

国立水俣病研究センター一年報

第 16 号

平成 7 年度

環境庁

国立水俣病研究センター

平成7年度年報の発刊にあたって

平成7年度「国立水俣病研究センター年報」が刊行の運びとなりました。当研究センターでは毎年、各研究部における調査研究の成果を中心に、研究センターの諸行事などを取りまとめ、これを公表してまいりました。

本年度は、ブラジルのアマゾン河流域の水銀汚染に関する共同研究（継続、3年目の最終年）、タンザニアの研究者長期受入れ、ブラジル、アメリカの研究者の短期受入れ、「環境中における水銀の長期微量曝露汚染とその人体影響に関する国際シンポジウム」の開催などを行いました。こうした、国際協力研究の事始めは、昭和61年（1986年）の「有機水銀の健康影響に関するWHOの研究協力センター」の指定であります。

こうして、本年度の業績は、海外協力研究を含めていずれもそのバックグラウンドにある社会的要因を凝視するなど、水俣病の医学研究の国立研究機関として、期待が寄せられている当研究センターの心意気が読みとっていただけるものと自負しております。

平成8年3月、貴州省環境保護科学研究所との協力研究を企画し、州都貴陽市にある国営有機化学総合工場を踏査し、現在稼働中のアセトアルデヒド合成に伴うメチル水銀の排出様態、影響等について、今後更に詳細な共同研究を進めることとしました。

公式発見以来、40年を経た水俣病問題が、全面的・最終的な解決に向かっていきます。これを契機に、平成8年度には当研究センターは現在の3部1課体制に更に国際・総合研究部を新設し、4部1課体制として水俣病に関する総合研究を行う「国立水俣病総合研究センター」に改組されることになり、水俣病研究に関する国際的な拠点として高邁な使命を担うことになりました。

ここに環境庁をはじめ関係省庁、大学および地元関係諸機関、そして、その専門的立場からよくご協力、ご指導をたまわりました各位に対して、心から感謝申し上げます。

本冊子をご一読のうえ、ご叱正、ご教示をいただければ幸いに存じます。次年度からは改組による新体制の刊行物となりますが、新たな生成発展を期するためにも一層の改善を図りたいと考えておりますので、大方のご示唆をお願い申し上げます。

平成8年6月

国立水俣病研究センター

所長 滝澤 行雄

目 次

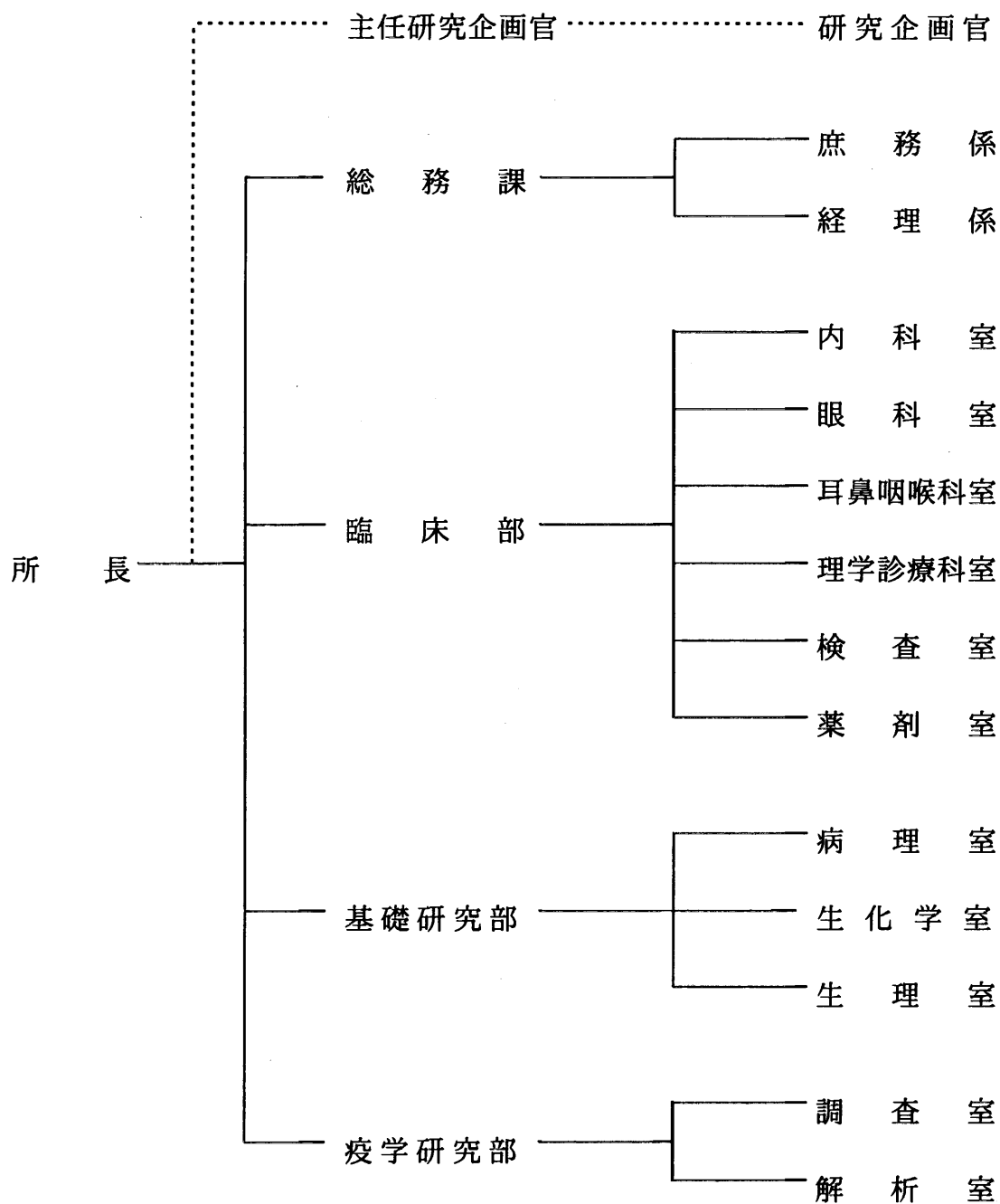
1. 組織構成	1
1. 組 織	1
2. 職員構成	2
2. 調査研究	3
1. 臨 床 部	3
2. 基礎研究部	10
3. 疫学研究部	19
3. 研究発表一覧	24
1. 臨 床 部	24
2. 基礎研究部	27
3. 疫学研究部	30
4. 所 長	34
4. 所内セミナー記録	38
5. 合同ワークショップ	52
6. 国際ワークショップ	53
7. 所内研究発表会記録	56
8. 客員研究記録	57
9. 共同研究記録	59
10. 委員会報告	62
11. 国立水俣病研究センターの概要	65
1. 予 算	65
2. 定 員	65
3. 主要施設整備状況	66
4. 主要機器整備状況	67
5. 図書および文献等の整備状況	68
6. 施設配置図	69
附1. 人事異動	70
附2. 主な来訪者	71

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7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8年3月末日)

所 長	技 官	滝澤 行雄	検 査 室 長	技 官	宮本謙一郎
主任研究企画官	(併) 同	二塚 信	薬 剤 室 長	同	村尾 光治
研究企画官	(併) 同	杉原 弘晃		事 務 補 佐 員	寺川由紀子
同	(併) 同	納 光弘		同	志水由美子
同	(委) 同	藤木 素士			
○総務課			○基礎研究部		
課 長	事務官	山下 洋一	基礎研究部長	技 官	中野 篤浩
庶務係長	同	花木 成信	病 理 室 長	同	桑名 貴
主 査	同	山内 義雄	研 究 員		
経 理 係 長	同	吉川 清文	生 化 学 室 長	同	安武 章
	同	大竹 敦	研 究 員	同	足立 達美
	事 務 補 佐 員	岩坂 美秋	生 理 室 長	同	中村 邦彦
	同	嶋本 淑子	研 究 員	同	山元 恵
	同	中島ゆかり		事 務 補 佐 員	寺川 和代
	同	森山佳寿美		同	城山 巳佳
				同	田添 明子
○臨床部			○疫学研究部		
臨 床 部 長	技 官	衛藤 光明	疫学研究部長	技 官	赤木 洋勝
内 科 室 長	同	若宮 純司	調 査 室 長	同	坂本 峰至
医 師	同	池上 真人	研 究 員		
看 護 婦	同	宮本 清香	研 究 員		
眼 科 室			解 析 室 長	同	渡邊 正夫
研 究 員	(併) 同	池間 昌陸	情 報 解 析 係 長		
耳鼻咽喉科室				事 務 補 佐 員	作田 恵理
研 究 員	(委) 同	神崎 順徳		同	原口 浩一
理学診療科室長	同	臼杵扶佐子			
理学療法士	(委) 同	山口 拓明			
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行っている。

主要な研究テーマは下記の通りである。

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. 有機水銀汚染地区住民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. 有機水銀中毒症の臨床生化学的研究

本年度は臼杵扶佐子が帝京大学神経内科より赴任となって、研究スタッフに加わり、今後、研究が多いに推進できるものと期待している。研究面では諸成績が得られた。松本美由紀は有機水銀地区住民においては健康に対する住民の認識が正しくないことを明らかにし、在宅訪問の重要性を明確にした。また、宮本清香は健康危険度評価（HRA）を指標とした健康度については水俣病患者の方が同地区住民よりよいことを明らかにし、水俣病患者の在宅療養の現況を明確にした。さらに、若宮純司は基本検診の血液検査値の時系列解析の手法を確立し、水俣病患者ではその方向性が一般集団に比し異常となるものが多い事を明らかにした。つぎに、実験的研究としては宮本謙一郎は慢性メチル水銀中毒では腎性貧血が生じる可能性があることを明確にした。村尾光治は臨床部の主要テーマでサルの実験について行動薬理学的基礎をほぼ確立した。池上真人はメチル水銀による小脳顆粒細胞のアポトーシスの確証をつかんだ上で、これがTocopherolの α 型でのみ抑制がきくことを明確にし、治療法の道を開いた。また、低濃度曝露ではm-RNAにおける蛋白合成抑制の関与は少ないことを示すとともに神経成長因子は関与しないことを明らかにし、メカニズムの解明に邁進している。その他、若宮純司は昨年引き続き、熊本県の健康管理事業に協力することで水俣病の解決にも寄与してきた。

水俣病問題は行政的決着をみた現在、学問的に残された諸問題の解明と水俣病患者の療養状況を少しでもよくするための研究を行って行きたいと考えている。

若宮 純司

段階的痛覚刺激装置の開発に関する研究

若宮 純司 満洲 邦彦

レーザー光で皮膚を刺激した場合に、痛覚を感じる照射光の閾値強度を求めることにより、痛覚

閾値を定量的に評価するシステムを検討しているが、本年度は、波長 808nm、強度 6 W の GaAlAs 半導体レーザー発振装置 (OSI 10TM : Osada Electric. Co. Ltd) を用いて出力させたレーザー光を、角度により減衰率を連続的に変化させうる円盤型のリニア ND フィルター (MELLS GRIOT 03FDC003/F) を通して減衰させ、これを被験者の体表に照射させるという形をとる方法が最も効率的であることがわかった。そこで ND フィルタを回転させて減衰率を小さくしていき、痛みを感じた時点の体表に対する照射レーザーの強度をいき値として定量評価するが、痛みを感じる時点の確認は、患者の自己申告、および脳波の P300、P250 等をパラメータとして検討を進めているが、現在、ハードウェア (レーザー光照射装置) と円盤状 ND フィルタの回転角の制御機構を重ね、痛覚刺激による客観的定量化法を試作できた。今後、安定性や性能の向上などを検討してゆこうと考えている。

基本検診における検査値の縦断的解析 (その 1 回帰式と回帰条件の決定)

若宮 純司	宮本謙一郎	池上 真人
納 光弘	秋葉 澄伯	加藤 寛夫
北野 隆雄	二塚 信	

昭和 59 年から平成 6 年までに行った基本検診で 11 回の受診者 204 名を対象とし、総コレステロール・HDL コレステロール・GOT・GPT・BUN・クレアチニンについて回帰方法の検討を行った。その結果、HDL コレステロールについて一次関数と二次関数で回帰させた後、赤池の情報量の小さい方を決定式とし、結果を散布図で確認したところ、二次関数では初年度の検査値に左右されることが多いため長期の予測には一時関数が適当と考えられた。つぎに n 年度 ($10 \geq n \geq 6$) までの回帰を行い、残り $11-n$ 年の検査値が 95%信頼区間外にでる割合を求め、重相関係数 $R \geq 0.707$ と $R \geq 0.316$ で比較すると、どの年度の回帰も $R \geq 0.707$ の方が大きかった。また、どの年度の回帰も方向に関しては $R \geq 0.316$ の方が予測が正確であった。さらに、方向が妥当と考えられた回帰式の割合が 90%を越すのは 7 年度以上であり、確実なもの割合が 80%を越すのは 8 年度以上であった。したがって、8 年度以上データがあればほぼ正確な予測が可能であると考えられた。以上の方法をほかの検査項目にも用いてその方向性を検討すると、ほぼ妥当と考えられるのはクレアチニン・GPT については 6 年度以上、総コレステロール・HDL コレステロール・BUN・GOT については 7 年度以上であり、確実と考えられるのはクレアチニンについては 7 年度以上、GOT・BUN・総コレステロール・HDL コレステロールについては 8 年度以上であった。

基本検診における検査値の縦断的解析（その2 水俣病患者の傾向）

若宮 純司 宮本謙一郎 池上 真人
納 光弘 秋葉 澄伯 加藤 寛夫
北野 隆雄 二塚 信

昭和 59 年から平成 6 年までに行った基本検診で 11 回の受診者 204 名および水俣病患者 24 名について、総コレステロール・HDL コレステロール・GOT・GPT・BUN・クレアチニンについて回帰方向の比較検討を行った。上記で解析した受診者 209 名について検査値の方向性をみてみると、方向性が異常域に向かっているのは GOT では 5.7%、GPT では 4.3%、BUN では 13.1%クレアチニンでは 18.4%、総コレステロールでは 22.3%、HDL コレステロールでは 15.8%であった。これに対し、上記の条件を満たす水俣病患者 24 名について検査値の方向性をみてみると、方向性が異常域に向かっているのは GOT では 8.3%、GPT では 12.5%、BUN では 9.1%クレアチニンでは 18.1%、総コレステロールでは 13.16%、HDL コレステロールでは 50%であり、GOT、GPT、HDL コレステロールが高値を示した。今後、水俣病患者の例数を増やすとともに解析条件を揃えて比較検討してゆくつもりである。

慢性有機水銀中毒症における貧血の検討

宮本謙一郎 村尾 光治 池上 真人
若宮 純司 安武 章 中野 篤治
衛藤 光明

メチル水銀の低濃度曝露では、症状の発現は極めて緩慢であり、その過程における生体の様々な変化についての報告は少ない。そこで、慢性メチル水銀の曝露による毒性作用の中で特に貧血についての検討を行った。

Wistar 雄性ラット 8 週齢をコントロール群、1 ppm 群、5 ppm 群に分け、投与開始より 3 ヶ月、6 ヶ月、1 年、1.5 年、2 年目のラットで、末梢血検査やエリスロポイエチン、腎臓の生化学的検査を実施した。その結果、RBC、Hb は 5 ppm 群で投与期間に比例して有意に低下し、CI は 1 ppm・5 ppm 群両群ともコントロールと差はなく、WBC、PLT は両群とも変化なかった。以上の結果から、5 ppm 群で見られた貧血は、末梢血で正球性正色素性貧血を示し、WBC や PLT が正常であることから、続発性の貧血が考えられた。そこで、造血因子である EPO を計測したところ、低値を示し、瀉血負荷にも反応しなかった。したがって、EPO が不足したために起きた貧血と考えられた。そこで、次に EPO の産生臓器である腎臓を見てみると、5 ppm 群で血中 BUN、CRE、 β_2 MG および尿中 ALB、 β_2 MG は、有意に上昇し、Ccr は低下した。以上より、尿中 β_2 MG が上昇していることから、近位尿細管が障害されていると思われたが、血中 β_2 MG の上昇、Ccr の低下などから、糸球体が障害されている所見が得られた。以上より、腎性貧血が強く示唆された。

水俣病認定患者における神経不応期の検討

宮本謙一郎 池上 真人 若宮 純司

手足のしびれや触覚および痛覚異常などの感覚障害が存在する水俣市立明水園に入園中の水俣病認定患者 1 名の正中神経で、日本光電誘発脳波筋電計を用いて、神経不応期の測定を行った。手関節部を刺激部位とし、刺激点より 14 cm の第 2 指にリング状の記録電極を置き、最大上刺激で、刺激間隔を 0.5 msec から 0.2 msec ずつ増加させ、4.5 msec まで逆行性に二重刺激を与えた。2 発目の刺激の反応波形から 1 発目の反応波形を差し引き、得られた反応波形の最大振幅の 5% を絶対不応期、95% を相対不応期とし、3 回測定の平均値を算出した。その結果、水俣病認定患者の神経不応期は、絶対不応期 0.76 msec、相対不応期 3.5 msec であり、正常範囲であった。

以上の結果より、神経不応期を測定したかぎりでは、軸索変化を示す所見は得られなかった。

有機水銀汚染地区住民及び水俣病患者における生活状況に関する研究

宮本 清香 若宮 純司

水俣病の患者も高齢化しており、在宅ケアを中心とした研究の重要性が大きくなっている。そこで訪問看護指導内容の充実を図るため、HRA を用いて有機水銀汚染地区住民及び水俣病患者の生活及び療養状況を、平成 7 年度津奈木町基本健診受診者 1285 名（男性 490 名 女性 795 名）を対象として年齢差から検討した。

受診者の年齢と健康年齢は、それぞれ男性は 61.49 歳と 60.52 歳、女性は 60.89 歳と 59.93 歳となり、その年齢差は 0.97 歳と 0.96 歳で男女間に有意差は見られなかった。地区別、年代別に年齢差をまとめると次の表のようになった。

	40 歳代	50 歳代	60 歳代	70 歳代	80 歳代
漁村部 (男)	0.36	-0.51	-1.14	-1.18	-1.68
(女)	-0.42	-1.42	-1.11	-1.27	-0.81
山村部 (男)	-0.33	-1.99	-1.18	-1.00	-1.50
(女)	-1.30	-1.16	-1.09	-0.82	-1.13

(負の数は健康年齢が実年齢より若いことを示す)

男性では、40～60 歳代は山村部が漁村部より健康年齢が若く、女性では 40 歳代と 80 歳代を除くと漁村部が健康年齢が若かった。また水俣病の患者について見てみると、漁村部における 70 歳代男性の年齢差は 1.18 歳であるが、同じく 70 歳代男性の漁村部の認定患者 (6 名) の平均は 1.88 歳となり、山村部 70 歳男性の 1.00 歳と比較しても一番若かった。この結果から水俣病患者の療養状況がよ

いということが推定される。今後、水俣病患者の調査人数を増やすとともに、疾患別や居住地区別・飲酒・喫煙・食事・運動などを含め健康年齢に影響する因子を分析する予定である。

有機水銀汚染地区住民における健康に対する意識と実際との相違に関する研究

松本美由紀 若宮 純司

QOL と健康は密接な関係があり、健康には身体的な側面と精神的な側面がある。今回、健康に対しての意識と行動について調査し、その内容とそれが健康年齢に影響しているかどうかを解析した。対象は有機水銀汚染地区住民 60 歳代の男 80 名（平均年齢 68.84±3.13 歳）女 80 名（平均年齢 64.83±2.84 歳）の計 160 名で、調査の方法は 7 年度基本検診時に健康危険度評価（HRA）を行うとともに電話による聞き取り調査を行った。まず、「自分は健康か」という質問に「とても健康・健康な方」と答えた者は 37.5%で、「あまり健康でない・健康でない」と答えた者は 62.5%であった。また「健康に気をつけているか」で、「充分気をつけている・気をつけている方」と答えた者が 92.5%と大半を占めていた。また、「健康のため行っていること」で「食事・運動」と答えた者は 75.6%、「通院」と答えた者は 40.6%、「その他」5.0%で「特に何もしていない」は 1.9%であった。

以上の項目の健康年齢と実年齢の差を意識別に比較してみると、「とても健康」の群は-1.03±1.46 歳、「健康な方」-0.94±2.02 歳、「あまり健康でない」-0.96±2.26 歳、「健康でない」-0.16±2.62 歳と数値が低くなる傾向はあるが、有意差はなかった。また、健康に気をつけているかどうかでは「充分気をつけている」「気をつけている方」「あまり気をつけていない」と特に差はみられなかった。これらのことから、健康年齢と健康自己評価の間には相関はみられず、健康に気をつけて生活していても気をつけていなくても健康年齢にはあまり影響はないということが考えられる。

今後、水俣病患者における健康に関する意識調査も行い、比較検討していきたいと考えている。

メチル水銀による細胞傷害への神経成長因子の関与

池上 真人 臼杵扶佐子 若宮 純司
中村 昭範

有機水銀による小脳顆粒細胞における選択的細胞傷害性が小脳顆粒細胞の有機水銀に対する高感受性に基いていることを前年度までの報告の中で明らかにした。本年度は、この小脳顆粒細胞の有機水銀に対する高感受性と、小脳顆粒細胞に多く発現してその生存維持に強く働いていると考えられている神経成長因子との関連について検討を行った。

方法はウイスターラットから初代培養した小脳顆粒細胞に培養開始後 10 日目に 0.5 μ M の塩化メチル水銀を培養液に加えた。6、12、18、24 時間経過後、それらの細胞から Total RNA を抽出し、Nerve Growth Factor (NGF)、Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)、ニューロトロピン-3 (NT-3)

のそれぞれの神経成長因子と内部コントロールとして用いた G3PDH に特異的なプライマーを用いた RT-PCR 法で c-DNA として増幅した。得られた c-DNA をアガロースゲルで電気泳動して、それぞれのバンドの強度を内部コントロールである G3PDH の強度で補正して比較検討した。

その結果、有機水銀を加えないコントロールと比べてそれぞれの神経成長因子の発現量に明らかな差を認めることはできなかった。よって有機水銀による細胞傷害の機序に、少なくとも今回検討対象とした特定の神経成長因子の発現低下が関与する可能性は低いと考えられる。

内部コントロールとして用いた G3PDH の発現量にもメチル水銀の添加によって差を認めることはできなかった。現在までに、有機水銀による細胞傷害機序の一つに m-RNA レベルでの蛋白合成抑制が報告されているが、今回の検討に使用したような低濃度の有機水銀による細胞傷害には m-RNA レベルでの蛋白合成抑制の関与は少ないと考えられる。

メチル水銀によるアポトーシスについての検討

池上 真人 臼杵扶佐子 若宮 純司
中村 昭範

有機水銀による細胞傷害の機序に、最近多くの関心を集めている積極的細胞死であるアポトーシスが関与していることを当研究センターの中村昭範らが最初に報告して以来、有機水銀によるアポトーシスのメカニズムとその抑制方法について *in vivo* の実験系を主に用いて報告を行ってきたが、本年度は初代培養したラット小脳顆粒細胞を用いた実験系を用いて有機水銀によるアポトーシスのメカニズムを以下の点について検討した。

1. アポトーシスの指標の一つである DNA の ladder formation を培養顆粒細胞を用いた系で確認すること。
2. 上記の系を用いてアポトーシス誘導の差を定量できるようにすること。
3. これらの方法を利用して、有機水銀の濃度や曝露時間の違いによるアポトーシス誘導の違いを検討すること。
4. 有機水銀による細胞傷害を顕著に抑制する α -Tocopherol がアポトーシスを抑制できるかどうかをこれらの培養小脳顆粒細胞を用いた系で検討すること。

方法は、まず、初代培養した小脳顆粒細胞から DNA を抽出し、これらを強力に遠心することで、断片化した DNA を含む上清分画とそれ以外の DNA とに分けた。この上清分画をアガロースゲルで電気泳動して DNA 染色して ladder の強度を測定した。しかしこれによって得られる総 DNA 量に左右されるため、上清分画以外の DNA 量を測定し、それによって ladder の強度を補正する方法をとることで定量化することとした。

小脳顆粒細胞は、コントロール、5.0 μ M、0.5 μ M、0.05 μ M それぞれのメチル水銀を加えたもの、それに 100 μ g/ml の α -Tocopherol を加えたもの、100 μ g/ml の α -Tocopherol を加えたものに分けて培養を行い、1日、4日、7日経過した細胞に誘導されたアポトーシスを上記の方法で定量した。

上記の実験の結果、有機水銀添加 1 日後という短時間では、全ての濃度の水銀においてアポトー

シスは全く誘導されなかった。しかし、有機水銀投与 4 日後では投与濃度に比例してアポトーシスが誘導され、それは 7 日後の時点でも同様であった。これらの有機水銀によって誘導されるアポトーシスを、 α -Tocopherol は全ての濃度、経過時間において抑制したが、 α -Tocopherol は全く抑制することができなかった。

以上のことより、有機水銀による細胞傷害には、短時間曝露で起こるネクローシスを中心としたものと、長時間曝露でおこるアポトーシスを中心としたものがあることが考えられる。細胞生存率による検討では、有機水銀短時間曝露による障害は α -Tocopherol でも抑制できるが、有機水銀長時間曝露による障害は α -Tocopherol のみが抑制できることが明らかにされていることとあわせて考えると、 α -Tocopherol は有機水銀によって誘導されるネクローシス、アポトーシスの両方を抑制し、 α -Tocopherol はネクローシスのみを抑制するということが示唆される。

2. 基礎研究部 研究の概要

基礎研究部は有機水銀の人体影響を想定して、諸種水銀化合物の生体内毒性発現機構とそれらの環境中動態に関する研究を行っている。生体影響については胎児毒性の解明と中毒発現の機序解明を目指し、環境中動態に関しては水俣湾底質中水銀耐性菌の遺伝子特性の解明とその利用法の開発、更に水環境中における水銀の形態変化等を検討した。

また、病理室の梶原裕二主任研究員が平成7年10月京都教育大学へ出向した。
当研究部の研究課題は以下の通りである。

1. 胎児毒性に関する実験発生学的研究
メチル水銀の遺伝毒性評価法の開発
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) メチル水銀の生体内無機化に関する研究
3. メチル水銀毒性の血液中水銀キャリアーに対する影響
4. 脳メタロチオネインの生理的機能に関する研究
5. 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
6. 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
7. バイオテクノロジーを利用した水銀汚染環境浄化の基盤技術の開発に関する研究
8. 水銀の環境内変換に関する研究
9. 生体内における水銀と必須元素の相互作用に関する研究

研究担当室と進捗状況は以下の通りである。

病理室は水銀化合物の胎児毒性解明と後世代影響に関する実験発生学的研究を行っている。1の課題のもと、昨年度に引き続き始原生殖細胞の単離精製法等の改良と単離した始原生殖細胞の長期培養の条件の検討をかさね、移植した始原生殖細胞由来の子孫を高い生存率で得ることが出来るようになった。これにより、本研究で開発を目指した始原生殖細胞を用いたメチル水銀の遺伝毒性評価法はほぼ確立できた。また本年度は、新技術事業団・科学技術特別研究員として内田達也が、短期STAのフェローとしてピーター J. ドノバンが研究に参加した。更に桑名 貴は、平成6年度からの新技術事業団・さきがけ研究21の「遺伝と変化」領域において課題「異種間キメラでの始原生殖細胞の移住メカニズムと分化」に関する研究も継続している。

生化学室はメチル水銀の生体内動態と毒性修飾因子に関する研究を行っている。これまでに、実験動物においてメチル水銀の性差、年齢差、系統差等を明らかにしてきた。2の1)の課題においては、メチル水銀中毒における毒性修飾因子として蛋白質栄養の問題を取り上げ低蛋白食の影響を明らかにしてきた。本年度はメチル水銀の急性毒性と蛋白質栄養の関係において、正常蛋白食に対して低蛋白食の方が脳中水銀濃度は上昇させるが生存期間を延長させるという結果を得て詳細な検討を行った。2の2)の課題においては、生体内におけるメチル水銀の無機化の機構解明を目的とし

て、これまでに無機化に活性酸素が関与すること、さらに肝臓が主要臓器であることなどを明らかにしてきた。本年度は、昨年度開発した肝切片を用いる反応系でメチル水銀の無機化に対するヒドロキシラジカルの役割を検討したが積極的な関与は明らかにできなかった。3の課題においては、メチル水銀の毒性発現の作用機序を分子レベルで解明することを目的として、これまでにメチル水銀中毒発症時に防御反応とも考えられるグルタチオンの肝臓から血中への分泌促進並びに腎臓におけるその生合成の亢進等を明らかにしてきた。本年度はメチル水銀投与後に見られる血漿アルブミン濃度の低下する現象を放射ラベルしたアルブミンを用いて検討し、腎臓で放射活性が顕著に上昇することを見いだした。4の課題は脳のメタロチオネインの生理的機能の解明を目的として、本年度から新規に始め分離測定法の開発に着手している。また、この研究は科学技術庁の原子力試験研究費により行っている。

生理室は環境中における水銀の動態解明と汚染環境の浄化法の開発を目的として、水銀化合物の形状変換に関与する耐性菌の分類学的並びに分子生物学的研究と、水環境中における金属水銀のイオン化に関する化学的要因の解明を行っている。5の課題においてはこれまでに、水俣湾周辺海域における水銀耐性菌の分布を明らかにし、これらの細菌の水銀化合物の形状変換に関与する遺伝子の分子生物学的解析を進め正確な制限酵素地図も作成してきた。本年度は水銀分解遺伝子の構造の判明している細菌においてカドミウム、銅、砒素(3価と5価)、アンチモンに対する耐性を検討し、5価の砒素とアンチモンに対する耐性遺伝子を持つ細菌の存在を示唆する結果を得た。6の課題においては、水銀耐性菌の水銀還元能を利用した生物学的水銀分析法の開発を進めてきた。本年度はヒト頭髮の水銀濃度のスクリーニングを行い20 ppm以上を明瞭に判別できた。これによりこのスクリーニング法は完成した。7の課題は昨年度から開始され水銀汚染の処理技術の開発目的としている。本年度は水銀分解能を持つ種々の耐性菌の硫化水銀に対する分解能力を検討した。しかし、いずれの菌も分解出来ず硫化水銀を直接生物的手段で処理することは困難なことが判明した。8の課題においてはこれまでに、水中の原子状水銀はチオール化合物やEDTA等のような水銀イオンに親和性の強い物質が共存すると、見掛け上の酸化反応が促進し水銀イオンへの転換量が増大することを明らかにしてきた。本年度は水銀イオンに親和性の強い物質として塩素イオンを取り上げて原子状水銀のイオン化を検討し、環境科学上意義ある成果を得た。

中野 篤浩

メチル水銀の遺伝毒性評価法

桑名 貴 高橋 慎司

〔研究目的〕

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である。本研究では、次世代を担う生殖巣に焦点を絞り、実験動物を用いて発生初期における生殖巣構成細胞に対するメチル水銀の毒性を解析することを目標とした。

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、

以前は母体経由、もしくは直接胚にメチル水銀を投与する方法しかなかった。ただしこの場合には、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影響なのかが判定できない。平成7年度は、生殖巣構成細胞に対する直接の毒性影響を評価する実験系を改良し、毒性評価法としての有用性を検討した。

〔研究対象および研究方法〕

メチル水銀による後世代に対する毒性影響を検討する実験系の確立に資するために発生途上のニワトリ胚を用いて以下の研究を行った。

昨年度に引き続き、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①単離精製法、培養液、凍結保存の条件等に付いて改良すると共に、②単離した PGCs を *in vitro* で長期培養する条件を検討した。

①単離法に関しては各発生段階での胚血清中の Ca イオン、P イオン濃度を測定し、この結果に沿って既に開発した鳥類胚用の培養液（Kuwana's Avian 1- medium ; KAv1-medium）を改良し、単離用液の組成を変更することによって単離後 48 時間の始原生殖細胞の生存率を向上できた。また、生存率を向上させるために、培地への LIF、bFGF の添加が有効であることが判明した。

②樹立細胞株を用いての始原生殖細胞の長期培養については生存率の向上が見られたために、更に積極的に増殖を支持する因子の検索が必要であった。

〔研究成果概要〕

メチル水銀による後世代に対する毒性影響を検討する実験系の確立に資するために発生途上のニワトリ胚を用いて以下の研究を行った。

昨年度に引き続き、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①単離精製法、培養液、凍結保存の条件等に付いて改良すると共に、②単離した PGCs を *in vitro* で長期培養する条件を検討した。

①単離法に関しては各発生段階での胚血清中の Ca イオン、P イオン濃度を測定し、この結果に沿って既に開発した鳥類胚用の培養液（Kuwana's Avian 1- medium ; KAv1-medium）を改良し、単離用液の組成を変更することによって単離後 48 時間の始原生殖細胞の生存率を向上できた。また、生存率を向上させるために、培地への LIF、bFGF の添加が有効であることが判明した。

②樹立細胞株を用いての始原生殖細胞の長期培養については生存率の向上が見られたために、更に積極的に増殖を支持する因子の検索が必要であった。

以上の結果を受けて、別系統のニワトリ胚間で凍結保存した PGC の移植を行い、35～40%の移植 PGC 由来の子孫を得ることが出来た。凍結を経ないで PGC を移植する場合は 70～85%の子孫を得ることが可能となったことと併せると、本研究で開発した PGC を用いた後世代に対する毒性評価法は有機水銀の毒性評価法として利用可能と考えられた。

メチル水銀の急性毒性に対する食餌性タンパク質量の影響

足立 達美 安武 章 平山紀美子

これまでの研究から、低タンパク食 (Low Protein Diet, LPD) で飼育したマウスにメチル水銀 (20 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) を1回経口投与すると、コントロール食 (Normal Protein Diet, NPD) で飼育したマウスと比べて、尿中水銀排泄量が低下し、脳などの組織水銀レベルが上昇することが明らかとなった。また、この結果を反映して、メチル水銀 (20 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{日}$) を反復投与すると亜急性中毒の発現は LPD 群の方が早いこともわかった。メチル水銀が中枢毒性を有することは良く知られているが、水銀レベルは肝臓や腎臓の方が高いことから急性中毒時にはこれらが標的臓器となる可能性が考えられ、亜急性中毒と急性中毒の場合では食餌性タンパク質量の影響が異なることも考えられる。そこで、NPD あるいは LPD で飼育したマウスにメチル水銀 (40, 80 あるいは 120 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) を1回経口投与して急性中毒モデルを作成し、その差異について組織障害の投与量依存性の面から考察した。

まず、メチル水銀投与後の生存率の変化を調べると、両群のマウスにおいて、メチル水銀 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ の投与では死亡は確認されなかったが、80 および 120 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ の投与ではすべてのマウスがそれぞれ 16 および 7 日以内に死亡した。生存期間を食餌群間で比較すると、80 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ の投与では差は見られなかったが、120 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ の投与では NPD 群が LPD 群よりも短かった。従って、急性中毒時にはメチル水銀に対する感受性は、亜急性中毒時とは逆に、NPD 群が LPD 群よりも高いと考えられる。

メチル水銀投与 24 時間後の組織水銀レベルを調べると、脳ではすべての投与量で LPD 群が NPD 群よりも高かったが、肝臓および腎臓では食餌群間で差は見られなかった。メチル水銀 120 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ を投与した場合、脳の水銀レベルは NPD 群が低いが生存期間は短いことから、死因として中枢障害の寄与は低いと考えられる。肝障害の指標である血漿のアラニンアミノトランスフェラーゼおよびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性は、NPD 群では 120 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ の投与で上昇したが、LPD 群では変化しなかった。従って、急性中毒時にはメチル水銀に対する肝臓の感受性は NPD 群が LPD 群よりも高いと考えられ、これが生存期間の差の原因の一つと考えられる。一方、腎障害の指標である血漿クレアチニンレベルはすべてのマウスが死亡した 80 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 以上の投与で上昇したことから、腎障害が主な死因の一つと考えられる。さらに、肝障害および腎障害の発現が糞中および尿中水銀排泄量に影響を与えることを示唆する結果も得られた。

以上の結果より、食餌性タンパク質量はメチル水銀に対する肝臓の感受性を変化させ、メチル水銀の急性毒性に影響を与えることが示唆される。また、メチル水銀の急性中毒と亜急性中毒の場合では、食餌性タンパク質量の影響が異なることも明らかとなった。

メチル水銀の生体内無機化に関する研究

安武 章 足立 達美 平山紀美子
須田 郁夫

生体内でメチル水銀がそのメチル基がとれて徐々に無機水銀に変化する、すなわち無機化反応をおこすことは周知の事実である。この生体内無機化反応の機構として、腸内細菌叢の関与と活性酸素の関与が示唆されているが、後者に関しては反応の場所あるいは機構といったその詳細は不明のままである。メチル水銀を投与した実験動物の各臓器で、無機水銀が最も高レベルに検出されるのは腎臓であるが、ラットにメチル水銀を静脈投与して、各組織での総水銀と無機水銀の量を時間を小刻みに追っていくと、最初（投与後1時間以内）に無機水銀の生成が認められるのは肝臓であり、腎臓の無機水銀は肝臓よりも6時間近く遅れて増加が認められるようになる。このことから、無機水銀を活発に生成する臓器は肝臓であり、腎臓の無機水銀は肝臓で生成したものが循環系を介して運ばれてきたものといえる。

メチル水銀をラットに静脈投与すると、肝臓では速やかな水銀の取り込みが観察され、その濃度は1時間以内に最高値（プラトー）に達する。このプラトーはその後少なくとも9時間は維持され、そして、その間の肝臓での無機水銀の濃度は直線的に上昇する。そして、生体内での活性酸素産生を修飾するいくつかの薬物の投与により、肝臓での無機水銀の生成速度に多少の変化を認めることができた。しかしながら、肝臓に蓄積したメチル水銀およびそこで生成した無機水銀が投与数時間以内（遅くとも6時間以内）に肝臓から流出することを考えると、*in vivo* の実験では、肝臓で生成する無機水銀の正確な量を把握することは困難である。また、肝臓での活性酸素の産生を修飾する目的で投与した薬物の中には、パラコートのように肝臓以外を標的とした毒性効果を示すものもあり、それによって生体そのものが衰弱すると、無機化反応自体が本来の代謝系からはかけ離れたものになってしまうおそれもある。また薬物がどの程度の効率で肝臓に取り込まれているのか、ということもその薬物によりもたらされた効果の評価をあいまいなものにしがちである。以上のように、*in vivo* の実験には数多くの問題点が含まれている。

これら *in vivo* 実験における問題を除外するために、ここでは分離した肝臓の切片を培養系に移して、メチル水銀の無機化反応について検討した。メチル水銀を投与したラットから肝臓を分離後、厚さ約0.5 mmの切片として培養し、そこでの無機水銀の生成を観察した。肝臓切片中でのメチル水銀の無機化反応は、37°Cでほぼ4時間は速やかに進行し、その速度は *in vivo* での速度に匹敵するものであった。このことから、培養肝臓切片が *in vivo* での無機化反応を再現する良好なモデルであることが確認された。この反応系を用いて、まずスーパーオキシド産生剤であるパラコートの効果を検討した。酸化ストレスの指標である脂質過酸化にほとんど影響しないレベル（0.05 mg/ml）のパラコートを添加すると、無機水銀の生成速度は顕著に上昇し、パラコートにより産生する何らかの活性酸素分子によってメチル水銀の脱メチル水銀化反応が促進されることがわかった。パラコートは生体内で活発にスーパーオキシドを産生することが知られて入るが、スーパーオキシド自体のエネルギーでは無機化反応が起こり得ないことは既に証明されている。したがって、スーパーオキシドから派生する高エネルギーの水酸ラジカル（ $\cdot\text{OH}$ ）の寄与が考えられた。 $\cdot\text{OH}$ は効率良くメチ

ル水銀を無機水銀に変換することが *in vitro* の系で証明されている。そこで・OHの産生を促進するためにさらに鉄イオンを添加してみたが、過酸化脂質の上昇はおこるものの無機化の促進は認められなかった。このことは、パラコートの存在しない系に鉄イオンのみを添加しても同様であった。逆に、鉄キレート剤デスフェラルを用いて切片中に存在する遊離の鉄イオンを除去すると、過酸化脂質の生成は抑制されるが、無機水銀の生成には変化がおこらなかった。また、・OHスカベンジャーであるマニトールやDMSOも無機化反応には全く影響しなかった。以上の結果から、*in vitro* の実験で最も有力な候補の一つにあげられていた・OHは、メチル水銀の生体（少なくとも肝臓）内での無機化には関与していないと考えられた。

パラコート存在下での無機水銀の生成は、抗酸化剤であるトロロックス（ビタミンE誘導体）でわずかに、*t*-ブチルヒドロキシアニソールではさらに強く抑制された。これら両化合物はラジカルスカベンジャーとして機能するため、無機化反応に脂質ラジカルの関与が予測された。*In vitro* での証明はなされていないが、脂質ラジカルの無機化反応への寄与の可能性は十分に期待できる。しかしながら、脂質ラジカル産生を促進する *t*-ブチルヒドロペルオキシドを培養系に添加しても、脂質過酸化が昂進するのみで、無機化反応には全く変化が認められなかった。

以上の結果から、肝臓でのメチル水銀の無機化反応に関与する活性酸素分子種の候補から、・OHと脂質ラジカルは除外しても差し支えないと考えられる。少なくとも、パラコートにより促進され、トロロックスや *t*-ブチルヒドロキシアニソールで抑制されうる「活性酸素」が寄与していることは事実であろう。一体どのような活性酸素が関与しているのか、またそれ（ら）が細胞内のどこで産生され、どこで実際にメチル水銀にアタックしているのかについては、今後の課題である。

低レベルメチル水銀による慢性曝露の生体影響

安武 章 中野 篤浩 宮本謙一郎
衛藤 光明

実験動物を用いたメチル水銀の急性、亜急性効果についての報告例は多いが、慢性毒性効果について検討した研究例は少ない。また、1年以上に及ぶような長期実験においては、マウスやラットでは過食による肥満も伴うため、その実験結果のヒトへの外挿を困難なものにしている。ここでは、ラットに低レベルのメチル水銀を長期間与え続けた場合、生体にどのような変化がもたらされるかを検討する目的で研究を行った。メチル水銀の投与は飼料中に混入して行い、ラット（Wistar、オス、8週齢）を0、1および5 ppm Hgのレベルで含む飼料で飼育した。また、過食による肥満を抑えるために、18%蛋白飼料（通常は25%蛋白）を用い、給餌量は16 g/ラット/日 x 6日/週とした。これをメチル水銀投与量に換算すると、実験初期で0.05 および0.25 mg Hg/kg/日となり、実験後期には体重増加のため、0.04 および0.20 mg Hg/kg/日となる。実験期間は半年おきに解剖し、各組織の水銀値の他、グルタチオン、過酸化脂質、メタロチオネインのレベルと抗酸化酵素活性の測定と組織学的および組織化学的観察を行った。

上記の給餌スケジュールにより、ラットの体重は2.5年の間緩やかに400 g近くまで増加したが、

群間には差がみられなかった。ラットにおけるメチル水銀中毒の指標とされている後肢屈曲交差現象は2年目までは全く観察されなかったが、2.5年目には5 ppm群だけでなく、3群全てに擬似的な現象がみられた。したがって、ここで観察された現象は水銀毒性ではなく、加齢に起因するものと推察された。

各組織の水銀値は両水銀曝露群とも、最初の半年で急速に上昇するが、その後の上昇は小さく、腎臓と脳では1年目を過ぎた時点でほぼプラトーに達した。今回の投与レベルでは、ほぼ1年で水銀の吸収と排泄が平衡に達するものと考えられる。各組織における1 ppm群の総水銀値は、5 ppm群の約1/5の値を示したが、腎臓では5 ppm群（約100 µg/g）の40%前後の値となり、1年を経過した時点で5 ppm群の腎臓では水銀がほぼ飽和状態にあることを示している。しかし、高濃度の水銀の蓄積にも拘わらず、5 ppm群における血清クレアチニンや尿素を指標とした腎機能障害は少なくともこの時点では観察されなかった。ただ、興味あることに、エリスロポエチンの生成能の低下に起因すると思われる貧血が観察された。両水銀曝露群の腎臓では、グルタチオンとメタロチオネインのレベルが顕著に上昇しており、これら生体チオールの誘導が水銀毒性の発現を抑制したという可能性も十分に考えられる。抗酸化系酵素の中では、グルタチオンペルオキシダーゼ活性のみの低下が顕著であり、この酵素が水銀毒性に極めて敏感であることを示している。しかし2年目になると、5 ppm群の腎臓におけるグルタチオンとメタロチオネインのレベルは、対照群に比べると依然として高値を示すものの、1年目に比べるとその誘導合成能の低下が観察され、それと同時に血清クレアチニンや尿素の上昇といった腎機能障害を示唆する変化が見られるようになった。この2年目の腎臓では、組織学的には近位尿細管の肥厚と混濁および強度の水銀沈着が認められ、また免疫組織学的手法により、糸球体への免疫グロブリンとフィブリノーゲンの沈着も確認された。このように、腎臓には水銀による種々の影響が観察されたが、神経組織では、5 ppm群の小脳や脳幹部を始めとする部位に局所的な水銀沈着が認められたのみで、病理的所見は全く認められなかった。

各群10匹のラットを対象として生存率を観察した結果、5 ppm群は曝露開始後32ヶ月、対照および1 ppm群は34ヶ月でその半数の死亡が認められた。

以上の結果から、5 ppm Hgまでのメチル水銀を含む飼料では、生涯を通じて曝露してもラットに神経症状は観察されないが、腎臓に種々の障害を引き起こすことが判明した。そしてこの腎機能障害が、5 ppm群で生存期間のわずかに短くなった一因であると考えられる。

水銀分解細菌を利用した水俣病患者の早期発見法の開発

中村 邦彦

水俣病は、高濃度のメチル水銀で汚染された魚介類の摂取に起因するが、この時、人の毛髪には多量のメチル水銀が排出されることが知られている。何万人という莫大な数の人の中から水銀濃度の高い毛髪を持った人を簡単に、短時間に選び出せるスクリーニング法の開発は、水俣病患者の早期発見のために必要なことである。毛髪の水銀量は、主に、原子吸光光度計やガスクロマトグラフィーを用いて測定されているが、これらの方法は、高価な機械や設備が必要で、測定には長時間か

かるため、スクリーニング法としては適していない。

今回、開発した水俣病患者のスクリーニング法は、次の通りである。人毛髪を一昼夜塩酸に浸漬し、メチル水銀を抽出した。この液を水酸化ナトリウムで中和し、マイクロプレートに入れる。これにリン酸緩衝液とメチル水銀分解細菌を加え、暗室で X 線フィルムを被せクリップで固定する。毛髪に高濃度の水銀が入っていれば、メチル水銀分解細菌が、この水銀を水銀蒸気に変えて反応液の外にとばす。この水銀蒸気は、X 線フィルムの銀と反応して、水銀・銀アマルガムを形成して、X 線フィルムに黒いスポットを形成する。即ち、毛髪にメチル水銀を多量に含んだ人（水俣病患者）の毛髪だけが黒いスポットをつくる。

50 人の毛髪を用いて、このスクリーニング法を検討したところ、22.1 ppm の毛髪だけが明瞭なスポットを形成し、14.7 ppm 以下の毛髪では、黒いスポットを形成しなかった。普通の人では、毛髪中の水銀は、10 ppm 以下であることが知られている。水俣病では、毛髪の水銀濃度が 50 ppm 以上で発症すると考えられている。

今回開発したスクリーニング法は、簡単に、短時間に、20 ppm 以上の水銀を毛髪に持った人を、スクリーニングすることを可能にした。

今後、このスクリーニング方法で、世界各地の水銀汚染が疑われている地域における、膨大な数の人々のスクリーニングが可能になるものと期待される。

水銀の環境内変換に関する研究 —水環境中における金属水銀の酸化について—

山元 恵 中村 邦彦 中野 篤浩
芳生 秀光 安藤 哲夫 秋葉 澄伯

水環境中のメチル水銀生成において、 Hg^0 が初発の水銀である場合、無機水銀のメチル化に先立つ Hg^0 の酸化が必須のステップである。本研究においては、水環境中における Hg^0 の酸化に関する環境因子について検討を行い、水銀の環境内動態及び生物濃縮に関する基礎研究を目的とする。

昨年度に構築した実験室内における水溶液中の Hg^0 の酸化メカニズムの評価系は以下の通りである。すなわち、反応は、反応液 10 ml と Hg^0 10 μl の存在下において 50 ml ガラスバイアル中で行い、25°C、暗所、100 rpm で振盪した。 Hg^0 酸化の評価は、諸条件下の反応液において生成した Hg^{2+} を測定することにより行った。反応液中の Hg^0 を窒素ガスのバブリングにより除去した後に、溶存する Hg^{2+} を還元気化法を用いて分析した。

昨年までの研究において、実験室内において水溶液中の Hg^0 の酸化メカニズムを評価する系の構築を行い、SH 化合物を初めとする Hg^{2+} に親和性の高い物質の存在下において Hg^0 が容易に酸化されて Hg^{2+} が集積するといった、従来報告の無い現象・メカニズムについて明らかにすることができた。

今回、本現象の実際の環境における存在の確認を目的として、本実験系における Cl^- の影響、及び天然水中において同様の検討を行った。 Cl^- が水銀イオンに強い親和性を示し、環境中に普遍的に存在することは良く知られた事実である。そこで、NaCl の存在下において検討を行ったところ、 Hg^0

の酸化が促進される傾向が見られた。さらに MgCl_2 、 HCl などの存在下においても Hg^0 の酸化が促進されるという結果が得られ、これらの結果は Cl^- の存在により水溶液中の Hg^0 の酸化が促進されることを示すものと考えられた。また、 SO_4^{2-} 、 I^- などの他のアニオンの検討を行った結果、 $\text{I}^- > \text{Cl}^- > \text{SO}_4^{2-}$ の順で Hg^0 の酸化が促進された。 Hg^{2+} とこれらアニオンの結合定数は $\text{I}^- > \text{Cl}^- > \text{SO}_4^{2-}$ の順であることから、 Cl^- による水溶液中の Hg^0 酸化促進メカニズムは SH 化合物の存在下において提唱した Hg^0 の酸化促進メカニズムと同様なものであると考えられた。また、天然水中において同様な検討を行ったところ、淡水に比べ、 0.55 M の Cl^- を含む海水中において Hg^0 の酸化が促進される傾向が見られた。この結果は本反応が自然界において起こりうることを示していると考えられた。

上記のようなメカニズムにより Hg^0 よりイオン化した水銀は、その後様々な環境因子・メカニズムにより CH_3Hg^+ へ変換し、魚類などに蓄積していくことが考えられる。

生体内における水銀と必須元素の相互作用に関する研究

中野 篤浩 坂本 峰至 三森 文行
岩田 幸吉 安藤 哲夫

メチル水銀と必須元素の体内分布や代謝等における相互作用を検討して、メチル水銀の毒性発現の機序解明や解毒法開発の為に基礎的知見を得ることを目的とする。

本年度は、必須元素としてセレンを取り上げメチル水銀毒性に対する亜セレン酸ソーダとセレノアミノ酸の減毒作用を比較検討した。メチル水銀の $5 \text{ mg Hg/kg-b.w./day}$ の割合による 12 日間の単独投与群は 6 日目頃から顕著な体重減少が始まる。これに対して亜セレン酸ソーダの併用投与群の体重減少の度合いは緩やかで、セレン最小投与群 ($0.2 \text{ mg Se/K-b.w./day}$) でも 10 日目頃まではよく維持され、セレン最大投与群 ($0.2 \text{ mg Se/K-b.w./day}$) では投与開始初期に減少傾向がみられたがその後はよく維持された。このことは、メチル水銀は蓄積性が強く投与量に応じて蓄積するがセレンはそれ程蓄積しないので、メチル水銀毒性をセレンで効率的に減毒するにはメチル水銀の蓄積量に応じたセレン投与量が要求されることが分かった。また、亜セレン酸ソーダよりも毒性の弱いセレノメチオニンとセレノシスチンをメチル水銀と併用投与してみた。亜セレン酸ソーダ投与群より体重減少も少なく良好な健康状態を示した。このことは、メチル水銀の毒性緩和にセレノアミノ酸の方が有効であることを示唆している。体重 300 g 前後の雄性ラットへの $5 \text{ mg Hg/kg-b.w./day}$ の割合で連続 12 日間の合計 $60 \text{ mg Hg/kg-b.w./day}$ のメチル水銀の単独投与では、20 日以内にすべてのラットが死亡する。これに対して、セレノメチオニンをメチル水銀に併用投与し 12 日以降も投与してやると後肢に軽い失調を呈した程度で 100% 生き延びた。更に、メチル水銀を 12 日間単独投与した後セレノメチオニンを投与すると後肢、前肢ともに非常に重い失調を呈しながらも 50% 生き延びた。以上のことから、メチル水銀の毒性緩和にはセレノアミノ酸が非常に有効であると分かった。

3. 疫 学 研 究 部

研 究 の 概 要

疫学研究部においては、有機水銀による環境汚染とそれに起因する地域住民の健康影響を把握するため、汚染地域を中心に環境及び住民に関する各種疫学資料の収集、解析を実施するとともに、メチル水銀毒性の量－影響関係等を明らかにするための実験、疫学的研究、水銀の環境汚染とその人体影響評価のための新しいモニタリング並びに疫学的調査手法の開発に関する研究を実施してきた。また、最近新たな水銀汚染問題をして世界的関心事となっている金採掘に伴うアマゾン河流域の水銀汚染問題に取り組み、ブラジル、リオ・デ・ジャネイロ連邦大学、秋田大学、横浜市立大学等の協力の下に一昨年度から3年間にわたる環境庁地球環境研究総合推進費による調査研究を行ってきた。このほか当研究部では当研究センターの大型電算機の管理運営の業務も行っている。

昨年度、当研究部から2名の研究員が転出し、当研究部の業務遂行上、多大な支障を来していることは否めないが、今年度はSTA（科学技術庁）フェローとして、タンザニア、ダル・エス・サラーム大学助教授 Dr. Ikingura が、またEF（環境庁）フェローとしてブラジル、リオ・デ・ジャネイロ連邦大学助教授 Dr. Guimaraes が当研究部に在籍し、両国で共通の金採掘に伴う水銀汚染問題に関連した研究が進められ、大きな成果を収めた。

当研究部の研究課題と進捗状況は以下の通りである。

1. 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
2. 胎児並びに新生児の成長発育に及ぼすメチル水銀の影響に関する研究
3. メチル水銀による脳細胞障害メカニズムに関する研究
4. 水圏における水銀動態に関する研究
5. 水銀の生体および環境モニタリングに関する研究
6. アマゾン河流域における水銀汚染に関する研究

水銀による濃厚汚染地域と対照地域の人々の死亡状況を比較する死因調査に関しては、従来行ってきた本籍地のある市町村に集められる死亡届による調査資料の収集を引き続き行うと共に、代替えデータを用いた場合の検討を行った。

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。また、メチル水銀による脳神経細胞障害機序として興奮性アミノ酸動態と細胞内 Ca^{2+} 動態との関連性について検討を行っている。

水圏における水銀の動態研究では環境中でのメチル水銀の生物濃縮に至る機構並びにそれらの過程で及ぼす環境要因を総合的に評価することを目的とし、モデル水圏を用いた水銀の化学形変換、分布、生物濃縮等を定量的に把握するための手法開発を行ってきた。また、水銀の生体および環境モニタリングに関する研究については、従来より当研究センターで確立してきた微量水銀の分別評

価法に改良を重ね、さらに簡便な手法を得ることができたが、とくに最も水銀含量の低い天然の水試料への応用のためには、水銀汚染のない実験室での成果を待たなければならない。一方、アマゾンの水銀に関する研究では、昨年度に引き続きヒト毛髪、血液、尿等の人体試料を中心に収集し、金採掘現場の下流に住む漁民については自然界で無機水銀から生成されたメチル水銀による曝露を受けていることが強く示唆されるなど、人体における水銀汚染に関してもその実態が明らかにされつつある。

赤木 洋勝

調査において代替え資料を用いた場合の有意性の検定について

渡邊 正夫

一般に調査を行う場合、調査する地区を設定し、対象とする事象に関する資料を集める。一つの調査地区において、事象の発生率が通常地域と比較して、多いか少ないか、あるいは同率とみなされるかを検討する場合、この地域と環境条件がよく似た地区を選び、両地区で発生する事象の率を比較する方法がとられる。このとき、調査地区からの資料の収集方法に関して、もう一つの別の方法があつて、得られるデータは、大部分は同じであるけれども、少し異なった部分があるとする。この場合、有意差検定はどのような影響を受けるであろうか。次のようなモデルを用いて考える。A地区を調査したいとする地区、B地区をA地区の代わりに用いる地区で、中身の80%はA地区と同じ、C地区を対照とする地区。母集団の人数はいずれも1600人。

A地区の調査対象とする事象の発生が40人とする。

2つの地区の事象の発生率に差があるかないかを検定することを試みた。

これによると、A地区とC地区で事象の発生率が等しいという仮説が有意水準1%で棄却される場合において、B地区のデータを用いて、有意水準5%で棄却される（いいかえれば、有意水準5%では見逃さない、あるいは発見される）ためには少なくとも、B地区の集団の中で、A地区の集団と一致しない部分に、A地区のデータを想定した場合にあったと思われるデータ数の50%以上が必要であることをモデルからの計算結果は示していた。

ラット新生児へのメチル水銀投与方法の開発とそれによって惹起された広範な中枢及び末梢神経病変

坂本 峰至

ヒト妊娠後期における脳の発達、ラットでの新生児期に相当すると言われているため、我々はラット新生児時期にメチル水銀を投与することにより、ヒトの胎児性水俣病で見られたような脳の広範に病変を生じるモデル動物が作成できるのではないかと考えた。しかし、ラットの新生児の口

腔内組織は軟弱でカテーテルによるメチル水銀の経口投与操作による物理的傷害及びメチル水銀による化学的傷害等の問題があり、今までに新生児を用いた実験は満足に行えなかった。今回は、新生児ラットへの非侵襲的投与法を検討し、1日齢ラットに5 mg/kg/dayの塩化メチル水銀を30日以上経口的に投与し、組織学的検討を行った。今回、メチル水銀にシステインを加えるという従来の投与方法でもメチル水銀を10 mg/mlの濃度で与えるとメチル水銀の強い蛋白質変性作用により、非常に短期間に消化器官へ障害を与えラットを死に至らせることが明らかになった。一方、無糖コンデンスミルクをメチル水銀の蛋白質変性能を越えるまでに過剰に加えた状態で投与すると、15 mg/mlという高濃度のメチル水銀でも消化器官への直接作用を押さえて投与することが可能となった。この投与方法により、生後1日齢から5 mg/kg/dayのメチル水銀を30日以上連続的に投与続けたラットの脳、特に小脳はコントロールラットより小さく（コントロールの約70%）脳梁が開いていた。病理組織学的検討の結果、大脳皮質、線条体、赤核、小脳皮質及び脳幹部と広範な病変を認めた。大脳皮質では前頭・頭頂・後頭皮質に多数の変性神経細胞（その多くは好酸性となった neuron）を認め、変性の強い部分では正常な神経細胞は殆ど認められなかった。これらの、大脳皮質病変はconvexity sideに強く、rhinal fissureよりも下方のbase sideではごく少数の変性神経細胞を認めるのみであった。同様の変化は線条体の背外側部にも認められた。海馬には明らかな異常は認められなかった。小脳皮質では顆粒細胞の変性、脱落が明らかでプルキニエ細胞は保たれていた。中脳の赤核及び脳幹にも少数ながら細胞体が好酸性となった変性細胞を認めた。さらに、脊髄後根神経節と脊髄前角細胞にも、細胞脱落等の明らかな病変が認められた。ラットを用いてこのように脳の広い範囲に病変を生じさせることが出来たという報告はこれまで無く、新生児期のラットを用いた実験は胎児性水俣病のモデルとして有用であると考えられる。

Ca拮抗剤（フルナリジン）によるメチル水銀毒性の抑制

坂本 峰至

最近、種々の細胞障害における共通起因現象が細胞内へのCaイオンの過剰流入であると考えられるようになってきた。実際に*in vitro*の実験では、メチル水銀により細胞内Caイオンの濃度が上昇したり、Caイオン依存性の酵素の活性が高まるという報告がなされている。そこで、Caイオンの細胞内への流入を防げば、メチル水銀による細胞傷害が回避できると考えた。本年は、メチル水銀による脳神経細胞傷害機序におけるCaイオンの寄与についての研究の一環として、Ca拮抗剤の一種であるフルナリジンによるメチル水銀毒性の抑制効果についてラットを用いた*in vivo*の実験系で検討した。ウイスター系雄ラット4群（1群10匹）に5 mg/kg/dayのメチル水銀を12日間連続投与した。そのうち、3群はそれぞれ1、25及び50 mg/kg/dayのフルナリジンをメチル水銀と同時に投与し、水銀投与終了後も継続的に投与を続けた。25及び50 mg/kg/dayのフルナリジンはメチル水銀処理による体重減少を抑制し、中毒症状の出現及び死亡までの期間並びに死亡率を有意に低下させた。ここで、フルナリジンはメチル水銀の臓器間分布に影響を与えないことも明らかになり、フルナリジンのメチル水銀毒性防御効果はそれ自身の薬効であることが示唆された。Ca拮抗剤がメチル水銀

毒性防御効果を持つという研究成果は、メチル水銀中毒に Ca イオンが大きく寄与していることを示唆しており、メチル水銀中毒症の発症の防御及び治療法の開発に寄与すると考える。

水圏における水銀の動態に関する研究

赤木 洋勝

本研究はこれまでに確立された環境中における水銀の化学変換および分布を定量的に把握しうる放射化学的手法による無機および有機水銀分布分析法を駆使し、放射性トレーサーを含むモデル水圏を用いて種々の環境条件下での水銀の挙動を定量的に評価することにより、生物濃縮に関わる有機水銀の生成および分布に及ぼす環境要因を明らかにしようとするものである。前年度計画では、放射性トレーサーを用いる放射化学的手法によってモデル水圏における水銀の挙動を明らかにし、さらに種々の環境条件を与えることにより、水銀の環境内挙動に及ぼす環境要因の影響を評価する予定であったが、メーカー側（英国・アマーシャム社）が、放射性 ^{203}Hg 化合物の製造を一時中止しており前年度入手出来ず、この課題については大部分持ち越しとなった。再三再四要請してきた結果、平成 8 年 2 月初旬に $^{203}\text{HgCl}_2$ を入手することが出来、現在来日中のブラジル・リオ連邦大学助教授 Dr. Guimaraes、タンザニア・ダル・エス・サラーム大助教授 Dr. Ikingura と共に研究を進めている。

水銀の環境モニタリングに関する研究

赤木 洋勝

本研究では、これまでの水銀の生体および環境モニタリング方式に関する研究で得られた一連の総水銀およびメチル水銀分析法を水俣湾周辺海域および鹿児島湾の両海域からの各種環境試料に適用し、各試料中の無機・有機水銀レベルを定量的に計測することにより、水銀の化学形別分布、各試料間相互の濃度関係、さらには水銀の環境中での濃度を支配する要因等を明らかにすることをねらいとしている。今年度は前年度まで参考程度のデータに止まっていた水質試料の分析を一時中止し、海水と懸濁物中の水銀に大きな影響を受けると考えられる生物試料についての検討を行った。すなわち、海域の汚染指標生物として最も適しているとされるムラサキイガイを採取し、その詳細を明らかにすべく、貝柱、エラ、生殖腺、肝臓、外套膜の 5 つの組織別に総水銀およびメチル水銀を測定した。

鹿児島と湯ノ見（水俣）産の貝柱、生殖腺、外套膜では水銀形態の多くがメチル水銀（78-100%）であるのに対し、鰹と肝臓では低いメチル水銀の割合（25-47%）を示した。また、梅戸・明神崎（水俣）産の貝柱、生殖腺、外套膜ではメチル水銀の割合は若干低く（41-91%）、鰹と肝臓ではかなり低いメチル水銀の割合（4-28%）を示した。この結果は現在解析中であるが、湯ノ見と梅戸・明神崎は岬を隔てた数キロの近い位置にあるにもかかわらず、このように組織中の水銀形態の割合

に大きな違いが起こる原因の解明には、海水の水銀分析をはじめ、他の環境要因の調査が不可欠である。

アマゾン流域における水銀汚染に関する研究

赤木 洋勝

本研究は平成5年度に開始された3年間にわたる環境庁地球環境研究総合推進費による調査研究の最終年度に当たるが、今年度の現地調査は来る3月9日から2週間にわたり、マナウスに近くのパルピナ湖（人工湖）周辺を対象に実施したが、持ち帰ったサンプルは現在分析中であり、その調査結果は追って報告することとし、ここではこれまで得られた試料について、とくにタバジョス川流域における人体汚染につき総合評価を行った結果を報告する。人体汚染については金採掘、金精錬に従事する人々と漁民の間には汚染形態に大きな差異があることが毛髪調査の結果から明らかになった。すなわち前者の中には総水銀として最高113 ppmを示すものもみられたが、その大部分は無機水銀の形態で、有機水銀（メチル水銀）含量はすべて数 ppm 以下の正常値の範囲内にあり、いずれも無機水銀の外部からの付着によることが判明した。一方、漁村の住民については金採掘現場から500 km離れた地域では2.5-31.0 ppm（平均10 ppm）の比較的低値を示したものの、金採掘現場に近い地域では12-151 ppm（平均58 ppm）を示し、これらの人々の毛髪では総水銀値とメチル水銀値がほぼ一致し、いずれも大部分メチル水銀の形で含まれていることがわかった。男性237名、女性322名（うち14名は妊婦）、計559名の毛髪水銀値を調べた結果、50 ppm以上が3%、20 ppm以上が24%を占め、妊婦では最高25.6 ppmを示した。漁村住民の血中水銀についても同様な結果が得られ、同一人物の毛髪水銀と血中水銀についてその相関性を調べたところ、両者の間には強い相関（ $r=0.97$ ）がみられ、毛髪水銀/血中水銀に比は、これまで一般住民について得られている250:1にほぼ一致する値が得られた。魚肉中水銀については、肉食魚15種、草食・雑食魚4種の計48個体の調査を行った結果、肉食魚では4 ppmを超える魚種もみられたのに対し、草食・雑食魚では0.2 ppm以下の低値を示した。また、この流域の3つの漁村で実施した魚の摂取量調査により魚肉とくに肉食魚の摂取頻度の高いほど住民の毛髪水銀値が高くなる傾向がみられたことから、金属水銀に起因するアマゾン流域においても漁村の住民は、環境内での有機化により生成したメチル水銀が魚類に高度に濃縮され、それを摂取することにより主としてメチル水銀による曝露を受けているものと推察された。

本研究の成果の一部は、すでに“International Conference on Mining and Environment in Eastern and Southern Africa”（Mwnza, Tanzania, 1995.10.23-27）, “International Workshop on Mercury in the Environment: -Low-Level Exposure and Its Potential Effects on Man-”（熊本市, 1995.11.10）, 1995 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies（Honolulu, 1995.12.17-22）等において報告した。

3. 研究発表一覧

1. 臨 床 部

(1) 学術研究会における発表

(1) Eto, K.

Minamata Disease.

Environmental Pathology and Toxicology Symposium.. World Association of Societies of Pathology XVIII
World Congress of Anatomical Pathology (Laboratory Medicine), October, 1995
(Auckland, New Zealand).

(2) Eto, K.

Chronic effects of methylmercury in rats: Pathological aspects.

International Workshop on "Mercury in the Environment : Low-Level Exposure and Its Potential Effects
on Man". November, 1995 (Kumamoto).

(3) Miyamoto, K., Ikegami, N. and Wakamiya, J.

Chronic effects of methylmercury in rats-Hematological aspects.

International Workshop on "Mercury in the Environment : Low-Level Exposure and Its Potential Effects
on Man". November, 1995 (Kumamoto).

(4) 臼杵扶佐子, 清水輝夫, 寺尾寿夫, 反町洋之, 石浦章一:

筋芽細胞培養系における dystrophin 発現に及ぼす dibutyl cAMP の増強効果
日本神経学会総会 平成7年5月(名古屋)

(5) 衛藤光明

「メチル水銀汚染地区住民の老人性痴呆に関する臨床病理学的研究」
第84回日本病理学会総会 平成7年4月(名古屋)

(6) 宮本謙一郎, 村尾光治, 池上真人, 若宮純司, 安武 章, 中野篤浩, 衛藤光明

「メチル水銀中毒ラットにおけるエリスロポエチン産生能の低下」
第27回熊本県臨床検査学会 平成7年4月(玉名)

(7) 斎藤直人, 笹川 昇, 小池 恒, 下川雅丈, 臼杵扶佐子, 石浦章一, 鈴木紘一

ミオトニプロテインキナーゼの生理機能に関する研究
日本生化学会大会 平成7年9月(仙台)

(8) 寺尾寿夫, 臼杵扶佐子, 斎藤直人, 笹川 昇, 石浦章一
ミオトニンプロテインキナーゼ (MtPK) cDNA 導入筋芽細胞における筋関連蛋白遺伝子の発現解析
厚生省精神神経疾患研究委託費筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態と治療法に関する研究会議 平成7年12月(東京)

(9) 北島美香, 興梶征典, 高橋睦正, 衛藤光明
MRIにおける視放線の局所解剖と組織学的検討
Optic radiation: Correlation between MR topography and histologic findings.
日本医学放射線学会第139回九州地方会 平成7年6月(久留米)
第23回日本磁気共鳴医学大会 平成7年9月(東京)

(2) 講演による発表

(1) 若宮純司
「水俣病の概論」
富山医科薬科大学薬学部学生講義 平成7年5月(富山)

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Eto, K., Yasutake, A., Miyamoto, K., Tokunaga, H. and Otsuka, Y.
Chronic effects of methylmercury in rats -Pathological aspects-.
In: Proceedings of the International Workshop on “Mercury in the Environment : Low-Level Exposure and Its Potential Effects on Man” , ed. by NIMD, Minamata Asahi Press (Minamata), 1996, pp. 20-30.
- (2) Miyamoto, K., Ikegami, N. and Wakamiya, J.
Chronic effects of methylmercury in rats-Hematological aspects.
In: Proceedings of the International Workshop on “Mercury in the Environment : Low-Level Exposure and Its Potential Effects on Man” , ed. by NIMD, Minamata Asahi Press (Minamata) 1996, pp. 11-19.
- (3) Usuki, F., Ishiura, S., Sasagawa, N., Sorimachi, H., Suzuki, K., Shimizu, T. and Terao, T.
Up-regulation of dystrophin mRNA by exposure to dibutyl cAMP in the C2C12 muscle cell line.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 210: 654-659, 1995.
- (4) Uchino, M., Okajima, T., Eto, K., Kumamoto, T., Mishima, I. and Ando, M.
Neurologic features of chronic Minamata disease (organic mercury poisoning) certified at autopsy.
Internal Medicine, 34: 744-747, 1995.

(5) 白杵扶佐子, 納 光弘

酸性マルターゼ欠損のないリソゾームグリコーゲン蓄積症

日本臨床 53: 3050-3054, 1995

(6) 宮本謙一郎, 若宮純司, 吉木景子

熊本県 A 町における HTLV-I 抗体スクリーニング法の検討

熊本県臨床検査技師会 機関誌 “くまもと” 第 139 号, 1996, pp. 13-15

(4) その他の刊行物

(1) 「水俣病の医学－病像に関する Q & A－」

荒木淑郎, 井形昭弘, 衛藤光明 (監修)

水俣病医学研究会編 ぎょうせい 1995

2. 基礎研究部

(1) 学術研究会における発表

(1) Kuwana, T. and Rogulska, T.

Attraction of chick primorsial germ cells by grafted quail gonadal anlage *in vivo*.

11th International Symposium -Current Problems in Avian Genetics., May 1995 (Krakow, Poland).

(2) Kuwana, T., Arime, Y. and Rogulska, T.

Attraction of chick primordial germ cells *in vivo*.

The 37th NIBB conference— Approaches to Gene Function Controlling Developmental Processes.,
March, 1996 (Okazaki, Japan).

(3) Yasutake, A.

Chronic effects of methylmercury in rats: biochemical aspects.

International Workshop on “Mercury in the Environment : Low-Level Exposure and Its Potential Effects
on Man”. November, 1996 (Kumamoto).

(4) Naito, M., Tajima, A., Yasuda, Y. and Kuwana, T.

Manipulation and preservation of chick primordial germ cells.

11th International Symposium-Current Problems in Avian Genetics., May 1995 (Krakow, Poland).

(5) 足立達美, 安武 章, 平山紀美子

「メチル水銀の急性毒性に対する食餌性タンパク質量の影響」

第21回環境トキシコロジーシンポジウム 平成7年10月(大阪)

(6) 足立達美, 安武 章, 平山紀美子

「メチル水銀の毒性に対する食餌性タンパク質量の影響(II)～投与量依存性について～」

第12回日本薬学会九州支部大会 平成7年12月(福岡)

(7) 中村邦彦, 成瀬一郎

「水銀分解細菌を用いた水俣病患者のスクリーニング法の開発(2)」

環境科学会1995年会 平成7年10月(東京)

(8) 中村邦彦

「遺伝子の環境適応と進化：水俣湾の特殊な水銀分解細菌」

第11回日本微生物生態学会 平成7年11月(福岡)

- (9) 安武 章, 平山紀美子, 須田郁夫
「ラット肝スライスを用いたメチル水銀の脱メチル化反応」
第 68 回日本生化学会大会 平成 7 年 9 月 (仙台)
- (10) 山元 恵, 中村邦彦, 中野篤浩, 芳生秀光, 安藤哲夫, 秋葉澄伯
「水環境中における Cl⁻ イオンによる金属水銀の酸化促進」
第 21 回環境トキシコロジーシンポジウム 平成 7 年 10 月 (大阪)
- (11) 山元 恵, 中村邦彦, 中野篤浩, 芳生秀光, 安藤哲夫, 秋葉澄伯
「水環境中における Cl⁻ イオンによる金属水銀の酸化促進」
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 11 回合同ワークショップ
平成 7 年 11 月 (熊本)
- (12) 平山紀美子, 足立達美, 佐藤政男, 須田郁夫, 森 信子, 安武 章
「メチル水銀の生体内無機化反応に関する研究」
平成 7 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会—有機水銀の健康影響に関する研究—
平成 8 年 3 月 (東京)
- (13) 矢木修身, 内山裕夫, 岩崎一弘, 中村 邦彦
「微生物を活用する水銀汚染土壌の浄化技術の開発に関する研究」
環境科学会 1995 年会 平成 7 年 10 月 (東京)

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Adachi, T., Yasutake, A. and Hirayama, K.
Influence of dietary levels of protein and sulfur amino acids on the subacute toxicity of methylmercury in mice.
Jpn. J. Toxicol. Environ. Health, 41: 411-418, 1995.
- (2) Adachi, T., Yasutake, A. and Hirayama, K.
Influence of dietary protein levels on the acute toxicity of methylmercury in mice.
In: Proceedings of the 21st Symposium on "Toxicology and Environmental Health", Jpn. J. Toxicol. Environ. Health, 42: P-28, 1996.
- (3) Kajiwara, Y., Yasutake, A., Adachi T. and Hirayama, K.
"Methylmercury transport across the placenta via neutral amino acid carrier."
Arch. Toxicol., 70: 310-314 (1996).

- (4) Yamamoto, M.
“Possible Mechanism of Elemental Mercury Oxidation in the Presence of SH Compounds in Aqueous Solution”. *Chemosphere*, 31: 2791-2798, 1995.
- (5) Yamamoto, M., Nakano, A., Hou, H., Nakamura, K., Ando, T., and Akiba, S.
(1996) Stimulation of elemental mercury oxidation in the presence of Cl ion in aquatic environments.
In: Proceedings of the 21st Symposium on “Toxicology and Environmental Health”, *Jpn. J. Toxicol. Environ. Health*, 42: P-27, 1996.
- (6) Yasutake, A., Nakano, A., Adachi T. and Eto K.
“Chronic effects of methylmercury in rats: biochemical aspects”
In: Proceedings of the International Workshop on “Mercury in the Environment : Low-Level Exposure and Its Potential Effects on Man”, 1996, pp. 1-10.
- (7) Abe, T., Ohtsuka, R., Hongo, T., Suzuki, T., Tohyama, C., Nakano, A., Akagi, H. and Akimichi, T.
High hair and urinary mercury levels of fish eaters in the nonpolluted environment of Papua New Guinea.
Arch. Environ. Health, 50: 367-373, 1995.
- (8) Inouye, M., Yamamura, H. and Nakano, A.
Lithium delays the radiation-induced apoptotic process in external granule cells of mouse cerebellum.
J. Radiat. Res., 36: 203-208, 1995.
- (9) Ohuch, H., Nakagawa, T., Yamauchi, M., Ohata, T., Yoshioka, H., Kuwana, T., Mima, T., Mikawa, T., Nohno, T., and Noji, S.
An additional limb can be induced from the flank of the chick embryo by FGF4.
Biochemical Biophysical Research Communications, 209(3): 809-816, 1995.

3. 疫 学 研 究 部

(1) 学術研究会による発表

(1) Akagi, H.

Mercury Pollution due to gold mining in the Amazon.

International Conference on Mining and Environment in Eastern and Southern Africa.

October, 1995 (Mwanza, Tanzania).

(2) Akagi, H.

Human exposure to mercury due to gold mining in the Tapajos river basin, Brazil.

International workshop on "Mercury in the Environment : Low-Level Exposure and Its Potential Effects on Man". November, 1995 (Kumamoto).

(3) Akagi, H.

Human and environmental exposure to mercury in the Amazon, Brazil.

1995 International Chemical congress of Pacific Basin Societies.

December, 1995 (Honolulu, Hawaii, USA).

(4) 坂本峰至, 中野篤浩

「カルシウム拮抗剤によるメチル水銀毒性の抑制」

第21回環境トキシコロジーシンポジウム 平成7年10月(大阪)

(5) 鹿島勇治, 浦野 勉, 池見好昭, 土井陸雄, 金城芳秀, 赤木洋勝

アマゾン・タパジヨス河流域に生息する魚類の水銀汚染

環境化学討論会 平成7年6月(つくば)

(6) 鹿島勇治, 金城芳秀, 赤木洋勝, 浦野 勉, 土井陸雄

アマゾン・タパジヨス河流域住民の毛髪メチル水銀濃度と魚摂取状況

第54回日本公衆衛生学会 平成7年10月

(7) 金岡 毅, 赤木洋勝, 金城芳秀, 畝 博, 雪竹 浩, 和泉秀隆, 江本 精, 川波郁代,

大竹悦子, 原 浩一, 伊藤博之, Branches, F. J. P.

メチル水銀研究の胎児曝露評価に関する疫学的研究

平成7年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会 -有機水銀の健康影響に関する研究-

平成8年3月 (東京)

- (8) 坂本隼雄, 安藤哲夫, 富安卓滋, 市川敏弘, 佐藤正典, 赤木洋勝
水銀の生物濃縮に及ぼす環境要因の解析
生物指標としてのムラサキイガイの有用性
平成7年度重金属の健康影響に関する総合研究班総会 -有機水銀の健康影響に関する研究-
平成8年3月 (東京)
- (9) 田中珠美, 東 明正, 浅川牧夫, 松田一郎, 原口浩一, 赤木洋勝
母乳中鉛, カドミウム水銀の含量
第6回微量元素学会 平成7年7月 (東京)
- (10) 長嶋和郎, 赤木洋勝, 藤田美樹, 中瀬健一, 藤井幸子, 清水和子
有機水銀による小脳顆粒層変性の誘発機構
平成7年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会
-有機水銀の健康影響に関する研究-
平成8年3月 (東京)
- (11) 高橋 均, 坂本峰至, 中野篤浩, 池上真人
「メチル水銀の選択的細胞毒性に関する研究 -異なるタイプのCa拮抗剤によるメチル水銀
毒性の抑制」
重金属等の健康影響に関する総合的研究班総会 -有機水銀の健康影響に関する研究-
平成8年3月 (東京)
- (12) 高橋 均, 坂本峰至, 若林孝一, 柿田明美, 中野篤浩
「メチル水銀の選択的細胞毒性に関する研究 -ラット新生児へのメチル水銀投与方法の開発と
それによって惹起された広範な中枢及び末梢神経病変」
重金属等の健康影響に関する総合的研究班総会 -有機水銀の健康影響に関する研究-
平成8年3月 (東京)

(2) 講演による発表

- (1) Akagi, H.
Assessment of human exposure to mercury due to gold mining.
IAEA Final Research Co-ordination Meeting (RCM) on Assessment of Environmental Exposure to
Mercury in Selected Human Population as Studied by Nuclear and Other Techniques.
December, 1995 (Honolulu, Hawaii, USA).
- (2) Sakamoto, M.
Environment and methylmercury pollution.
Special lecture at The Environmental Research and Training Center (ERTC) in Thailand, March, 1996.

(3) 赤木洋勝

ブラジル・アマゾン河流域水銀汚染における調査研究について

第7回21世紀における環境保健のあり方に関する懇親会 平成7年11月 (東京)

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Akagi, H., Malm, O., Kinjo, Y., Harada, M., Branches, F.J.P., Pfeiffer, W.C. and Kato, H.
Methylmercury Pollution in the Amazon, Brazil.
Sci. Toxicol. Environ., 175: 85-95, 1995.
- (2) Akagi, H., Malm, O., Branches, F.J.P., Kinjo, Y., Kashima, Y., Guimaraes, J.R.D., Haraguchi, K., Pfeiffer, W.C., Takizawa, Y. and Kato, H.
Human exposure to mercury due to Goldmining in the Tapajos River Basin, Amazon, Brazil :
Speciation of Mercury in Human Hair, Blood, and Urine.
Water, Air, and Soil Pollution 80: 85-94, 1995.
- (3) Sakamoto, M., Ikegami, N. and Nakano, A.
Protective effect of Ca²⁺ channel blockers against methyl mercury toxicity.
Pharmacol. Toxicol., 78: 193-199, 1996.
- (4) Sakamoto, M. and Nakano, A.
Comparison of mercury accumulation among the brain, liver, kidney and the brain regions of rats
administered methyl mercury in various phases of postnatal development.
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 55: 588-596, 1995.
- (5) Abe, T., Ohtsuka, T., Hongo, T., Suzuki, T., Tohyama, C., Nakano, A., Akagi, H. and Akimichi, T.
High hair and urinary mercury levels of fish eaters in the nonpolluted environment of Papua New
Guinea. Arch. Environ. Health, 50 (5): 367-373, 1995.
- (6) Malm, O., Branches, F., Akagi, H., Castro, M.B., Pfeiffer, W.C., Harada, M., Bastos, W.R. and Kato, H.
Mercury and methylmercury in fish and human hair from the Tapajos River Basin, Brazil.
Sci. Toxicol. Environ., 175: 141-150, 1995.
- (7) Nagashima, K., Fujii, Y., Tsukamoto, T., Nukuzuma, S., Satoh, M., Fujiya, M., Fujioka, Y. and
Akagi, H.
Apoptotic process of cerebellar degeneration in experimental methylmercury intoxication of rats.
Acta. Neuropathol., 91: 72-77, 1996.

- (8) Wakabayashi, K., Kakita, A., Sakamoto, M., Su, M., Iwanaga, K. and Ikuta, F.
Variability of brain lesions in rats administered methylmercury at various postnatal developmental phases.
Brain Res., 705: 267-272, 1995.
- (9) 赤木洋勝
アマゾン河流域の水銀汚染
衛生化学, 41 (2): 107-115, 1995.
- (10) 赤木洋勝
有機水銀 -水俣湾のその後と海水の実情-
病態生理, 14 (8): 597-604, 1995.
- (11) 赤木洋勝
世界的視野からみた水銀汚染 -アマゾン河流域を中心に-
Biomedical Research on Trace Elements, 6 (1): 1-11, 1995.
- (12) 赤木洋勝
アマゾン河流域の環境汚染調査
公衆衛生, 59 (5): 312-316, 1995.
- (13) 赤木洋勝, 加藤寛夫, 中野篤浩, 坂本峰至, 金城芳秀, 土井陸雄, 鹿島勇治, 滝澤行雄,
蜂谷紀之
アマゾン流域における水銀汚染に関する研究 (地球環境研究総合推進費)
平成6年度研究成果報告集 (II), 1994, pp. 106-108.
- (14) 坂本峰至, 中野篤浩, 赤木洋勝
赤血球中水銀濃度の意味 -メチル水銀汚染指標から魚介類摂取量指標へ-
Food and Food Ingredients Journal of Japan, 167: 109-115, 1996.
- (15) 田中珠美, 東明王, 浅川牧夫, 松田一郎, 原口浩一, 赤木洋勝
母乳中鉛, カドミウム, 水銀の含量
Biomedical Research on Trace Elements, 6 (3): 33-34, 1995.
- (16) 原田正純, 中西準子, 小沼 晋, 大野浩一, 赤木洋勝
ブラジル・アマゾン水域の採金による水銀汚染調査
公衆衛生, 59 (5): 307-311, 1995.

4. 所 長

(1) 学術研究会による発表

- (1) Akagi, H., Malm, O., Branches, F. J. P., Kinjo, Y., Kashima, Y., Guimaraes, J. R. D., Oliveira, R. B., Haraguchi, K., Pfeiffer, W. C., Takizawa, Y. and Kato, H.
Human exposure to mercury due to goldmining in the Tapajos River basin Amazon, Brazil.
International Workshop on "Mercury in the Environment: Low-Level Exposure and Its Potential Effects on Man", November, 1995 (Kumamoto).

- (2) Graevskaya, E. E., Hachiya, N. and Takizawa, Y.
Micronucleus induction by low dose radiation in combination with mitomycin C in mouse bone-marrow cells. 10th International Congress of Radioation Research, August, 1995 (Wiirtzburg, Germany).

- (3) Hisamatsu, S. and Takizawa, Y.
Transfer of radionuclides into and their removal from agricultural products.
International Workshop on "Improvement of Environmental Transfer Models and Parameters", February, 1996 (Tokyo).

- (4) 久松俊一, 井上義和, 滝澤行雄
1969-1980年の食事試料中の FWT 濃度
第38回日本放射線影響学会 平成7年11月(千葉)

- (5) 久松俊一, 井上義和, 滝澤行雄
人体中のトリチウム
第1回核融合エネルギー連合講演会 平成7年12月(京都)

(2) 講演による発表

- (1) 滝澤行雄
「有機水銀中毒症の発生機序」
平成7年度水俣病認定制度説明会 環境庁特殊疾病対策室 平成7年5月(東京)

- (2) 滝澤行雄
「オゾンと地球環境・生命 —その医学的意義」
「オゾン層保護とフロン削減問題」 環境保全対策協議会 平成7年5月(東京)

- (3) 滝澤行雄
「水銀と放射能－悲しいマグロの物語」
産業衛生学会東北地方会 特別講演 平成7年7月（盛岡）
- (4) 滝澤行雄
「水俣病」
平成7年度「産業環境対策」集団研修コース 平成7年8月（久留米）
- (5) 滝澤行雄
「環境中の水銀について」
平成7年度産業医学集団研修コース「産業生態と地球環境」 平成7年9月（北九州）
- (6) 滝澤行雄
「ごみ焼却炉から排出される水銀・ダイオキシン類の健康影響」
茨城県柏市 平成8年2月（柏）
- (7) 滝澤行雄
「環境影響」
オゾン層保護に係わるJICA集団研修（オゾン層保護対策産業協議会）
平成8年2月（東京）

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Takizawa, Y.
Mercury levels in several organs of residents exposed to methylmercury from Minamata bay in the last twenty years. Proceedings of Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health, Japan. 1995, pp. 39-45.
- (2) Takizawa, Y.
Fallout radiounclides in Japanese tissues. Radiat. Prot. Dosimetry, 62: 59-62, 1995.
- (3) Takizawa, Y., Gao, S., Zhu, H., Abe, T., Yamashita, Z., Komura, K.
An improved method for ⁹⁹Tc analysis and application to human tissues.
J. Radionucl. Nucl. Chem. Articles, 197: 51-56, 1995.
- (4) Longstreth, J. D., de Gruijl, F. R., Kripte, M. L., Takizawa, Y., Van der Leun, J. C.
Effects of increased solar ultraviolet radiation on human health. Ambio, 24: 153-165, 1995.

- (5) Hisamatsu, S., Inoue, Y. and Takizawa, Y.
Tritium concentrations of blood samples collected throughout Japan.
Health Phys., 68: 499-502, 1995.
- (6) Hisamatsu, S. and Takizawa, Y.
Tritium Transfer from diet to human. J. Radional. Nucl. Chem. Articles, 197: 271-280, 1995.
- (7) Tanabe, H., Takizawa, Y., Takeuchi, N.
Development of a portable α -particle counter for public acceptance activities.
J. Radional. Nucl. Chem. Articles, 197: 57-65, 1995.
- (8) Takizawa, Y., Abe, T., Takeuchi, T., Nakano, H.
Daily intake levels of uranium, thorium in Japanese - Estimation from hospital diet -
Kyoto University Atomic Reactor (KUR) Report, 1996.
- (9) 滝澤行雄
水銀汚染の今後の対応
公衆衛生, 59: 336-339, 1995.
- (10) 滝澤行雄
疾病に対する対策を - 環境起因生健康障害と疫学の役割 -
Molecular Medicine, 32: 1215-1216, 1995.
- (11) 滝澤行雄
紫外線A・B・Cの人体に及ぼす影響と地表への到達度
日本医事新報, No.3726: 137, 1995.
- (12) 滝澤行雄
疫学的知見からみた酒・飲酒の文化. 温故知新, 32: 8-18, 1995.
- (13) 滝澤行雄
水俣病と新潟水俣病 - 40年を隔てた問題認識の実際と医学 -
資源環境対策, 32: 110-119, 1996.
- (14) 滝澤行雄
心のヘルスケアについて (1)
健康衛生だより「すこやか新潟」, No. 28, 7-10, 1996.

- (15) 滝澤行雄
心のヘルスケアについて (2)
健康衛生だより「すこやか新潟」, No.29, 8-9, 1996.
- (16) 滝澤行雄, 平澤富士子, 上杉四郎, 山下順助, 角田弘, 藤井正美
銀・亜鉛・アンモニア複合置換ゼオライトの経口的慢性毒性および発癌性に関する研究
日食化誌, 2: 21-35, 1995.
- (17) 滝澤行雄, 山下順助, 姚素艶, 姜濤
低線量放射線照射の生体影響 - 5
平成6年度喫煙科学研究財団研究報告, 957-962, 1995.
- (18) 滝澤行雄, 蜂谷紀之
喫煙にかかわる生活酸素種の健康影響の問題について - 文献学的研究(3) -
平成6年度喫煙科学研究財団研究年報, 978-992, 1995.
- (19) 久松俊一, 井上義和, 滝澤行雄
日本における食品人体間のトリチウム移行
平成7年度文部省科学研究費補助金一般研究(C)
研究成果報告書(代表者: 久松俊一), pp. 1-55, 平成8年3月
- (12) 平澤富士子, 滝澤行雄, 山本達雄, 内田眞志, 栗原靖夫, 工藤清孝, 細野恭平,
藤井正美
銀・亜鉛・アンモニア複合置換A型ゼオライトの公衆衛生学的研究Ⅲ
- 銀含有のゼオライト並びに関連銀製品の水中への銀溶出に関する研究 -
日食化誌, 2: 46-50, 1995.

4. 所内セミナー記録

(1) 中枢神経細胞におけるCa²⁺の役割 -Ca拮抗薬の中枢薬理作用-

東京医科大学・薬理学教室 渡辺 泰雄

はじめに：近年の脳神経科学の研究において、高次脳機能調節に重要な役割を果たす生体内物質の一つとして、神経伝達物質のみならず、その遊離ならびに神経内情報系を調節する無機イオン類が注目を浴びている。その中でもCa²⁺動態は神経細胞膜に存在するCa²⁺チャンネルのサブタイプの存在が明らかとなつて以来、詳細に研究され恒常性維持に関わる重要性が指摘されてきている。本セミナーでは、神経細胞内Ca²⁺調節機構を中心に最近の話題を提供し、且つ、これらの機構に作用点を有する薬物の有用性について私見を述べさせていただいた。

細胞内Ca²⁺調節機構：神経細胞内Ca²⁺量の増減に重要な役割を果たしている機構として、①電位依存性Ca²⁺チャンネル（VOCC）、②受容体複合性Ca²⁺チャンネル、③イオンポンプ等が挙げられる。この中でも、VOCCが細胞内Ca²⁺量の調節に対して最重要であることは多くの報告からも明らかである。近年、VOCCに少なくとも6種のサブタイプ（T、N、L、P、Q、R）が存在し、しかも、これらの生理機能に対する役割も明確にされている。例えば、N、P型は、伝達物質の放出に関与し、他のサブタイプはシナプス後神経細胞に存在し、細胞内情報系において主要な役割を果たしていることが知られている。さらに、最近の我々の研究から、L型においてもシナプス前神経細胞に存在し伝達物質放出に関与しているものがあることが示唆される。すなわち、従来のものである1、4-DHP型Ca拮抗薬の中で伝達物質放出に関与するものと、細胞内情報系に関与するものがあることが前臨床研究から指摘されるようになっている。

細胞内Ca²⁺変動と神経細胞障害：神経細胞での情報伝達系で過剰量のCa²⁺存在すると、細胞機能に障害の生じることは明白である。例えば、農薬として広汎に用いられているパラコート（PQ）を直接脳室へ適用すると用量依存的な運動機能障害が惹起させる。しかも、PQによる神経毒性は、細胞内へのCa²⁺異常流入が起因の一つであることも判明している。さらに、PQ誘発の細胞障害および運動機能障害はflunarizine、verapamil、nicardipineで抑制され、しかもその作用強度に差のみとめられることも明らかとなっている。これらの差異は、血液-脳関門の通過性による差ではなく、中枢神経系におけるCa²⁺チャンネルへの特異性であると考えられる。

まとめ：高次脳機能障害に対する治療薬として、幾種かのCa²⁺拮抗薬が有効であることを紹介した。今後さらに脳におけるCa²⁺チャンネルのサブタイプの分布が明確となり、しかも、その機能が実証されれば、Ca²⁺調節機構に作用点を有する薬物のより特異的な中枢薬理効果が期待できるものと信じている。

(2) 水俣病40年の研究歴史と将来の展望

熊本大学名誉教授 武内 忠男

昭和31年水俣病研究に取り組んで40年が過ぎた。人の運命は天の定めるところか、筆者が水銀と関わったのは、昭和12年の学生当時である。ドイツ語の勉強を補強するため、当時ヒットラーに追放されたユダヤ系ドイツ人大学教授 (Prof. Knack) が外人居住区に開業しており、筆者学生達数名の申し出を快く受諾してくれた。彼の助手当時、世界的腎臓病の大家 (Prof. Volhard) の下での助手当時の研究論文別刷をそれぞれの学生に渡し、筆者の手に与えられたのが「水銀中毒症の一症例」であった。極めて興味のある論文で、また水銀の組織化学の腎臓顕微鏡図が強く印象づけられた。

それが契機となり、当時水銀に関する多くの研究論文、特に丸薬のコーティングに用いられる赤色丸薬が水銀汞であることを知った。漢方薬としての水銀に関する医薬あるいは毒物等の歴史的記録や中国医聖季時珍の本草生銀之條の記録その他を調査研究し、水銀の七種類とその薬用、中毒等の事例をみて、その中にある種の水銀剤を多用すると激烈な中毒症をおこし、その中に中毒性脳症のあることが脳裏に修められていた。

昭和31年水俣病が多発して、地区の医師団が熊大医学部へ調査を依頼に来たのが、その8月で大学は夏休み中であったが、医学部長 (尾崎薬理学教授)、内科勝木司馬之助教授、微生物学六反田藤吉教授、公衆衛生学喜田村正次教授、病理学武内忠男教授が在学し、研究班として、直ちに現地へ赴いた。チッソ付属病院長細川一博士が患者を掌握して症状分析までして、従来知られざる奇病とし、或いは伝染病の可能性なしとしないということで避病棟を造り、そこに収容されていた。

患者は、確かに激しい脳症で、種々の神経症状を示していた。私の脳裏をかすめたのが学生当時の経験であった。

第一期、水俣奇病から原因追求の5年間

不明疾病の解明には、その病気の原因を求める前にしなければならぬことがあり、それは、病気の本態を明らかにすることであり、病理解剖による障害の追求が先になされねばならない。人の病理解剖と同時に、動物に同様の疾病があれば、その病理解剖をして、病気の本態を明らかにしなければならない。昭和31年9月から12月までに、人、猫、カラス、海鳥、魚、さらに水俣湾内の魚の煮干し投与ネズミ (発症) の病理所見をみて、脳障害特に大脳の障害と小脳の顆粒細胞脱落が共通に存在することを知った。人、動物の種を問わず同様の障害を起こす原因は中毒症以外にないので、その時点で本症は中毒性脳症 (Encephalopathia toxica) であると断定した (1956)。

それから文献の抄録、動物実験が一定の Gedankengang (当時研究室での常套語) の下に進められた。果たして魚介類に毒物が含まれているか、耐熱性があるか等で、水俣湾内の魚介類の煮沸乾燥材料をネズミに投与、有害性を確認、ネコ実験で現地水俣病ネコと同じ症状、同じ病変を惹起するかの実証等をなし、ネズミでは、失調・異常運動・尾をもち下垂時の後肢屈曲の三主徴、ネコでは、失調、発作性痙攣、異常運動ないし遅鈍の三主徴を目安とし、病理は大脳皮質障害と小脳顆粒細胞脱落消失を目標に置いた。人間は Pentschew のいう Hunter-Russell の三主徴 (Trias)、すなわち失調、求心性視野狭窄および構音障害に注目した。これらを惹起するものはアルキル水銀化合物以外に無いことも実証された。それらの繰り返し実験も含めて2年間を費やした¹⁾⁻³⁾。

昭和34年7月に、鰐淵学長により公式に発表されたが、企業、政府から黙殺されたのは承知の通

りである。34年11月筆者は、構造と機能の本来の研究で在外研究員に選ばれ、組織化学向上のため、米国NIHへ赴いた。その際、水俣病の講演に異常な興味を示したカーランド博士が、実験病理部ラークア博士、生化学部ミケルソン博士等と水俣病原因追求の研究班を作り、資料を筆者らから得、追試した⁴⁾。結果が出るのに2ヶ月しか必要でなかった。コロンプスの卵である。他方、筆者不在の熊本では水銀説が消されかけ、東大沖中教授、脳研白木教授等の武内教室資料の再調査が行われ、結論的に、その妥当性が確認されていた。それからアルキル水銀の何れか、エチル系かメチル系かが検討され、メチル水銀化合物であることが、生化学と衛生の各教室より明らかにされた。病理ではメチル水銀塩は毒性が強すぎて、R-Hg-S化合物の方が、水俣病の症状をおこし易いことを明らかにした³⁾。

第二期、沈静期と潜行期、胎児性水俣病の確認

昭和36年当時は多数の小児脳症麻痺が、水俣病を疑われながら普通の脳性麻痺と区別出来ず放置されていた。これが胎児性水俣病であるという実証をするに2年を要した。病理解剖の確かな証明と水銀の存在の実証が科学的に証明され、しかも1例のみでは認められず、2例の実証が要求されたからである⁵⁾。これにより先天性脳性麻痺の名称が消失し胎児性水俣病が登場して、患者総計は100名を突破した。しかし尚水俣病の発症は潜行していた。病理解剖例がそれを示していた。

第三期、新潟水俣病の発生と公害病認定

昭和41年新潟水俣病が発表されて、それが昭和39年より発生しており、かなりの数の患者が発見され、臨床症状について熊本水俣病とが大体一致していたことから、発生原因が同製品製造工場と関係あることもわかり、本症が魚介類を介して惹起されるメチル水銀中毒症であると言う科学的事実もわかった。国は厚生大臣を介して公害病との認識を示した。水俣における本症と新潟における本症の症状の捕え方に、細かい点で差があり、その異同が論議をよんだ。

第四期、認定後の経過と国際水銀会議

(第一回、米国ミシガン、アンナーバ市)。

国の認定があって、水俣病についての研究が容易となり、熊本と新潟の研究者が相互に患者を比較し、症状の捕え方に差のあることがわかってきた。熊本と新潟では水俣病の診断範囲に差があるのであって、患者そのものの示す症状に差があるのではなかった。むしろ、水俣病患者を一般内科医が診断するのか、神経内科専門医が診断するのかの差であった。また精神科医と内科医との診断法にも問題があると考えられた。

昭和45年(1970年)、米国ミシガン(アンナーバ市)で国際水銀会議があり、米国、カナダ、スウェーデン、日本から研究発表があり、筆者は日本代表として、水俣病について講演した。その時の内容は Environmental Mercury Contamination (Ed. Hartung, Dinman) として、1972年に発刊され、筆者は Biological reactions and pathological changes of human beings and animals under the condition of organic mercury contamination として50分間話した⁶⁾。その際、内容については非常に良い評価を得たが、発生地区の疫学が不十分な点を指摘された。疫学とその後の追跡が不十分なことは十分わかっていた。

帰国後、研究不足の点と疫学について、県の補助を受け、研究班(班長武内忠男)⁷⁾を作って、症状の把握の仕方、疫学、患者の追跡等を実施しているうちに、新たに患者の続出していることがわかり、社会問題がおこり始めて、研究の続行が困難となった。

臨床症状の把握の上で、眼科的所見の捕え方、耳鼻科的所見の捕え方に著しい進歩があり、また

病理解剖の上からも、重症者の病変と軽症者も病変の上に著しい差があり、6段階に分類せざるを得ず、一般的疫学調査法にも改善がなされた。研究上の進歩には目覚ましいものがあった。乳幼児学童成長、発育も調査された⁸⁾。

第五期、第3水俣病問題とその影響

研究は患者発生の拡大を明らかにし、不知火海の広範に及び、病理解剖もそれを実証して、八代海全域の住民に脅威を与え、^{7)~10)}それが社会問題となり、朝日新聞の第3水俣病有明海発生報道は、企業、政治問題へと発展し、環境破壊の恐怖は全国的となり、厚生省のみでなく環境庁の必要性がまし、環境保全の重要性が認識され始めた。しかし、研究者は当然批判を受け、様々な困難に耐えた。

大学医学部自身、研究者を擁護すべき立場にありながら、同僚研究者を医学部当局者たちが攻撃する異常を招来した。これがもし後援者となっていれば、水俣病問題の混乱はなく、当時解決していたかも知れない。それは企業の味方となり、政治にも都合がよかったからである。しかし、今日の混乱の源がそこにあったと知る人は少ない。その間水銀問題は国際的となり、スウェーデンの研究が進んでいた。

第六期、主として認定問題と政治

医学者は、事実のみ捕え、イデオロギーを入れてはならない。経過した水俣病の診断は、極めて困難であり、病理解剖の上に立つ病理学者からみると、今や臨床診断は困難である。単なる言語上での規約では、なんら益するところ無く混乱を招くだけである。20~40年を経過した今日では、重症者は別として、軽症者の判定は不可能である。

汚染当時、どれ程の魚介類を摂取したか、どの期間にわたってそれを続けたかを知ることの方が確実性があるが、今では政治的に不可能である。

第七期、水俣病問題の正常化

企業、企業に利用された或いは利用した政治家、行政者、前人から継承を保ってきた行政家に、筆者は今でも疑問を感ずる。深い洞察力をもった政治家に期待するほかない。水俣病問題が正常化しないと、国際間の環境問題に発言力が弱くなることを憂える。しかし水俣病問題が、環境汚染への注目を世界的にし、日本全体が環境に敏感となったことは疑いないところで、犠牲の大きい貴重な教訓となったことも事実である。

第八期、水俣病を基盤として、水俣の活性化と将来

水俣病問題の政治的決着は、近い将来必ず来ると考えられる。しかし、住民の混乱は暫く続くであろう。そうであっても、水俣病の発生地域として国際的に知られている今日、水俣を世界の環境問題の中心として活性化への努力をすることが、その地を生かす唯一の機会となることは間違いあるまい。

国際的に、或いはむしろアジア環境保全研究センターとして再生し、アジアから自然科学者、農学者、工学者、生物学者、医学者等を招き、米国のNIHが行った様に外国人の頭脳も結集して行くことは、九州しかも、古来から外国者と縁故のあった港町水俣が最適の地となることを構想したい。

水俣病研究40年で、新しいkey wordsとして通用するものに次のような新語ができた。

1. 水俣病：Minamata disease：水銀の魚介類を通じて発生したメチル水銀中毒症、工業の妨害的発展（新科学）。

2. Hunter-Russell 三主徴：症候群という場合は Hunter-Russell 症候群というより、水俣病症候群

と呼ぶべきである。

3. 胎児性水俣病：先天性脳性麻痺と呼ばれたものが、胎児期に中毒して惹起されたものであったことが確認された以上、胎児性水俣病と呼ぶべきである。

4. 慢性水俣病：当時中毒には急性しかあり得ないという偏見は、本症研究により発生の慢性の存在を明らかにした。それは中毒物質の種類による。

5. 神経細胞間引き脱落：アポトーシスと異なり、single cell necrosis が毒作用でおこり、皮質神経細胞が、大根種の間引きの如き壊死消失する現象で、マクロファージ、グリア増加を伴う。

6. 中枢優位：神経系統の障害が中枢神経細胞に優位に現れる現象。

7. Apical scar formation：中心性小脳萎縮の顆粒細胞脱落が、Purkinje 細胞層直下の顆粒細胞から始まるため、小脳回の深部では、軽症例では apex の先端部のみに起こって現出し、そこがグリアで瘢痕状となる脱落巣の特征的組織像。急性期にはそこに浮腫が現れる。

8. 水銀組織化学：従来あった硫化水銀法より遥かに鋭敏な radioautography を応用した autochemography 法の開発。

9. 水銀沈着症：銀沈着症 (Argyrosis) の名称は、従来存在したが、水銀沈着症 (Hydroargyrosis) は新語である。生体細胞内（主としてその食飽）に水銀の沈着した病態。

10. メチル水銀中毒症脳病変の六段階（I-VI）：Hunter-Russell の一剖検例所見が一般に基本とされているが、多数剖検例からの検討で見解をかえる必要を認めた（6段階説）。

11. 水銀の生物学的半減期：物理学的半減期観に立脚せず、生物学的には、動物の種により、また臓器の種により、生体より半減する期間は、一般論的生物学的半減期には限界がある。人間では、重症例と軽症例に差があり、殊に障害された脳には生物学的半減期の適応は不適である。

12. 動物実験、特にネズミ実験での後肢屈曲（交叉）は、ネズミ中毒症の三主徴の一つであることは、演者らが最初に見出し、記載したものであるが、本中毒症に特異的なものではない。しかし世界の実験者がこれを用いている。その発祥は熊本である。

文献・主要論文のみ（原著省略）

1. Tadao Takeuchi :

Minamata Disease in Japan, A new neurological illness caused by contaminated fish and shellfish.

NIH : NIAMD-LPH Lecture, Sept. 17, 1959.

2. Tadao Takeuchi :

Discussion on the cause of Minamata disease from the standpoint of pathological studies.

Conference of Minamata disease, NIH. July 22, 1960.

3. Takeuchi, T., Morikawa, N., Matsumoto, H. and Shiraishi, Y. :

A pathological study of Minamata disease in Japan. Acta Neuropathologica (Berl) 2: 40-47, 1962.

4. Kurland, L.T. et al. :

Minamata disease. The outbreak of a neurologic disorder in Minamata, Japan and its relationship to the ingestion of sea food contaminated compounds. World neurology (Mineap.) 1: 370-980, 1960.

5. 武内忠男、松本英世：脳性麻痺としてとりあつかわれた胎児性水俣病の病理学的研究
神経研究の進歩、8: 145-161, 1964.

6. Takeuchi, T. :

Biological reactions and pathological changes in human beings and animals caused by organic mercury contamination. In Environmental Mercury Contamination. Ed. R. Hartung & B.D. Dinman, ann arbor Science Publ. INC, 1972, pp 247-289.

7. 熊本大学医学部 10 年後の水俣病研究班 :

10 年後の水俣病に関する疫学的、臨床医学的ならびに病理学的研究報告書 (昭和 47 年 3 月) 140-218, 1972.

8. 武内忠男、衛藤光明、他 :

十年経過後の水俣病とその病変、日本医事新報 2402 : 22-27, 1970.

9. Takeuchi, T. :

Neuropathology of Minamata disease in Kumamoto . Especially at the chronic stage.

Neurotoxicology, 1, Ed. L. Raizin, N. Grčević, Ravan Press (New York), 1977, pp. 235-246.

10. 水俣病—20 年の研究と今日の課題、

有馬澄雄編集 B 版青林舎、1979.

(3) 水俣病の臨床病理学的研究

— 剖検例から見た、軽症水俣病患者の定量的研究 —

国立療養所星塚敬愛園 副園長 (鹿児島大学医学部第二病理非常勤講師) 後藤 正道

鹿児島県の水俣病は軽症例が多く、臨床診断はもとより、病理学的診断も困難のことが多い。我々は神経系の組織定量的アプローチによって水俣病剖検例の病理診断の客観化と精度の向上を目指してきた。その過程で顕微鏡画像解析装置 MAPPS-I とカラー画像解析装置 MAPPS-II を独自に開発し、これらを用いて神経細胞数の定量、免疫組織化学の結果の画像定量などを行ってきた。今回は、その間の研究についてそのバックグラウンド、方法、結果などを示し、ご批判を仰ぎたい。

(1) 小脳におけるいわゆる Apical Scar の定量化

小脳皮質 Purkinje 細胞層におけるグリオーシスは、軽症水俣病の小脳に特徴的であるとされるが、類似の病変が非水俣病にも見られることから、その病変の出現頻度を計測した。水俣病では 19.7% の脳回に、非水俣病では 6.6% にグリオーシスが見られた。出現しやすい部位は中心小葉と山頂で、深部脳回に多い傾向が見られた。

(2) 大脳皮質神経細胞の脱落パターンの定量化

a) グリアと神経細胞の組織計測 (手作業) による分類 : 大脳白質での細胞核の長径・短径比と面積の分布図から、オリゴデンドログリア ($10-30 \mu m^2$) とアストロサイト ($10-40 \mu m^2$) は分類可能であった。また、グリアと大型神経細胞とは核面積によって分類可能だが、グリアと大脳鳥距野の小型神経細胞との分類は困難であった。

b) MAPPS-I による細胞計測と分類 : 顕微鏡テレビ画像を濃度情報を持ったままコンピュータに取り込み、濃度域値を調節する事によって、低濃度の核を持つアストロサイトを除去することができ、 $30 \mu m^2$ 以下のオリゴデンドロサイトと $30 \mu m^2$ 以上の神経細胞とに分類することが可能となった。

この方法で計測すると、水俣病において、前頭葉では $30 \mu m^2$ 以上の細胞が、鳥距野前方では細胞総数が減少している傾向が認められた。

(3) 大脳・小脳における GFAP などの免疫組織化学の画像定量

免疫染色のカラー画像を MAPPS-II の色相解析機能を用いて定量化することによって、陽性面積の比較を行った。大脳鳥距野皮質の GFAP 陽性面積は、対照では皮質 3・4 層で最も小さいのに対し、水俣病では皮質 2・3 層あるいは第 4・5 層で上昇するパターンを示すこと、小脳においても水俣病ではプルキンエ細胞層と分子層で GFAP 陽性面積は高値であることなどが定量的に明らかになった。また、最近になって、神経栄養因子である Midkine が急性メチル水銀中毒の初期に小脳に発現することを見出した。その意義についても考察したい。

(4) 腔腸動物のライフサイクルに及ぼす海洋の物理的・化学的・生物的な刺激効果

鹿児島大学・理学部・生物学科 教授 柿沼 好子

腔腸動物は海に咲く花々“Marine Flowers”として世界中に良く知られるヒドロ虫、クラゲ、イソギンチャク、サンゴを仲間としている動物群である。生活は海洋生物全体の中でもとりわけ複雑で多様性に富み、基本的には浮遊生活と着生生活の二様式を持ち、有性・無性の生殖方法で生活している。環境世界の中では同種間の接触による闘争や共食、異種間での空間をめぐる競争、寄生、共生、生態的地位としての環境浄化など極めて興味深い生物現象が観察される。きわだった特徴としては一般に再生力が旺盛であり、毒のある刺細胞を持つために人間に嫌われることが多い。

本講演はこれら腔腸動物群の生から死に至る一連の生命現象について形態、発生、遺伝、生理、生態、行動、進化などを様々な生物学的分野から検討し、腔腸動物の海洋における存続の条件や維持機構が、常に変化しつつある海洋の物理・化学・生物環境の相互作用の中でいかに制御されているかを雑話的にのべてみたい。

(5) Evaluation of the Role and Distribution of Mercury on Ecosystems with Special Emphasis on Tropical Regions

Stockholm University・Royal Swedish Academy of Sciences・Emeritus Professor Claes Ramel

It is decided by SCOPE in 1992 to launch an international project with the aim of providing an overview of the geographical distribution and level of mercury contamination, with special emphasis on tropical regions. The background for this project was the rapid increase in the use of mercury in gold mining, mainly in tropical regions. Although the technique of amalgamating gold and silver for mining purposes has been known 200-300 years in Latin America, small scale gold mining and gold panning with this technique had a revival and boom in the 1980s in Latin America, particularly in the Amazons. However since then this use of mercury and concomitant contamination of the environment with mercury, has spread to many parts of the world, such as

Africa, China, Russia, Indonesia, Vietnam, Thailand and New Guinea. Artificial dams and irrigation projects have been shown to imply another source of environmental contamination with mercury, and this will also be taken into consideration within this SCOPE project. These issues have been discussed at two SCOPE meetings, one in Stockholm 1993 and one in Rio de Janeiro 1994. The latter one focused on the use of mercury in gold mining and gold panning in Latin America and it was organized in conjunction with a workshop by the National Institute of Minamata Disease in Japan.

Hopefully the SCOPE project will contribute to an estimate of the global load of mercury from anthropogenic and from natural sources.

There obviously are reasons for concern about the increasing contamination of mercury at this global scale. The biological, medical and ecotoxicological consequences of mercury contamination have been subjected to thorough investigations in many parts of the world, in particular in Japan concerning the "Minamata" disease, and in Sweden concerning environmental behaviour and ecotoxicological effects of mercury and mercury compounds. These investigations have mostly been performed in temperate regions. Much less is known about the behaviour of mercury and mercury compounds in tropical regions and one objective of the SCOPE project is to examine to what extent the experience from temperate conditions can be extrapolated to tropical regions.

The use of mercury in gold mining implies two different kinds of exposure. The gold workers are primarily exposed to metallic mercury, while people consuming fish downstream are exposed to methylmercury, due to methylation of mercury by aquatic microorganisms, which seems to occur in tropical water in the same way as in temperate waters. Because of this methylation process the research on biological effects of mercury has, to a large extent, focused on alkyl mercury. From the intoxication epidemic in Japan and Iraq it has been learnt that the fetus is considerably more sensitive to the neurotoxic effects of alkyl mercury than adults. In Japan subclinical effects from the exposure of the fetuses in Minamata were only revealed long after the actual Minamata catastrophe and accordingly the number of victims recorded has increased twenty or thirty times.

The biological effects of methyl mercury has been subjected to extensive analysis. At the cellular level, the property of methyl mercury of binding to microtubules may constitute a key action. It cause aneuploidy at vary low concentration and may be responsible for neurotoxic effects as well.

(6) 神経変性疾患における体性感覚誘発電位 (SEP) の有用性

岡崎国立共同研究機構生理学研究所統合生理研究施設教授 柿木 隆介

各種神経疾患患者の感覚機能を客観的に判断する方法の1つとして誘発電位があげられる。視覚、聴覚、体性感覚など、目的により種々の刺激法があるが、今回は体性感覚誘発電位 (SEP) の臨床応用について講演した。

一般的に行われている方法は、末梢神経を電気刺激して脳波を記録するもので電気 SEP と称されている。この刺激信号は末梢神経大径有髄線維—脊髄後索を上行するもので、深部感覚、触覚、振動覚の障害と高い相関を示す。本検査に加え、我々が中心になって開発した CO₂ レーザー光線を刺

激源として皮膚に照射して脳波を記録する方法（痛覚 SEP）も行っている。この刺激信号は末梢神経小径有髄線維－脊髄視床路を上行するもので、痛覚、温度覚と高い相関を示す。

末梢神経障害患者において電気 SEP と痛覚 SEP を行い、大径および小径有髄線維障害における諸症状の病態解明に有用であった。特に Charcot-Marie-Tooth 病や家族性アミロイドーシスのように、いわゆる感覚乖離を示す疾患においてこの 2 つの方法の併用が有効であった。

脊髄障害では、特に感覚乖離を呈することが特徴とされる脊髄空洞症において痛覚 SEP の有用性が確認された。また多発性硬化症および HTLV-1-associated myelopathy (HAM) においては、臨床症状が出現する以前に異常所見を発見（いわゆる潜在性異常）することが可能であった。

大脳病変では脳血管障害、脳腫瘍などの病態生理の解明に有用であった。特に感覚野の異常過敏状態を呈することで知られている皮質反射性ミオクローヌスにおいて、電気 SEP は異常高振幅を呈したが痛覚 SEP は正常であり、感覚により過敏状態が変化することを明らかにした。

(7) 重金属による環境汚染問題－水俣病 40 年を総括して

神戸大学名誉教授 喜田村正次

水俣病は日本では公害の原点とされ、国際的にも広く環境汚染に対する警鐘とうけとめられているのは、その発生機構の特異性によるものである。本症がメチル水銀による環境起因性健康被害と決定されるまでには、厳しい道程があった。

原因探究 3 年半の体験を、原著論文（熊本医会誌 31 の 1、31 の 2、33 の 3、34 の 3、各補冊、1957 から 1960）を通して紹介された。水俣病患者の発生は 1953 年、1958 年時点で 121 名を数えた。水俣病を第二種の公害病指定したのは 1968 年で、阿賀野川有機水銀中毒とともに統一見解が示された。ここでは、公害病指定の見直し条項がまったくもられていない。水俣病問題の解決は 40 年にも及ぶこととなったが、このたびの政治決着で全面的、最終的段階を向かえたことは嬉しい限りである。国水研は有機水銀中毒の課題を医学的、総合科学的に正しく促え、その対策・防止を国の内外で提示・協力することが重視される。

メチル水銀の分析に喜田村・Waste 法があり、挙動研究ではメチル水銀の副生をフラスコワークで立証され、さらに健康被害の尺度として人体の蓄積理論の構築に先生の剛毅木訥な人柄がにじみでて、大変意義ある講演であった。最後に“研究に情熱を”と結ばれた。

（編集子）

(8) 最先端の情報科学をどう活用するか

秋田大学工学部情報工学科 成田 裕一

最初に最近のコンピュータ技術について解説した。半導体微細加工技術の進歩と相まって、CPU やメモリの小型高速化、GUI、マルチタスク技術、ネットワークシステム技術、応用ソフ

ト技術ならびにマルチメディア技術が大きく発展した。これらの進歩した技術はすべて廉価なパーソナルコンピュータ（PC）によって実現できるようになった。

PCの発展は大型汎用コンピュータ（汎用機）やUNIXワークステーション（ES）の位置づけを大きく変えた。汎用機は高価でありオープン性が低い、しかし信頼性はきわめて高いのでメーカー主導の高信頼性の大規模システムとして生き残るであろう。一方WSはオープン性も高く、ネットワーク技術や画像処理技術の長年の蓄積がある。しかしPCと比較して若干高価であり自主開発には高度な技術が必要とするため中規模以上の企業や研究機関の、研究開発あるいはネットワークサーバーとして利用されていくであろう。したがってエンドユーザーのためのコンピュータとしてはPCが主流になりつつある。現在PCとしてはMS-DOS系のWindowsコンピュータ（Win）と、アップル社のMachintosh（Mac）とがある。Winはオープン性が高く、自主開発がきわめて容易であるため業務用個人用を問わずPCの多くを占めている。一方Macは文書作成を中心としたソフトウェアの資産が多くマルチウィンドウ技術もWinより一歩先んじていたが、オープン性が低く、ソフトウェアの自主開発が容易ではない。

現在のPCの著しい発展を促した要因の一つはインターネット技術であろう。10万円台のPCから世界中の情報を収集でき、また発信できる。とくに研究機関であればネットワークサーバーを設備することによって研究者自身は無償でインターネットを利用し研究情報の収集や発信が可能である。電子メールシステム、WWW（World Wide Web）、インターネットの利用方法などについて解説した。

PCが高性能かつ安値になりワードプロセッサ、スプレッドシート、統計ソフト、データベースシステム、ネットワークソフトなど応用ソフトもパッケージ化され安値に入手できるようになった。しかし現実には身近なテーマをコンピュータ処理しようとした場合にはいくつかの問題がある。一つは上記のパッケージソフトの利用方法が解らない、もう一つは上記のパッケージソフトは最新のWinやMacPCが必要である。そこで成田はきわめて基礎的な情報工学技術を習得することによって利用できる簡易データベースシステム並びにファイル処理ツールNDBSを開発し、実際に医療情報処理に利用した結果を紹介した。NDBSは旧型のPCでも最新のWinでも利用でき、その利用技術を習得した者は最新のパッケージソフトも容易に理解し使いこなすことができる。

(9) アルツハイマー病の発症に及ぼす遺伝要因、環境要因

東京大学分子細胞生物学研究所 石浦 章一

老人痴呆の代表的な疾患であるアルツハイマー病は、コリン作動性神経細胞の死と脳の萎縮を主徴とする変性疾患である。2020年には、65才以上の長寿老人の数が現在の2倍になると予想されており、治療だけではなく介護なども大きな社会問題になりつつある。私たちが、精神的にも肉体的にも健やかな長寿を迎えるためには、このアルツハイマー病の原因の究明と早期治療法の開発は我々にとって最大の医学的課題となっている。アルツハイマー病は大別して、遺伝子異常によって生じる家族性のものと、長寿に伴うものがあるが、圧倒的多数を占めるのが後者である。ところが、

脳の病理所見や症状は双方で変わらないと言われており、共通の発症機構があることが示唆されている。

これらの痴呆患者の脳に最も特徴的な構造物は、老人斑と呼ばれる不溶性の沈着である。この主成分は、39-43個のアミノ酸からなる分子量4,200のアミロイドβ蛋白質である。これは、アミロイドβ蛋白質前駆体（APP）から限定分解（プロセッシング）を受けて生じることがわかっている。この限定分解はβ-、γ-セクレターゼと呼ばれる2種類の蛋白分解酵素によって触媒されると考えられており、その水解箇所は細胞内のエンドゾームまたはリソゾーム内と推定されている。このβ蛋白質の沈着が神経細胞死の引き金になり、最終的に痴呆症状が現われる。即ち、APPからβ蛋白質が切り出されることが痴呆発現の重要なステップであることがわかる。

一方、正常の脳では、合成されたAPPは、小胞体、ゴルジ体を通してトランスゴルジネットワークから酸性小胞内に移り、その後α-セクレターゼによってβ蛋白質の真ん中のところで切断され、N末端側の断片（sAPP）は細胞外に分泌される。細胞を発ガンプロモーターであるTPAで刺激すると、APPの分泌量が増加する。この分泌は、スタウロスポリンで抑制されるため、細胞内情報伝達系の主役であるCキナーゼ（PKC）が正常の分泌経路の一部に介在することも明らかになった。

また、アミロイド前駆体遺伝子に異常が生じてβ蛋白質が沈着しやすくなることもわかっており、アミロイドこそアルツハイマー病発病の鍵を握る物質であり、これによる神経細胞死のメカニズムを研究することが、アルツハイマー病の病態の解明と治療の開発の最短手段であると考えられた。我々の結果以外にも、アミロイド沈着には金属イオンなどの環境因子の影響も報告されており、遺伝的な要因と環境要因の両方によってβ蛋白質の生成が制御されていることがわかった。これらに加えて我々の研究により、カルシウムーリン脂質依存性の情報伝達系並びにアラキドン酸代謝産物がAPPの細胞内移行に影響を与えることも明らかになった。また、アルツハイマー病患者の治療薬として抗炎症剤の有効性も示すことができた。

(10) ニワトリ受精卵の体外培養と胚操作

農林水産庁家畜衛生試験場 生体防御研究部 生物物理研究室 内藤 充

ニワトリ胚は発生学の材料として古くから研究対象とされてきたが、それは胚発生段階での解析にとどまり、個体レベルの解析はほとんど行われなかった。最近になって、ニワトリ胚のたいがい培養法が開発されたことにより、初期胚操作の結果を個体レベルで解析できるようになった。さらに、生殖系列細胞の操作により、次世代にその操作結果を伝えることが可能になってきている。一方では、分子生物学の進展により、鳥類における遺伝子操作技術の開発が手がけられるようになり、鳥類を用いた新しい実験系の開発が期待されている。

ニワトリにおける胚操作研究の中で、最近特に注目を集めているのが、外来遺伝子の導入による形質転換ニワトリの作製である。ニワトリへの外来遺伝子の導入は将来のニワトリ育種への応用が期待されているが、一方ではこれまで主として培養細胞を用いて調べられていた遺伝子の機能をニワトリ個体を用いて評価できるようになること、またニワトリを用いた有用物質の生産が可能にな

ることなど、幅広い応用面が考えられる。ニワトリへの外来遺伝子の導入法の開発は、これまでに種にレトロウイルスベクター法が応用されてきたが、安全面を完全に克服できないことや、導入できる遺伝子のサイズの制限などの問題があり、他の方法による遺伝子導入法の開発が試みられている。それは、未分割の受精卵の胚盤に直接外来遺伝子を微量注入する方法と、外来遺伝子を導入された細胞（胚盤葉細胞、始原生殖細胞）の移植により生殖系列キメラを作製する方法である。

我々の研究グループでは、未分割のニワトリ受精卵の胚盤に外来遺伝子（lacZ）を注入し、処理した受精卵（胚）を培養によって孵化させ、外来遺伝子のニワトリ個体での存在を調べた。その結果、血液あるいは精液からそれぞれ外来遺伝子を持つ個体が作製され、この方法によってモザイク状ではあるが、ニワトリ個体への外来遺伝子の導入が可能であることが明らかとなった。

さらに最近、我々の研究グループでは、始原生殖細胞を利用したニワトリへの遺伝子導入技術の開発に取り組んでいる。始原生殖細胞は発生に伴い卵子や精子に分化する細胞であり、遺伝子導入のためには最も適した細胞であると考えられる。そこでまず、初期胚の血液より採取した始原生殖細胞を異なる品種の初期胚に移植することにより、生殖系列キメラの作出を試みた。その結果、品種の組み合わせを考慮することにより、注入した始原生殖細胞由来の後代を全体の約80%生産する生殖系列キメラの作製に成功した。この方法を応用して、ニワトリ初期胚より採取した始原生殖細胞に *in vitro* でトランスフェクション処理を行い、*in vivo* での外来遺伝子の発現を調べた。その結果、生殖腺で特異的に外来遺伝子の発現が観察された。

ニワトリ始原生殖細胞の凍結保存は、胚操作研究上極めて有用な技術になるとともに、受精卵が多量の卵黄を含むために卵子あるいは受精卵の凍結保存が不可能である鳥類の遺伝資源の保存に応用することが可能となる。我々のグループでは、ニワトリ初期胚の血液から採取した始原生殖細胞を液体窒素中で凍結保存し、融解後、異なる品種の初期胚に移植した。処理胚を孵化させ、育成、成熟後に交配実験を行ったところ、凍結融解した始原生殖細胞由来の個体を作製することができた。今後、この技術を希少鳥類の保存に応用するためには、始原生殖細胞の *in vitro* での培養・増殖などの技術の開発・改良を行うことが必要である。

(11) ニワトリにおける遺伝資源の保存の試み

筑波大学農林学系 田島 淳史

1. ニワトリ精子の凍結保存に関する研究

【目的】

ニワトリにおける遺伝資源を保存するための第一歩は、精子の凍結保存技術の開発・改良である。筆者らは、これまでニワトリ精子の凍結保存に関する研究を行い、次の成果を得た¹⁾。

【結果】

(1)ニワトリ精子を凍結保存するに当り、凍結保護剤としてはグリセリンが広く用いられている。筆者らは、グリセリンの添加並びにグリセリン濃度の急激な低下がニワトリ精子の奇形を誘発する

事を示した。特に、グリセリンの濃度を急激に低下させた場合、これまで知られていなかった尾部奇形（特に尾の切断並びに尾曲がり）が起こる事を示した²⁾。

(2)ニワトリにおける遺伝資源保存の一環として、Minnesota Dominant Marker 並びに 10 系統の染色体転座系から精液を採取し、凍結・融解した後人工授精を行い、16.1%から 83.7%までに亘る受精率を得た。

本研究に用いた 10 系統の染色体転座系はロードアイランドレッドを基本として作製されている事から、染色体転座により精子の耐凍能に違いが生じた事が考えられた。

この事から、精子の耐凍能に影響を及ぼす遺伝子の存在が示唆された³⁾。

(3)現時点では、ニワトリ精子を凍結・融解した後の受精能力を客観的に評価するための基準が存在しない。そこで本研究において、精子競合法を用いて凍結・融解精子の受精能力の評価を行い、凍結・融解精子は新鮮精子に比べてその相対的受精能力(Relativefertilizingability)が 19.7%である事を示した。この事から、精子競合法を用いて相対的受精能力を検討する事により、様々な処理を行ったニワトリ精子の受精能力をある程度客観的に評価する事ができると考える⁴⁾。

2. 始原生殖細胞(PGC)を用いた生殖系列キメラの作製に関する研究

【目的】

家禽における遺伝資源の保存のためには、哺乳類における受精卵移植・保存に相当する技術が必要である。しかしながら、現時点では家禽の受精卵は 2 - 3 週間以上保存する事はできず、また受精卵移植に相当する技術も存在しない。そこで、将来精祖細胞または卵祖細胞に分化する細胞である始原生殖細胞(PGC)を回収、保存並びに移植し、生殖系列キメラを作製する事により家禽における遺伝資源の保存ができると考え研究を行ってきた。

【結果】

(1) 孵卵約 50 時間のニワトリ受精卵血液から回収・濃縮した PGC100 個をウズラ胚血液中に注入した。

このウズラ胚を 24 時間孵卵し、固定並びに包埋した後、連続切片を作製し PAS 染色を行った。ニワトリ PGC は PAS で染色されるのに対しウズラ PGC は染色されない事が知られている。この性質の違いを利用してウズラの原始生殖腺中にニワトリ PGC が移住しているのが認められ、生殖系列キメラになっている事が確認された⁵⁾。

(2) 孵卵約 50 時間のニワトリ受精卵血液から先と同様の方法で PGC を回収・濃縮した後、100 個を他のニワトリ受精卵の血液中に移植し孵化させた。本研究には、毛色抑制遺伝子 I の優勢ホモ (I/I) である白色レグホーン (WL) と劣性ホモ (i/i) であるロード・アイランド・レッド (RIR) を用いた。PGC を移植した卵から生まれた雛を性成熟まで飼育後、RIR と交配させる事により後代検定を行なった。その結果、生まれてきた雛の毛色から PGC を移植されたホストが生殖系列キメラである事が確認された⁶⁾。

以上の結果より、PGC を用いたニワトリにおける遺伝資源の保存が可能である事が示された。

【文献】

1. Tajima, A. (1989).
Some aspects of preserving chicken semen: glycerol effect, assay method, and application.
Mem. Inst. Agr. & For. Univ. Tsukuba(Agr. & For. Sci)5:65-113.
2. Tajima, A., Graham, E.F., Hawkins, D.M. and Deyo, R.C.M. (1992).
The effect of glycerol addition and dilution on the morphology of frozen and unfrozen chicken spermatozoa.
Cryo-Letters 13:5-14.
3. Tajima, A., Graham, E.F., Shoffner, R.N., Otis, J.S. and Hawkins, D.M. (1990).
Cryopreservation of semen from unique chicken germ plasm lines.
Poult. Sci. 69:999-1002.
4. Tajima, A., Graham, E.F. and Hawkins, D.M. (1989).
Estimation of the relative fertilizing ability of frozen chicken spermatozoa using a heterospermic competition method.
J. Reprod. Fert. 85:1-5.
5. T.Yasuda, A.Tajima, T. Kuwana, and T. Fujimoto (1992).
Method to obtain avian germ line chimaera using isolated primordial germ cells.
J. Reprod. Fert 96:521-528.
6. A.Tajima, M.Naito, Y.Yasuda, and T. Kuwana (1993).
Production of germ line chimera by transfer of primordial germ cells in domestic chicken (*Gallus domesticus*).
Theriogenology 40:509-519.

5. 合同ワークショップ

第11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テーマ「水銀研究の現在と未来」のもと、平成7年11月15日熊本市国立熊本病院において開催された。

合同ワークショッププログラム

水銀研究の現在と未来

座長 藤木 素士（熊本県環境センター）

1. 水環境中におけるCl⁻イオンによる金属水銀の酸化促進

国立水俣病研究センター基礎研究部 山元 恵

2. 鹿児島湾の水銀の分布について

鹿児島大学理学部 坂元 隼雄

3. インボセックスー有機スズが引き起こす巻貝類の形態異常及び生殖不全

国立環境研究所化学環境部 堀口 敏宏

座長 野元 正弘（鹿児島大学医学部）

4. カルシウム拮抗剤によるメチル水銀毒性の抑制

国立水俣病研究センター疫学研究部 坂本 峰至

5. Ca²⁺イオン拮抗剤による虚血後脳障害に対する治療効果

東北大学歯学部 岩月 尚文

座長 平山紀美子（熊本大学附属医療技術短期大学）

6. メチル水銀による細胞障害と酸化的ストレス

国立水俣病研究センター臨床部 池上 真人

7. 次世代への毒性の生物検定法の可能性

国立水俣病研究センター基礎研究部 桑名 貴

8. これからの環境保健対策について

環境庁環境保健部環境安全課 福原 毅文

特別講演

座長 井村 伸正（北里大学薬学部）

「人間化された生態系と水銀」

国立環境研究所 鈴木 継美

6. 国際ワークショップ

International Workshop on “Mercury in the Environment:
- Low-Level Exposure and Its Potential Effects on Man -”

国際ワークショップ「環境における水銀：微量汚染とその人体影響について」

上記の国際ワークショップは、国立水俣病研究センター及び日本公衆衛生協会の主催のもと、平成7年11月16日熊本市国立熊本病院で開催された。なお、この国際ワークショップにおける講演の要約は Proceedings of the International Workshop on “Mercury in the Environment: - Low-Level Exposure and Its Potential Effects on Man -” として国立水俣病研究センターから刊行されている。

Agenda

November 16

Welcome Remarks

10:00～10:20

Dr. Yukio Takizawa

Director-General

National Institute for Minamata Disease

Dr. Ryo Nomura

Director

Department of Environmental Health

Environment Agency

Chronic effects of methylmercury in rats

Chairperson *Dr. Shoji Tsuji* (10:20～11:30)

Brain Research Institute

Niigata University

1. Chronic effects of methylmercury in rats

:Biochemical aspects

10:20～10:40

Dr. Akira Yasutake

Department of Basic Medical Sciences

National Institute for Minamata Disease

2. Chronic effects of methylmercury in rats

:Hematological aspects

10:40～11:00

Dr. Ken-ichiro Miyamoto

Department of Clinical Medicine

National Institute for Minamata Disease

3. Chronic effects of methylmercury in rats

:Pathological aspects

11:00~11:20

Dr. Komyo Eto

Senior Research Co-ordinator

National Institute for Minamata Disease

General Discussion

11:20~11:30

Organic mercury pollution of natural origin

Chairperson *Dr. Makoto Futatsuka* (11:30~12:20)
Kumamoto University
School of Medicine

4. Clinical study on organic mercury pollution of natural origin

11:30~11:50

Dr. Kiyoshige Niina

Department of Internal Medicine

Kagoshima City Hospital

5. Experimental study on organic mercury pollution of natural origin

11:50~12:10

Dr. Kimiyoshi Arimura

Faculty of Medicine

Kagoshima University

General Discussion

12:10~12:20

LUNCH 12:20~13:50

Metallic mercury pollution due to goldmining in Amazon, Brazil

Chairperson *Dr. Suminori Akiba* (13:50~14:40)
Faculty of Medicine
Kagoshima University

6. Evolution of mercury levels in critical compartments (fish, human hair and urine) in different goldmining areas, Amazon

13:50~14:10

Dr. Olaf Malm

Radioisotopes Laboratory E.P.F.

Institute of Biophysics C.C.F.

Federal University of Rio de Janeiro

7. Human exposure to mercury due to goldmining in the Tapajos river basin, Amazon, Brazil:

Speciation of mercury in human hair, blood and urine

14:10~14:30

Dr. Hirokatsu Akagi

Department of Epidemiology

National Institute for Minamata Disease

General Discussion

14:30~14:40

Mercury pollution: Case studies in China and Indonesia

Chairperson *Dr. Kimiaki Sumino* (14:40~15:30)
Kobe University
School of Medicine

8. An overview of methylmercury pollution in Songhua river of China

14:40~15:00

Dr. Jin Yi-he

Department of Environment Hygiene

School of Public Health

China Medical University

9. Mercury pollution in Jakarta Bay

15:00~15:20

Dr. Rachmadhi Purwana

Faculty of Public Health

University of Indonesia

General Discussion

15:20~15:30

COFFEE BREAK 15:30~15:50

Chairperson *Dr. Yukio Takizawa* (15:50~16:30)
National Institute for Minamata Disease

Historical review and perspectives of studies on mercury pollution in the Amazon river, Brazil

15:50~16:30

Dr. Wolfgang C. Pfeiffer

Radioisotopes Laboratory E.P.F.

Institute of Biophysics C.C.F.

Federal University of Rio de Janeiro

Closing Remarks

16:30~16:40

Dr. Atsuhiro Nakano

Department of Basic Medical Sciences

National Institute for Minamata Disease

7. 所内研究発表会記録

- 平成7年5月9日 「悲しいマグロにこと寄せて ー放射能と水銀ー」
滝澤 行雄 (所長)
- 平成7年10月23日 「培養筋細胞を用いた筋ジストロフィーに対する分子生物学的
アプローチ」
臼杵扶佐子 (臨床部理学診療科室長)
- 平成7年12月12日 「メチル水銀の急性毒性に対する食餌性タンパク質量の影響」
足立 達美 (基礎研究部生化室)
- 平成8年1月22日 「長寿村ニッポン紀行を読んで」
渡邊 正夫 (疫学研究部解析室長)

8. 客員研究記録

- (1) 東京大学分子生物学研究所教授 石浦 章一
(臨床部 臼杵扶佐子)
「トリプレットリピート病の発症機構に関する研究」
- (2) 鹿児島大学医療技術短期大学看護学科講師 松元イソ子
鹿児島純心女子大学看護学科助教授 梅木 秀子
(臨床部 宮本 清香)
「不知火海沿岸及び周辺地域住民における訪問指導の基準化」
- (3) 名古屋大学環境医学研究所教授 間野 忠明
(臨床部 宮本謙一郎)
「水俣病患者の異常知覚における神経性機序に関する研究」
- (4) 放射線影響研究所疫学研究部顧問 加藤 寛夫
鹿児島大学医学部教授 秋葉 澄伯
(臨床部 若宮 純司)
「津奈木町検診の臨床疫学的解析」
- (5) 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)
「サーモグラフィの規準化 感覚障害の客観的定量化開発」
- (6) 国立がんセンターがん情報研究部主任研究官 金城 芳秀
(臨床部 松本美由紀)
「HRA の解析方法の検討」
- (7) 鹿児島純心女子大学講師 藤崎 正
(臨床部 村尾 光治)
「メチル水銀による脳細胞障害メカニズムに関する研究」
- (8) 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)
「メチル水銀の生体内無機化のメカニズム」
- (9) 中村学園大学家政学部教授 谷口巳佐子
(基礎研究部 安武 章)
「培養肝細胞におけるグルタチオン代謝と糖代謝」

- (10) 明治乳業ヘルスサイエンス研究所主任研究員 橋本光一郎
(基礎研究部 桑名 貴)
「鳥類胚由来細胞の培養条件の検討」
- (11) 八代工業高等専門学校助教授 金田 照夫
(基礎研究部 桑名 貴)
「生殖細胞における特異的遺伝子発現機構に関する研究」
- (12) 国立精神神経センター神経研究所特別研究員 浜崎 浩子
(基礎研究部 桑名 貴)
「ニワトリ胚、T細胞による免疫寛容の確立について」
- (13) 熊本大学薬学部助教授 船越 崇行
(基礎研究部 足立 達美)
「水銀化合物の血液凝固系に対する影響」
- (14) 愛知県コロニー発達障害研究所形態学部室長 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」
- (15) 九州産業大学工学部教授 境 正志
(基礎研究部 中村 邦彦)
「水銀汚染環境浄化の基盤技術開発に関する研究」
- (16) 国立環境研究所環境研究部保健指標研究室長 三森 文行
(基礎研究部 中野 篤浩)
「メチル水銀のエネルギー代謝への影響」
- (17) 愛媛大学医学部助教授 三谷 章
(疫学研究部 坂本 峰至)
「脳スライスを用いたメチル水銀のカルシウムイオン動態へ及ぼす影響についての検討」

9. 共同研究記録

- (1) 鹿児島大学医学部部外研究生 竹永 智
(臨床部 宮本謙一郎)
「有機水銀中毒症における神経筋接合部伝達障害の検討」
- (2) 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所生理学部第一研究室長 浦本 勲
(臨床部 宮本謙一郎)
「ラット大脳皮質体性感覚誘発電位の生後発達に及ぼすメチル水銀の影響」
- (3) 東京大学先端科学技術研究センター助教授 河野 明正
(臨床部 若宮 純司)
「サーモグラフィの規準化 感覚障害の客観的定量化開発」
- (4) 国立療養所中部病院レジデント 中村 昭範
(臨床部 池上 真人)
「初代培養小脳顆粒細胞を用いた有機水銀細胞障害機序の検討」
- (5) 中村学園大学助手 小松あかね
(基礎研究部 安武 章)
「培養肝細胞におけるグルタチオン代謝と糖代謝」
- (6) 徳島大学工学部助手 大内 叔代
(基礎研究部 桑名 貴)
「ニワトリ胚におけるホメオボックス遺伝子発現による形態形成能」
- (7) 国立予防衛生研究所筑波医学実験用霊長類センター研究員 土屋 英明
(基礎研究部 桑名 貴)
「哺乳類、霊長類の始原生殖細胞の増殖培養に関する基礎研究」
- (8) 国立遺伝学研究所後期大学院生 渡部 美穂
(基礎研究部 桑名 貴)
「ニワトリ胚盤葉へのマウスEG細胞の注入移植と細胞移動」
- (9) 鹿児島大学理学部助教授 佐藤 正典
// 助手 富安 卓滋
鹿児島大学医学部助手 安藤 哲夫
(疫学研究部 赤木 洋勝)
「水銀の生物濃縮に及ぼす環境要因の解析」

地球環境研究総合推進費による招へい研究者の受け入れ

「アマゾン流域の水銀汚染に関する研究」

リオ・デ・ジャネイロ連邦大学助教授 Olaf Malm

平成7年11月12日～11月26日

(疫学研究部 赤木 洋勝)

環境庁エコフロンティア・フェローシップによる招へい研究者の受け入れ

「水銀の有機化と生物濃縮に及ぼす環境要因の定量的解析」

リオ・デ・ジャネイロ連邦大学助教授 Jean Remy Davée Guimarães

平成8年2月1日～3月31日

(疫学研究部 赤木 洋勝)

科学技術庁フェローシップによる招へい研究者の受け入れ

「金採掘に伴う水銀汚染の機構解明に関する研究」

ダルエスサラーム大学助教授 Justinian Rwezaura Ikingura

平成7年12月1日～平成8年11月30日(予定)

(疫学研究部 赤木 洋勝)

「哺乳類と鳥類の始原生殖細胞の増殖培養条件の開発とその分化機構の解明」

米国国立保健健康研究機構室長 Peter J. Donovan

平成7年3月23日～平成8年4月22日(予定)

(基礎研究部 桑名 貴)

JICA 研修員の受け入れ

「水銀汚染分析」

パラ州国立鉱物生産部支局長 Terezinha Cid de Souza

平成7年6月4日～7月5日

(疫学研究部 赤木 洋勝)

新技術事業団科学技術特別研究員制度による研究者の受け入れ

「免疫寛容の確立機構に関する発生工学的研究」

新技術事業団科学技術特別研究員 内田 達也

平成7年10月1日～平成10年3月31日（予定）

（基礎研究部 桑名 貴）

JICA「技術協力専門家養成研修（公害対策コース）」受講

疫学研究部調査室長 坂本 峰至

平成8年1月16日～3月22日

10. 委員会報告

(1) 学術委員会

委員長 山元 恵
委員 坂本 峰至 宮本 清香 松本美由紀
花木 成信

第11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「水銀研究の現在と未来」を平成7年11月15日、国際ワークショップ「環境における水銀：微量汚染とその人体影響について」を11月16日に国立熊本病院にて開催した。所内セミナーでは12名の講師の先生方にご講演をいただいた。また所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4回開催した。

(2) 図書委員会

委員長 宮本謙一郎
委員 中野 篤治 渡邊 正夫 大竹 敦

本年度は、平成6年度購入雑誌の製本作業を実施した。また、平成8年度の雑誌の契約を行うために、既購読雑誌の見直しおよび新規購入希望雑誌の調査を実施し、その調査結果を部長会に報告した。また、当センターにおける図書購入規定を作成し、平成8年度から適用することにした。昨年度以来、製本雑誌の配架場所が狭小化しているため、配架場所の確保が緊急的課題であることを問題提起した。

(3) 機器整備委員会

委員長 坂本 峰至
委員 足立 達美 池上 真人 大竹 敦

本委員会は、年度当初に各部から提出された50万円以上の重要物品の購入希望を募り、研究計画との関連性、要求理由、機器選択理由、緊急性、共用性、使用頻度、設置場所などを綿密に審査して順位を決め、その結果を部長会に答申した。この答申に基づき、今年度は、パッチクランプシステム、ウズラ流水洗浄ユニット、培養細胞運動解析装置、SSP治療器、アトム保育器、誘発電位測定装置が購入された。

(4) 動物実験施設委員会

委員長 村尾 光治

委員 桑名 貴 坂本 峰至 大竹 敦

本委員会は、水俣病および水銀中毒の研究支援のための動物実験施設の運営を行っている。本年度使用された動物は、ラット 590 匹、マウス 310 匹に加えコモンマーモセット 6 匹で活発な研究活動が行われた。更に小動物実験棟の E 室は鳥類飼育室として改装され本格的な鳥類を用いての実験が開始されつつある。中大動物棟におけるカニクイザルの飼育繁殖も順調で現在の保有数は 17 頭である。また、SPF 動物棟では、ラットを用いた長期微量曝露実験が予定どおり 2 年半の実験を終了し、かなりの成果をあげた。当施設における飼育管理棟は (株) アニマルケアに委託のもとに良好なクリーンレベルが維持されている。

(5) 動物実験倫理安全委員会

委員長 衛藤 光明

委員 村尾 光治 桑名 貴 坂本 峰至
大竹 敦

本年度は 50 件の申請があり、当センター動物実験規程に基づき審査した結果、動物実験の妥当性を認め実験を承認した。本年度からコモン・マーモセットの実験が開始された。

(6) R I 委員会

委員長 安武 章

委員 山下 洋一 赤木 洋勝 村尾 光治

本年度は通常の作業（登録申請者に対する教育訓練・定期清掃等）の他、「ラジオアイソトープ実験棟の使用について」の改訂（第 4 版）を行うと同時に、R I 実験に付随する届出様式の見直しを行った。また、海外（ブラジル、タンザニア）から 2 名の研究者を受け入れたため、「放射線作業届」の英語版 “Working Document in RI Building” を作成した。平成 7 年 11 月には「日本アイソトープ協会放射線取扱主任者部会九州支部会」の見学を受け入れた。

(7) R I 安全委員会

委員長 衛藤 光明
委員 安武 章 山下 洋一 赤木 洋勝
足立 達美 中野 篤浩

R I の取り扱いに関する安全性を確保するために、新しく委員を選出して委員会を開催した。R I を用いた研究が気持ちよく出来るように、また、研究の活性化がなされるように R I 委員会に通達すると共に、取扱者各人の意識向上を促した。

(8) 水銀関連文献委員会

委員長 若宮 純司
委員 中野 篤浩 山内 義雄 渡邊 正夫

国内文献については 1925 年から 1985 年までの学術論文 10,359 件の、国外文献については 1925 年から 1985 年までの学術論文 97,092 件の内 11,105 件の入力を終えた。国内文献のうち、52%については論文を保有し、現在も収集しつつある。内容の充実とともにインターネットを通じての利用など今後の展開を検討している。

(9) 組替え DNA 実験安全委員会

委員長 中村 邦彦
委員 中野 篤浩 山下 洋一 坂本 峰至
池上 真人
安全主任者 桑名 貴

本年度は、P 1 レベルで動物細胞関係 48 件、細菌関係 7 件の計 55 件の組換え DNA 実験がおこなわれた。

また、新たに、1 階培養室と 2 階の病理室の一部を P 1 レベルでの「実験区域」に設定し、組換え実験が出来るようになった。

11. 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	3 年 度	4 年 度	5 年 度	6 年 度	7 年 度
運 営 費	(433,090)	(443,502)	(453,790)	(460,316)	(468,020)
	441,212	449,094	466,444	488,018	490,372
人 件 費	(170,968)	(178,059)	(188,837)	(188,856)	(195,120)
	170,968	178,857	189,428	203,818	204,851
事務処理費	(91,013)	(91,523)	(90,601)	(91,564)	(90,243)
	94,672	94,705	95,564	96,850	95,186
試験研究費	(171,109)	(173,920)	(174,352)	(179,896)	(182,657)
	175,572	178,532	181,452	187,350	190,335
施設整備費	(0)	(0)	(95,917)	(0)	(142,794)
	0	0	0	0	143,731

() 内は、補正後

2. 定 員

区 分	3 年 度	4 年 度	5 年 度	6 年 度	7 年 度
総 務 課	4	4	4	4	4
臨 床 部	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	27	27	27	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 m ²	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7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。

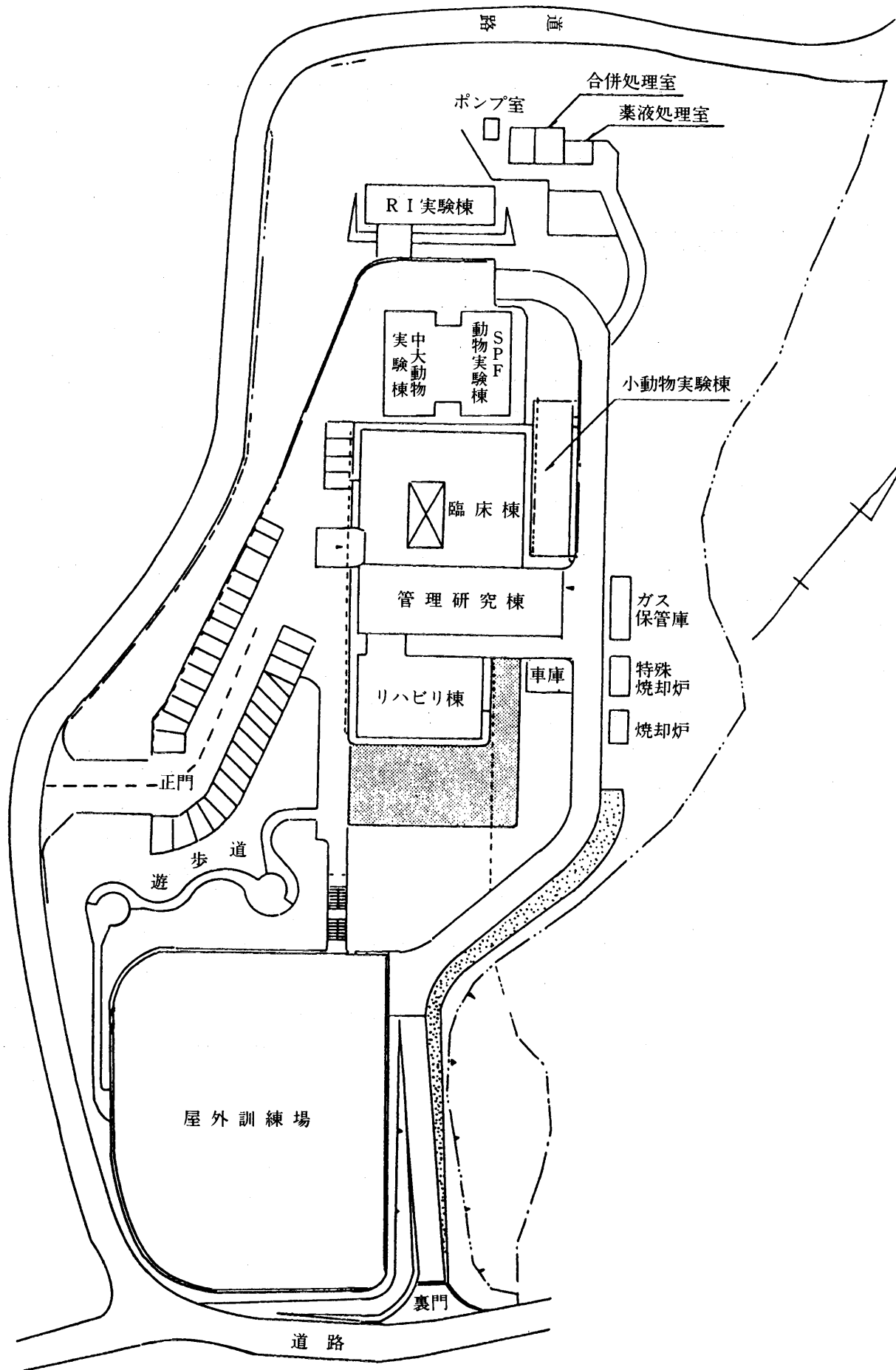
- ガスクロマトグラフ質量分析計 (日本電子 JMS-D300)
- 脳波スキャナ (日本光電 MCE-1400)
- 酵素反応速度測定装置 (LKB-2086MK-11)
- サーモビューアー (日本電子 JTG-MD)
- 行動科学研究装置 (BRS/LVE)
- 歩行解析データ処理装置 (アニマ 93601)
- 電気信号コントロール演算装置 (アニマ G1812C)
- 原子吸光分析装置 (パーキンエルマー ゼーマン5100型)
- プラズマ発光分光分析装置 (SMI スペクトラスパンⅢB型)
- 電子スピン共鳴装置 (日本電子 JES-FEIXG)
- 多軌道断層撮影装置 (島津製作所 HI-31)
- 高速アミノ酸分析計 (日製産業 835-50)
- 高圧蒸気滅菌装置 (サクラ FRC-G09A20W)
- 細胞内カルシウムイオン濃度解析システム (フジサワラボアプライアンス FC500)
- 医用データ処理装置 (三栄測器 7T-08)
- 上気道粘膜組織の分光解析装置 (日製産業 RA-1500)
- 動物飼育装置 (SCV-1350ECIALS)
- 全自動水銀分析システム (三双製作所 HG-10A)
- 実験動物行動解析装置 (室町機械 BTA-2)
- プラスミド自動分離装置 (倉敷紡績 PI-100Σ)
- 細胞マーキングシステム (キャノン販売)
- 分離用超遠心機 (日製産業 80P-7)
- 電気泳動装置 (アムコ LKB-2138)
- 超マイクローム (丸文 LKB-2088)
- 走査型電子顕微鏡 (日本電子 JSM-T300)
- 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)
- 高速冷却遠心機 (ベックマン J2-M1)
- 東芝自動分析装置 (東芝 TBA-20FR)
- 筋電計 (日本光電 MEM-4204)
- シグナルプロセッサ (日本電気三栄 7T18S)
- パッチクランプシステム (リスト社 EPC-9)
- ドラフトチャンバー (オリエンタル技研 GPV-1500HC)

5. 図書および文献等の整備状況

当図書室は、平成7年3月末現在、単行本 2,443 冊、和雑誌 133 種類、洋雑誌 165 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 22.684m²)



附1. 人事異動

年月日	新 職 名	氏 名	異動事由	備 考
7.4.1	所 長	滝澤 行雄	転 任	秋田大学医学部教授
7.4.1	環境庁企画調整局 企画調整課庶務文書係	松本 和也	//	総務課経理係
7.4.1	総務課経理係	大竹 敦	//	環境庁企画調整局 地球環境部企画課庶務係
7.7.1	研究企画官	二塚 信	併 任	熊本大学教授医学部
7.7.1	研究企画官	納 光弘	//	鹿児島大学教授医学部
7.7.1	臨床部理学診療科室長	有村 公良	//	鹿児島大学助教授医学部
7.7.1	研究企画官	藤木 素士	委 嘱	熊本県環境センター館長
7.7.1	臨床部眼科室研究員	池間 昌陸	//	水俣市立総合医療センター 眼科主任医長
7.7.1	耳鼻咽喉科室研究員	神崎 順徳	//	山鹿市立病院診療部 耳鼻咽喉科医長
7.7.1	理学療法士	山口 拓明	//	水俣市湯の児病院 理学診療科副療法士長
7.9.1	臨床部理学診療科室長	臼杵扶佐子	採 用	帝京大学医学部講師
7.11.1	京都教育大学教育学部 理科教育講座助手	梶原 裕二	転 任	基礎研究部病理室主任研究員

附2. 主な来訪者（敬称は省略させていただきました）

平成7年4月	建設省九州地方建設局営繕部長	鈴木 正隆	他2名
	建設省九州地方建設局営繕部計画課	田中 茂徳	他5名
	熊本県環境公害部次長	松島 紀男	他6名
5月	建設省九州地方建設局営繕部建築課長	永野 潮	他1名
	韓国科学技術研究院環境研究センター責任研究員	Wancheol Pank	他10名
	東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所教授	小柳 仁	他2名
6月	東京大学医学部病院管理学教授	濃沼 信夫	
	三栄食品化学研究振興財団理事	吉倉 正博	
7月	秋田県環境保険部環境保全課長	遠藤 悟郎	他1名
9月	JICA「産業廃水処理技術集団研修コース」	Carlos Daniel (アルゼンチン)	他8名
	JICA「産業医学集団研修コース」	Paula Nishiyama (ブラジル)	他9名
	WHO 地球環境部課長	玉城 英彦	
10月	KITA「産業廃棄物処理技術コース」	Park Bong Su (韓国)	他8名
	総理府公害等調整委員会事務局調停委員長	武石 章	他4名
11月	JICA「公衆衛生及び環境汚染分析技術者コース」	Hamidou Maiga (マリ)	他5名
	JICA 集団研修「環境政策コース」	Tutzava Margarita (ブルガリア)	他10名
	蔚山地域環境保全協議会水俣市視察	Kiho Hoh (韓国)	他14名
12月	KITA「中国大連市環境技術者研修」	伍 会健 (中国)	他4名
	KITA「開発途上国における産業公害対策とその啓発活動に関する研究」	Lilin Budiati (インドネシア)	他4名

	熊本県環境センター館長	藤木 素士	
平成8年2月	KITA ブラジル特設環境保全「廃棄物処理コース」	Joao Luiz (ブラジル)	他7名
	長野県生活環境部公害課水環境係長	島田 伸之	他3名
	長野県生活環境部公害課長	牧 幸男	他2名
	新潟県公害対策課長	篠田 佳実	他1名
	JICA ブラジル国特別環境保全 「大気保全・水質保全研修コース」	Clarice Aico (ブラジル)	他12名
3月	科学技術庁科学技術振興局研究振興課専門職 熊本県芦北事務所長	小島 捨巳 新開 忠邦	他1名
	青森県環境保健部原子力環境対策室総括主査	前澤 豊利	
	青森県むつ市企画部副理事企画課長	下山 俊彦	