伝子は、進化や発現調節機構を調べる上で非常に興味深い。現在アフリカツメガエルSP4の構造遺伝子を含むゲノミックDNAを得、20数K塩基対の中に数個の構造遺伝子が反復して配列していることまで明かにしている。

(22) 「水俣病の病理」

新潟大学 脳研究所 実験神経病理学部門 生田 房弘

最も栄養や酸素を必要とする神経細胞は、それを運ぶ脳内毛細血管とは直接付着せず、両者間には必ずアストロサイトというグリア細胞が介在していること、また中枢神経の細胞群は20nmという狭い間隙だけで接し合っていることなど、基本的な解剖に触れた。

また、ヒトの有機水銀中毒症剖検例を見ると、大脳の鳥距野、知覚中枢、横回そして小脳皮質など特異な局在性を示している。また脊髄後根神経節など知覚性末梢神経には病変が認められるのに運動性末梢神経にはまず変化の認められないことなどに触れた。

第2に成熟した動物脳内において神経細胞が崩壊した場合には、如何なる種類の病変であれ、

必ずアストロサイトの腫張、次いで異常に拡張した細胞外間隙に貯留する浮腫液による脳容積の増大がおきる。ところがその浮腫液中でマクロファージは死細胞片を清掃除去し、アストロサイトは細胞分裂を来して移動能を獲得し、強いアストロサイトーシスをもって病変を修復する。これに対し、アストロサイトが発現分化する以前の、即ちヒトでは妊娠4.1ヵ月以前の胎児脳や、ラットでは生後7日以前では、元来細胞外に広い間隙がある。この時は原則的に殆どアストロサイトーシスは生じなく、奇形に近い脳組織となって病巣修復を完了していることにふれた。これらのことは有機水銀中毒の場合にも該当することに触れた。

第3に肝機能障害によってアストロサイトが一次性に障害される特異な脳病変では胎児に近い病巣修復をすることに触れた。

なお、一定量の血流は保ちながら、酸素量のみを減ずるような実験モデルを作った際生ずる脳病変の分布は、不可解ではあるが有機水銀のそれと同一で区別できないことに触れた。

最後に、有機水銀以外の中毒性脳疾患、即ちスモン、INAH、一酸化炭素、アレピアチン等の中毒性脳病変の変化を供覧した。

(23) 人間と環境

国立公衆衛生院顧問 鈴木 武夫

周知のことであるが、1988年を境に地球環境問題という言葉が一般化した。日本では1960年代の公害という言葉が流布された時期を彷彿させる。その当時の多くの出版物、ことに行政当局の諸報告書のなかの公害という言葉、地球環境または環境と置き換えると現在の報告書が出来る位である。一方、公害という言葉は死語化しつつある。

地球環境問題のうち、地球的規模の気候問題は1972年のストックホルムでの国連人間環境会議でも検討されたが、科学的根拠が不十分というので問題の提起に終わった。しかし、その後の科学研究の発展が現在のように科学から政治への要請として、地球温暖化問題は社会的に表面化した。この問題への政治的対応は今では、東・西・南・北の入り乱れた姿を示している。

地球温暖化問題を地球規模環境問題の例示として考えてみると、地球環境問題の主要因が化石燃料の燃焼即ち人間活動の根元であるエネルギー問題にあることはあまりにも象徴的である。私達に多くの検討課題をなげかけている。自然科学的側面のまた非常にせまい範囲のことであるが、化石燃料の燃焼で出てくるガス状物質のうち、常識的なものに限っても、硫黄、窒素の酸化物及びそれによる酸性雨に代表される酸性降下物は、発生源からの近・中距離で問題となるのに、二酸化炭素は地球規模で問題となるというわけで、化石燃料の燃焼による汚染物でも解釈は簡単化出来ない。まして化石燃料問題の全体像を私達が把握するのは並大抵のことではない。環境問題はすべてが混然としたものばかりである。その解明に人間の知的能力が問われている。

私は偶然ではあるが、人間が大体百年おきに、そして不思議なことに世紀の変わり目に反省といつか進歩といつか人によって解釈のちがうであろう行動をとっている事に気づいた。科学的検討ではないことは勿論である。

英国における産業革命以後を近代とすると、近代以後で、まず1789年～1799年にフランス革命が起き、自由、平等そしてその後の民主政治の原則を示した人権宣言が1789年に議決されている。

それは19世紀の指導原理となった。1867年～1894年に資本論が出版され、1905年の第1次ロシア革命、そして1917年の10月革命でソ連邦が成立し、20世紀の指標の一つとして社会主義があげられた。しかし、1989年以後の東欧の大変革、ソ連邦の政治・経済的困難性で社会主義の世紀は色あせてきている。少なくとも中央官僚主義的社会主義は崩壊したとあってよいであろう。東欧諸国の大変革の要因の一つに、はげしい環境汚染と環境破壊があったと報ぜられている事は興味深いところである。

このとき環境問題が地球環境問題として、全世界の人々の前に提起された、世紀の変わり目であり、来たるべき世紀の特長を予見せしめるものとも思われる。

現在、環境に定義があるというよりも、解釈があると言えると思う。個人、組織、企業そして国は、環境についてどういう解釈をもち、それにどう対応するかの姿勢によって、それぞれが評価される。

私は21世紀には私達の普遍的理念として追及している自由、平等、人権、民主の理念に平和と環境が加わるであろうと思う。また加わってほしい。環境はそれ程の重みをもつものと思う。

(24) 生殖細胞形成過程における c-Kit の役割

熊本大学医学部 吉永 一也

生殖細胞は個体発生の初期に出現し、胎生期つづく成長のある期間を通じて未分化な状態で保たれており、思春期以降に卵子や精子に成熟し機能する。このような生殖細胞の形成過程では、とくに幹細胞レベルの始原生殖細胞や精原細胞の移動および増殖・分化が時間的、空間的に規則正しく行われることが重要かつ不可欠な要素である。しかし、その分子的メカニズムは明らかではなかった。最近、生殖細胞と隣接体細胞間の局所的なコミュニケーションを担う分子のひとつが明らかにされたので、我々の研究成果を中心に紹介した。

優勢遺伝形質 white spotting (W) や steel (Sl) 突然変異マウスは生殖細胞を欠損するために不妊の症状を呈する。近年の分子生物学的解析によって、これら変異マウスの原因遺伝子が相次いで同定された。すなわちW遺伝子座はc-Kit遺伝子そのものであり、リセプター型チロシンキナーゼをコードしており、Sl遺伝子座はそのリガンドをコードしていることが判明した。さらにc-Kitは生殖細胞側に、そのリガンドが体細胞側に発現していることがmRNAレベルで証明された。われわれは、そのようなリセプターとリガンドの相互作用が生体内でどのような役割を演じているかを明らかにする目的で、c-Kit分子(蛋白)に対するモノクローナル抗体を用いて解析した。抗体をマウスに直接投与してc-Kitの機能をin vivoで阻害する実験を試みた結果、A型精原細胞の増殖過程が抑制された。c-Kitとそのリガンドは、精原細胞の増殖・維持に必須の分子であることが明らかとなった。今後、c-Kitを糸口として生殖細胞の発生・分化を制御する分子機構がさらに解明されていくであろう。

5. 合同ワークショッププログラム

第7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〔水銀化合物の生態系、生体内での動態とそのメカニズム〕、〔有機水銀中毒の治療〕の2つのテーマについて、平成3年10月5日熊本法華クラブにおいて開催された。

合同ワークショッププログラム

水銀化合物の生態系、生体内での動態とそのメカニズム

座長 滝澤 行雄

1) 水俣湾の有機水銀分解細菌

国立水俣病研究センター基礎研究部 中村 邦彦

2) 医療環境における水銀耐性菌の出現とそのメカニズム

山梨医科大学保健学 中原 英臣

座長 藤木 素士

3) ラット新生仔におけるメチル水銀影響の特性

国立水俣病研究センター疫学研究部 坂本 峰至

4) 水銀化合物で曝露したラットの自発行動量及びリズム変化

筑波大学社会医学系疫学 下篠 信弘

座長 井村 伸正

5) メチル水銀の胎盤通過メカニズム

国立水俣病研究センター基礎研究部 梶原 裕二

6) メチル水銀の組織移行機構

国立水俣病研究センター基礎研究部 安武 章

7) メチル水銀の腎臓への取り込み機構

北里大学薬学部公衆衛生学 永沼 章

有機水銀中毒の治療

座長 村井 由之

1) 有機水銀中毒の治療；レビュー

国立水俣病研究センター臨床部 若宮 純司

2) 中毒疾患の治療

産業医科大学神経内科学 井上 尚英

追加報告 毛髪中水銀量と水俣病患者の出現率との量・反応関係

国立水俣病研究センター疫学研究部 金城 芳秀

特別講演

座長 鈴木 継美

Neurobehavioral Toxicity and Risk Parameters of Metals

University of Rochester, Bernard Weiss

6. 所内研究発表会

第3回：平成3年5月8日

村尾 光治 (臨床部) 「メチル水銀中毒動物の行動変化とコリン作動神経機能」

赤木 洋勝 (基礎部) 「生体試料中水銀の分別定量法」

第4回：平成3年11月8日

足立 達美 (基礎部) 「低タンパク食飼育マウスにおけるメチル水銀動態に対する含硫アミノ酸添加の影響」

桑名 貴 (基礎部) 「初期胚での始原生殖細胞の移動メカニズム」

7. 客員研究記録

- (1) 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」
- (2) 熊本大学医療技術短期大学部教授 平山紀美子
(基礎研究部 安武 章)
「血中蛋白質に対するメチル水銀の影響」
- (3) 国立環境研究所環境健康部主任研究員 三森 文行
(疫学研究部 中野 篤浩)
「メチル水銀による神経細胞の“死”に関する研究」
- (4) 熊本大学薬学部教授 児島 昭次
(基礎研究部 足立 達美)
「水銀化合物の代謝・毒性並びにキレート剤によるその排泄促進及び毒性防護」
- (5) 鹿児島大学医学部講師 栗山 勝
(臨床部 藤山 二郎)
「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」
- (6) 熊本大学医学部助手 保田 叔昭
(基礎研究部 桑名 貴)
「生殖細胞毒性評価法の開発」
- (7) 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)
「サーモグラフィ正規化の試み」
- (8) 山梨医科大学第二保健学助教授 中原 英臣
(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」

8. 共同研究記録

- (1) 広島大学医学部第一解剖学講座大学院生 佐藤 利夫
(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」
- (2) 熊本大学薬学部助手 島田 秀昭
(基礎研究部 足立 達美)
「水銀化合物の代謝・毒性並びにキレート剤によるその排泄促進及び毒性防護」
- (3) 長崎大学医学部助手 岩田 孝吉
(疫学研究部 中野 篤浩)
「血液の元素組成と健康状態」

科学技術庁科学技術振興調整費による重点基礎研究

「水銀化合物分解能を有する海洋細菌の分子遺伝学的研究」
第31回アメリカ毒性学会総会 基礎研究部 中村 邦彦

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

「水銀化合物分解能を有する海洋細菌の分子遺伝学的研究」
イリノイ大学教授 Simon Silver
平成3年11月16日～平成3年11月22日
(基礎研究部 中村 邦彦)

9. 委員会報告

(1) 学術委員会

委員長 金城 芳秀
委員 藤山 二郎 桑名 貴 松岡 三郎

第7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5日、法華クラブ熊本にて開催した。所内セミナーは例年よりも数多く開催することができ、24名の講師の先生方にご講演を戴いた。また本年度の所内研究発表会は2回開催した（別掲）。

(2) 図書委員会

委員長 藤山 二郎
委員 中村 邦彦 渡邊 正夫 松本美由起
岩田 成実

昨年に引き続き、平成2年度購入分の雑誌を製本、次年度購入雑誌の見直しを行うなど図書の整備を行い、また、平成2年度年報作製業務を行った。本年度の購入図書は、雑誌類が和雑誌46種、洋雑誌116種、単行本が和書15冊、洋書4冊であった。また、本年度より、水銀関連文献委員会と共同し、図書の受け入れ、文献依頼などの図書業務のコンピュータ化を行いつつある。

(3) 機器整備委員会

委員長 坂本 峰至
委員 若宮 純司 安武 章 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、本年度は高速冷却遠心機（ベックマンJ2-MI）、全自動高速電気泳動解析システム（ファルマシア）、マイクロプレートリーダー（モレキュラーデバイス M-Tmax）の重要物品を購入した。

(4) 動物実験施設委員会

委員長 村尾 光治
委員 岩田 成実 中野 篤浩 藤崎 正

当動物実験施設は現3棟体制になってからまる5年を迎え、施設の運営も順調に行われている。本年度からは、SPF施設においてメチル水銀の長期微量実験も始まり在舎動物の数も多くなり、満杯状態となっている。また、当施設自慢のコモンマーモセットの繁殖もスムーズに行われかなりのコロニーを形成したので今後メチル水銀モデル動物としての実験成績が期待される。また、人間に近い大型サル（日本サル）の来年度導入にむけて準備段階に入った。

(5) RI委員会

委員長 赤木 洋勝
委員 古川 満信 坂本 峰至 宮本謙一郎
足立 達美

本委員会では、年度当初に各放射線業務従事者から提出された登録申請書および放射性同位元素使用計画書に基づき、教育訓練の一環として当研究センターにおける放射線障害予防規定およびその細則、並びに放射性同位元素の安全取扱いに関する講習会を開催するとともに、日常のRI使用施設内の汚染検査業務以外に、放射線業務従事者と共に施設内の清掃およびその後の汚染検査（スメアテスト）を実施した。また、今年度新たに通知された「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行規則の一部を改正する総理府令」に従って、当研究センターの放射線障害予防規定およびその細則の改訂作業を開始した。

(6) 水銀関連文献委員会

委員長 若宮 純司
委員 梶原 裕二 山内 義雄 渡邊 正夫

昨年に引き続き、アルバイト2人で情報収集とコンピュータ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2044件の文献をEFS（光ディスク）へ入力した。国外文献については現在までに10268件の書誌事項に関する情報入力を完了した。

また、現在までに収集した相互貸借に関する情報2787件、単行本に関する情報1591件製本雑誌に関する情報8861件を入力し、所蔵図書に関する情報の一次入力を完了した。

(7) 組換えDNA実験安全委員会

委員長 古川 満信
委員 藤崎 正 成瀬 一郎 中野 篤浩
宮本謙一郎
安全主任者 中村 邦彦

本年度は、「組換えDNA実験指針」に従い、昨年度設定された「実験区域」におけるP1レベルでの組換えDNA実験を慎重に調査、審議した結果、問題がなかったので承認し、9件の組換えDNA実験が行われた。

また、平成3年9月に「組換えDNA実験指針」の改訂があり、新しい指針に基づき、実験を行うこととなった。

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	62年度	63年度	元年度	2年度	3年度
運 営 費	(414,128) 389,760	(412,055) 417,577	(416,081) 421,346	(424,006) 428,579	(433,090) 441,212
人 件 費	(143,589) 139,661	(158,099) 158,099	(155,617) 155,617	(158,693) 158,693	(170,968) 170,968
事務処理費	(88,975) 91,780	(87,965) 90,506	(92,821) 95,136	(92,150) 93,573	(91,013) 94,672
試験研究費	(181,564) 158,319	(165,991) 168,972	(167,643) 170,593	(173,163) 176,313	(171,109) 175,572
施設整備費	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0

()内は、補正後

2. 定 員

区 分	62年度	63年度	元年度	2年度	3年度
総 務 課	5	5	5	5	4
臨 床 課	10	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	28	28	28	28	27

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3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)
- 超マイクローム (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)
- サーモビューアー (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)

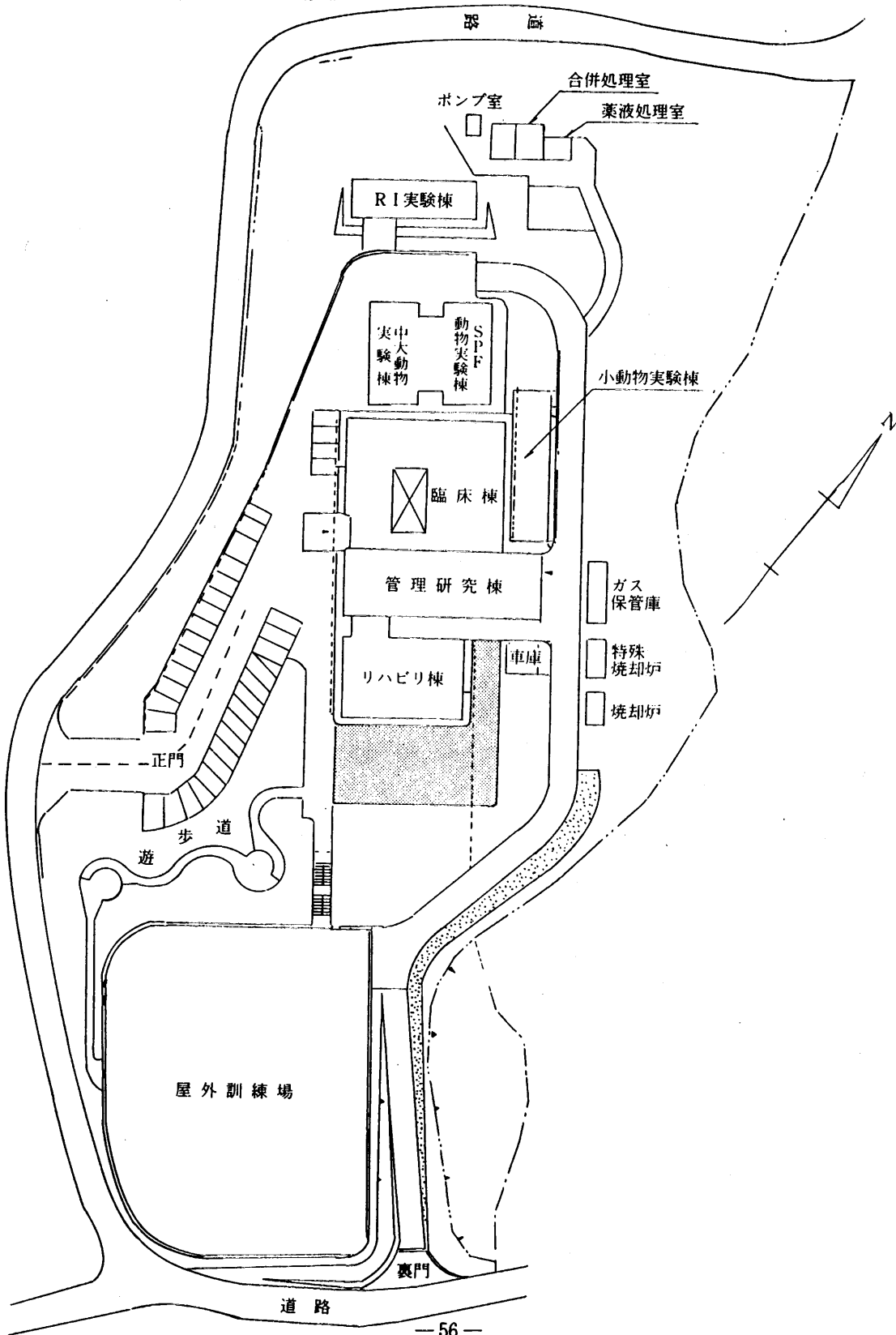
- 水銀測定専用装置（日本インスツルメント）
- 回転式マイクロトーム（ケンブリッジ）
- カテコールアミン分析装置（ウォーターズ）
- マイクロプレッシャシステム（WPI社）
- ガスクロマトグラフ（柳本製作所）
- 空圧圧平式電子眼圧計（アルコン PTG）
- マイクロインジェクションポンプ（アステック CAM/100）
- マルチガスインキュベーター（フォーマサイエンティフィック MIP/3159）
- 冷却遠心分離機（アロカ NC/107S）
- プロテインシステム（ミリポア W650）
- 原子吸光分析装置（パーキンエルマー ゼーマン5100型）
- 実験動物行動解析装置（室町機械 BTA-2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）
- 高速冷却遠心機（ベックマン J2-MI）
- 全自動高速電気泳動解析システム（ファルマシア）
- マイクロプレートリーダー（モレキュラーデバイス M-Tmax）

5. 図書および文献等の整備状況

当図書室は、平成4年3月末現在、単行本2,611冊、和雑誌74種類、洋雑誌152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、current contentsを導入し、情報検索の充実を図っている。

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
3. 4. 1	主任研究企画官	二塚 信	併 任	熊本大学医学部教授
"	研究企画官	納 光弘	"	鹿児島大学医学部教授
"	研究企画官	衛 藤 光 明	"	国立予防衛生研究所生物製 剤管理部安全発熱試験室長
"	臨床部理学診療科室長	有 村 公 良	"	鹿児島大学医学部助手
"	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
"	環境庁長官官房総務課 課 長 補 佐	平 山 博	配置換	総務課長から
"	総 務 課 長	古 川 満 信	"	環境庁環境保健部特殊疾病 対策室室長補佐から
3. 4. 15	研究企画官	辻 村 信 正	併 任	環境庁環境保健部特殊疾病 対策室室長補佐
3. 5. 10	臨床部理学診療科室 理 学 療 法 士	大 石 理 香	採 用	鹿児島大学医療技術短期大 学部から
3. 7. 8	所 長 事 務 代 理	藤 崎 正	事務代理	基礎研究部長
3. 7. 12		藤 崎 正	事務代理 解 除	基礎研究部長
3. 8. 15		有 村 祐 子	辞 職	臨床部内科室看護婦
"	臨床部内科室看護婦	宮 本 清 香	採 用	
3. 9. 30	愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所室長	成 瀬 一 郎	辞 職	基礎研究部病理室長から
3. 10. 1	基礎研究部病理室長	桑 名 貴	転 任	熊本大学医学部講師から
4. 3. 31		大 石 理 香	辞 職	臨床部理学診療科室理学療 法士

附2. 主な来訪者 (敬称は略させて頂きました)

平成3年4月	米国国立がん研究所臨床疫学部長	R. W. ミラー
5月	蔚山地域環境保全協議会常任理事 韓国科学技術研究院環境研究所前任研究員 米国国立環境保健研究所生物統計・リスク 評価部長	李 一星 朴 皖澈 D. G. ホーエル
6月	鹿児島大学医学部第二生化学教授 大蔵省九州財務局総務部長 名古屋大学環境医学研究所教授 JICA「廃棄物処理実習コース」	松村 喬 笹川 弘 他1名 山村 英樹 Z. スケッター (ブラジル) 他11名
7月	水俣病訴訟弁護団事務局長弁護士 水俣明治会 JICA「産業環境対策集団研修コース」	坂井 優 他1名 西 憲美 他27名 A. G. カバジャル (アルゼンチン) 他9名
8月	熊本県松橋・宇土保健所長 水俣高等学校長	重本 弘文 他16名 岡畑 寛 他3名
9月	JICA「産業排水処理技術集団研修コース」	謝 小毛 (中華人民共和国) 他6名
10月	東北大学農学部教授 東京大学医学部人類生態学教室教授 ロチェスター大学環境保健研究センター 広島大学教授 JICA「産業医学集団研修コース」 産業医科大学教授 水俣市小中学校同和教育研究会会長 総理府公害等調整委員会委員	伊崎 和夫 鈴木 継美 B. ワイス 船場 正富 M. C. R. ギラム (ブラジル) 他8名 吉村 健清 伊藤 一哉 山本 宣正 他4名
11月	タイ国国立環境委員会事務局 JICA「第2回生活排水対策集団研修コース」 黒龍江省環境科学研究所所長 ハルビン医科大学衛生学教授	S. ボーンカラムキット 他1名 M. B. パーデジャ (ボリビア) 他9名 刘 洪年 他2名 宋 増仁

11月	白求恩医科大学予防医学院副教授 産業、環境及び健康に関する水俣国際会議に 係る現地視察団 JICA集団研修「公衆衛生技術者コース」 イリノイ大学微生物および免疫学部教授 JICA集団研修「環境行政コース」	李 志超 C.バルシュミッター 他78名 K.C.ゼン(中華人民共和国) 他5名 S.シルバー C.B.M.ハバン(アルゼンチン) 他17名
12月	総理府公害等調整委員会委員	長谷川 慧重 他1名
1月	大蔵省主計局総理府第一係担当主査 北海道保健環境部環境調整課 神奈川県環境科学センター所長 国立健康・栄養研究所成人病予防研究室長	荒井 英夫 他4名 石川 照高 他1名 深野 松三 松村 康弘
2月	慶応義塾大学医学部教授 八代市議会総務委員会委員長	近藤 健文 小菌 純一 他10名
3月	通商産業省資源環境技術総合研究所 ブラジル鉱山局 東京大学環境安全センター助教授 琉球大学医学部保健学科教授 予防がん学研究所所長 新潟大学脳研究所所長	富永 衛 D. C. ネットー 他1名 中西 準子 他3名 安仁屋 洋子 平山 雄 生田 房弘