

# 国立水俣病研究センター年報

第 13 号  
平成 4 年度

環境庁  
国立水俣病研究センター

## 平成4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14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8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。本年は水俣病総合対策の実施に伴い、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研究センターの技術援助が大いに役立っております。新たな研究プロジェクトとして平成4年度からサルを用いて「胎児期におけるメチル水銀の健康影響に関する研究」を開始し、平成5年度からは水銀の環境モニタリングを中心とした「水銀汚染についての環境評価に関する研究」を行うこととしています。

また世界各地で有機水銀または無機水銀による健康被害が起こっ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。昨年10月に当研究センターが主として企画・運営にあたり、国際シンポジウム「有機水銀の環境汚染および人体影響に関する疫学的研究」を熊本で開催し、その要約を、国際シンポジウムの Proceedingsとして刊行しました。なお、この成果を踏まえて、平成5年10月にはWHOとの共催で、有機水銀汚染の評価に関する国際会議を開催する事になっております。当研究センターでは、地球環境研究の一環として平成5年度地球環境研究総合推進費を活用し、アマゾン・ブラジルに於ける水銀汚染の調査を行うこととしております。

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、被害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13号を重ねました。この年報は、平成4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5年5月

国立水俣病研究センター

所長 加藤 寛夫

# 目 次

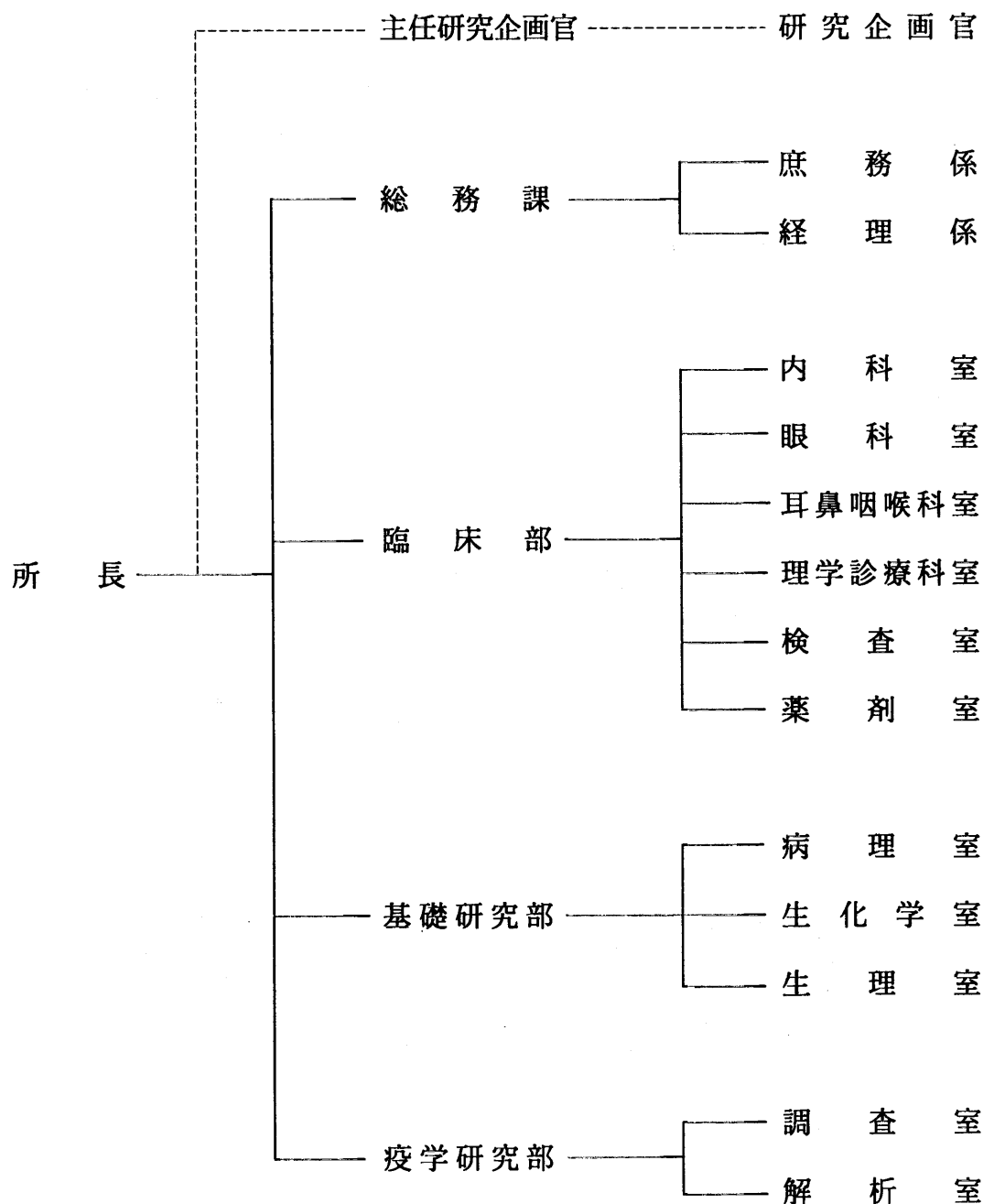
1. 組織構成 .....	1
1. 組 織 .....	1
2. 職員構成 .....	2
2. 調査研究 .....	3
1. 臨 床 部 .....	3
2. 基礎研究部 .....	12
3. 疫学研究部 .....	18
3. 研究発表一覧 .....	25
1. 臨 床 部 .....	25
2. 基礎研究部 .....	27
3. 疫学研究部 .....	30
4. 所内セミナー記録 .....	33
5. 合同ワークショップ .....	42
6. 国際シンポジウム .....	43
7. 所内研究発表会記録 .....	45
8. 客員研究記録 .....	46
9. 共同研究記録 .....	48
10. 委員会報告 .....	50
11. 国立水俣病研究センターの概要 .....	53
1. 予 算 .....	53
2. 定 員 .....	53
3. 主要施設整備状況 .....	54
4. 主要機器整備状況 .....	55
5. 図書および文献等の整備状況 .....	56
6. 施設配置図 .....	57
附1. 人事異動 .....	58
附2. 主な来訪者 .....	59

# 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4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5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	二塚信	検査技師	技官	宮本謙一郎
研究企画官	(併)同	辻村信正	薬剤室		
同	(併)同	衛藤光明	薬剤師	技官	村尾光治
同	(併)同	納光弘		事務員	森田好子
○ 総務課				事務補佐	
課長	事務官	古川満信		同	樋口智加子
庶務係長	同	蜂須賀正	○ 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	奥克幸	病理室長	同	桑名貴
	同	岩田成実	研究員	同	梶原裕二
	事務員	岩坂美秋	生化学室長	同	安武章
	事務補佐	古里富子	研究員	同	足立達美
	同	山下裕子	生理室長	同	中村邦彦
	同	斉藤美紀	研究員	同	山元恵
○ 臨床部				事務員	寒川麻紀
臨床部長	技官 (事務取扱)	加藤寛夫		事務補佐	
内科室長	技官	若宮純司		同	荒川裕子
医師	同	藤山二郎		同	寺川和代
看護婦	同	宮本清香	○ 疫学研究部		
眼科室			疫学研究部長	技官	赤木洋勝
研究員	(併)同	古吉直彦	調査室長	同	中野篤浩
耳鼻咽喉科室			研究員	同	坂本峰至
研究員	(委)同	神崎順徳	研究員	同	金城芳秀
理学診療科室長	(併)同	有村公良	解析室長	同	渡邊正夫
医師	同	中村昭範	情報解析係		
理学療法士	(委)同	深水英俊		事務員	岡本美紀
作業療法士	同	松本美由紀		事務補佐	

(定員27名 現員25名 欠員2名)

## 2. 調 査 研 究

### 1. 臨 床 部

#### 研 究 の 概 要

国内を見れば、水俣病問題は浚渫事業、埋め立て地利用、和解、医療事業や健康管理事業を含めた総合対策など行政的にここ数年進展を見せている。国外に目を向ければ、アマゾンをはじめとして水銀による環境汚染が所々で深刻化しつつある。その中で、臨床部は行政的寄与と学問的探究について一定の成果をあげてきた。

まず、スタッフの異動としては中村昭範が鹿児島大学第三内科より内科室研究員に採用となり、医師3人体制となった。これにより、培養系を用いた分子生物学の学問的分野が充実したのは勿論のこと、総合対策の推進など行政的分野の体制も整った。

つぎに、研究に関して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きた。

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（継続）
2. 水俣病の治療法の開発に関する研究（継続）
3. 水俣病の在宅ケア法の開発に関する研究（新規）
4. 水俣病症候の客観的評価に関する研究（継続）
5. 有機水銀中毒症の臨床生化学的研究（継続）
6. 水俣病と他の神経中毒疾患との比較研究（継続）

具体的に示すと、臨床的研究に関しては若宮らは有機水銀汚染地区住民の感覚障害は自覚的なものと他覚的なものとは有症率に差があることを示し、その原因について検討を行っている。藤山らは水俣病患者の神経所見を認定時と現在を比較して主症状が軽減することを示した。また、有機水銀汚染地区住民の血清脂質を重回帰分析して地区の影響を否定しえないことを示し、有機水銀の影響についてさらに検討する必要性を示唆した。宮本（謙）らは現在の水俣病患者の神経筋伝達機能は正常であることを電気生理学的に証明し、抗HTL-V1抗体測定法の妥当性について検討を加えた。松本は水俣病患者のリハビリテーションについて粗大運動は改善しやすいが、精緻動作障害は改善困難な傾向があることを示した。宮本（清）らは訪問看護に際してADL (Activity of Daily Life) ではなくQOL (Quality of Life) を高める必要性を示唆した。

実験的研究に関しては藤山らは細胞培養を用いてメチル水銀の排出はグルタチオン抱合体で行われること、細胞により有機水銀の感受性に差があること、classical LDL receptor pathway が関与して動脈硬化を促進することは考えにくいことを証明した。また、村尾らは脳のグルタミン酸増加がメチル水銀による神経細胞障害に影響をおよぼしていることを証明し、神経障害機構の解明のみでなく治療法開発への糸口を見出し、大きな社会的反響を得た。さらに、中村らはDNA end label によりapoptosis (細胞死) をin situ visualizationする方法を確立し、有機水銀のDNAに対する影響を検討する道を開いた。また、DNAの有機水銀感受性に個体差があることを証明し、環境基準の設定に重要な示唆を与えた。

行政的には若宮らは熊本県健康管理評議会、鹿児島県健康管理評議会の一員として健康管理体制を学問的な観点から論じているが、本年は老健法にもとづく一般循環器検診のためのシステム

構成を決定するとともに、診断ロジック、実施マニュアルを作成し、健康管理事業の推進に大きな力となった。

(若宮 純司)

### 有機水銀汚染地区住民の健康管理について

若宮 純司 藤山 二郎 中村 昭範 宮本謙一郎  
宮本 清香 松本美由紀 有村 裕子

7市町村（津奈木町、芦北町、田浦町、御所浦町、水俣市、出水市、東町）を対象として老健法に基づく一般循環器検診による健康管理を行うこととなった。これにともないシステム構成、データ読みとりに必要なOCR問診票の作成、コンピュータ診断のためのロジック作成を下記の項目について行った。

#### A. 総合診断

- 1) 肥満度 2) 血圧、脈拍 3) 眼底 4) 心電図 5) 末血 6) 肝機能  
7) 腎機能 8) 脂質 9) 糖 10) 尿酸 11) フィブリノーゲン  
12) 骨

#### B. 生活指導

- 1) 嗜好 2) 食事 3) 運動 4) 既往症

また、検診開始以来受診者数も2,500人に達し、検診対象者の80%が受診し、同一人については最高8回の検診成績が蓄積されている。このデータについて健康管理を行う目的で疾患の発症や方向性の予測可能性について検討を行った。その結果、データ量が8回を超えると疾患の方向性について予測できる可能性が高いことがわかった。

### 有機水銀汚染地区における神経所見の実態について

若宮 純司 藤山 二郎 中村 昭範 宮本謙一郎  
宮本 清香 松本美由紀 有村 裕子

有機水銀汚染地区における神経所見の実態については明確ではない。そこで、水俣病の症状中、有症率の高い感覚障害について把握するために解析を行った。

#### 1. 自覚的症状（しびれ）について

平成3年度住民検診受診者について地区別に比較した。その結果、漁村地区（44.2%）は山村地区（22.1%）より有意に多かった。また、漁村地区の未申請者（25.2%）は山村地区とほぼ同じで、有意差もなかった。これより、しびれについて山村地区をコントロールとすれば、有症率の点からは、水俣病の疑いのあるものをほぼ包括していると考えられた。

#### 2. 他覚的症状（触・痛覚障害）について

平成3年度住民検診受診者について、触覚・痛覚について神経所見を取り、障害型別に分類した地区別を比較した。その結果、触覚と痛覚に関して障害型は同じであった。この中で水俣病に特徴的な手袋靴下状、ないしはこれを否定できない型についてみると、漁村地区(10.8%)は山村地区(5.3%)より有意に多かった。漁村地区の未申請者(9.8%)は漁村地区とほぼ同じであった。この原因については病名との関連など現在解析中である。

### 有機水銀汚染地区住民における毛髪水銀による神経症状の検討

若宮 純司 藤山 二郎 中村 昭範 宮本謙一郎  
宮本 清香 松本美由紀 大石 理香

昨年度報告した津奈木町住民224名についての現在の毛髪水銀含量を2.10ppm以上(高濃度)と1.12ppm以下(低濃度)でわけてシビレと触覚障害の相違を検討したところ、シビレは高濃度群(23.3%)の方が低濃度群(16.7%)より高く、触覚障害も高濃度群(10.7%)の方が低濃度群(5.6%)より高かった。これより、現在の毛髪水銀含量が神経症状と相関する可能性、現在の魚類摂取状況から過去の魚類摂取状況を類推できる可能性、有機水銀の影響が把握できる可能性など種々の可能性が考えられた。しかし、例数が少ないこと、一症状しか見ていないことを考えると、例数を増やし、他の神経所見についても検討を行って一定の結論が得られた後、結論を導くのが妥当と考えられた。

### 水俣病の病像変化に関する研究

藤山 二郎 中村 昭範 若宮 純司 森山 弘之

水俣病患者における神経所見の経年変化について検討した。対象は認定患者施設入園者60名のうち詳細な神経学的診察が可能であった14名である。昭和46年から58年にかけての認定時神経所見(当時平均年齢 $61 \pm 8.7$ 歳(54-83歳))と平成3年から4年にかけての現在の神経所見(平均年齢 $75 \pm 8$ 歳(68-93歳))とを比較した。経年時間の平均は $15.5 \pm 3.4$ 年(8-20年)である。神経所見の比較に当たっては、浜田らの多変量解析による定量的診断法によった。その結果、平均で水俣病因子6.32点から3.98へ軽減していた。このことは水俣病は完全とは言えないが、経年的にある程度改善する可能性が残されている事をしめしている。また、改善項目は、視野狭窄や小脳症状などの水俣病の中核症状で特に認められ、経年的に水俣病の診断が難しくなる事が示唆された。



## 有機水銀汚染地区での血清脂質の検討

藤山 二郎 栗山 勝 若宮 純司 二塚 信

有機水銀中毒における動脈硬化促進の可能性を検討する事はこれら曝露地域の健康管理上重要であり、これまでも単年度的に、有機水銀曝露地区の海浜部と非曝露地区の山間部との差を検討してきた。本年度はT町における老人検診の脂質データ（8年分）の経年的変動を検討した。その結果、町全体として、総コレステロールは経年的に減少傾向、HDLコレステロールは変動はあるものの不変であった。有機水銀曝露地区の海浜部と非曝露地区の山間部との差を分散分析によって検討した所、経年的にも海浜部でHDLコレステロールが低いと言える事が再確認された。この地区差が、本当に過去の曝露量の差によるものかを検討するため、重回帰分析を行うことで、年齢・性・アルコール歴・喫煙歴・肥満・高コレステロール・胆汁うっ滞・肝障害・腎障害・低蛋白血症などのHDLコレステロールを変動させうる因子の地域差による影響を除外してみた。しかし、それでも地区差は残っており、有機水銀の影響の可能性を排除するにはいたらなかった。今後さらに多くの影響因子を含めて検討する事、適当なコントロール地区と検討する事などさらなる検討が必要と考えられた。

本研究は、第8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のワークショップにて発表した。

## 典型的水俣病患者における神経筋伝達機能の評価

宮本謙一郎 中村 昭範 有村 公良 若宮 純司

現在の典型的水俣病患者の神経筋伝達機能を検討するため、典型的水俣病患者5名（男性3名、女性2名、平均年齢 $54.6 \pm 6.3$ 歳）を対象に反復刺激検査を実施した。記録方法は筋肉を安静にし、正中神経を3 Hzの低頻度刺激で9回最大上刺激し、母指球筋でM波を記録した後、筋肉の随意収縮を20秒間等尺性収縮を行わせ、負荷直後、1分、2分のM波を記録した。

その結果、水俣病患者においては、Rustinらの報告するような典型的漸減反応（waning）は認められなかった。この事から、現在の水俣病患者における神経筋伝達機能は、正常に維持されていることが示唆され、さらに例数を増し検討を行なう必要があると考えられた。

## 抗 HTLV-I 抗体測定法に関する研究

宮本謙一郎 若宮 純司 北野 隆雄 二塚 信

HTLV-I 抗体測定法には種々の方法があり、測定感度・費用・手間などの点からいくつかの方法を組み合わせて検査法を確定しているのが現状である。本年度はゼラチン粒子凝集法（PA法）と酵素免疫測定法（EIA法）に関して測定感度・特異性を中心に検討を行なった。

対象は住民検診受診者1109名（男性425名、女性684名、平均年齢60.29±11.68歳）で、PA法とEIA法で測定し、HTLV-I抗体陽性率及びPA法、EIA法の不一致率について検討した。

その結果、対象者全体の陽性率は、PA法267例（24.1%）、EIA法263例（23.7%）であった。二法間の比較では、PA法、EIA法ともに陽性は259例（23.4%）、ともに陰性は838例（75.5%）であり、PA法陽性・EIA法陰性は8例（0.7%）、PA法陰性・EIA法陽性は4例（0.4%）であった。

以上より、今回のPA法とEIA法の抗体陽性率の比較では、測定感度・特異性においてはほとんど差がなく、不一致率も全体の1.1%と低率であった。今後、不一致例についてウェスタンブロット法で測定した上で再検討するとともに例数を増す必要があると考えられた。

### 外来患者の巧緻動作障害について

松本美由紀 宮本 清香

我々は水俣病患者のADLを悪化させる因子で最も影響力の大きいのは巧緻動作障害であることを報告した。その巧緻動作障害を客観的に評価することは治療していく上で重要なことであると思われる。そこで今回は簡易上肢機能テスト（STEF：100点満点）を用いて評価した。対象は5年間の経過を観察しえた外来患者4名である。結果、症例1は右7点左21点だったのが、右18点左41点と改善を示した。これに対し、症例2は右5点左10点が、右8点左11点となり、症例3では、左右とも64点だったのが右63点左64点、症例4では右73点左76点が、右76点左72点と不変であったが著しい機能低下を示すものはなかった。

次に、動作別に粗大なもの（テスト1～5）と巧緻なもの（テスト6～10）に分けてみると、症例1では粗大なものが22点から51点と大きく改善したのに対し、巧緻なものは6点から8点と改善度は少なかった。他の症例では変化度は少なく、症例2は粗大なものが14点から19点、巧緻なものが1点から0点、症例3では粗大なものが76点から74点、巧緻なものが52点から53点、症例4では粗大なものが75点から81点、巧緻なものが74点から67点であった。すなわち、改善は主として粗大なものにみられ、巧緻なものは改善困難な傾向がみられた。また、この際、左右を比較すると、右より左の機能の方が良好な傾向がみられたがこの理由は現在のところ不明である。

### 水俣病の在宅ケア法の開発に関する研究

宮本 清香 松本美由紀 若宮 純司

(i) 訪問看護先の受け入れは余り良くなく、57名中17名（29.8%）が良好であるに過ぎない。この原因を把握するためADL別に受け入れ状況を検討した。その結果、受け入れが良かったのは寝たきりの人は6名中3名（50%）、寝たり起きたりの人は16名中6名（37.5%）、家事を行える人は13名中2名（15.3%）、屋外での軽作業が可能な人は20名中6名（30%）、有職者は2名中0名（0%）であった。従って、ADLから考えると、より介護を必要とする人ほど訪問を

歓迎するが、自立度が高くなるにしたがって敬遠される傾向があると考えられた。しかし、生活の質から考えると、以前報告した通り、趣味や楽しみを持たないなど Quality Of Life (QOL) は高くないのが実状である。したがって、ADL より QOL を高めたほうが効果的で、かつ訪問看護での受け入れが良くなると考えられた。これについて、現在最善と思われる方法はデイケアである。これは訪問看護の目的でもある在宅での健康増進を根づかせるのにも、有用であると考えられる。現在、T町と検討を開始した。

- (ii) 訪問看護の問題点および施設間の協力体制の問題点を明らかにするため、諸施設で訪問看護の実態を聞き取り調査した結果、施設間の訪問看護が重複しており、患者は、その必要性に応じて訪問を歓迎してはいるが、その施設間の連絡が不十分なので、より充実した援助を行なうにはまだ不十分な現状である。これらの問題点を解決する為には連絡ノートの活用や主治医を決定し、主治医の指導の下で包括的に医療を行っていくのも有効な方法であると考えられた。

### 有機水銀の排泄機構について

藤山 二郎 中村 昭範

有機水銀中毒症における病態解明・治療法開発の上で、有機水銀の排泄機序を解明する事は重要と考えられる。そこで、培養アストログリアにメチル水銀システイン $10\mu\text{M}$ を30分負荷し、その後水銀フリーの培地への水銀の排泄を検討したところ2時間でプラトーに達し、取り込み量の約15-30%を排出した。また、細胞内グルタチオンを増量させるシステイン前駆体のオキサチアゾリデンカルボネートを5 mM、または、グルタチオンイソプロピルエステル5 mMを負荷したところ排泄促進を認めた。また、排泄された水銀をイオン交換クロマトグラフィーでその抱合体種を検討したところ、グルタチオン抱合体であった。以上の結果から、メチル水銀の排出はグルタチオン抱合体として行われており、細胞内グルタチオンを増加させる事で、水銀排泄を促進する事が可能な事が明らかとなった。

### 有機水銀の各種神経細胞への影響：II

藤山 二郎

各種細胞種における水銀毒性への感受性差を検討する事は、有機水銀の神経毒性機序を考える上で重要と考えられ、各種細胞の培養法・毒性評価法を検討してきた。

メチル水銀によって初期にミトコンドリア障害が引き起こされるという報告があるため、ミトコンドリアの dehydrogenase 活性を反映する MTT 法が敏感な評価法になり得ないかと考えられ、ニュートラルレッド (NR) 法に加えて毒性評価法として MTT 法を検討してみた。しかし、LD 50は NR 法・MTT 法とも約 $20\mu\text{M}$ と感度的にも操作性からも NR 法とほぼ同等の方法と考えられた。

一方、本年度はマイクログリア・オリゴデンドロサイト・大動脈血管内皮細胞が培養可能となっ

た。そこで、これらを含めた各種細胞で、細胞密度 ( $3 \times 10^4 / \text{cm}^2$ )、毒性実験中の培地 (EMEM)、血清濃度 (10%胎児血清)、曝露時間 (24時間) をできるだけ一定にして、有機水銀感受性を NR 法で検討した。マイクログリア ( $\text{LD}_{50}=0.702 \mu\text{M}$ ) <オリゴデンドロサイト ( $\text{LD}_{50}=2.04 \mu\text{M}$ ) <線維芽細胞 ( $\text{LD}_{50}=4.9 \mu\text{M}$ ) <牛大動脈血管内皮 ( $\text{LD}_{50}=5.58 \mu\text{M}$ ) <アストログリア ( $\text{LD}_{50}=25.2 \mu\text{M}$ ) である事が明らかになった。昨年の予備実験で小脳顆粒神経細胞は  $1 - 5 \mu\text{M}$  で障害された。今回このように細胞各種の間に感受性差の存在を明らかにする事ができた。

## 有機水銀の脂質代謝に及ぼす影響 : In Vitro Study. II

藤山 二郎 栗山 勝 若宮 純司

有機水銀が動脈硬化に対して影響するかどうかの示唆を得るため、動脈硬化に対する強い危険因子のひとつである脂質代謝へのメチル水銀の影響を中心に検討してきた。今回は培養線維芽細胞の LDL receptor 活性への影響を検討してみた。まず LDL receptor assay を行う Lipoprotein deficient serum 中での有機水銀の毒性 (24時間) を検討した所、 $1.56 \mu\text{M}$  で細胞死が起きはじめ、 $\text{LD}_{50}$  は  $5.73 \mu\text{M}$  であったので、確実な細胞死の起こる前の  $0.1, 0.5, 1.0, 1.5 \mu\text{M}$  のメチル水銀24時間曝露後に receptor 活性測定を行った。その結果、どの濃度でも、培養線維芽細胞の Binding (LDL の結合能) ・Internalization (取り込み能) ・Degradation (代謝能) 共に有機水銀非投与群と有意差を認めなかった。以上より classical LDL receptor pathway への modulation による動脈硬化への促進的影響は考えにくかった。

## メチル水銀中毒ラットにおける脳の細胞外グルタミン酸の上昇

村尾 光治 宮本謙一郎 坂本 峰至 藤崎 正

有機水銀中毒症である水俣病の病理所見は純粋な低酸素症における大脳、小脳の極めてユニークな病変とその分布は強い類同性を示している。近年、興奮性アミノ酸としてのグルタミン酸・アスパラギン酸の神経毒性が脳虚血における神経細胞死に関与していることが明らかにされている。そこで我々は、マイクロダイアリス法を用いメチル水銀中毒における神経細胞死のメカニズムにグルタミン酸が関与しているかを検討した。メチル水銀は  $5 \text{ mg/kg/day}$  を6日間あるいは9日間経口投与しラット線条体還流液中のグルタミン酸含量を高速液体クロマトグラフィーで測定した。その結果、6回投与群でメチル水銀投与中グルタミン酸は増加し、投与終了後は1週間で正常レベルに回復した。9回投与群はメチル水銀投与中増加し、投与終了後2週間経過しても増加したままでこの群のラットは体重減少・後肢交差もみられた。脳虚血時に放出されるグルタミン酸が大量の  $\text{Ca}^{2+}$  の細胞内への流入を惹起して細胞障害を引き起こし、虚血性神経細胞壊死を速める可能性が示されていることから、メチル水銀中毒時の神経細胞障害においてもグルタミン酸増加が何らかの影響を与えていることが示唆された。

本研究については第66回日本薬理学会年会 (平成5年3月、横浜) において発表した。

## 有機水銀による細胞死の機序の検討—apoptosisの観点から—

中村 昭範 藤山 二郎 梶原 裕二 若宮 純司

有機水銀は特に神経組織に対して重篤な細胞致死作用を有するが、その細胞死の機序は未だ不明である。最近細胞死の新しい概念として apoptosis (programmed cell death) が注目されているが、①水銀は細胞 DNA に一本鎖及び二本鎖切断を生じさせ、これは apoptosis を誘発する放射線的作用に類似している。②実験的有機水銀中毒ラット小脳顆粒細胞が apoptosis の際に生じる形態変化である pyknosis を呈する。我々はこれらの観点から水銀による細胞死に apoptosis が関与している可能性を推定し、検討を始めた。

apoptosis の証明は、アガロースゲル電気泳動で ladder 状に検出される断片化した DNA を確認するのが最も簡便な方法であるので、まず同方法で検討を試みた。正常人の培養皮膚線維芽細胞を、最終濃度 0~100  $\mu$ M のメチル水銀—システイン複合体で 3 時間~24 時間 co-culture したのち細胞 DNA を抽出し、アガロースゲル電気泳動を行ったが DNA の断片化は確認できなかった。しかしながらこの検討では、1) 線維芽細胞が material として適当か? 2) 断片化 DNA の検出感度があまり高くない。3) in vivo で特定の集団の細胞のみが apoptosis を来す場合は本方法の適用が困難である。等の問題があるため、結論を導くには不十分であると考えられた。そこで次に、DNA end label による apoptosis の in situ visualization を試みた。この方法は電気泳動法に比べ感度が高いばかりでなく、実験動物の組織や病理標本上でも検出できるため、apoptosis を来している細胞種類や、その頻度まで検討できるようになる可能性がある。今年度は本方法の確立のために、マウスの小腸上皮やマウス胎仔の発生途上の肢芽の染色を行った。その結果、小腸上皮は絨毛先端部付近の脱落寸前の細胞の核が染色され、マウス胎児の肢芽は 11.5 日目には全く染色されないが、12.5 日目~14.5 日目にかけて、手指の形成と共に、指間の不必要な細胞集団が染色されるのが観察された。以上より、本方法は apoptosis の in situ visualization に極めて有用な手段であると考えられたので、今後有機水銀中毒の場合の細胞死にも応用していく。

## 有機水銀の DNA に与える生物学的影響の検討

中村 昭範 藤山 二郎 若宮 純司

無機及び有機水銀は、DNA に強く結合したり、DNA 鎖切断を引き起こすなどの DNA damage を与えるが、これが有機水銀中毒による細胞障害、細胞死にどの程度影響を与えているのかは不明である。そこで、この DNA damage の生物学的重要性を検討することを目的として研究を行った。

有機水銀による DNA damage が細胞死に影響を与えるのであれば、その damage に対する修復が不完全な細胞では正常細胞よりも高感受性を示す可能性がある。そこで Xeroderma pigmentosum (XP) 患者 5 例 (A 群 2 例、C 群 1 例、D 群 1 例)、Ataxiatelangiectasia (AT) 患者 1 例、コントロール 5 例の培養皮膚線維芽細胞を用いて検討を行った。EMEM+10%FBS で

培養した分裂状態の細胞と、EMEM+0.2%FBSで48時間培養して分裂停止状態にした細胞を準備し、培地中にメチル水銀-システイン複合体を加えて co-culture し、24及び48時間後に Neutral Red 法にて細胞生存率を求めた。その結果、分裂状態の細胞ではコントロール群の LD50は、24時間処理で $3.07 \pm 1.43 \mu\text{M}$ 、48時間処理では $2.79 \pm 1.25 \mu\text{M}$ であったが、患者群はすべて mean $\pm$ SD 以内の LD50値を示した。しかし分裂停止状態の細胞ではコントロール群の LD50は、24時間処理で $0.97 \pm 0.46 \mu\text{M}$ 、48時間処理では $0.93 \pm 0.40 \mu\text{M}$ であったのに対し、患者群では A群 XP 1例の細胞が48時間で $0.43 \mu\text{M}$ 、C群 XP 細胞が24時間で $0.27 \mu\text{M}$ 、48時間で $0.20 \mu\text{M}$ 、AT細胞が24時間で $0.39 \mu\text{M}$ 、48時間で $0.39 \mu\text{M}$ 、とコントロール群の-1 SD以下の LD50値を示した。他の細胞は mean $\pm$ SD 以内の値であった。今回の検討だけではコントロール群及び患者群の症例数が少ないことや、Neutral Red 法の感度の問題もあり結論を出すことはできない。しかし、DNA damage に対して脆弱な AT細胞や XP細胞が、有機水銀に対し高感受性を示す傾向が認められたことは興味深い。もしこの結果が有意なものであるならば、有機水銀中毒に対して、正常人よりも弱い特定の集団が存在しうることも示し、従来環境許容基準値の考え方にも影響を与える可能性もあり、重要な問題である。さらに症例数を増やすと共に、高感度の検出法を併用して検討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影響について、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底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. 胎児毒性に関する実験発生的研究
  - 1) メチル水銀の遺伝毒性評価法
  - 2) 胎児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研究
  - 3) マイクロダイアリス法による脳内水銀除去に関する試験研究
  - 4) メチル水銀の生体内無機化に関する研究
3. メチル水銀の作用機序—血清アルブミンへの影響
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

病理室では水銀化合物の胎児毒性について発生的研究を行なっているが、本年度は遺伝毒性ならびに胎児形成期胚の細胞毒性評価法について検討を加えた。遺伝毒性評価のためには胎盤をもたなくて、かつ個体発生上最も進化している鳥類を選び、ニワトリ始原生殖細胞の単離、生成を行ない、これを羽毛色の異なるニワトリ胚の胎児血行中に注入、先に導入したニワトリ始原生殖細胞由来の子孫の出現率を検討、低率ではあるが生育可能なことを確認した。一方、生殖巣の第二構成要素である生殖巣原基による単離始原生殖細胞の誘引効率をニワトリとウズラ胚を用いて検討した。その結果ニワトリ始原生殖細胞は種の異なるウズラ生殖原基組織により誘引されることが明らかとなった。将来これらの手法を駆使してメチル水銀の遺伝毒性の一部を評価出来ると考える。今一つ胎児形成期胚への毒性評価法として、胎児の神経細胞を試験管内で培養後標識し、再度胎児脳内へ移植する実験系では、同一系統のマウス (ICR) 間では移植した42%が妊娠末期まで成長した。しかし、系統の異なるC3H系マウス未分化神経細胞をBALB/c系マウスに移植するのは困難であることが判明した。その他の研究として、メチル水銀の卵嚢膜を介しての移行形態を調べた結果、胎盤絨毛の場合同様、中性アミノ酸輸送系を介する可能性が示唆された。

生化室ではメチル水銀毒性の修飾要因として、これまで性差、系統差、年齢差などについて検討してきたが、今年度は食餌、特に低蛋白質下の中毒への影響を調べた結果、低蛋白質食は水銀の排出を悪くし、組織移行を大にし、毒性発現を促進することを示した。脳からの水銀除去を目標に脳室内微量透析をグルタチオン還流液で行なった実験では可成りの量を排除出来たが、中毒死の軽減までは至らなかった。その他、試験管内でメチル水銀は活性酸素の存在下、無機化することが知られているが、ここでは生体内でもこのような変換が起こるか否かを動物に鉄および四塩化炭素処理下活性酸素を増大させた状態で無機化を検討した結果、生体内でも活性酸素による

無機化機構の存在を示唆した。

生理室では水銀化合物の海洋細菌への影響として、水銀形状変換に関与する耐性菌の研究を行なってきているが、今年度は水俣湾底質より分離した耐性菌中、バシルス属の水銀形状変換遺伝子の構造について検討した。その結果、水俣湾の水銀形状変換細菌の遺伝子は少なくとも4種類以上が存在することが判明した。一方、昨年度DNA組み替え実験で作成した水銀形状変換菌は継代的操作で獲得した遺伝子のプラスミッドが欠損してゆくことを認めた。また、水銀形状変換菌を応用した水銀測定法の感度上昇を試み、前年度の結果の約2倍に上げ得た。

藤崎 正

## メチル水銀の遺伝毒性評価法

桑名 貴 梶原 裕二 保田 叔昭  
田島 淳史 内藤 充 T.Rogulska

胎児に対するメチル水銀の遺伝毒性を詳細に検討することの必要性は、IPCS90でも指摘されている通りだが、発生過程における生殖巣形成過程へのメチル水銀の影響を実験動物を用いて解析しようとする時、生殖巣を構成する細胞に対する直接的な影響なのか、他組織（または胚全体）への影響からくる二次的なものなのかが判定できなかった。そこでまず、生殖巣構成細胞に対する毒性影響のみを評価する実験系を確立する事を目指し、鳥類（母体と独立した状態で個体発生を行う動物種の中で最も進化した目）を用いて以下の研究を行った。

① 将来の生殖細胞の祖細胞である始原生殖細胞（Primordial Germ Cells ; PGCs）の単離精製法の開発に当たった。60個の孵卵50時間のニワトリ胚の周縁静脈から血液とともにPGCsを採取し、Ficollによる濃度勾配遠心法によってPGCsを濃縮、Ca, glucoseを補添したHanks' solutionに再分散、最終的には倒立顕微鏡下でガラス製マイクロピペットによってPGCsのみを集める事で100%精製されたPGCsを得ることができた（ $2 \sim 3 \times 10^3$ 個）。精製したPGCsのin vitroでの生存率を改良するためにはCaイオンの補添が有効であった。また、PGCsの凍結保存を試みたところ、細胞生存率は約20%程度ではあるが生存PGCsには顕著な障害は認められなかった。今後、凍結保存の条件改良が必要である。

さらに、羽毛色の異なる系のニワトリ胚（孵卵55時間）の血行中に一定数（100個）の単離PGCsを注入し、孵卵を継続して、雛を得た。この雛を成鶏まで育てた後、戻し交配を行って移植PGCs由来の精子や卵子の割合を検討した。その結果、17個体のうち13個体に移植PGCs由来の子孫が出現した。また出現率は0.6-11.8%と低値を示したが、改良によって更に高効率にPGCs導入が図れるように各条件を検討する必要がある。

② 生殖巣の第二構成要素である体細胞性の生殖巣原基に対する影響を検討する系の確立のための基礎資料として、ニワトリとウズラ胚を用いて生殖巣原基によるPGCs誘引の効率を検定した。孵卵35時間のニワトリ胚の頭部に種々の発生段階にあるウズラ生殖巣原基組織を外科移植し、さらに自身の予定生殖巣部域を外科的に切除した。標的器官を失ったホストのPGCsが移植ウズラ生殖巣原基組織に誘引されるかどうか、更にその確率を検討するために、48時間後に胚を固定し、パラフィン連続切片にしてウズラ生殖巣原基組織内に侵入しているニワトリ



PGCsの割合を計測した。その結果、ニワトリPGCsは種の違うウズラ生殖巣原基組織によって誘引を受け、孵卵45時間のウズラ胚由来の生殖巣原基組織が最も強い誘引能力を示した。

以上、①、②に記した本法を毒性評価法として確立するためには現時点では効率、再現性の面で問題が残っている。これについては今後更に改良を加える必要があると考えられる。

## マウス胎児の大脳皮質への神経移植

梶原 裕二 桑名 貴

発達中の胎児脳に及ぼすメチル水銀の影響を組織・細胞レベルで評価できる実験法を確立するために、大脳皮質に分化する部域（終脳域）への、外来の未分化神経細胞の移植を検討した。終脳域で増殖を終えた神経細胞が移動を開始する時期は妊娠12日以後であることから、この時期を移植時期とした。予備実験として、交雑系のICR系マウスを用いて移植方法を検討した。移植するドナー細胞は、同時期の終脳の神経細胞とした。母体から胎児を取り出し、終脳の背側部分をコラーゲナーゼで単離した。ナイルブルーで組織片を生体染色し、幅200 $\mu$ m、長さ1mmの柵状の組織細片とした。宿主側として、妊娠12日の母親をネンブタールで麻酔、子宮筋を弛緩させるために、ウテメリンを投与した。母親を開腹、子宮を切開して、胎盤を子宮につけたまま胎児を母親腹腔内に露出した。微小ガラスピペットで未分化神経組織片を終脳域に移植した。長時間の手術は胎児死亡を引き起こすので、一腹あたり1、2匹の胎児に移植を施した。術後、母親の腹を閉じ、妊娠末期（妊娠19日）まで成長させた。帝王切開で胎児を取り出し、里親につけ哺育した。この結果、19腹の母親の合計36胎児に手術を施した結果、15匹（42%、平均体重1.63g）の胎児が妊娠末期まで成長した。これらの結果から、胎児への神経細胞の移植、母親腹腔内（exoutero）での妊娠の継続などの技術がほぼ確定できたと考えられる。

次に、実際に移植した未分化神経細胞が宿主胚の大脳皮質の中で成長、分化しているかを検討した。ドナー細胞と宿主細胞を区別するために、C3H系統に特異的なCSA抗体を使用した。ドナーとして、C3H系の未分化神経細胞をBALB/c系のマウス胎児の終脳に移植した。しかし、BALB/c系の胎児は弱く、手術を施した胎児のほとんどが体内死亡した。妊娠末期まで成長した胎児がわずか1例ではあるが得られた。CSA抗体を用いて免疫染色をした結果、大脳皮質ではドナー神経細胞が増殖して細胞集団を形成していた。結論として、妊娠中期に大脳皮質を外来の神経細胞に移植できること、C3H系とBALB/c系の組み合わせをこの実験に適応することが難しいこと、何等かの標識をもったマウスを交雑系のマウスに移植する必要性が示された。

## 卵黄囊膜を介した器官形成期胚へのメチル水銀移行

梶原 裕二 桑名 貴

器官形成期胚の栄養供給源である卵黄囊膜は、胎盤の絨毛と同様にメチル水銀を容易に通過させる。胎盤ではメチル水銀は中性アミノ酸の輸送系を介して通過することから、卵黄囊膜での輸送系を検討した。培養液に $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ のメチル水銀を添加し、妊娠8.5日の胚を15分、30分、60分間培養した。同時に、中性アミノ酸の輸送系の関与を調べるために、 $1 \text{ mM}$ のフェニルアラニンを添加した。その結果、メチル水銀のみを添加した実験群では、培養時間の経過とともに水銀は胚に移行した。15分、30分、60分後、それぞれ $1.04 \pm 0.15$ 、 $1.85 \pm 0.29$ 、 $5.09 \pm 0.92 \mu\text{g}/\text{g}$ の水銀が移行した。一方、フェニルアラニンを同時に添加した場合、移行量は15分、30分後では約85%に減少したが、60分後では移行量に有意な差がみられなかった。さらに、詳細に検討する必要があるが、卵黄囊膜のメチル水銀の移行も、胎盤の絨毛と同様に中性アミノ酸の輸送系が関与していると考えられる。

## メチル水銀の生体内無機化反応に対する鉄の効果

安武 章 足立 達美  
須田 郁夫 平山紀美子

メチル水銀 (MM) が生体内において、徐々に脱メチル化反応を受け、無機水銀に変化することは広く受け入れられている事実である。このようにして生じた無機水銀の一部は、MM に比べて非常に長い生物学的半減期をもつため、MM 曝露後の長い時間の後には、組織に蓄積した総水銀中の無機水銀の占める割合が必然的に高くなる。したがって、MM による曝露が慢性化した場合には、その毒性効果に、無機水銀が寄与している可能性も十分に考えられる。ところが、このMMの生体内無機化反応に関しては、そのメカニズムがほとんどわかっていないのが現状である。しかし、*in vitro*の実験からは、活性酸素の一つである水酸ラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) が効率良くMMを無機化することが報告されており、体内では肝臓が無機化の主要な部位である可能性も示唆されている。また、 $\cdot\text{OH}$ は生体内において、鉄イオンの存在のもとに産生されることがわかっている。

ここでは、生体内におけるMMの脱メチル化反応に対する $\cdot\text{OH}$ の関与を探る目的で、肝臓に高レベルの鉄を蓄積したラットをモデルとして用い、投与したMMの72時間後における無機化の割合を検討した。また、肝臓における活性酸素の産生を促進する目的で、ラットにはさらに非毒性量 ( $0.05 \text{ ml}/\text{kg}$ ) の四塩化炭素 ( $\text{CCl}_4$ ) をMM処理の24および48時間後に投与した。各組織における $\cdot\text{OH}$ 産生量の直接測定は困難であるため、2-チオバルビツール酸 (TBA) 反応物量を指標として過酸化脂質産生量から推定した。9週令のWistarラットを3.5%のフマル酸鉄を含む飼料で飼育すると、肝臓の鉄蓄積量はほぼ直線的に増加し、3週間後には対照群の約6倍に達する。TBA反応物量は鉄負荷のみで、3週間後には対照群の3.7倍に上昇するが、 $\text{CCl}_4$ 処理するとさらに2倍の増加が観察され、肝臓における脂質過酸化すなわち活性酸素の産生が $\text{CCl}_4$ で著し

く加速したことがわかる。この条件下でラットに8  $\mu$ mol/kgのMMを投与すると、3日後には約1  $\mu$ g/gの水銀が肝臓に検出される。このうち、無機水銀の比率は鉄を負荷しない対照群で約7%であったのに対し、3週間鉄を負荷したラットでは、12%に達する。この無機水銀の増加は、鉄負荷あるいはCCl<sub>4</sub>処置のみでは顕著でなく、両処置を併用して初めて有意になる。両処置により、肝臓においてMMの無機化の促進が観察されたラットでは、 $\cdot$ OHの前駆体である過酸化水素の消去に携わるカタラーゼ活性の有意な減少も観察されており、この酵素活性の変化も無機化の亢進に寄与している可能性が考えられる。以上から、肝臓における活性酸素産生系を活性化することにより、MMの生体内無機化を促進することが可能であることがわかった。この結果はin vitroにおいてMMの無機化反応を促進する $\cdot$ OHがin vivo（生体内）でも同様に機能する可能性を示すものである。しかし、ここで用いた実験モデルは、その肝臓における鉄レベルだけをみても生理的条件からは程遠いものといえる。ヒトを始めとする動物の体内におけるMMの脱メチル化反応に、ここで述べたメカニズムがどれだけ寄与しているかについては、さらに研究が必要と考えられる。

### メチル水銀の亜急性毒性への感受性に対する食餌性タンパク質量の影響

足立 達美 安武 章

タンパク質の含有量が低い飼料で飼育したマウスにメチル水銀を1回投与すると、尿中水銀排泄量の低下および脳、腎臓などの組織水銀濃度の上昇が観察された。このことから、食餌性タンパク質量の低下によってメチル水銀の毒性に対する感受性も影響を受けることが考えられる。そこで、7.5%タンパク食（Low Protein Diet, LPD）および24.8%タンパク食（Normal Protein Diet, NPD）で5日間飼育した雄性のC57BL/6Nマウスに無毒性量のメチル水銀を連続投与し（20  $\mu$ mol/kg/day）、感受性の差を検討した。その時の生存期間の中央値はLPD群で18日、NPD群で30日であり、食餌性タンパク質量の低下によりメチル水銀毒性に対する感受性が高くなることが示唆された。次に、その原因を考察するために、水銀排泄量および組織水銀濃度の経時変化を調べた。尿中水銀排泄量はすべての時点でLPD群がNPD群に対して顕著に低かったが、糞中排泄量は7日目までは差がなく、それ以後LPD群が低い値を示した。腎臓、肝臓、脳、血液および血漿の全組織において、水銀濃度はLPD群がNPD群に対して高い傾向を示した。以上の結果から、食餌性タンパク質量を低下させメチル水銀を連続投与すると、メチル水銀1回投与実験の結果においても示されたように水銀の尿中排泄速度が遅くなり、更に7日目以降は肝臓から腸管への水銀の分泌量も低下している可能性が示された。その結果、LPD群では組織への水銀の移行量が多くなり、中毒が早く発現したと考えられる。以上より、食餌性タンパク質量はメチル水銀の生体内動態のみでなく、その毒性への感受性に対しても重要な因子となることが明らかとなった。

## 水俣湾の有機水銀分解細菌の水銀分解遺伝子

中村 邦彦 山元 恵

これまでの研究で、水俣湾の底質では、水銀汚染のない海域には生息していない、メチル水銀や酢酸フェニール水銀などの有機水銀化合物の多くの種類を分解できる細菌が生息していることが明らかになった。また、これらの特殊な水銀分解細菌は、バシルス属の細菌であり、水銀分解遺伝子をプラスミド上でなく染色体上に保持していることも判明した。これらの細菌は、水銀汚染により何らかの遺伝的な変化を受けて水俣湾で特異的に出現してきているものと考えられる。

そこで今回は、これらのバシルス属細菌では、水銀分解遺伝子が同一の構造をしているのか否か、また、アメリカのボストン湾で分離された水銀を分解するバシルス属細菌の遺伝子と同じ構造を持った細菌が水俣湾にいるのか否かについて研究した。水銀分解遺伝子の構造の相違については、水俣湾底質より分離した多種類の水銀化合物を分解する40株のバシルス属細菌より染色体DNAを抽出し、7種類の制限酵素で切断し、プローブにボストン湾のバシルス属細菌の塩基配列が決定している水銀分解遺伝子を用いて、サザンブロットハイブリダイゼーション法で検討した。

水俣湾の40株のバシルス属の有機水銀分解遺伝子は、制限酵素 Eco R 1 では、6 kb および 5.4kb、Stu 1 では、23kb、18kb と 25kb、および16kb と 14kb、Eco R 1 と Sph 1 では3.8kb と 2.2kb、および3.8kb と 1.8kb などに切断された。これらの結果などから、水俣湾の特殊な有機水銀分解遺伝子は、同一なものだけでなく少なくとも7種類以上に分類され、また、これらの遺伝子の構造は、ボストン湾のバシルス属細菌の水銀分解遺伝子と異な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、人体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、人間およびその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、並びに水銀による環境汚染とその人体影響評価のための新しい生体および環境モニタリング方式の開発に関する研究を行っている。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
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. 人間とその生態系における水銀等重金属の動態と相互作用に関する研究
5. 水圏における水銀の動態に関する研究
6. 水銀の生体および環境モニタリング方式に関する研究

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が主たる目的である。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コホートを設定し、検診資料、死亡調査資料および水俣病認定患者名簿などとのレコードリンクージュにより用量－反応解析を実施している。今年度は、新潟水俣病の発生初期に収集された阿賀野川流域住民の頭髪の水銀濃度資料を用いて、メチル水銀の人体曝露における量－反応関係、特に年齢による発症閾値の変動について解析を進めた。

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。例年通り、死因調査対象地域を管轄している法務局において死亡診断書の転記作業を行い、収集した死亡資料を磁気テープ化し誤転記誤入力の確認作業を進めている。この死因調査では、調査地域に居住していた非本籍人の死亡診断書が入手できないため、厚生省大臣官房統計情報部から人口動態死亡票（磁気テープ転写分）の使用許可を得て、非本籍人口からの死亡者を同定する作業を進めている。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、認定時住所による発生地図、さらには申請時住所による棄却者、保留者の発生地図を作成した。

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と平行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。また、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を中心に新生児期におけるメチル水銀による影響の特性を明らかにしつつある。

人間とその生態系における水銀等重金属の動態と相互作用に関する研究では、剖検例の各種臓器中水銀濃度が死亡時の状態と深く関連すると考えられたことから、本年度は剖検試料の水銀濃度のもつ意義を明らかにするための動物実験を行った。すなわち、死に方の一つである衰弱死を絶食による飢餓死と見做して飢餓による臓器中水銀濃度および分布に及ぼす影響を検討したとこ

ろ、衰弱死の場合にはコントロールに比して全く異なる様相を呈することが明らかになるなど、剖検試料の水銀濃度を用いて生体の生理的並びに病理的意義を論じる場合、死亡時の状態の評価とその取扱いの重要性が示唆された。

水圏における水銀の動態に関する研究では、環境中におけるメチル水銀の生物濃縮に至る機構およびその挙動を支配する環境要因を総合的に評価することを目的とし、種々の環境条件を設定できるモデル水圏を用い、放射化学的手法を駆使して環境中水銀の化学形変化、分布、生物濃縮等について検討を加えている。また、水銀の生体および環境モニタリング方式に関する研究においては、実際の種々の生体・環境試料についてより効率的かつ精度の高い化学形別分離分析法を確立するとともに、ルーチンの分析に利用すべく分析法の迅速性、簡便性、正確性等に重点を置いて系統的統合化を図っている。

赤木 洋勝

### 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 中野 篤浩

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。したがって、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。そこで、胎児並びに新生児期間における水銀暴露量－反応関係的研究を行い、胎児並びに新生児期におけるメチル水銀の影響の特性について検討を行う。

- 1) 1、11および35日齢のラットの成長期に伴う脳、肝、及び腎の臓器別水銀の取り込みについて、2 mg Hg/kgのメチル水銀を投与後、1、3、6、24、72、168時間後に細かく分けて検討を行った。1～3時間の短時間後における脳中の水銀濃度は1日齢より11、35日齢のラットにおいて高かった。しかし、24時間以降は日齢の低いラットほど高い値を示した。一方、肝、腎の1～3時間の短時間後における水銀濃度は、1日齢より11、35日齢のラットにおいてはるかに高かった。しかし、24時間以降は差が少なくなった。
- 2) 1、11および35日齢の1群8匹のラットに体重1 kg当たり10.0mgのメチル水銀を10日間連続経口投与して、それと体重の増減を等しくするように授乳時間および摂餌量を調節した体重・コントロール群を作成し、メチル水銀の脳、小脳および脳幹のそれぞれの部位の重量増加に及ぼす影響について検討した。1日齢から10日間メチル水銀を投与したラットの脳全体、大脳および脳幹、特に小脳の重量が、体重・コントロール群に比較して有意に軽かった。14日齢から10日間メチル水銀を投与したラットでは、小脳の重量が、体重・コントロール群に比較して有意に軽かった。35日齢から10日間メチル水銀を投与したラットの脳部位の重量は、体重・コントロール群に比較して有意な差は認められなかった。

## 水俣病の発症閾値に及ぼす性・年齢の影響

金城 芳秀

血液中水銀濃度は魚介類の摂取量に依存する。毛髪（頭髮）中水銀濃度は血液中水銀濃度の約250倍であり、一般住民において毛髪へ排泄される水銀はメチル水銀の形態である。したがって毛髪中水銀濃度は毛髪の形成時の血液中のメチル水銀濃度を反映する。さらに水銀蒸気への曝露など、外部からの付着による汚染が考えられない場合には毛髪中の総水銀濃度はメチル水銀曝露の指標として有用である。

1965年、阿賀野川流域の住民（主として成人）から得られた毛髪測定資料は、新潟水俣病の発生初期の貴重な資料である。毛髪は頭部の生え際から採取され、細切混合後、総水銀測定に供せられた。したがって、総水銀濃度は採取された毛髪長に対応した期間の平均値と考えることができる。通常、個人の水銀曝露量として曝露期間中の最大濃度を用いることがより望ましいので、該当期間の毛髪中水銀濃度の最大値を推定する必要がある。この推定方法とこれを用量とした際の水俣病の発症閾値については既に報告した。

メチル水銀に対する障害感受性の面から、水銀曝露時の年齢によって水俣病の発症閾値がどのように変化するかを明らかにする必要がある。ここでは、シングルコンパートメントモデルを用いて推定した最大値と平均値（生データ）の二種類について、男女別に用量-反応解析を行った。水俣病の発症閾値はホッケースティックモデルで推定し、さらに拡張ホッケースティックモデル（金城 芳秀、他、1993）を作成して年齢効果を評価した。同時に閾値の存在を仮定しないロジスティックモデルにおいても年齢効果を検討した。その結果、成人では水俣病の発症閾値が性、年齢と独立であることが示唆され、性、年齢によって発症閾値は大きく変化しないと考えられた。

一方、発達中（胎児期）の中樞神経系は成体のそれより水銀に対する障害感受性が高いとされており、胎児期における用量-反応関係の究明が今後の課題である。

金城芳秀、他、日本公衛誌、1993；40：（印刷中）

## 階層化されたデータに最小2乗法を適用する場合の係数の揺れについて

渡辺 正夫

薬物の用量・反応など、多くの資料は、層別化されたテーブルになっている。このような、データに最小2乗法を適用し、係数を求めたとき、その揺れは、元の資料から直接計算した場合と比べて、どの程度であろうか。

(1) 今、区間が $m$ 個、各区間に $n$ 個の点があるとする。各区間ごとに平均値を計算し、その値を $(x^j, y^j)$ とする。

$$x^j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i^j$$

$$y^j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i^j$$

$x^j$ の平均を $\bar{x}^j$ ,  $y^j$ の平均を $\bar{y}^j$ と書くと、

$$\bar{x}^j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i^j$$

$$\bar{y}^j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i^j$$

一方、もとの点  $(x_i, y_i)$  から計算した平均を $\bar{x}$ ,  $\bar{y}$ と書き、これを計算すると

$$\bar{x} = \frac{1}{mn} \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n x_i^j = \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m \bar{x}^j$$

$$\bar{y} = \frac{1}{mn} \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n y_i^j = \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m \bar{y}^j$$

であるから、 $\bar{x}^j = \bar{x}$ ,  $\bar{y}^j = \bar{y}$ となる。

即ち、全体の点から計算した重心と、各区間に分け、その区間ごとに平均をとった点から計算した重心とは一致する。最小2乗法で計算した直線は、重心を通るから、どちらの点から計算しても同じ重心を通る。

(2) 一般に点  $(x_i, y_i)$  があって、これに最小2乗法を適用して、

$$y = \beta_0 x + \beta_1, \quad x$$

の直線を得た場合、その係数 $\beta_1$ と、定数 $\beta_0$ は、次式で表わされる。

$$\beta_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

$$\beta_0 = \bar{y} - \beta_1 \bar{x}$$

ここで、 $m$ 個の区間の上の平均値の点に最小2乗法を適用して、 $\beta_1$ ,  $\beta_0$ を求める。

次の場合を考える。

$n=4$ として、

$$x_i = x^j + C, \quad x_{i+1} = x_i$$

$$x_{i+1} = x_i - C, \quad x_i = x_i$$

この条件の下に得られた結果は、次の通りである。

$$\beta_1 = \frac{\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^4 (x_i - \bar{x}^j)(y_i - \bar{y}^j)}{\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^4 (x_i - \bar{x}^j)^2 - 4^2 m c^2}$$

一方、各点に最小2乗法を適用して得られた傾きを $\beta_i'$ とすれば、

$$\beta_i' = \frac{\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^4 (x_i - \bar{x}^j)(y_i - \bar{y}^j)}{\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^4 (x_i - \bar{x}^j)^2}$$

これらの2つの式は、分母において、 $-4^2 m c^2$ の値だけ異っている。



凡その様子を見るため、10区間に分けて考える。区間の幅は1.0,  $C = \frac{1}{4}$ , 各区間に4個の点をとれば、 $4^2 m c^2$ の値の  $\sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^4$  の値に対する割合は、約100分の3である。

このことは、層別化されたデータに最小2乗法を適用して得た結果は、元のデータから得られる値から極端にずれることはないことを示している。

## 水銀の生体および環境モニタリング方式に関する研究

赤木 洋勝    金城 芳秀    坂本 峯至  
中野 篤浩    山元 恵

本研究では、生体内および生態系における水銀の挙動の研究や環境・生物学的モニタリングに広く適用しうる精度の高い水銀の化学形別分離分析法の開発を目的として、これまで生体および環境試料中水銀の分析化学的研究により得られた手法について可能な限りの系統的統合化を図ってきた。今年度はさらに、これらの手法を実際の生体および環境試料に適用し、ルーチンの分析に耐え得るものにすべく、分析手法の具備すべき安全性、正確性、簡便性、迅速性等に重点を置いて検討し、いくつかの改良を行った。試料からのメチル水銀分離分析法は試料の組成の違いにより前処理法は異なるものの、その後は共通してジチゾン抽出—硫化ナトリウム転溶—ジチゾン再抽出—ガスクロマトグラフィーの操作を経てメチル水銀が分析される。これらの操作の中で、ジチゾン抽出剤としてこれまで使用してきたジチゾン—ベンゼン溶液中のベンゼンに、その発ガン性が指摘されていることから、より安全な溶媒への変更を試みた。その結果、ベンゼンに代わる溶媒としてトルエンのみが有効であり、種々の試料について両溶媒のメチル水銀抽出効率等を含む操作上の問題点を比較検討し、ジチゾン—トルエン溶液を用いても何ら差しつかえないことが確かめられた。また、ジチゾン抽出後のクリーンアップの操作およびその後のジチゾン再抽出の過程は幾分熟練を要し、初心者では結果のバラツキの原因となることが判明したため、これらの点についても改良を試みた。すなわち、クリーンアップ操作に関しては硫化ナトリウム転溶後、有機溶媒相のみを定量的に除去する操作に熟練を要することから、この過程を一定量の硫化ナトリウムに逆抽出したのち、その一部を正確にとり、次の操作に移ることとし、その後の再抽出操作についても、硫化ナトリウム溶液相を酸性化する際の変色点が判然としないこともあるため、ジチゾン溶液を0.1N NaOHに転溶したものの一定量を加えてジチゾンの黄色から緑色への変色を明瞭にするとともに最終的に有機溶媒のみで抽出する方式に改め、初心者でも正確な測定が可能になり、標記の課題についてはほぼその完成の域に達することが出来た。現在、これらの手法を適用し、人体および生態系試料中水銀の化学形別の正常値等に関する基礎試料を蓄積するとともに、近年注目されているアマゾン流域の水銀汚染問題に対処すべく、現地からの試料を入手し、予備的調査を進めている。

## 水圏における水銀の動態に関する研究

赤木 洋勝 山元 恵

水銀は本来天然に存在し、人為汚染に対して自然汚染と呼ばれる汚染形態により魚介類への水銀蓄積がおこることが知られ、環境中水銀が異常に高いとは考えられない水域において魚類中水銀が異常値を示す事例も少なくない。

環境中における水銀の生物濃縮に至る機構を明らかにするためには、環境中での無機水銀からどの程度メチル水銀が生成され、どの程度水相に移行して最終的に生物体内に蓄積されるかについて定量的かつ総合的に評価するとともに、これらの水銀の挙動を支配する環境因子を明らかにすることが重要である。その手段としては、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 $^{203}\text{Hg}$ 化合物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であると考えられる。今年度は放射性トレーサーと薄層クロマトグラフィーを組み合わせた放射化学的手法を確立するための予備的検討を行った。この放射化学的手法による無機・有機水銀の定量的解析のためには薄層クロマトグラフィー分離に先立って試料中の全ての $^{203}\text{Hg}$ を抽出することが前提となる。本研究ではこれまでの環境試料中水銀の分析化学的研究の経験に基づき、各種試料を対象にジチゾン溶液による抽出効率を高めるための前処理法を中心に検討した。その結果、底質および生物試料は予め水酸化カリウムのエタノール溶液処理を施したのち酸性化し、水試料については酸性下に少量の過マンガン酸カリウム溶液を添加することにより試料中の放射性水銀がほぼ完全に抽出されることが判明し、現在その最適条件の決定を急いでいるが、その過程で底質を酸性下に放置するとメチル水銀生成がおこり、この反応は温度上昇と共に増大するなど興味深い現象も見出された。また、前年度までに見出された水中におけるメチル水銀の分解性については天然水、純水に添加したメチル水銀は比較的速やかに無機水銀に分解されることが確認され、純水では低濃度（100ppb以下）になるにしたがって分解速度が大きくなるのに対し、天然水（河川水、海水）では1-10ppb付近の濃度において分解反応が速やかにおこりそれ以下の濃度では次第に安定化することが観察された。この反応は、共存イオンとくに陰イオンにより分解を促進され、浮遊物質が共存により抑制されることから、天然水でのメチル水銀分解の濃度依存性についてはこれらの物質が重要な役割を果たしていることが示唆された。

## 飢餓の臓器中水銀濃度への影響

中野 篤浩 坂本 峰至 金城 芳秀

人の剖検試料の水銀濃度の意義を明確にする為の動物実験を行った。死体の臓器中水銀濃度は死に方に強く影響されているものと思われる。そこで死に方の一つである衰弱死を絶食による飢餓死と見なし、絶食の臓器中水銀濃度への影響を検討した。

10週齢雄性ラットに1匹1日当たり約13g（固形試料4個）の飼料を4週間与え、体重の増減のない状態を作った。これに10mg Hg/kgのメチル水銀を1回投与し、体内の水銀分布が安定するように同様な給餌を10日間続けた。ここで、1群5匹を屠殺し肝臓、腎臓、筋肉及び脳の水銀

濃度を測定した。11日目から残りの15匹を5匹ずつ絶食群、制限食群及び自由食群に分け、絶食群の平均体重が絶食開始前の60%前後になった16日後まで飼育した。3群に分けて16日目、水銀投与から26日目に3群とも屠殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脳の水銀濃度を測定した。肝臓の水銀濃度は11日目で9.72Hg/g-w.w.であったものが、絶食により16.44Hg/g-w.w.に上昇し、制限食と自由食では5.91と4.59Hg/g-w.w.に低下した。腎臓では11日目で57.7Hg/g-w.w.であったが、絶食、制限食及び自由食でそれぞれ73.1、75.2及び67.1Hg/g-w.w.となりほぼ同様に上昇した。筋肉組織では11日目で6.05Hg/g-w.w.であったものが3.98Hg/g-w.w.に低下した。脳では11日目で2.92Hg/g-w.w.であったものが絶食により3.02Hg/g-w.w.と僅かではあるが上昇し、制限食と自由食ではそれぞれ1.95と1.35Hg/g-w.w.となりいずれも低下した。

絶食による飢餓時の代謝は、糖やアミノ酸等の必須成分を脳と心臓に優先的に配分することを特徴としている。種々の臓器や筋肉組織の蛋白質を分解し糖新生やアミノ酸源としている。これらの代謝の中心的役割をになう肝臓にメチル水銀の結合したシステインが他のアミノ酸と共に動員される為に肝臓中水銀濃度が上昇するのであろう。また、脳に移行するシステインも水銀を蓄積している臓器や組織から動員される為にメチル水銀と結合している割合が高く脳中水銀濃度を上昇傾向に導くものと考えられる。このように衰弱死に至る過程では水銀の体内分布に独特な影響が加わっているものと思われる。

### 3. 研究発表一覧

#### 1. 臨床部

##### (1) 学術研究会による発表

- (1) 中村昭範, 松本 明, 中村 誠, 横尾 聡, 藤原美定  
「細胞老化における c-fos 遺伝子発現の検討」  
第51回日本癌学会総会 平成4年9月(大阪)
- (2) 中村昭範, 中村 誠, 横尾 聡, 松本 明, 藤原美定  
「細胞老化と増殖刺激に対する初期反応遺伝子の発現」  
日本基礎老化学会第16回大会 平成4年9月(東京)
- (3) 藤山二郎, 渡辺正夫, 栗山 勝, 若宮純司  
「津奈木スタディー：脂質代謝について」  
第8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  
平成4年10月(熊本)
- (4) 宮本謙一郎, 村尾光治, 藤崎 正  
「メチル水銀中毒ラットにおける脳の細胞外グルタミン酸の上昇」  
第66回日本薬理学会年会 平成5年3月(横浜)
- (5) 若宮純司, 藤山二郎, 中村昭範, 宮本謙一郎, 宮本清香, 松本美由紀, 北野隆雄, 二塚 信  
「津奈木スタディー：神経所見について」  
第8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  
平成4年10月(熊本)

##### (2) 講演による発表

- (1) 中村昭範  
「細胞老化の分子メカニズム」  
第10回鹿児島神経内科懇話会 平成4年9月(鹿児島)

##### (3) 学術刊行物による発表

- (1) Fujiwara, Y., Nakamura, A., Yokoo, S., Nakamura, M. and Matsumoto, A.  
“Senescence of Normal Human and Progeroid Cells as a Potential Model of Aging”  
In : New Horizons in Aging Science (Proc. the 4th Asia/Oceania Regional cong. Gerontol), pp.87-88  
Orimo, H., Fukuchi, Y., Kuramoto, K. and Iriki, M. (Eds), The University of Tokyo Press, 1992.

- (2) Hokezu, Y., Kuriyama, M., Kubota, R., Nakagawa, M., Fujiyama, J. and Osame, M.  
"Cerebrotendinous xanthomatosis : cranial CT and MRI studies in eight patients. "  
Neuroradiology, 34 : 308-312, 1992.
- (3) Honda, Y., Kuriyama, M., Higuchi, I., Fujiyama, J., Yoshida, H. and Osame, M.  
"Muscular involvement in lysosomal acid lipase deficiency in rats. "  
J. Neurol. Sci., 108 : 189-195, 1992.
- (4) Iwamasa, T., Yoshitake, H., Sakuda, H., Kamada, Y., Miyazato, M., Utsumi, Y. and Nakamura, A.  
"Acute ascending necrotizing myelitis in Okinawa caused by herpes simplex virus type 2"  
Virchows Archiv A Pathol Anat, 418 : 71-75, 1991.
- (5) Mimura, Y., Kuriyama, M., Tokimura, Y., Fujiyama, J., Osame, M., Takesato, K. and Tanaka, N.  
"Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with low-density-lipoprotein (LDL) - apheresis. "  
J. Neurol. Sci., 114 : 227-230, 1993.
- (6) Nakamura, A., Fujiwara, Y., Nakagawa, M., Kubota, R., Izumo, S. and Miyasato, H.  
"A less UV sensitive Group D Zeroderma Pigmentosum with Unique Neurological Manifestation"  
Photomedicine and Photobiology, 13 : 127-128, 1991.

## 2. 基礎研究部

### (1) 学術研究会による発表

(1) Kuwana, T.

“Migration of avian primordial germ cells.”

The 30th NIBB conference – Vertebrate germ-line : Its development and maturation.,  
February 1993 (Okazaki)

(2) Kuwana, T.

“PGC transplantation in avian embryos.”

The 31st NIBB conference – Japan-France collaborative workshop on gene manipulation  
in aves., March 1993 (Okazaki)

(3) Yasutake, A., Nakano, A. and Hirayama, K.

“Effect of iron-overload on the tissue metallothionein levels.”

3rd International Meeting on Metallothionein, December 1992 (Tsukuba)

(4) 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の影響」

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8回合同ワークショップ  
平成4年10月(熊本)

(5) 足立達美, 安武 章, 平山紀美子

「メチル水銀毒性の感受性に対する食餌性タンパク質量の影響」

第65回日本生化学会大会 平成4年10月(福岡)

(6) 梶原裕二, 桑名 貴

「羊膜腔を介してマウス胚へ移植された神経堤細胞の移動」

日本発生生物学会第25回大会 平成4年5月(横浜)

(7) 梶原裕二, 安武 章, 平山紀美子

「メチル水銀の胎盤通過: 中性アミノ酸による競合阻害の種差」

第32回日本先天異常学会学術数回集会 平成4年7月(東京)

(8) 桑名 貴, 梶原裕二, テレサ・ログルスカ

「移植生殖巣原基による始生殖細胞に対する in vivo での誘引」

日本発生生物学会第25回大会 平成4年5月(横浜)

- (9) 中村邦彦, 山元 恵  
「水俣湾の特殊な有機水銀分解細菌の水銀分解遺伝子」  
環境科学会1992年会 平成4年12月 (東京)
- (10) 安武 章, 中野篤浩, 足立達美, 平山紀美子  
「鉄負荷による組織メタロチオネインレベルの変化」  
第65回日本生化学会大会 平成4年10月 (福岡)
- (11) 安武 章, 平山紀美子  
「メチル水銀の Biotransformation : 生体内脱メチル化における活性酸素の関与」  
第8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  
平成4年10月 (熊本)

(2) 学術刊行物による発表

- (1) Hirayama, K., Yasutake, A. and Inoue, M.  
“Free radicals and trace elements”  
In : Essential and toxic trace elements in human health and disease : An update, A.S. Prasad Ed., Wiley-Liss, Inc. (New York) 257-268, 1993.
- (2) Kajiwara, Y. and Inouye, M.  
“Inhibition of implantation caused by methylmercury and mercuric chloride in mouse embryos in vivo.”  
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 49 : 541-546, 1992.
- (3) Shimada, H., Fukudome, S., Kiyozumi, M., Funakoshi, T., Adachi, T., Yasutake, A. and Kojima, S.  
“Further study of effects of chelating agents on excretion of inorganic mercury in rats” .  
Toxicology, 77 : 157-169, 1993.
- (4) Yasuda, Y., Tajima, A., Fujimoto, T. and Kuwana, T.  
“A method to obtain avian germ-line chimaeras using isolated primordial germ cells.”  
J. Reprod. Fert., 96 : 521-528, 1992.
- (5) Yasutake, A., Adachi, T., Suda, I. and Hirayama, K.  
“Effect of Fe-overload on the biotransformation of methylmercury”  
Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health, 39 : 106-113, 1993.

- (6) 梶原裕二  
「子宮内胎児手術法と細胞注入」  
実験医学, 11 : 71-76, 1993.
- (7) 平山紀美子, 安武 章, 井上正康  
「金属障害と活性酸素毒性」  
活性酸素と病態：疾患モデルからベッドサイドへ, 井上正康 編著, 学会出版センター：  
615-626, 1992.
- (8) 本田俊哉, 足立達美, 甲斐真弓, 浄住護雄, 児島昭次  
「2-イソプロピルナフタレンと次亜塩素酸との反応」  
衛生化学, 38 : 263-269, 1992.



### 3. 疫 学 研 究 部

#### (1) 学術研究会による発表

(1) Akagi,H.

“Mercury Pollution in the Tpajos River, Amazon, Brazil.”

International Symposium on Epidemiological Studies on Environmental Pollution and Health Effects of Methylmercury, October 1992 (Kumamoto)

(2) Kinjo,Y., Takizawa,Y., Shibata,Y., Watanabe,M. and Kato,H.

“A retrospective cohort study on the relationships between methylmercury exposure and health indices of the inhabitants in Japan” .

9th International symposium. Epidemiology in occupational health, September 1992 (Cincinnati, USA)

(3) Kinjo, Y.

“Recent epidemiological findings on Minamata Disease” .

International symposium. Epidemiological studies on environmental pollution and health effects of methylmercury, October 1992 (Kumamoto)

(4) Sakamoto, M., Nakano, A., Fujisaki, T.

“Deficits in cerebellar growth and rotadod performance in rats induced by methylmercury treatment during the brain growth spurt”

Annual meeting of the Society of Toxicology, March 1993 (New Orleans, USA)

(5) 赤木洋勝, 坂本峰至, 中野篤浩

「健康人の血液および尿中メチル水銀の分析」

第18回環境トキシコロジーシンポジウム 平成4年10月(東京)

(6) 東 博文, 清水利之, 坂本峰至, 志村正子, 渡辺裕晃

「中高年齢者の生体に及ぼす短期運動の影響」

第57回日本民族衛生学会総会 平成4年9月(福岡)

(7) 東 博文, 清水利之, 坂本峰至, 志村正子

「高齢化社会における住民の健康意識と自覚症状—その保健対策の検討—」

第51回日本公衆衛生学会総会 平成4年10月(東京)

(8) 安藤哲夫, 坂本峰至, 中野篤浩, 赤木洋勝

「鹿児島湾海水中の水銀濃度」

第51回日本公衆衛生学会総会 平成4年10月(東京)

- (9) 生田房弘, 坂本峰至  
「メチル水銀の選択的細胞毒性に関する研究 —メチル水銀によって高まるラット脳における細胞外グルタミン酸濃度—」  
水俣病に関する総合的研究班会議 平成5年2月(熊本)
- (10) 金城芳秀, 滝澤行雄, 柴田義貞, 加藤寛夫  
「メチル水銀曝露量と水俣病発生率との用量反応解析」  
第51回日本公衆衛生学会総会 平成4年10月(東京)
- (11) 金城芳秀, 加藤寛夫, 柴田義貞, 滝澤行雄  
「新潟水俣病の発症閾値における性・年齢差」  
第3回日本疫学会総会 平成5年1月(栃木)
- (12) 坂本峰至, 中野篤浩, 赤木洋勝  
「ラットの脳成長期におけるメチル水銀投与による小脳成長およびロータ・ロッド運動の欠損」  
第10回環境トキシコロジーシンポジウム 平成4年11月(東京)
- (13) 坂本峰至, 中野篤浩, 金城芳秀, 赤木洋勝, 北野隆雄, 二塚 信  
「赤血球中水銀濃度と性・年齢差」  
第51回日本公衆衛生学会総会 平成4年10月(東京)
- (14) 坂本峰至, 中野篤浩, 宮本謙一郎, 若宮純司, 北野隆雄, 二塚 信  
「津奈木スタディー: 過酸化脂質値に関する断面研究」  
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4年10月(熊本)
- (15) 中野篤浩  
「住民の血漿中セレン濃度」  
第8回水俣病に関する総合的研究班・国水研合同ワークショップ 平成4年10月(熊本)
- (16) 赤木洋勝  
「血液および尿中水銀の迅速分析法」  
第51回日本公衆衛生学会総会 平成4年10月(東京)
- (2) 講演による発表
- (1) 金城芳秀  
「水俣病における用量・反応関係」  
疫学・生物統計学教室研究会(東京大学) 平成4年12月(東京)

### (3) 学術刊行物による発表

- (1) Iwata,K., Saito,H., Moriyama,M. and Nakano,A.  
“Mortality in Residents of an Area Polluted with cadmium”  
British Journal of Industrial Medicine, 49 : 736-737, 1992.
- (2) Kinjo, Y.  
“Recent epidemiological findings on Minamata Disease” .  
Proceedings of international symposium on Epidemiological studies on environmental pollution and health effects of methylmercury : 31-36, 1992.
- (3) Yoshida,Y., Nakano,A., Hamada,R., Kamitsuchihashi,H., Yamamoto,K., Akagi,H., Kitazono,M. and Osame,M.  
“Patients with Homocystinuria”  
High Metal Concentrations in Hair, Blood and Urine, Acta Neurol. Scand. 86 : 490-495, 1992.
- (4) 太田庸起子, 中野篤浩, 松本 理  
「克山病流行地区居住者の頭髪中微量元素濃度に関する検討」  
日本衛生学雑誌, 47(4) : 811-817, 1992.
- (5) 金城芳秀, 松本美由紀, 宮本清香, 若宮純司  
「訪問看護からみた水俣病患者のQOL」  
治療, 75(3) : 1023-1029, 1993.
- (6) Sakamoto, M., Nakamoto, A., Kajiwara, Y., Naruse, I. and Fujisaki, T.  
“ Effects of methyl mercury in postnatal developing rats ”  
Environmental Research, 61 : 43-59, 1993.
- (7) 坂本峰至, 中野篤浩, 金城芳秀, 若宮純司, 藤崎 正, 東 博文, 北野隆雄, 二塚 信  
「一般住民健診における過酸化脂質値（血漿TBA値）について断面研究」  
日本公衆衛生雑誌, 39, 7 : 399-409, 1992.

## 4. 所内セミナー記録

### (1) Clinical Findings, Its Relation with Air Mercury Concentrations and Urinary Hg Levels among Gold Shop Workers, Amazon, Brazil.

Fernand J. P. Branches

Laboratorio de Radioisotopos, Instituto de Biofisica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, 21941. Brasil.

Burning of Au-Hg amalgams in gold dealer shops contaminate the environment and expose many persons to mercury vapor through inhalation and possibly via skin absorption. Urine analysis have been performed in order to test human contamination, and air Hg concentrations surveyed to estimate exposure. Eight gold dealer shops were considered. First urine sampling in the morning were used for 45 employees with as much as 70 total analysis. Short and medium term air samples were done with sniffer gold film analyzer and liquid sampling bubbler systems respectively. Total Hg values in urine ranged from 10-1,168 ppb.

with an average value around 250 ppb. Air Hg levels varied from 7.18 to 107.8  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  inside shops. Results showed the highest values (average concentration for some individuals around 1,000  $\mu\text{g}\cdot\text{Hg}\cdot\text{l}^{-1}$ ) to be associated with special characteristics of air circulation in each shop and to an individual response in sensibility and susceptibility than the task (burner or administrative) of the worker in the shop, or the time of exposure of the worker. Air Hg concentrations were closely related to the level of working activity of gold burning. Clinical findings as signs and symptoms, follow up of evolution of affected persons were assessed.

### (2) Mercury Pollution in Korea

DongHun Sohn and WonTae Jung

College of Pharmacy, Chungang Univ., Heuksok 221, Dongjak, Seoul 156-070, Korea

To understand the situation of mercury pollution in Korea, the contents in seafoods, fresh-water fish and in fish on the market were determined by quartz tube combustion- gold amalgamation method using atomic absorption spectrophotometry. Nationwide soil samples and urban ambient air of Seoul-Incheon area were also analyzed to evaluate the distribution of mercury in atmospheric environment. The total mercury contents in hair from randomly sampled 418 Koreans, especially from dental personnel were also measured and mercury in commercial briquets and anthracite is discussed.

### (3) メチル水銀による難聴病理

弘前大学医学部附属脳神経疾患研究施設 高屋 豪瑩

メチル水銀は小脳と大脳の知覚領域を選択的に障害する。その際、小脳失調や求心性視野狭窄などがみられ、これが水俣病の典型例とされてきた。しかし病初期ではさらに難聴がみられることがあるが、長期例になると鑑別しがたくなる。その責任病巣をこれまで大脳側頭葉横回にあるとされてきたが、それ以前の病巣については未だ明らかにされていない。最近、ABR (Auditory Brain Stem Response) によって hearing loss の測定ができるようになり、胎児性水俣病では異常のあることが指摘されたが、成人水俣病では異常がないとされている。このことを実験的に検討した結果、責任病巣は脳幹四丘体の下丘中心核に局在していることを明らかにしたので紹介したい。

実験動物におけるメチル水銀中毒症モデルの作成基準は確定されていない。今回は短期間ジメチル水銀に曝露後長期間放置することによって、これまで言われてきたラットでの様々な症状を示した例の初期病理像の一部について紹介する。

### (4) 疫学データにおける偏り、交絡要因の評価

統計数理研究所 領域統計研究系 佐藤 俊哉

あなたのラボの研究者が GOT の吸光度を測定した後、急用ができて帰ってしまった。つぎの日、彼はまったくあらたに試薬を調整し直して標準検体の吸光度を測定し、その検量線を用いて前日測定しておいた GOT の活性値を求めたとしよう。あなたは当然測定のやり直しを命じるだろう。測定の「ものさし」が狂っているかもしれないのでは科学的研究を行えないので、このような実験デザインを認めることはできない。さて、われわれが臨床研究を行うときでもはたして「正しいものさし」を使っているのだろうか？

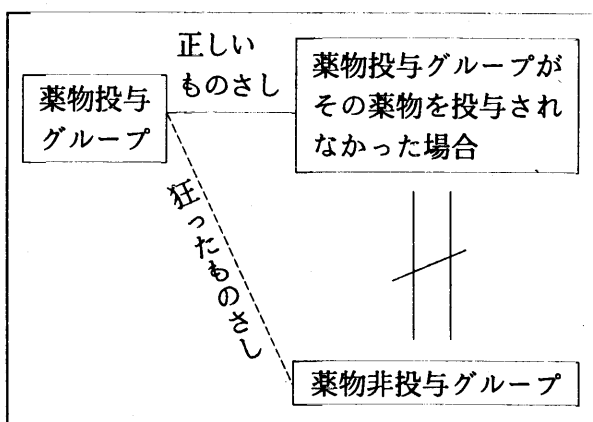
多くの臨床研究が目的とするものは「コレステラミンを投与して LDL コレステロールを低下させると、冠状動脈疾患 (CHD) の発生が減少する<sup>1)</sup>」といった具体的な因果関係を調べることである。Aさんに研究の目的を説明したところ研究への参加に同意していただき、コレステラミンの投与が開始された。コレステラミンを投与されたAさんがCHDを発生する可能性、リスクが8%だとわかったとしよう。コレステラミンは本当にCHDのリスクを減少させているだろうか。この間に答えるには「Aさんがコレステラミンを投与されなかった場合のCHDのリスク」を知る必要がある。「Aさんがコレステラミンを投与されなかった場合のCHDのリスク」はコレステラミンの効果を測るものさしとなり、その場合のCHDリスクが10%であれば、確かに「コレステラミンの投与によりAさんのCHDリスクは減少する」と結論できる。

実際にはAさん個人はCHDを発生するかしないかのどちらかであるし、臨床研究で興味があるのは患者集団全体に対する効果であることが多い。しかし、個人レベルを問題にする場合と集団レベルを問題にする場合とで、因果推論を行う態度が変わることはない。したがって、コレステラミンを投与したグループを一定期間追跡観察したところCHDを発生した割合は8%であ

り、一方「コレステラミンを投与したグループ」がコレステラミンを投与されなかった場合のCHD発生割合が10%であれば、個人レベルの場合とまったく同様に集団レベルでも「コレステラミンの投与によりこの集団のCHDリスクは減少する」と因果推論を行うことができる。

理想のコントロールグループである「コレステラミンを投与したグループがコレステラミンを投与されなかった場合」は残念ながら観測することはできない。われわれにできる最善のことは「コレステラミン非投与グループ」という現実のコントロールグループをつくり、コレステラミン投与グループと非投与グループのCHD発生割合を比較することである。もし「コレステラミン非投与グループ」のCHD発生が「コレステラミンを投与したグループがコレステラミンを投与されなかった場合」の10%と異なった、5%あるいは16%という値をとったとき、われわれは「狂ったものさし」でコレステラミンの効果を測定していることになる。理想のコントロールグループと現実のコントロールグループが比較できない状況を交絡といい<sup>2)</sup>、交絡が起こっている場合にはもはや正しく因果推論を行うことはできなくなる(図)。

理想のコントロールグループは観測不可能であり、そのために「この研究では交絡が起きていない」と判定することはできない。ここで述べたような研究では、コレステラミンを投与するかしないかをランダムに決定する「無作為割付け」という方法をとった無作為化臨床比較試験が行われるが<sup>1)</sup>、この方法ですら交絡がない可能性を高めるだけであり、交絡がないことを保証することはできない。したがって、投与グループと非投与グループの背景要因の等質性を高めるためにできることはすべて行わなければならないし、また等質性のチェックも欠くことはできない。



●交絡：狂ったものさし

1) The LRC Program : JAMA. 251 : 351, 1984.

2) Greenland, S. and Robins, J.M. : Int. J. Epidemiol. 15 : 412, 1986.

## (5) 化学物質の代謝と毒性

山梨医科大学保健学 I 佐藤 章夫

### 1. 栄養との関連

ラットを一晩絶食状態にして四塩化炭素を与えるとその毒性が著しく増強する。この毒性増強は四塩化炭素の代謝活性化に関与する cytochrome P-450IIE1が絶食によって誘導されるためである。食餌中の炭水化物(糖質)を取り除くと、絶食と同程度に P-450IIE1の誘導が起こる。すなわち、四塩化炭素などの揮発性炭化水素の毒性を左右する栄養素は糖質である。アルコールは単独でも P-450IIE1を誘導するが、アルコールを低糖質食とともにラットに与えると、両者が相乗的に作用して極めて著しい誘導効果が現われる。大量飲酒時のアルコールの代謝にはアルコール脱水素酵素以外に P-450IIE1 (MEOS) が関与しており、「アルコール+低糖質食」

はラットに強い脂肪肝をもたらす。すなわち、糖質は単なるエネルギー源ではなく、化学物質の代謝と毒性に大きな役割を演じている。

## 2. シミュレーションモデルによる暴露評価

生理学的シミュレーションモデル (PB-PK モデル) は化学物質の吸収、分布、代謝、排泄などの体内動態を解析するうえで威力を発揮する。トリクロロエチレンの体内動態を解析するために開発された PB-PK モデルを用いて、外部暴露量 (external dose) を内部暴露量 (internal dose) の関係について解説した。低濃度暴露では internal dose は external dose に比例するが、高濃度暴露では代謝が飽和するために、母物質の internal dose は相対的に大きくなり、逆に代謝物のそれは小さくなる。化学物質の代謝は、肝血流が律速する代謝 (perfusion-limited metabolism) と酵素活性が律速する代謝 (capacity-limited metabolism) の2種類に大別される。前者は代謝を受けやすい物質 ( $V_{max}/K_m$  が大きい) の代謝であり、後者は代謝されにくい物質 ( $V_{max}/K_m$  が小さい) の代謝である。代謝され易い物質 (たとえばトリクロロエチレン) の代謝は高濃度暴露の場合のみ酵素誘導の影響を受けるが、代謝されにくい物質 (たとえば四塩化炭素) の代謝は低濃度暴露においても酵素誘導によって大きな影響を受ける。

## (6) 訪問看護のねらうもの

聖路加看護大学 松下 和子

近年急速にクローズアップされてきた訪問看護について、もう一度原点に立ち返り、何のために、何をねらいとして訪問看護をするのかなどについて考えてみることにした。その内容の概要を紹介する。

### 1. 訪問看護を必要とする社会的要因

人口の高齢化、それに伴う疾病構造の変化・医療費の高騰、在院日数短縮化の必要、QOLの立場などから、在宅ケアや継続看護の必要性について述べた。

### 2. 訪問看護とは

定義：「何らかの疾病や障害をもつ人に看護の有資格者が、相手の生活の場に出向いて行なう専門的サービスであること、それは、生活を営んでいる人々であることを重視し、自ら疾病や障害を受容し、家族ぐるみで、自己管理ができることをねらいとして、側面的に支援していくものである」と把える。

内容：在宅ケアが可能になるよう、阻害因子を予測・発見したり、潜在的可能性を引き出す、また看護技術の指導や提供をし、家族を支え、長期体制の確立を支援することの大切さを強調した。

### 3. 訪問看護の対象：どのような人が対象になるかをいろいろな側面から整理してみた。

### 4. 訪問看護の提供者：行政、医療機関、民間企業、訪問看護ステーションなどをあげ、それぞれの特徴を述べた。

### 5. 訪問看護の体制づくり：主として医療機関からの訪問看護には、院内での位置づけ、組織、スタッフ、各部との連携、24時間体制の考え方、地域とのネットワークなどにふれた。

6. 訪問看護の実際：入院時から退院へ向けての患者や家族への教育、在宅移行時のアセスメント、訪問看護過程、記録などについて事例をあげて紹介した。
7. 現状の課題と展望：最後に現状ではどんな問題があるか、将来の展望についてふれた。

## (7) 組織の修復再生の分子メカニズム

姫路工業大学理学部生命科学科 細胞制御学 I 講座 阿形 清和

悪くなれば、除去してしまっ新しいものを再生させてしまう。そんな大胆な治療方法があればどんなに便利であろうか。ところがレンズではそのような大胆な発想が意外と現実味のあるものになっている。もちろん、白内障でレンズをとったヒトからレンズが再生したなどということは聞いたことがない。しかし、イモリでは、レンズが抜かれても一カ月もすれば元通りにレンズを再生してしまうのである。こういう話を聞くと、お医者さんは「それはイモリだからね」と冷やかに答えるのが常である。ところが、意外な展開が技術の進歩とともに待っていたのである。この『意外な展開』をもたらしたものは、ひとつは細胞培養であり、もうひとつはトランスジェニック・マウスである。

それらの『意外な展開』を理解してもらうためには、イモリでは眼の黒い色素上皮細胞が脱分化してレンズ細胞に分化転換してレンズが再生してくることを頭に入れてもらう必要がある。光を通さないように機能していた色素上皮細胞が光を通す透明なレンズ細胞になること自体が驚くべきことなのだが、この色素上皮細胞のレンズ細胞への分化能力がイモリの専売特許というわけではなく、実はニワトリ、マウスからヒトまで広く保存されていることが細胞培養技術を駆使したりトランスジェニック・マウスをつくることによってわかったのである。すなわち、細胞培養で色素上皮細胞をレンズ細胞に分化転換させる培養条件が次々と明らかにされてくると、そのような条件をヒトの色素上皮細胞に適用すると、ヒトの色素上皮細胞もレンズ細胞への分化能が保存されていることがわかってきたし、レンズだけを破壊するトランスジェニック・マウスを作ると、その眼では色素上皮細胞からレンズが不定形ながら再生してきているのである。

ここでは、どのようにして色素上皮細胞のもつレンズ細胞への分化能が引き出され、また抑えられるのかを現時点までにわかっていることを整理してみた。マイクロサージェリー、細胞培養技術、最近の遺伝子操作を駆使した実験、それらのアプローチから解明されたことは、種々の細胞外基質と成長因子が再生の制御に重要な役割を担っているということであった。また、細胞外基質が成長因子を保持し、成長因子が細胞外基質の代謝をコントロールするという、お互いが複雑に制御しあって再生を行っていることが示唆された。今後、成長因子による細胞の増殖と分化の制御が、再生の研究から新たな知見が得られることが期待された。



## (8) 胚の頭尾軸と中軸骨格の形態形成

福井医科大学解剖学(1) 青山 裕彦

脊椎動物の中軸骨格は、椎骨と肋骨とからなっている。これらの骨は体節より発生する。我々は、中軸骨格の形態形成機構を知るために、ウズラ胚の体節、あるいはその断片を、ニワトリ胚に移植したキメラ胚を用いて研究している。このキメラ胚では、移植したウズラ体節由来の細胞を組織学的に追跡できる。移植片と宿主、移植の向きなどの組合せ方を変えることにより、体節各部の発生運命が、どの様にして決って行くのかを調べた。

体節断片の同所的移植により、体節の頭側半と尾側半は、それぞれ、椎骨の尾側半と頭側半を形成することが明らかになった。この結果は、いわゆる再分節仮説を支持している。

形成直後の体節の頭尾軸を逆転させて移植すると、それに由来する椎骨や肋骨の頭尾軸が逆転していた。一見極性の見られない体節にも頭尾軸が存在し、それが将来の骨格の形態形成を支配しているのである。

しかも、この頭尾軸は、体節全体を通じて存在することが判った。体節はその腹側部が軟骨を生じる椎板に分化するのに対して、背側部は真皮や筋肉の原基である皮筋板に分化する。しかし、形成直後の体節を、その背腹軸が逆転するように移植すると、本来の予定皮筋板領域から椎板が発生する。この本来椎板を形成するはずでない体節の領域から発生した椎板も、それ自身の頭尾軸にしたがって形態形成を行ったのである。

このような形態形成を支配する頭尾軸が、一個の体節という有機体の性質なのか、体節の各部分にすでに将来の形態が決定されている結果の集積であるのかを明らかにするために、ウズラ体節の断片をニワトリ胚に付加的に移植した。すると、どこに移植しても、その断片は、宿主の細胞と共に、移植片本来の発生運命にしたがって骨格を形成した。従って、体節の各部分は、それが将来どのような形態の軟骨を形成するのかという決定を、体節形成時に、すでに受けていると言える。

以上のように、体節には、その形成直後から、将来の体節由来骨格の形態形成を支配する頭尾軸が存在する。おもしろいことに、この頭尾軸は体節全体に確立している。つまり、いまだ、筋肉に分化するか軟骨に分化するか決定されていない体節領域に、もし軟骨に分化すればどのような形の軟骨を形成すべきかと言う情報が内在しているのである。形態形成は細胞分化とは別の情報によって支配されていると言えよう。

## (9) Mercury pollution in Amazon due to Gold mining activities

国立リオデジャネイロ大学生物・物理研究所 Olaf Malm

Laboratorio de Radioisotopos, Instituto de Biofisica CCF, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941. Brasil.

New results from an extensive survey on the mercury concentration in different environmental compartments (river water, suspended and bottom sediments, and air), as well as

in fish and human hair, from the gold mining area along the Madeira River, SW Amazon, are presented. Concentration of mercury in bottom sediments (up to  $157 \mu\text{gHg} \cdot \text{g}^{-1} \text{dw}$ ) from small forest streams, close to the main mining areas, as well as in fish (up to  $2.7 \mu\text{gHg} \cdot \text{g}^{-1} \text{ww}$ ) taken from Madeira tributaries, indicate heavy mercury contamination in this area. Air-mercury concentrations prove to be quite similar to control areas, but can reach very high levels in the vicinity of Au-Hg reburning locations. The mercury burden in human hair of up to  $26.7 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$  suggests high exposure in local populations.

## (10) メチル水銀と神経蛋白質の動態について

新潟大学理学部 化学教室 小俣 三郎

メチル水銀によって神経系の多くの重要な機能が障害を受けることが知られてきているが、その中からタンパク質合成系に注目して、量的、質的側面からの検討を行なった。

### 1. 量的側面

放射能標識アミノ酸のタンパク質への取り込みを用いて、in vivoあるいはin vitroにおける蛋白合成活性に対するメチル水銀の影響を測定したとする報告は多いが、蛋白合成装置自体とそれ以外のものに対する影響についての区別が明確ではない。そこで、まずメチル水銀投与によるラットの食餌摂取量の低下と同等の実験モデル系で調べたところ、肝臓の場合とは対照的に、脳におけるメチル水銀による蛋白合成能の低下は食餌量の減少によるものでは無いことが判明した。次に、メチル水銀による前駆体アミノ酸プールやその代謝の変動などを補償出来る実験条件下で標識アミノ酸の取り込みを調べたところ、脳部域、脊髄および末梢神経系において蛋白合成能の有意の低下が観察され、メチル水銀の蛋白合成装置に対する直接効果が認められたが、その程度は従来報告されているものよりもかなり小さいものであった。

### 2. 質的側面

遺伝子発現経路のどの段階がメチル水銀で阻害されるか、また、蛋白の合成活性に対するメチル水銀の効果が各蛋白種において変わらないか、について解析した。メチル水銀中毒の各時期におけるラット脳から poly (A) m-RNA を抽出しこれを標識 Met 存在下でウサギ網状赤血球ライセート中で翻訳させた。翻訳産物を二次元電気泳動する際には、別に標識 Leu 存在下で調製した対照ラット mRNA 翻訳産物の一定量を内部標準として加えた。後根神経節についてはスライスで蛋白合成後、二次元電気泳動によって解析した。この結果、①メチル水銀によって合成活性が上昇している蛋白種も認められた。また合成活性が変わらないもの、低下している蛋白種も認められたが、後者においてもその程度は様々であった。②メチル水銀中毒の発症過程においても蛋白種による合成活性の変動パターンは異なっていた。これらの事実はメチル水銀が蛋白合成装置全般にたいして様な効果を及ぼすのではないことを示すと共に、翻訳レベルのみならず転写レベルにおいても影響を及ぼしていることを示唆している。また、ある種の蛋白の合成能の増大が正常な細胞内の調節系を攪乱していることも考えられる。

12種のアミノアシル転移 RNA 合成酵素活性に対するメチル水銀の効果を調べた結果は、上記蛋白種による合成活性の違いの一部を説明出来るものであった。また、上記の蛋白の内等で電点、分子量などから同定した蛋白種の合成活性にも大きな変動が認められた。

## (1) 水俣病研究のあゆみ 未来に向けて大いなる飛翔を

国立療養所中部病院長、前鹿児島大学学長 井形 昭弘

水俣病研究センターの構想は今から約20年前、水俣地区を視察された三木環境庁長官の発想から生まれた。当時長官は「水俣病は世界から注目されている問題で、政府も国を挙げて取り組む責任があり、私はそのためには全力を尽くしたい。副総理で出来ないことは何もない」と発言され、私どもは頼もしい思いでこれを受けとめた。事実、直ちに水俣病総合研究班が発足し、検診促進対策も始められて、わが国の水俣病対策は力強く一步前進した。

国立水俣病研究センターはその後、若干の経過を経て、昭和53年に不知火湾を望む山紫水明の地にその英姿を現した。その時、かつての三木長官は総理大臣になっておられたが、満足されて大きな期待を表明されたことが昨日のここのように想起される。このことが象徴するように、本センターは水俣病の問題に真剣に取り組もうとする国の熱意の上に発足したものであることは忘れるべきではない。

初代松本所長、二代目黒子所長、三代目現加藤所長は多くの困難にもめげず、社会の期待を背に着々と努力を積み重ね、今日世界から高い評価を受けているセンターへと発展させてきた。本センターの研究成果は世界に向けて大きく発信されており、世界の専門家を集めての国際シンポジウムも本センター主催で度々開催されていることは周知の事実であろう。今日まで営々として努力を続けてきた所長以下全てのセンター職員の方々に心からなる祝意と敬意を捧げたい。

水俣病問題は医学的問題であると同時に社会的問題でもあるが、そのどちらも欧米の模倣でなく、正にわが国自らの力で解決すべきもので、本センターはその中心的存在である必要がある。事実、世界のどこかで水銀に関する事件が起こった場合、先ず訪れるのが当センターであり、その成果や提言を参考に世界の各地でその対策や予防に取り組んでいるのが現状である。

水俣病問題は近い将来全面解決に向かうであろうが、この問題が解決しても本センターの価値はいささかも影響を受けず、地球環境問題が叫ばれる今日、本センターの存在意義は世界の未来にとってますます大きなものへと発展してゆく筈である。過去の公害問題の事後処理も重要であるが、本センターの視点は水俣病から見た公害予防にあり、その指向するところは世界の環境問題であるべきである。

ここに本センターの今日あるをお祝いし、未来に向けて世界のセンターとして展開して行くことに大きな期待を抱いて私の挨拶としたい。

## (2) 微生物による環境汚染物質分解の molecular ecology

九州大学農学部 農芸化学科 古川 謙介

有機化学物質の全世界の生産量は年々急激な増加を示している。これらの一部は環境中に放出され、深刻な環境汚染を引き起こし、植物、動物、ヒトを含む生態系への影響が憂慮されて久しい。これまで大きな環境汚染問題となって事例は水銀、銅、カドミウム、鉛、ヒ素、クロムなどの重金属、DDT、PCB、トリハロメタン、フレオン、トリクロルエチレンおよび各種農薬などの

有機塩素化合物が多い。筆者はこれまでに有機水銀と PCB の 2 大環境汚染物質の微生物分解の研究に従事し、水銀還元酵素と PCB 分解遺伝子をはじめて分離することに成功し、詳細な解析を行った。有機水銀分解菌も PCB 分解菌も当時は極めて稀有な微生物であろうと考えられていたが、その後の研究により、自然界に広く分布することが明らかとなった。微生物が非生体系人工化合物に対しに分解機能を獲得していくかは興味深いテーマであり、今日、分子エコロジー (Molecular Ecology) の学問分野として国内外で活発な研究が展開されている。

水銀耐性ないし分解遺伝子の多くはプラスミド上に存在するが、ある水銀還元酵素遺伝子はトランスポゾンとして機能し、グラム陰性及びグラム陽性細菌の染色体上に転移する。ピフェニルを単一炭素源、エネルギー源として生育する土壌細菌は自然界に広く分布し、PCB を分解する。これらの多くは *Pseudomonas* を中心とするグラム陰性菌であるが、*Arthrobacter* や *Corynebacterium* などのグラム陽性細菌も発見されている。*Pseudomonas pseudoalcaligenes* K F707 と *P. putida* KF715 の PCB 代謝 *bphABCD* オペロンは PCB の塩化安息香酸への分解をコードする。その遺伝子群の配座と構造及び機能は類似しており、代謝酵素のアミノ酸配列は90%以上の相同性を示す。類似 *bph* オペロンが異なる土壌細菌に存在する事実はこれがトランスポゾンとして土壌細菌間を転移するメカニズムを有していることを示唆する。一方、別の PCB 分解菌では *bph* オペロンのシャフリングが認められ、また、分解酵素のアミノ酸配列が38%と低い相同性を示す菌も存在し極めて多様である。PCB 代謝酵素は広い基質特異性を有しており、他の芳香族炭化水素分解酵素とともに植物リグニンの末端分解に関与しているものと推考される。

### (13) がん情報ネットワークの構築と疫学研究への応用

国立がんセンター 疫学部 情報システム研究室 山口 直人

悪性腫瘍の80%以上は健康時の日常生活に関連した要因で引き起こされることが明らかにされており、喫煙、食生活をはじめライフスタイルを改善してゆくために、国民一人一人の日々の生活上の意思決定を情報の面で支援してゆくことはがん予防の大きな課題である。国立がんセンターでは健康人のライフスタイルやがん患者の臨床情報などのがん情報を収集し、解析して、その結果を基に全国に対して情報サービスを行う「がん情報ネットワーク」の構築を進めており、地域のがん予防活動のより有効な支援を目指している。地域健診の本来の目的は、がんに関して言えば早期発見、早期治療による二次予防の達成にあることは当然だが、ライフスタイルなどのがん発症の危険因子の状況を地域単位で把握できる貴重な場でもあり、がん予防のための疫学研究に利用し、さらにその研究成果を健診受診者一人一人に還元できる場でもある。国立がんセンター疫学部では長野県南佐久郡の佐久総合病院健康管理センターとの共同研究として地域健診データの疫学研究への活用の方法を検討して、胃がんのリスク因子の解明などに成果を上げた。

## 5. 合同ワークショッププログラム

第8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〔メチル水銀毒性の修飾因子〕、〔津奈木スタディー〕の2つのテーマについて、平成4年10月熊本ホテルキャスルにおいて開催された。

### 合同ワークショッププログラム

#### メチル水銀毒性の修飾因子

座長 井村 伸正

1) メチル水銀の Biotransformation : アルキル水銀の分解に關与する活性酸素種

九州農業試験場作物開発部 須田 郁夫

2) メチル水銀の Biotransformation : 生体内脱メチル化における活性酸素の關与

国立水俣病研究センター基礎研究部 安武 章

座長 平山紀美子

3) 栄養学的側面からみたグルタチオンの代謝と機能

中村学園大学農政学部 谷口巳佐子

4) メチル水銀の生体内動態に対する食餌性タンパク質の影響

国立水俣病研究センター基礎研究部 足立 達美

#### 津奈木スタディー

座長 二塚 信

1) 概念及び方法論

熊本大学医学部公衆衛生学 二塚 信

2) 神経症状について

国立水俣病研究センター臨床部 若宮 純司

3) 脂質代謝の観点から

国立水俣病研究センター臨床部 藤山 二郎

4) 過酸化脂質値に関する断面研究

国立水俣病研究センター疫学研究部 坂本 峰至

5) 骨塩量及び糖代謝

熊本大学医学部公衆衛生学 北野 隆雄

6) 住民の血漿セレン濃度

国立水俣病研究センター疫学研究部 中野 篤浩

#### 特別講演

座長 鈴木 継美

1) Lead-induced changes in learning and the involvement of dopaminergic and glutamatergic neurotransmitter systems.

University of Rochester D.A. Cory-Slechta

2) 水俣病総合班のあゆみ

国立療養所中部病院病院長 井形 昭弘

## 6. 国際シンポジウム

### International Symposium on Epidemiological Studies on Environmental Pollution and Health Effects of Methylmercury

#### 国際シンポジウム「有機水銀の環境汚染および人体影響に関する疫学的研究」

上記の国際シンポジウム（主催：財団法人 国際保健医療交流センター）は国立水俣病研究センターが主として企画・運営にあたり、平成4年10月2日、国立熊本病院研修センターで開催された。講演プログラムを下記に示した。なお、この国際シンポジウムでの講演の要約は Proceedings として国立水俣病研究センターから刊行されている。

#### Agenda

9:30	Registration	
10:00	1. Welcome Remarks	Dr. K. Yamasaki Dr. H. Shimizu
10:10		<u>chairperson</u> Dr. A. Igata
	2. Overview on the outbreak of Minamata Disease	
	a) Clinical aspects	Dr. T. Okajima
	b) Epidemiological aspects	Dr. Y. Takizawa
11:00		<u>chairperson</u> Dr. Y. Takizawa
	3. Recent epidemiological findings on Minamata Disease	Dr. Y. Kinjo
11:30	4. Mercury pollution in Korea	Dr. D. H. Sohn
	Discussion	
	Designated discussant	Dr. M. Morita
12:00	Lunch	
13:30		<u>chairpersons</u> Dr. T. Suzuki <u>Dr. T. Kjellström</u>
	5. Mercury contamination in the Tucurui Reservoir, Brazil	Dr. M. Lodenius
14:00	6. Methylmercury pollution in the Tapajos river, Amazon, Brazil	Dr. H. Akagi
14:30	7. Environmental and health surveillance of mercury use in small-scale gold processing industries in the Phillipines	Dr. E. B. Torres
15:00	Discussion	
	Designated Discussant	Dr. J. Nakanishi
15:30	Coffee Break	

16 : 00		<u>Chairpersons Dr. N. Imura</u> <u>Dr. H. Kato</u>
	8. Low-level methylmercury exposure and its potential behavioral consequences	Dr. D. A. Cory-Slechta
16 : 20	Discussion Designated discussant	Dr. H. Sato
16 : 25	9. Effects of methylmercury exposure <i>in utero</i> ; Studies in New Zealand and proposals for future Studies	Dr. T. Kjellstrom
17 : 05	Discussion Designated discussant	Dr. R. Doi
17 : 15	Closing remarks	Dr. I. Arita
18 : 00-20 : 00	Banquet	

## 7. 所内研究発表会

第5回：平成4年7月30日

山元 恵（基礎部） 「酵素反応を応用した有用物質生産系の開発」

中村 昭範（臨床部） 「細胞老化の分子生物学」

第6回：平成4年12月15日

宮本 清香、松本美由紀（臨床部）

「水俣病患者へのアプローチを通してー外来業務と訪問看護の実践からー」



## 8. 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)  
「水俣病認定患者の疫学的特性に関する研究」
- (2) 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」
- (3) 熊本大学医学部助手 保田 叔昭  
(基礎研究部 桑名 貴)  
「メチル水銀の遺伝毒性評価法」
- (4) 熊本大学医学部教授 上原 康生  
(基礎研究部 桑名 貴)  
「生殖巣発生過程における血管消失」
- (5) 愛知県コロニー発達障害研究所室長 成瀬 一郎  
(基礎研究部 中村 邦彦)  
「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) 熊本大学医療技術短期大学教授 平山紀美子  
(基礎研究部 安武 章)  
「血清蛋白質に対するメチル水銀の影響」
- (7) 国立環境研究所化学環境部部長 森田 昌敏  
(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」
- (8) 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 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」
- (9) 鹿児島大学医学部公衆衛生学教授 秋葉 澄伯  
(疫学研究部 金城 芳秀)  
「水銀汚染地域住民の死亡率及び死因等に関する調査研究」

- (10) 鹿児島大学理学部教授 東 四郎  
(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、水銀分解遺伝子の分類」
- (11) 名古屋大学環境医学研究所助教授 井上 稔  
(基礎研究部 梶原 裕二)  
「メチル水銀及びX線による神経細胞の細胞死に関する研究」
- (12) 農林水産省畜産試験場育種部育種資源研究室主任研究員 内藤 充  
(基礎研究部 桑名 貴)  
「メチル水銀の遺伝毒性評価法」
- (13) 筑波大学農林学系助手 田島 淳史  
(基礎研究部 桑名 貴)  
「メチル水銀の遺伝毒性評価法」
- (14) 国立環境研究所環境健康部 平野靖史郎  
(疫学研究部 中野 篤浩)  
「メチル水銀による神経細胞死に関する研究」
- (15) 東京大学先端技術研究所助教授 満洲 邦彦  
(臨床部 若宮 純司)  
「水俣病症状に客観的定量化法の開発」
- (16) 岐阜大学医学部名誉教授 吉川 博  
(所長 加藤 寛夫)  
「重金属中毒、マンガンの毒性について」

## 9. 共同研究記録

- (1) 神戸大学医学部放射線基礎医学助手 中村 昭範  
(臨床部 藤山 二郎)  
「水銀の遺伝子に与える影響」
- (2) 日本学術振興会(熊本大学医学部解剖学第二) 研究員 樋田 一徳  
(基礎研究部 桑名 貴)  
「眼組織発生学への免疫電子顕微鏡的アプローチ」
- (3) 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排泄促進及び毒性防護」
- (4) 鹿児島大学理学部助手 佐藤 正典  
(疫学研究部 赤木 洋勝)  
「水銀の化学形変換および生物濃縮に底生無脊椎動物が果たす役割」
- (5) 鹿児島大学医学部助手 安藤 哲夫  
(疫学研究部 赤木 洋勝)  
「環境中水銀の動態に関する研究」
- (6) 農林水産省畜産試験場育種部研究員 渡辺 美穂  
(基礎研究部 桑名 貴)  
「キメラを用いての発生過程解析」
- (7) 鹿児島大学理学部助手 冨安 卓滋  
(疫学研究部 赤木 洋勝)  
「環境試料中水銀の化学形別分解」
- (8) 北里大学薬学部助教授 永沼 章  
(疫学研究部 赤木 洋勝)  
「メチル水銀毒性に対するセレンの役割」
- (9) 北里大学医学部助手 鶴田 陽和  
(臨床部 若宮 純司)  
「水俣病症状の客観的定量化法の開発」

- (10) 鹿児島大学水産学部助手 荒川 修  
（基礎研究部 山元 恵）  
「水銀の生物濃縮に及ぼす環境因子の研究」

## 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

「発達過程の中樞神経系に及ぼす環境汚染物質の影響に関する行動科学的研究」  
ロチェスター大学 HV教授 Cory-Slechta, D.A.  
平成4年10月5日～平成4年10月12日  
（疫学研究部 坂本 峰至）

## 10. 委員会報告

### (1) 学術委員会

委員長 坂本 峰至  
委員 桑名 貴 宮本謙一郎 蜂須賀 正

第8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を平成4年10月3日に熊本ホテルキャッスルにて開催した。所内セミナーでは、13名の講師の先生方に御講演を頂いた。また、所内の研究員が各自の研究を紹介する場としての、所内研究発表会を3回開催した。

### (2) 図書委員会

委員長 安武 章  
委員 金城 芳秀 藤山 二郎 宮本 清香  
岩田 成美

昨年に引き続き、平成3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、平成3年度年報作成業務を行った。本年度の購入図書は、雑誌類が和雑誌36種、洋雑誌111種、単行本が和書21冊、洋書9冊であった。この他に、和雑誌8種の寄贈を受けた。また、カレントコンテンツ検索システムのバージョンアップに伴い、別刷請求の同時印刷も可能になった。

### (3) 機器整備委員会／コンピューター諮問委員会

委員長 藤山 二郎  
委員 安武 章 金城 芳秀 奥 克幸  
コンピューター諮問委員 藤山 二郎 桑名 貴 金城 芳秀

本委員会は、年度当初に各部から提出された重要物品（50万円以上）に値する研究機器の購入希望を、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、設置場所等綿密に審査し、順位を決め、これを所長に答申した。また、年度後半一部見直しを行った。当委員会の答申に基づき、本年度は、サル用オープンフィールド測定システム・サル繁殖用ケージ・（誘発）筋電計・ガスクロマトグラフ・微量高速冷却遠心機・小型冷却低速遠心機・水銀検出装置・炭酸ガス培養器・プログラムテンプコントロールシステム等が購入された。

また、本年度、当委員会にコンピューター諮問委員会が付設され、スライド作製システムとしてのコンピューターシステムの構想・機種選定を行い、アップルコンピューター社製マッキントッ

シュコンピュータを中心とするシステムを答申した。

#### (4) 動物実験施設委員会

委員長 中野 篤浩

委員 藤崎 正 村尾 光治 岩田 成実

本委員会の業務は水俣病と水銀毒性研究の動物実験を支援することである。本年度の動物実験施設の運営も少々のトラブルはあったが順調に行われた。SPF実験棟ではラットによる長期微量暴露実験が続けられ、中大動物棟にはコモンマーマセットに加え、重点研究として行われるメチル水銀の胎児影響に関する研究の実験動物としてカニクイザル（雄：2頭、雌：6頭）も導入された。コンベ棟では所せましとマウスとラットの実験が行われている。また当施設の飼育管理等は昭和58年から㈱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) RI委員会

委員長 赤木 洋勝

委員 古川 満信 坂本 峰至 村尾 光治  
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、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帽子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とその細則、並びに各種様式の改定作業を完了した。

#### (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 渡辺 正夫

本年度は所蔵図書に関して作業を行った。現在までに相互貸借文献2718件、雑誌33710件、単行本2221件の書誌事項をデータベース化した。また、図書利用に関して図書委員会と共同でシステム化した。これにより、利用・申込・受入がコンピュータ化され、蔵書に関する情報の検索が可能となったばかりでなく、自動的にデータの更新が行われるようになった。

## (7) 組換えDNA実験安全委員会

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

本年度は、「組換えDNA実験指針」及び当研究センターの「組換えDNA実験安全管理規則」に従い、P1レベルで20件の組換えDNA実験が行われた。

また、昨年度の「組換えDNA実験指針」の改訂により、実験の規制がかなり緩和され、DNA組換え実験が行ないやすくなった。

## 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	63年度	元年度	2年度	3年度	4年度
運 営 費	(412,055) 417,577	(416,081) 421,346	(424,006) 428,579	(433,090) 441,212	(443,502) 449,094
人 件 費	(158,099) 158,099	(155,617) 155,617	(158,693) 158,693	(170,968) 170,968	(178,059) 178,857
事務処理費	( 87,965) 90,506	( 92,821) 95,136	( 92,150) 93,573	( 91,013) 94,672	( 91,523) 94,705
試験研究費	(165,991) 168,972	(167,643) 170,593	(173,163) 176,313	(171,109) 175,572	(173,920) 178,532
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	63年度	元年度	2年度	3年度	4年度
総 務 課	5	5	5	4	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	27	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4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 (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)
- 上気動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型)
- 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器 (米国ベックマン TL-100)

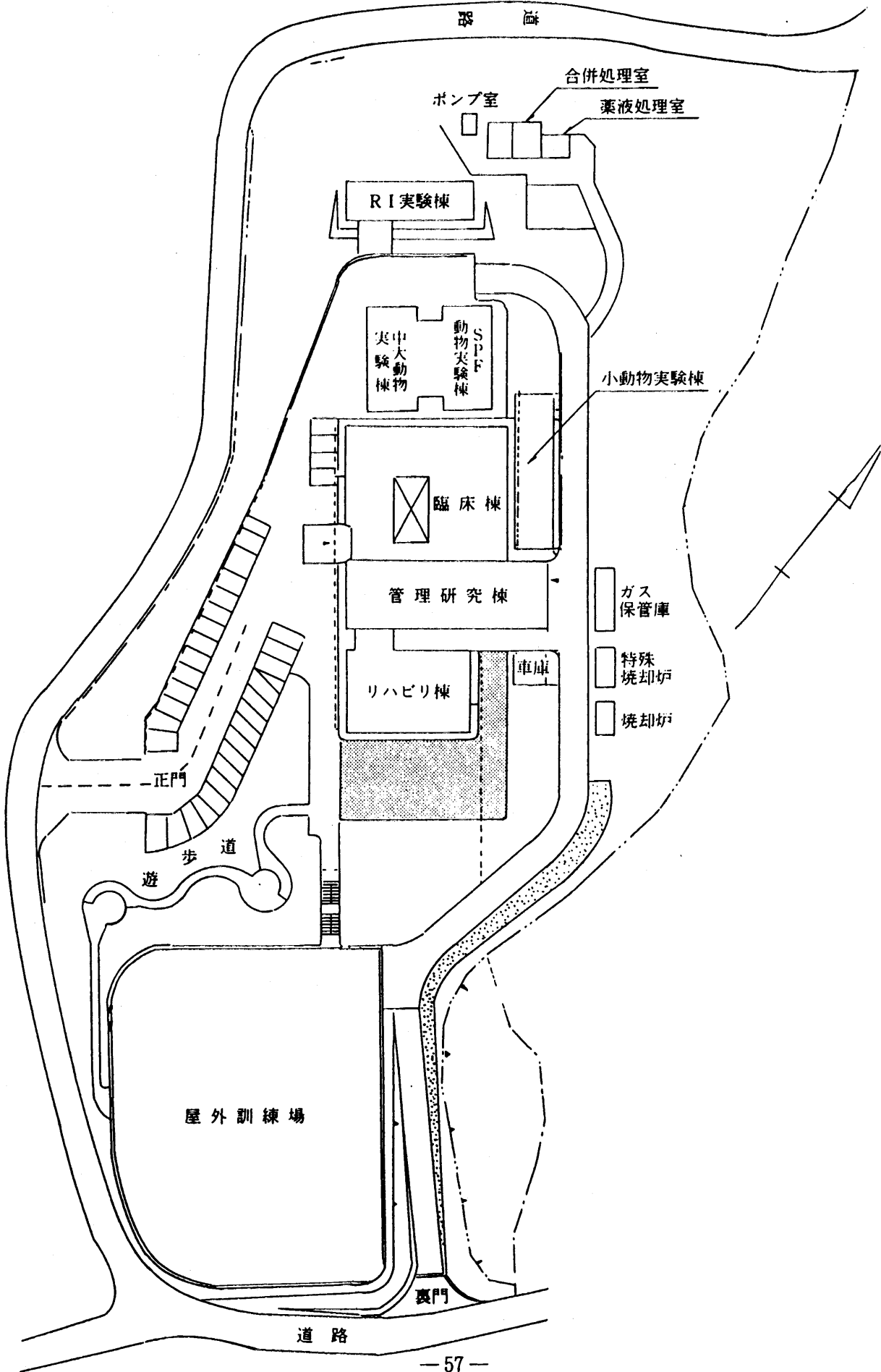
- 水銀測定専用装置（日本インスツルメント）
- 回転式マイクローム（ケンブリッジ）
- カテコールアミン分析装置（ウォーターズ）
- マイクロプレッシャシステム（WPI社）
- ガスクロマトグラフ（柳本商事）
- 空気圧平式電子眼圧計（アルコン PTG）
- マイクロインジェクションポンプ（アステック CAM/100）
- マルチガスインキュベーター（フォーマサイエンティフィック MIP/3159）
- 冷却遠心分離器（アロカ NC/107S）
- プロテインシステム（ミリポア W650）
- 原子吸光分析装置（パーキンエルマー ゼーマン5100型）
- 実験動物行動解析装置（室町機械 BTA-2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）
- 全自動洗浄器（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）
- 高速冷却遠心器（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）
- 微量高速冷却遠心器（トミー精工 MRX-150）
- 小型冷却遠心器（国産遠心器 H-500R）
- 水銀検出装置（日本インスツルメンツ MD-A）
- ガスクロマトグラフ（柳本商事）
- 炭酸ガス培養器（タバイエスベック BNA-111）
- サル用オープンフィールド測定システム（ニューロサイエンス）
- プログラムテンプコントロールシステム（アステック PC-700）
- 3連自動ビューレット（マイクロニクス BX-1）
- 繁殖用ケージ一式（トキワ科学器械 TD-113）

## 5. 図書および文献等の整備状況

当図書室は、平成5年3月末現在、単行本2,644冊、和雑誌129種類、洋雑誌139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
4. 4. 1	主任研究企画官	二 塚 信	併 任	熊本大学教授医学部
”	研 究 企 画 官	納 光 弘	”	鹿児島大学教授医学部
”	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	”	鹿児島大学講師医学部
”	臨床部眼科室研究員	古 吉 直 彦	”	熊本大学助手医学部
”	臨床部耳鼻咽喉科室 研 究 員	神 崎 順 徳	委 嘱	山鹿市立病院診療部 耳鼻咽喉科長
”	疫 学 研 究 部 長	赤 木 洋 勝	昇 任	基礎研究部生理室長
”	基礎研究部生理室長	中 村 邦 彦	”	基礎研究部生理室 主任研究員
”	国立肥前療養所事務部 庶務課庶務班庶務係長	松 岡 三 郎	出 向	総務課庶務係長から
”	総 務 課 庶 務 係 長	蜂 須 賀 正	転 任	国立療養所南九州病院事務部 庶務課栄養管理室給食係長
4. 6. 1	基礎研究部生理室 研 究 員	山 元 恵	採 用	旭化成工業株式会社 診断薬研究部研究員
4. 7. 1	臨床部理学診療科室 医 師	中 村 昭 範	転 任	神戸大学助手医学部
”	臨床部理学診療科室 理 学 療 法 士	深 水 英 俊	委 嘱	湯の児病院理学診療科 副療法士長
4. 7. 16	九州財務局理財部 検査課金融証券検査官	村 中 研 一	出 向	総務課経理係長から
”	総 務 課 経 理 係 長	奥 克 幸	転 任	九州財務局鹿児島財務事務所 財務課調査主任
5. 3. 1	主任研究企画官	藤 崎 正	併 任	基礎研究部長
”	研 究 企 画 官	赤 木 洋 勝	”	疫学研究部長
”	研 究 企 画 官	中 野 篤 浩	”	疫学研究部調査室長
”	研 究 企 画 官	若 宮 純 司	”	臨床部内科室長

附 2. 主な来訪者 (敬称は略させて頂きました)

平成4年4月	水俣市芦北郡医師会長 水俣市芦北郡医師会副会長 JICA「廃棄物処理実習コース」	岡部 文人 他4名 緒方 圭治 他2名 R. ベナロサ(ボリヴィア) 他8名
6月	鹿児島伊集院光輪寺 大蔵省九州財務局総務部長 水俣市立総合医療センター院長 写真家	西念寺堀円乗他39名 長谷川正文 他1名 北野 邦俊 他2名 J.C. ベシェット(フランス) 他1名
8月	熊本大学医療薬科学博士過程2年生 熊本大学科学修士過程1年生 熊本大学環境科学博士過程2年生 水俣ロータリークラブ会長 JICA「産業環境対策集団研修コース」	李 的雲(台湾) 何 芳(中華人民共和國) 紀 再思(中華人民共和國) 田添 年春 E. エマニュエル(ブラジル) 他7名
9月	JICA「産業廃水処理技術集団研修コース」	M. J. トレス(アルゼンチン) 他5名
10月	ローチェスター大学・環境保健科学センター JICA「産業医学集団研修コース」  水俣市立第二小学校 教頭 水俣市福祉生活部長 JICA「生活廃水対策コース」	D. A. コリースレヒタ M.H.S.U. サイド(バングラディシュ) 他10名 古川 輝通 他14名 小形 賢治 L. ズァング 他8名
11月	大連市機械工業管理局 局長 JICA「環境行政コース」	李 学勤 他10名 A. C. ミグエル(アルゼンチン) 他10名
12月	JICA「第3回農村近代化過程の 健康障害対策コース」 JICA集団研修「公衆衛生技術者コース」  モングクート王立工学研究所 JICA「産業廃棄物処理」	V. M. S. ユーゴ(ボリヴィア) 他10名 M. H. ラビウル(バングラディシュ) 他4名 W. サンブーン(タイ) 朴 康縞 他5名

1月	熊本大学医学部公衆衛生学教室 教授 中華人民共和国 中国中医研究院漢方研究所	二塚 信 赫 炎
2月	タイ科学技術環境省環境研究研修センター	P.パンチャレオン
3月	JICA ブラジル特設環境保全コース 「廃棄物処理」 福岡県保健環境研究所環境科学部 鹿児島大学医学部衛生学講座 教授 中国医科大学 教授 外事処長 水俣市立明水園 名誉園長 JICA「第3回廃棄物処理実習コース」  タイ科学技術環境省、環境研究研修センター	L. R.デルレイ (ブラジル) 他7名 徳永 隆司 他2名 松下 敏夫 他1名 王 振凱 他1名 三嶋 功 他5名 D.カオ (中華人民共和国) 他8名 N.スリトゥラグル (タイ)