

平成 14 年度年報の発刊にあたって

当センターは今年で創立以来 25 年目を迎えました。平成 7 年の水俣病問題の政治解決後も、引き続き水俣病や水銀に関する総合的な研究・業務を行う国立研究機関として、情報発信、国際貢献を柱に機能の充実を図ってまいりました。

平成 14 年度において特筆すべきことは、13 年 6 月に発足した情報センターの事業の中で、関係資料の収集・デジタル化、関係団体が保有する資料のデータベース化など総合調査事業が軌道に乗りはじめたこと、10 月の東京における国内フォーラム「低濃度曝露による胎児影響」および 11 月のタンザニアにおける国外ワークショップ「金採掘による健康影響」と二つの国際会議を開催したこと、そして 9 月と 2 月に各々研究評価、機関評価と 3 年ぶりに外部評価を受けたことであります。

最近、国の関わる研究に対して外部評価が厳しく問われるようになっていますが、水俣病や水銀という極めて狭い領域の研究を担っている当センターはとかく独りよがりになる可能性があり、外部評価を適時受け、研究・業務の改善に結びつけていく必要があります。今回の評価では、業務範囲を拡大すること、大学等他の研究機関、外国との交流を更に進めること、地域の保健・医療・福祉機関との連携を深めること、親しみやすい機関であってほしいことなどご意見、ご要望をいただいております。

ここに 14 年度の研究成果・業務活動についてとりまとめ報告いたしますが、関係の皆様方のご指導、ご叱正をいただきたくお願い申し上げます。

水俣地域の再生を願いつつ

平成 15 年 3 月

国立水俣病総合研究センター
所 長 野 村 瞭

目 次

1. 組織構成

- 1) 組 織 1
- 2) 職員構成 2

2. 開発研究

- 1) 水俣病の臨床医学的研究 3
- 2) メチル水銀毒性の発生機序の解明と治療法の開発に関する研究 17
- 3) メチル水銀の毒性検定及び次世代影響に関する実験的研究 28
- 4) メチル水銀乳・胎児期曝露のリスク評価 35
- 5) 水銀に関する環境科学的研究 57
- 6) 水俣病に関する社会科学的研究 76

3. 行政研究・業務報告

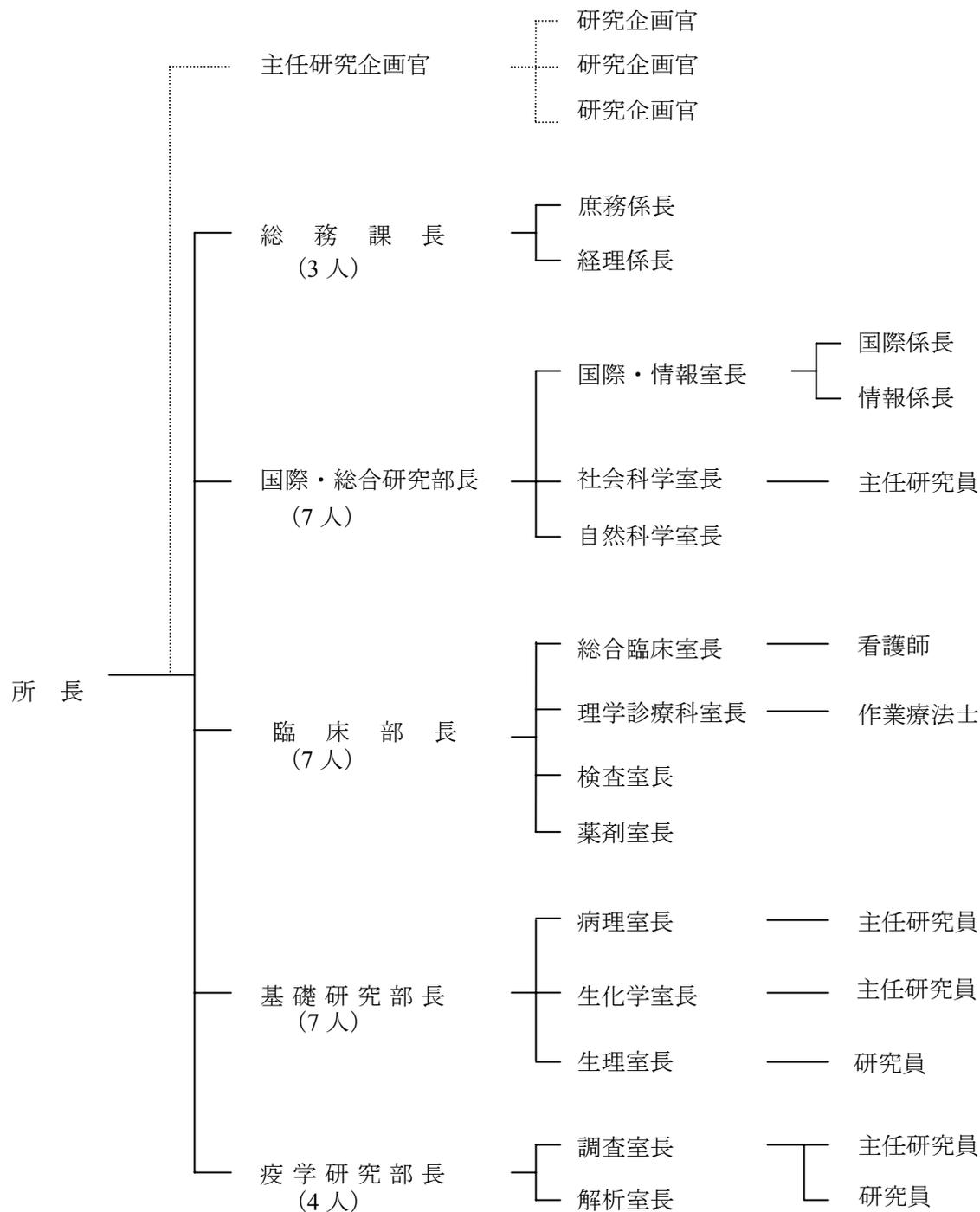
- 1) 水俣病患者のリハビリテーション及び健康相談 78
- 2) メチル水銀汚染地区住民の健康影響 81
- 3) 国水研の研究情報発信のためのデータベース作成 82
- 4) 水俣病関連資料整備及び情報提供のためのシステムの開発 83
- 5) 国際協力
 - 国際共同研究事業の推進 85

4. 研究発表一覧	
1) 国際・総合研究部	90
2) 臨床部	94
3) 基礎研究部	97
4) 疫学研究部	100
5. 所内セミナー記録	102
6. 客員研究員指導記録	111
7. 所内研究発表会記録	113
8. 客員研究記録	115
9. 共同研究記録	116
10. 委員会名簿	118
11. 国立水俣病総合研究センターの概要	
1) 予算	120
2) 定員	120
3) 主要施設整備状況	121
4) 施設配置図	122
附1. 人事異動	123
附2. 主な来訪者	124
附3. 最近の水銀研究等に関する関係論文	126

1. 組織構成

1) 組織

国立水俣病総合研究センターは、研究部門の国際・総合研究部、臨床部、基礎研究部及び疫学研究部と事務部門の総務課を合わせ4部1課12室体制、定員29人となっている。〈平成15年3月31日現在〉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 15 年 3 月 31 日現在)

所長	技 官	野村 瞭	○臨床部		
主任研究企画官	(併) 同	二塚 信	臨床部長	技 官	衛藤 光明
研究企画官	(併) 同	岩崎 容子	総合臨床室長	同	若宮 純司
同	(併) 同	有村 公良	理学診療科室長	同	白杵扶佐子
同	(併) 同	永沼 章	検査室長	同	宮本謙一郎
○総務課			薬剤室長	同	村尾 光治
課長	事務官	三橋 英夫	看護師	同	宮本 清香
庶務係長	同	山内 義雄	作業療法士	同	松本美由紀
経理係長	同	奥山 英史		事 務	
	同	須貝 一春		補佐員	千々岩ヨウ子
	事 務			同	開田 織
	補佐員	深水 文恵	○基礎研究部		
	同	藤原いのり	基礎研究部長	技 官	中野 篤浩
	同	野口真由子	病理室長	同	桑名 貴
	同	小坂 和美	生化学室長	同	安武 章
	同	江口 靖夫	生理室長	同	中村 邦彦
○国際・総合研究部			主任研究員	同	荒巻 亮二
国際・総合研究部長	技 官	赤木 洋勝	主任研究員	同	山元 恵
国際情報室長	事務官	手塚 英明	主任研究員	同	足立 達美
国際係長	同	永井 克博		事 務	
	同	山崎 学		補佐員	兵藤 茜
社会科学室長	技 官	蜂谷 紀之		同	柿本えつ子
自然科学室長	同	保田 叔昭		同	下田 柳子
	事 務		○疫学研究部		
	補佐員	嶋本 淑子	疫学研究部長 (併)	技 官	赤木 洋勝
	同	淵上 陽子	調査室長	同	坂本 峰至
	同	柴田真由美	解析室長	技 官	渡邊 正夫
	同	白森加代子	主任研究員	同	劉 暁潔
			研究員	同	山口 雅子
				事 務	
				補佐員	荒川 育子

(定員 29 人 現員 29 人)

2. 開発研究

1. 水俣病の臨床医学的研究

研究概要

本研究課題は、水俣病の臨床医学的調査及び研究を目的としている。

臨床医学的には、成人例における水俣病の病像に関する研究、メチル水銀の知的機能に及ぼす影響に関する研究、サーモグラフィーを用いた水俣病患者の客観的診断法の開発に関する研究及びニューロメーターによる水俣病患者の客観的定量化に関する研究を行い、胎児例に関しては、胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究を進めている。病理学的には、新潟水俣病全剖検例の生化学的・病理学的検討及び水俣病患者剖検例の免疫組織化学反応を用いて末梢神経病変の再検討を行っている。実験的には、メチル水銀のグルタミン酸レセプターを介した脳神経細胞局在性傷害に関する研究、メチル水銀の免疫機能に及ぼす影響に関する研究、メチル水銀中毒への不飽和脂肪酸の影響等を行っている。社会的及び臨床的に未解決な課題を解明すべく研究を継続している。

本年度は、以下のような進捗状況である。

1) 新潟水俣病全剖検例の生化学的・病理学的検討（平成 12～16 年度）

研究担当者 衛藤光明

新潟大学医学部から送付された 3 例の病理組織学的所見を検討にするとともに、大脳・小脳・肝臓・腎臓の水銀濃度測定と水銀組織化学反応所見を参考にして病理学的診断を行った（詳細後述）。

2) 水俣病患者の病像に関する研究（平成 12～16 年度）

研究担当者 若宮純司

メチル水銀非曝露地域住民を対照としてメチル水銀曝露地域（熊本、鹿児島、新潟）の神経症状を明確にし、曝露集団を非曝露集団から判別する判別式を得た。認定者は正確に判別していることがわかった。ただし、非曝露地域でも曝露地域に近いと判断されるものが多いことから鑑別診断する必要があると考えられた。また、感覚障害のみでの判別能は他の神経症状を入れた診断能ほど高くないことを明確にした（詳細後述）。

3) 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究（平成 12～16 年度）

研究担当者 若宮純司

胎児期にメチル水銀の低濃度曝露を受けた場合の健康影響を昭和 30 年前後に生まれたものについて調査している。最低 40 名の症例数を目標としているが、現在、昨年より例数を 2 名増やして

11名とした。

4) メチル水銀の知的機能に及ぼす影響に関する研究 (平成 12～16 年度)

研究担当者 若宮純司

剖検者を対象として老年痴呆・アルツハイマー病との関係を検討しているが、tau 蛋白がホルマリ
ンに溶解することから tau 蛋白の染色をしながら病理所見をよみなおした。また、障害の程度 (病
理的、臨床的)、魚の喫食量、脳血管障害の有無、痴呆の程度など諸データを集積した。

5) メチル水銀のグルタミン酸レセプターを介した脳神経細胞局在性傷害に関する研究

(平成 12～16 年度)

研究担当者 若宮純司

成熟ラットメチル水銀の脳障害部位である小脳顆粒細胞及び大脳皮質の局在性にグルタミン酸受
容体の NMDA 型、メタボトロピック型が大きく関与することを明確にした。

6) メチル水銀の免疫機能に及ぼす影響に関する研究 (平成 12～14 年度)

研究担当者 宮本謙一郎

メチル水銀中毒ラットの体重低下が見られない中毒の初期の段階で免疫グロブリンの抗体産生能
や補体活性化能などの体液性免疫能が低下し、細胞性免疫能に関わるサイトカイン産生能が低下す
ることから、メチル水銀中毒の初期段階で生体が細菌感染に対して防御能が低下している可能性が
示唆された。

7) サーモグラフィを用いた水俣病患者の客観的診断法の開発に関する研究 (平成 12～16 年度)

研究担当者 若宮純司

サーモグラフィ検査における新しい負荷方法を開発する目的で、健常者、腰部脊柱管狭窄症患者
を対象に、磁気刺激前後の皮膚温の変化を検討した。皮膚温の変化から、サーモグラフィの新しい
負荷方法としての有用性が高いことが考えられた(詳細後述)。

8) ニューロメータによる水俣病の感覚障害の客観的定量化に関する研究 (平成 12～14 年度)

研究担当者 宮本謙一郎

水俣病の感覚障害の客観的定量化におけるニューロメータの有用性を検討するために、健常者に
おける電流知覚閾値 (CPT) の日内、日差再現性、日内変動を観察し、バラツキが認められたが、
変動係数は、10%以内で有用性は高かった。また、有機水銀汚染地域住民や水俣病患者、アマゾン
河水銀汚染地域住民の CPT の測定を行った。

9) メチル水銀中毒への不飽和脂肪酸の影響 (平成 12~16 年度)

研究担当者 宮本謙一郎

低濃度メチル水銀の子供の発達への不飽和脂肪酸の影響を検討するために、胎児性水俣病モデルラットを用いて、 ω 3 欠乏飼料群、 ω 3+DHA 添加飼料群で、水迷路試験、8 方向放射迷路試験、正選択反応時間測定および ABR、VEP の測定を行い、 ω 3+DHA 添加飼料群が有意に MeHg による空間記憶障害、学習障害、ABR 潜時延長を抑制した。

1 0) サーモグラフィを用いた水俣病患者の客観的診断法の開発に関する研究 (平成 12~16 年度)

研究担当者 若宮純司

磁気刺激による自律神経評価法の検討を行い、自律神経障害を評価するのに適当な方法である可能性を見出した。

1 1) ニューロメータによる水俣病の感覚障害の客観的定量化に関する研究 (平成 12~14 年度)

研究担当者 宮本謙一郎

人を対象として再現性の点からも評価法の点からも水俣病の感覚障害を評価する方法として優れている可能性が高いことを明確にした。

1 2) メチル水銀中毒への不飽和脂肪酸の影響に関する研究 (平成 12~16 年度)

研究担当者 宮本謙一郎

ラットを用いた実験から子供の発達への低濃度メチル水銀の毒性を n-3 系多価不飽和脂肪酸 +DHA が抑制している可能性を見出した。

1 3) 水俣病患者剖検例の末梢神経病変の再検討 (平成 14 年度)

研究担当者 衛藤光明

水俣病患者の末梢神経傷害は、知覚神経である後根神経が選択的に侵される傾向があり、明らかに前根神経と比較して、その病変の強いことを再確認した。後根神経節細胞が保たれる傾向にあるため、ワーラー変性の他に dying-back axonal degeneration も考えられる (詳細後述)。

1) 新潟水俣病全剖検例の生化学的・病理学的検討（平成 12～16 年）

研究担当者	衛藤 光明（臨床部）
	高橋 均（新潟大・脳研）
	柿田 明美（新潟大・脳研）
	徳永 英博（熊本大・医）
	安武 章（基礎研究部）
	中野 篤浩（基礎研究部）
	中村 治（熊本県）

〔研究目的〕

熊本大学医学部で剖検された 450 例の水俣病関係の剖検例に関しては、現在リサーチ・リソース・バンクで剖検試料および資料を収集して整理を行っている。本邦における第二の水俣病発生地域である新潟県阿賀野川流域住民の剖検例 30 例の病理標本を収集して、生化学的・病理学的検討を行い、熊本大学医学部の剖検例と比較する。

〔研究成果および進捗状況〕

新潟大学医学部で実施された水俣病関係剖検について、昨年度までに 10 例の臓器水銀およびセレン濃度の測定を行い、臨床症状および神経病理組織学的所見の検討を行っている。本年度は、新潟大学医学部から送付された 3 例の病理組織学的所見について検討した。

検索対象 3 例の臨床症状および病理所見（新大脳研所見）を詳細に記す。

症例 1 (73-04): 59 歳、男。臨床診断：水俣病、急性肺炎

1968 年～1969 年頃より手足のしびれ感、倦怠感、視力低下の訴え。

1972 年 3 月：某医受診。求心性視野狭窄、腱反射亢進、四肢末端感覚障害。

1973 年 1 月 10 日：急性肺炎で死亡後剖検。

病理診断：1) 多発性脳梗塞 2) ペラグラ灰白脳症 3) 慢性水俣病

病理所見：1) 多発性脳梗塞は主に大脳基底核、視床。 2) 神経細胞中心性染色質融解(central chromatolysis)が全脳脊髄に見られる。 3) 鳥距野の著明なグリオシスと神経細胞変性。大脳皮質全体の神経細胞変性を伴っている。トルペドと、分子層の軽度樹状突起の膨化を伴うプルキンエ細胞脱落が軽度見られ、顆粒細胞の密度減少を認める。前根神経、後根神経の中等度変性。後根神経神経節の変性と神経細胞貪食現象を認める。

水銀組織化学反応：大脳・小脳共に陰性。

臓器水銀値：大脳；0.10 ppm。小脳；0.16 ppm。

症例 2 (73-71): 70 歳、男。臨床診断：水俣病、肺癌

家族歴：妻、子供 5 人中 4 人が水俣病。

1965 年 8 月 20 日頃から両前腕、口唇、舌尖部のしびれ感。全身倦怠感出現し、新大神経内科受診。毛髪水銀値が 65 ppm (1965 年 6 月)。

1966 年頃：息切れ、めまい、筋肉のピクツキ。

1967 年 10 月～1969 年：四肢末端の感覚障害次第に増悪。1970 年には口周囲の感覚低下。

1968 年頃から：上肢の軽い振戦、握力低下。軽度運動障害。

1970 年：難聴、視力低下。

1970 年 4 月 22 日：新大神経内科入院：両側性求心性視野狭窄、神経性難聴。

腓腹神経生検：脱髄所見、変性所見像。(水俣病の診断)。

病理所見：大脳には、鳥距野、中心後回、横側頭回に強調される瀰漫性の軽度萎縮があり、鏡検的には皮質第 2 層の神経細胞脱落とグリオーシスが目立つ。瀰漫性、軽度のベルグマングリアの増生を伴ったプルキンエ細胞の脱落があり、小脳顆粒細胞脱落とグリオーシスが示唆される。歯状核、下オリブ核の中等度の神経細胞変性を認める。脊髄後索および末梢神経変性を認める。その他、海馬回に Alzheimer 原線維変化、顆粒空胞変性、老人斑が見られた。

水銀組織化学反応：大脳・小脳は陰性。肝臓・腎臓に陽性。

臓器総水銀値：大脳・小脳；0.10 ppm。肝臓；0.75 ppm。腎臓；0.60 ppm。

症例 3 (76-22): 52 歳、男。臨床診断：水俣病、肝硬変症、二次性糖尿病。

1962 年～1963 年頃から四肢のしびれ感を自覚。この頃から視力障害、耳鳴り、難聴、転びやすい。

1966 年より仕事をやめた。

1966 年 1968 年：がんセンターを受診して肝硬変症の診断。

1974 年：某医受診、新大神経内科紹介。

1950 年：水俣病の診断。左軀幹部を除きほぼ全身の感覚障害。四肢強調運動の軽度異常。

Goldman 視野計測定で正常。

病理所見：大脳皮質・脳幹にグリオーシスを伴った、瀰漫性、軽度の神経細胞変性を見る。

Alzheimer II 型グリアが大脳皮質・基底核に散見される(肝性脳症)。トルペドーをわずかにみるが、プルキンエ細胞は比較的よく保たれている。顆粒細胞層に自己融解が見られる(死亡後約 10 時間して剖検開始)。後根神経線維内鞘に線維化を認める。腓腹神経の強度の変性所見(6 年前から糖尿病に罹患)。後根神経神経節の軽度変性を認める。

以上の所見から、慢性水俣病が疑われる。

水銀組織化学反応：大脳・小脳は陰性。肝・腎に陽性。

臓器総水銀値：大脳・小脳；0.10 ppm。肝臓；0.17 ppm。腎臓；0.20 ppm。

[考察]

以上 3 症例について、病理標本を再検索した。いずれも広範な消耗性変化が加わっているが、大脳病変の選択的傷害部に神経細胞の変性脱落とグリオーシスがより強く見られ、症例 1 および 2 において、小脳プルキンエ細胞の脱落を伴っているが、虫部を中心に顆粒細胞の脱落減数を認めている。症例 3 の

小脳に死後変化があり、顆粒細胞の病変は確認できないが、プルキンエ細胞層直下にグリオシスを認めるので、尖頭癩痕形成所見を認識出来る。

3 例共に末梢知覚神経の変性所見が記載されており、特に後根神経節の変性所見の存在が重要と考える。症例 1 では前根神経にも変性所見があり、症例 3 には糖尿病の合併により強度の変性所見が認められた。

本研究では、大脳・小脳・肝臓・腎臓の水銀濃度測定と水銀組織化学反応所見を追加し、水俣病の病理学的診断の参考にした。セレン濃度は、無機水銀濃度に比例して増加する事が判明している。今回の 3 症例はいずれも水銀濃度は比較的低かった。全症例とも、熊本大学医学部の剖検例と同様の所見の把握がなされていることを認識できた。

2) 水俣病患者の病像に関する研究（平成 12～16 年度）

研究担当者 若宮 純司（臨床部）

〔研究目的〕

ブラジルなど水銀汚染地域においては、神経症状や神経外臓器への影響を診断せねばならない状況にある。しかし、メチル水銀の臨床症状は必ずしも明確になっていない。また、メチル水銀中毒症としての症状以外に老化の影響が加わり、水俣病の診断は容易ではない。さらに、水俣病の病像は社会的な問題にもなっており、論争が絶えない状況にある。そこで、水俣病患者の症状を明確にし、各発生地域での病像の相違を明確にするとともに最良の診断方法を検討する。

〔研究成果及び進捗状況〕

各地域の水俣病の病像を明確にするとともに適切な診断方法の検討を試みた。

毎年、鹿児島県 A 町において神経内科専門医による神経検診を行っている。1994 年以降にこの神経検診を受診した住民 1200 名を対照とし、昭和 50 年以前に認定された（熊本県は 48 年以前）水俣病患者（熊本県 412 名、鹿児島県 103 名、新潟県 525 名）と棄却者（熊本県 67 名、鹿児島県 65 名、新潟県 445 名）を対象としてメチル水銀による神経症状の比較検討を行った。解析に用いた神経所見は前報でメチル水銀の鑑別に深い関係をもつと考えられた 39 項目とした。感覚障害については、4 段階表示としたが、それ以外の症状は、なし・ありの 2 段階表示とした。

神経所見各々を従属変数、性別・年齢を共変数、A 町住民と各居住地区の水俣病認定者（棄却者）を説明変数として多重ロジスティック解析を行った結果、手袋靴下型感覚障害、視野狭窄、平均聴力低下、指鼻試験拙劣の症状が特に高いオッズ比を示していた。このことより、一般的に水俣病主要症候とされていることが理解できた。この際、平均聴力の低下が高いオッズ比を示したことは認定者と棄却者の比較結果と異なるが、このことより認定者のみでなく、棄却者群もメチル水銀非曝露集団より平均聴力の低下した者が多いことがわかった。根性分布は、認定者よりメチル水銀非曝露集団の方が多かったが、棄却者は新潟以外、メチル水銀非曝露集団と有意差はなかった。これより、根性分布が鑑別の要因になっていると考えられる。

熊本、鹿児島の頸部運動制限、スパーリング徴候は、認定者、棄却者ともメチル水銀非曝露集団より多かった。以上により、熊本、鹿児島では認定者、棄却者とも他の神経疾患との合併が多く、オッズ比の大きさから鹿児島より熊本の方がよりその傾向が強いと考えられた。これは、熊本、鹿児島の認定者を直接比較した昨年度と同じ結果であった。

つぎに、手袋靴下型感覚障害、指鼻試験障害、視野狭窄、平均聴力低下、口周囲知覚障害、構音障害、ロンベルグ徴候、眼球運動障害、上肢不随意運動、筋力低下、膝踵試験拙劣、ディアドコキネージスについて認定者と棄却者の相違についてみると、認定者のオッズ比が高く、鑑別の要因になっていると考えられた。しかし、棄却者のオッズ比は、認定者ほど高くないものの、どの項目もメチル水銀非曝露集団より有意に多かった。従って、棄却者の中にも認定者と同じ神経症候を呈するものが存在する可能性があると考えられた。

そこで、棄却者と認定者をあわせて曝露集団として曝露集団か非曝露集団かを従属変数とし、性・年齢を共変数、神経症状を独立変数として各地域ごとに多重ロジスティック解析を行った。その結果、下

記のような判別式を得た。ただし、独立変数は、はじめすべてを入れるが、有意差のない変数を除去していき、有意差のある独立変数のみを残した。

第1法：棄却者と認定者を合わせた曝露群と非曝露群の判別を行った。その結果、認定者の一致率を比較すると、熊本、鹿児島、新潟の順に一致率があがっていた。これより、症度は熊本、鹿児島、新潟の順に軽くなると考えられた。この傾向は実際の散布図をみてもよくわかる。また、この結果は、昨年とよく一致していた。ただ、どの判別式にあてはめても棄却者のほとんどが90以上であり、非曝露群より曝露群に近い神経症状であると考えられた。しかし、非曝露群にも50以上の例が熊本の判別式で34名、鹿児島の判別式で8名、新潟の判別式で30名、特にどの判別式にあてはめても90以上の例があることを考えると、メチル水銀による症状ではなく、メチル水銀と類似した症状を呈する神経疾患である可能性を否定できない。従って、メチル水銀による神経症状とこれに似た症状を呈する疾患の鑑別が必要となる。事実、臨床では症候学的に鑑別診断を行うのが通常である。棄却者には合併症が多いことからすると、鑑別診断を行って、蓋然性を検討する必要があると考えられた。つぎに、オッズ比のきわめて高い感覚障害、指鼻試験拙劣、アキレス腱反射低下、視野狭窄のうちまったく愁訴のないものを0、二つ以上愁訴のあるものを1とし、メチル水銀曝露集団か否かを従属変数とし、性・年齢を共変数、各神経症状を独立変数として熊本について多重ロジスティック解析を行った。

第2法：判別率の高い判別式が得られたが、第1法と同じ判別率であった。しかし、メチル水銀非曝露集団でも男性20名、女性14名が曝露集団に近い症状を呈していること、判別点が100のものがあること、男性で8.6%、女性で10.0%が10から90の間にあり、きれいに分けられるものではないことを考えると、やはり、メチル水銀以外の神経疾患との鑑別を行う必要があると考えられた。また、対象は典型例が多い初期の申請者であるが、年を追うごとに非典型例が増えることを考えると、他神経疾患との鑑別はますます重要性を増すと考えられた。以上より、第1法、第2法とも現行の認定制度とは関係ない方法で判別した結果であるが、認定者については認定審査した結果とよく一致していた。これに対し、曝露群と非曝露群かを従属変数とし、年齢を共変数、感覚障害を独立変数として多重ロジスティック解析を行った。

第3法：非曝露群の鑑別は99.9%と優れているが、認定者については、判別率が50%前後と第1法や第2法の結果とかけはなれており、判別能は低かった。また、判別点は10以下が多いが、10から90までは均等にばらついていた。これより、感覚障害のみで診断するには何らかの工夫を要すると考えられた。今後、水俣病に関して最良の診断法を検討する必要があるだろう。

7) サーモグラフィを用いた水俣病患者の客観的診断法の開発に関する研究（平成12～16年度）

研究担当者 若宮 純司（臨床部）

宮本謙一郎（臨床部）

〔目的〕

有機水銀中毒症を客観的に診断することは診断上重要である。ブラジル・アマゾン河など有機水銀汚染が深刻な地域では、特に侵襲のない検査方法が望まれている。サーモグラフィ検査における新しい負荷方法を開発するために、磁気刺激による皮膚温の測定を行い、疾患への応用を試みた。

〔対象および方法〕

健常者3名（57、64、77歳）、腰部脊柱管狭窄症患者3名（59、61、78歳）を対象に、被検者は、室温25±1℃の部屋に20分間馴化させた後、脱衣直後、3分、5分、2700Vの80%の刺激強度による磁気刺激直後、5分、10分、20分、30分における大腿、下腿、足背の皮膚温度を日本電子データム製のサーモグラフィ装置を使用し撮影を行い、健常者と患者で比較検討した。尚、磁気刺激は、ミユキ技研のマグスティム磁気刺激装置を用いて行った。

〔結果と考察〕

磁気刺激直後の皮膚温度低下作用では健常者が患者に比べて大きかった（図1～3）。また、刺激後30分では健常者が患者に比べて、皮膚温度の回復度が大きかった（図1～3）。これは、磁気刺激に対する血管運動神経、および自律神経の反応性が健常者より患者が低下しているため、皮膚温の変化に差が生じた可能性が考えられた。以上より、磁気刺激の皮膚温の変化から腰部脊柱管狭窄症を機能的に診断できる可能性が考えられた、今後、例数を増やし、磁気刺激による皮膚温変化の再現性、性別、年齢、疾患等の関連を検討してゆく予定である。

〔参考文献〕

1. Richter C P, Woodruff B G (1945): Lumbar sympathetic dermatomes in man determined by the electrical skin resistance method. *Neurophysiol* **8**, 323-338.
2. Wakamiya J, Mabuchi K, Fujimasa I, Miyake H, Arimura K, Osame M, Igata A, Takizawa Y (1999): Study on standardization of analytical method in thermography. *Biomed Thermol* **19**, 74-80.
3. Wakamiya J, Mabuchi K, Fujimasa I, Miyamoto K, Murao K, Arimura K, Osame M, Igata A (2000): Study on standardization of thermographic diagnosis. *Biomed Thermol*, **20**, 59-63.

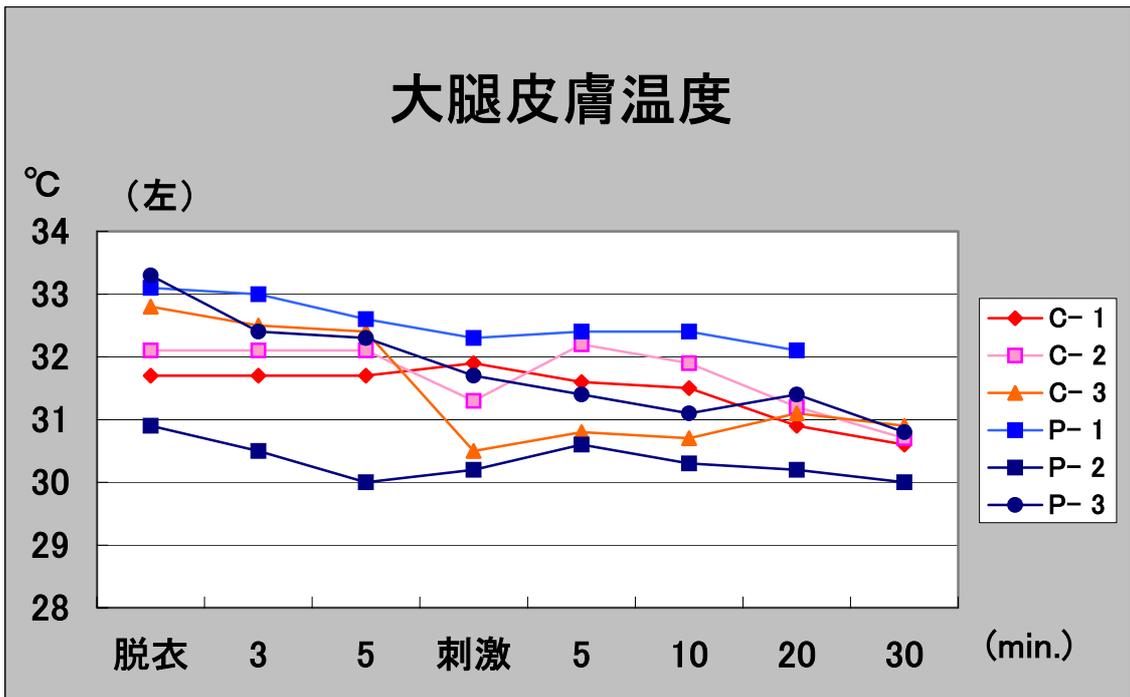


図 1. 大腿皮膚温度の変化 C: 健常者 P: 患者

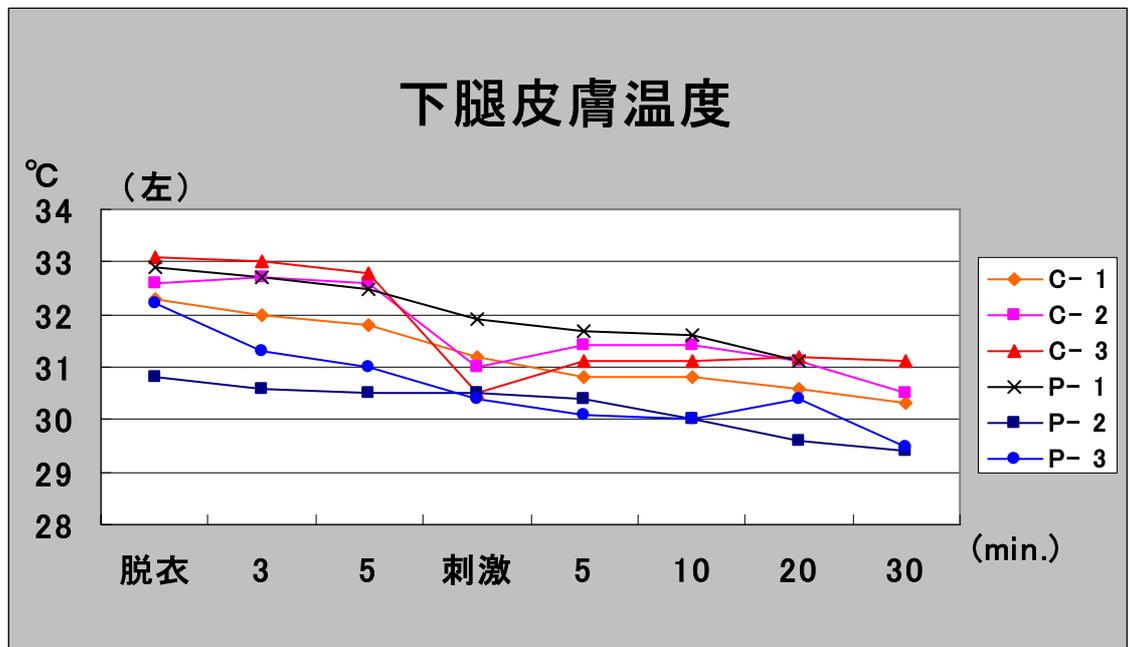


図 2. 下腿皮膚温度の変化 C: 健常者 P: 患者

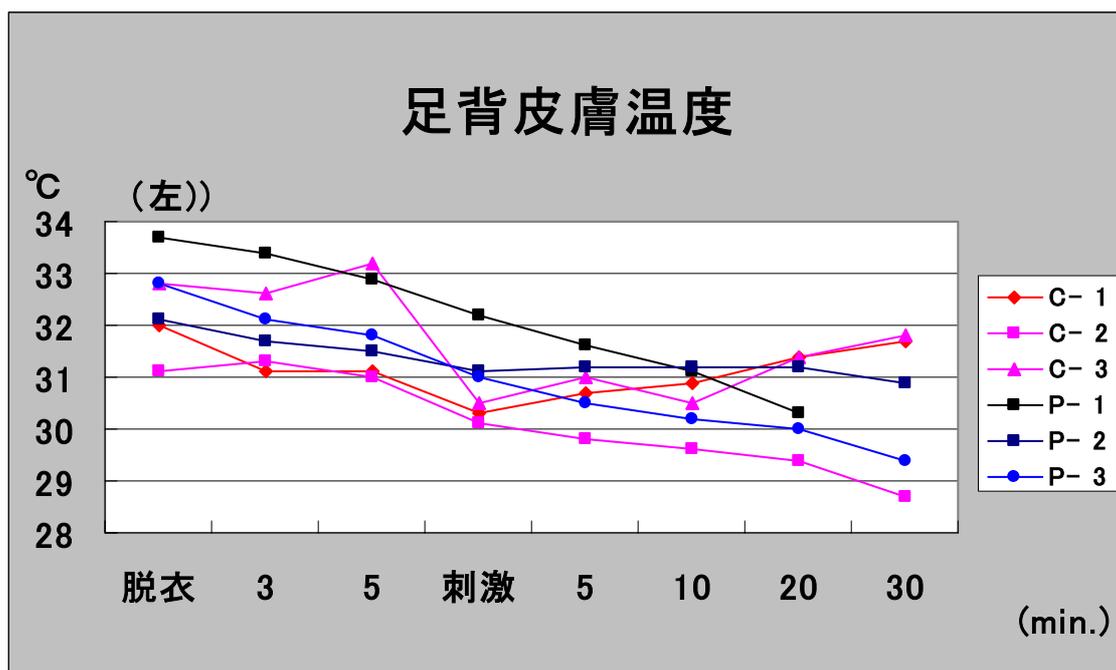


図 3. 足背皮膚温度の変化 C: 健常者 P: 患者

1 3) 水俣病患者剖検例の末梢神経病変の再検討—免疫組織化学反応を用いて— (平成 14 年度)

研究担当者 衛藤 光明 (臨床部)
安武 章 (基礎研究部)
秋間 道夫 (東邦大・医)
下関 敏江 (東邦大・医)
竹屋 元裕 (熊本大・医)
徳永 英博 (熊本大・医)

〔研究目的〕

水俣病患者の感覚障害が、臨床的に末梢神経ではなく、感覚中枢である中心後回に由来するとの新説が出された。Eto et al. は水俣病剖検例¹⁾を再検討すると共に、コモン・マーモセットを用いたメチル水銀中毒実験²⁾で末梢神経傷害を再確認した。今年度は 1) 水俣病患者及び対照例について、剖検時期の異なる症例を対象にして再生所見の相違の有無及び 2) 後根神経線維傷害特異性の有無を、免疫組織化学反応を用いて検討した。

〔研究対象及び研究方法〕

熊本大学医学部の水俣病関係剖検例 450 例の中から、1971 年～1975 年に剖検された水俣病患者 9 例、否水俣病患者 5 例 (Group 1)、及び 1984 年～1887 年に剖検された水俣病患者 5 例、否水俣病患者 5 例 (Group 2)の脊髄後根神経神経節、前根神経、後根神経を研究対象にした。研究対象例は表 1 に示した。四肢末端の感覚障害出現による発症時からの経過年は Group 1 で 3 年から 18 年、Group 2 で 10 年から 29 年と幅広い経過を示している。年齢は 29 歳の胎児性水俣病を除くと 46 歳～92 歳まで広範囲に亘っている。染色はマクロファージの一次抗体として PG-M1(CD68)、KP1(CD68)を用い LSAB 法で染色を行った。また、抗 PGP-9.5・ウサギポリクロナール抗体 (PGP-9.5)、抗 Neurofilament (NF-210)、抗 S-100 の免疫組織化学反応を行った。

〔研究成果〕

マクロファージの浸潤の程度を 4 段階 (3, 2, 1, 0) に分類した。Group 1 の水俣病患者の後根神経節 (検索例 2 例) 周囲神経線維の PG-M1 及び KP-1 共にマクロファージの浸潤は強く見られた。PGM-1 染色で前根神経に比して後根神経により強い浸潤が見られた。KP-1 染色でも同様傾向を示した。

神経線維について、PGP-9.5 染色では、変性神経線維の染色性が低下しているのが、水俣病の症例において、後根神経が前根神経に比してより強い病変を示していることが証明された。また、S-100 染色で、Schwann 細胞核成分増加が、後根神経により強く証明された。一部対照例の中にもその傾向をみる症例があった。Group 1 の水俣病患者の前根神経及び後根神経共に変性神経線維の染色性が不良であり、神経線維染色の NF-210 では、前根神経に比して後根神経の染色性は不良であった。S-100 で Schwann 細胞の変化をみると、前根神経には著変がないが、後根神経には核成分の増加を認めた。29 年生存した胎児性水俣病患者の後根神経節における PG-M1 及び KP-1 では、マクロファージの浸潤は軽度であった。S-100 染色では、前根神経には著変がなく、後根神経には中等度の核成分の増加が見られた。対照例の中にも後根神経節及び後根神経に、前根神経に比して明らかに病変を認める症例もあった。

〔考察〕

以上の成績から、水俣病患者の末梢神経傷害は、知覚神経である後根神経が選択的に侵される傾向があり、前根神経に比較して明らかに後根神経の病変が強い事を再確認した。後根神経節細胞が保たれる傾向にあるため、ワーラー変性の可能性は低いと考えられ、**dying-back axonal degeneration** も考慮する必要がある。さらに、長期経過例になると、剖検例の末梢神経傷害のみの所見では水俣病の診断は困難であることも再確認できた。剖検時期を分けて、当初の目的とした末梢知覚神経の不全再生あるいは完全再生有髄神経線維の所見は、免疫組織化学反応では証明できなかった。既に、我々が行った電顕的検索が有効であることが判明した。

剖検例では、死に至るまでに多くの因子が末梢神経傷害に関与し、メチル水銀中毒によるものか、またはその他の因子によるものかの判断を困難にしている。末梢神経が完全に再生するには、病変の程度に加えて、栄養状態等が関与すると考えられる。

剖検例で死亡した症例は死に至るまでの経過が大きく影響し、完全再生に至らぬ症例が大部分である。この事実は、発症後 20 年近く経過しても末梢神経内にマクロファージが浸潤していることから推察される。永木ら³⁾の生検した水俣病患者は、生検に耐えられる程の健康状態は保たれていたと考えられ、完全再生に至ったと判断してよいと考える。メチル水銀中毒で末梢知覚神経が傷害されるか否かは、動物を用いた実験で証明することが必要かつ十分な研究方法と考える。

我々は、多数の水俣病関係の剖検例を経験して、剖検例における末梢知覚神経病変のみの症例を水俣病と判断することは、不可能であると判断した。したがって武内・衛藤らは従来から病理学的に水俣病と診断するには、中枢神経病変（鳥距野・中心後回・中心前回・横側頭回・小脳）が確認されたことが重要な因子であったことを報告してきている。

以上の病理学的所見から考えると、臨床的に水俣病と判断するには感覚障害の存在のみでは困難であり、昭和 51 (1976) 年以降に、四肢末端の感覚障害から始まる新しい患者が発見されていないことを考えると、昭和 52 (1977) 年に示された、感覚障害に加えて、他の中枢神経病変の存在があつてはじめて水俣病と診断出来る、国の判断条件である症状の組合せが妥当であると考えられることが改めて認識された。

中枢神経に水俣病に特徴的な局在性病変のない汚染地区住民の剖検例にも、末梢知覚神経の病変がみられることが多い。発症後 10 年前後の水俣病患者例は、前根神経病変と後根神経病変を比較すると、明らかに後根神経の病変が強くみられた。しかしながら、発症後 20 年前後経過した水俣病患者では、その差は判然とせず、前根神経と後根神経の双方に同程度の病変をみる傾向があつた。対照例の中にも、明らかに他の原因（変形性脊椎症）と考えられている末梢神経病変を呈する症例もあつた。

剖検例を用いて、完全再生有髄神経線維を証明するには、合併因子が多い事と死後変化のために検索が困難であり、電顕的検索が可能である生検標本による検索が必要と考える。

20 年という長い間に比較的元気で暮らした人は、末梢神経が完全に再生されており、快復力のない人は傷害を残したまま死に至ったと考えられ、剖検後に癒痕形成を遺した状態となるのであろう。

〔文献〕

- 1) Eto K, Tokunaga H, Nagashima K, Takeuchi T (2002): An autopsy case of Minamata disease (Methylmercury poisoning) – Pathological viewpoints of peripheral nerves. Toxicologic Pathology 30 (6): 714-722.

- 2) Eto K, Yasutake A, Korogi Y, Akima M, Shimozeki T, Tokunaga H, Kuwana T, Kaneko Y (2002):
Methylmercury poisoning in common marmosets – MRI findings and peripheral nerve lesions. *Toxicologic Pathology* **30 (6)**: 723-734.

- 3) 永木讓治(1999)：腓腹神経有髄線維と感覚神経活動電位の相関。末梢神経 10(1)：5-12。

2. メチル水銀毒性の発現機序の解明と治療法の開発に関する研究

研究概要

メチル水銀は、細胞内でさまざまな生体分子と相互作用し、その結果、生体ストレス応答、遺伝子発現変化を引き起こす。そして、生体応答が破綻して修復が困難な場合に細胞死が選択されると考えられる。しかし、細胞死を引き起こさない微量のメチル水銀濃度でも、生体応答を攪乱している可能性がある。また、生体内に滞留したメチル水銀は次第に無機化されていくが、派生した無機水銀の寄与も、低濃度慢性曝露の際には特に、無視できない。メチル水銀の毒性発現メカニズムについては、最近、細胞内標的分子の一つが同定されることにより、その一端が明らかにされはしたが、現在なお不明なことが多い。メチル水銀の毒性発現（感受性）は、発生期、成熟期、老齢期の各年齢相で異なり、また臓器や細胞の種類、個体によっても異なるが、その理由も未だ十分には解明されていない。本課題では、メチル水銀の生体作用メカニズムの解明に向けて、酸化的ストレス、細胞分化、物質輸送、細胞死、脱メチル化反応などに焦点を当てながら、培養細胞系、モデル動物系を用い、メチル水銀の生体内挙動および作用について検討を行っている。

1) 水銀化合物の細胞内分布と感受性の検討

研究担当者 荒巻亮二

定常期細胞におけるメチル水銀抵抗性が、アミノ酸の細胞内輸送能の低下に依存したものであり、長時間培養した培地成分（conditioned medium）の関与している可能性も示した。

2) メチル水銀毒性の細胞種依存性についての放射線生物学的研究

研究担当者 荒巻亮二

高感受性の V79 細胞で観察されるメチル水銀による細胞死が、顕微鏡像からはアポトーシスの可能性を示したが、蛍光試薬を用いた検討ではその可能性が否定された。

3) メチル水銀の発生期における細胞分化に及ぼす影響に関する研究

—特に細胞分化におけるシグナル伝達に及ぼす影響に関する検討—

研究担当者 山元 恵

マクロファージへ分化する浮遊状態の U-937 細胞で、cell viability の低下、および細胞死の起こるメチル水銀濃度を明らかにした。

4) メチル水銀による酸化ストレス傷害の分子機構解明に関する研究

研究担当者 白杵扶佐子

マイクロアレイを用いて、メチル水銀曝露後、早期に発現が変動する遺伝子に関する情報を得た。また、メチル水銀曝露からアポトーシスが起る後期過程において ER ストレスが起こっている可能性を示した。

5) 抗酸化剤を用いたメチル水銀中毒の病態と治療に関する研究

研究担当者 白杵扶佐子

ラットを用いた実験で、抗酸化剤 Trolox がメチル水銀毒性効果の表れ始めた後でも、効果的な防御効果を示すことがわかった。

6) 脳メタロチオネインの機能に関する研究

研究担当者 安武 章

メタロチオネインノックアウトマウスを用いた実験で、脳のメタロチオネイン III も水銀蒸気曝露により有意に誘導されることを確認した (詳細後述)。

7) メチル水銀の生体内無機化反応

研究担当者 安武 章

分離ミトコンドリアを用いた無機化反応に対する電子伝達系阻害剤の効果が、肝臓と脳では異なることを見出し、反応に対するミトコンドリアの機能・活性が組織によって一様でないことを推察した。

8) メチル水銀中毒脳神経細胞死の傷害機序に関する研究

研究担当者 宮本謙一郎

メチル水銀中毒脳神経細胞傷害が NMDA 受容体の活性化に始まり、 μ -カルパインの活性化し、フォドリンの分解を経る機序で進行することが推定された (詳細後述)。

9) 性ホルモンがメチル水銀中毒におよぼす影響に関する研究

研究担当者 宮本謙一郎

ラットを用いた実験から、女性ホルモン投与により、予想に反してメチル水銀神経毒性に対する影響が強く見られ、さらなる検討を必要としている。

1 0) 代謝系解析のためのモデル動物開発

研究担当者 桑名 貴

有毛マウスと無毛マウスの組織間ではメチル水銀投与後の水銀濃度に顕著な差が認められなかった。
また、細菌由来の水銀還元酵素群 (merA,merB) の蛋白は哺乳類細胞内で有効に機能しなかった。

6) 脳メタロチオネインの機能に関する研究 (平成 12~16 年度)

研究担当者 安武 章 (基礎研究部)
島田 章則 (鳥取大)
佐藤 雅彦 (岐阜薬科大)
遠山 千春 (国立環境研)

[研究目的]

生体内では、ミトコンドリアやマイクロソームにおける活性酸素産生系と細胞質を中心としたその消去系のバランスが保たれており、そのバランスが乱れた時に酸化ストレスが生じる。消去系は、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼといった抗酸化系酵素群およびグルタチオンやメタロチオネイン (MT) といった SH 化合物により形成される。脳組織ではカタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼ活性が末梢組織に比べると極度に低いため、グルタチオンや MT による抗酸化作用の相対的寄与が大きいと考えられる。脳には MT-I~III のアイソマーが存在するが、このうち MT-III は脳組織においてのみ強く発現される (Uchida et al. 1991)。また MT-III は、MT-I/II が重金属や酸化ストレスによって容易に誘導合成されるのに対し、誘導が極めて困難であることも知られている (Ono et al. 2000)。

これまでにラットを用いた実験で、金属水銀蒸気による曝露が脳MTの誘導に有効であることを報告した (Yasutake et al. 1998)。8.3 mg Hg/m³の水銀蒸気で、5 日間にわたって計 15 時間曝露することにより、脳の総MTは約 2 倍に上昇するが、顕著に上昇するのはMT-I/IIである。しかし、MT-IIIもわずかながら上昇が認められる。また、上昇したMT-I/IIが 2~3 週間以内に減少に向かうのに対して、MT-III は 3 週間以上にわたって緩慢かつ持続的に上昇する (Yasutake et al. 2003)。

MT-null マウスは MT-I/II 遺伝子の欠損したトランスジェニックマウスである。本系統マウスは野生種対照マウス (WTC) に比べると、水銀蒸気毒性に高感受性を示すが (Yoshida et al. 1999a)、脳には MT-I/II が存在しないため、水銀蒸気曝露後の MT-III の挙動を解析するのに適している。MT-null マウス及び WTC マウスを国立環境研究所より導入し、水銀蒸気曝露実験を行い、脳における MT 誘導および末梢組織における酸化ストレスについて検討した。

[研究方法]

金属水銀蒸気曝露の主要標的臓器は肺であり、MT-nullマウスは特に感受性が高い (Yoshida et al. 1999a)。そこで、本曝露に対する耐性獲得を目的として、2 週間にわたってプレ曝露を行った。曝露条件は 0.1 mg Hg/m³ x 1 hr/day x 3 d/wk である。その後、本曝露を 4.0 mg Hg/m³ x 0.5 hr/day x 3 d/wk の条件で 11 週間行った。曝露終了 24 時間後に脳、肝臓、腎臓を摘出し、-80°Cで保存した。組織水銀濃度は、酸化燃焼-金アマルガム-原子吸光法にて測定した。MT定量は非放射性HgCl₂を用いたCd/Hg置換法にて行い、生成する水銀チオネインへの結合水銀量からMT濃度を求めた (Yasutake et al. 1998)。カタラーゼ活性は過ほう酸ナトリウムの分解を指標に (Thomson et al. 1978)、グルタチオンペルオキシダーゼ活性はNADPHの酸化 (Lawrence and Burk 1976) から測定した。過酸化脂質レベルはOhkawa et al. (1979) の方法により、チオバルビツール酸反応性物質から算定した。

〔結果と考察〕

曝露終了後の血液および肝臓の水銀濃度には両マウス間に顕著な差は認められなかったが、脳（1.5倍）および腎臓（2.8倍）ではWTCマウスの方が顕著にMT-nullマウスより高い値を示した（Table 1）。水銀蒸気曝露により、MT-nullマウス脳におけるMT（全てMT-IIIとして存在）は19%の上昇を見たが、WTCマウスでは総MTが71%上昇した（Fig. 1）。水銀蒸気曝露前のWTCマウス脳のMTの70~80%はMT-IIIで占められる（Yasutake et al. 1999）。WTCマウス脳におけるMT-IIIの上昇率はMT-nullマウスと同等（約20%）と考えられるため、71%の総MT上昇がおこるためには、MT-I/IIが2倍近く上昇していることが推定される。これは、ラットで観察された現象（Yasutake et al. 2003）と同様であり、このように誘導されたMT-I/IIが水銀捕捉に寄与するために、WTCマウスでより高濃度の水銀蓄積が観察されたものと考えられる。

MTは生体組織内で無機水銀をキレートしてその解毒に寄与することが知られている。水銀蒸気曝露した場合、マウス脳可溶性画分の水銀の約90%がMTと結合して存在する（Yoshida et al. 1999b）。脳可溶性画分の水銀濃度と総MTレベルから、水銀蒸気曝露マウスでは、水銀結成型MTの比率が両系統とも総MTの6~7%であることが計算され、ほとんどが亜鉛あるいは銅結成型として存在することが推察される。

Table 1 Tissue Hg levels of Hg⁰-exposed mice

	MT-null	WTC
Blood (μg/ml);	1.86 ± 0.75	1.51 ± 0.24
Brain (μg/g)		
Whole tissue	3.85 ± 0.14 ^a	5.91 ± 0.74
Cytosol	1.46 ± 0.05 ^a	3.24 ± 0.39
Liver	0.750 ± 0.073	0.704 ± 0.052
Kidney	7.34 ± 1.10 ^a	20.50 ± 2.01

^a, WTCとの有意差 ($p < 0.01$) を示す。

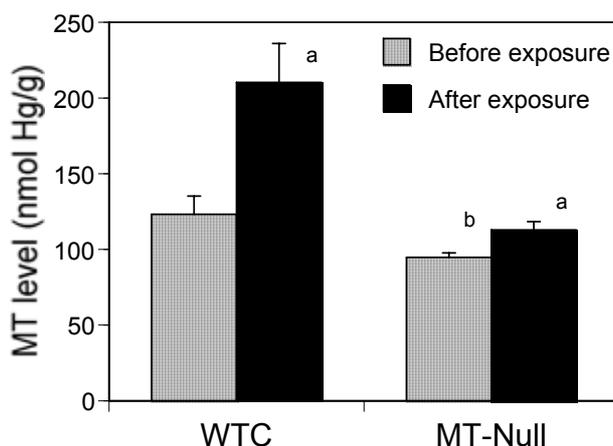


Fig. 1. Brain MT levels in WTC and MT-null mice before and after Hg⁰ exposure.

Mice were exposed to Hg⁰ at 0.1 mg Hg/m³ x 1 hr/day x 3 d/wk for 2 weeks, then at 4.0 mg Hg/m³ x 0.5 hr/day x 3 d/wk for 11 weeks. Twenty-four hours later the final exposure, brain was excised.

Significant differences ($p < 0.01$) were shown by ^a (from non-exposed mice) and ^b (from

水銀蓄積の系統差は脳の他、腎臓でも観察されるが、興味あることに、肝臓では水銀蓄積がMT存在の有無にかかわらず、両系統マウスで全く差が認められない（Table 1）。さらに、WTCマウスの腎臓では、水銀蒸気曝露により、MTレベルが15倍に上昇しているのに対し、肝臓では全く上昇が観察されない（Fig. 2）。曝露水銀の組織内動態が腎臓と肝臓で大きく異なることが示唆される。

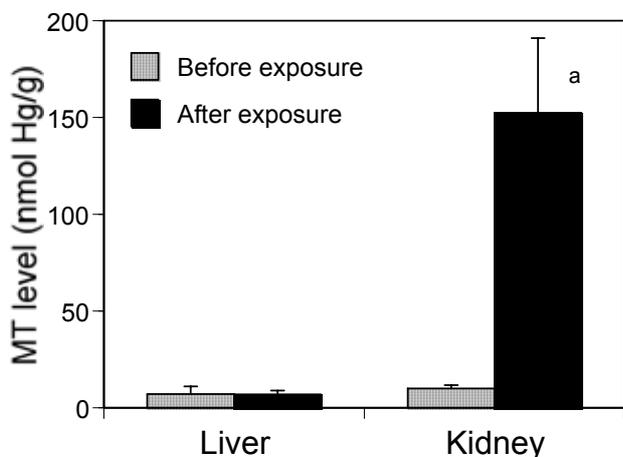


Fig. 2. Liver and kidney MT levels in WTC mice before and after Hg⁰ exposure.

Mice were exposed to Hg⁰ at 0.1 mg Hg/m³ x 1 hr/day x 3 d/wk for 2 weeks, then at 4.0 mg Hg/m³ x 0.5 hr/day x 3 d/wk for 11 weeks. Twenty-four hours later the final exposure, liver and kidney were excised.

^a Significantly different ($p < 0.01$) from non-exposed mice.

水銀は生体内で酸化ストレス源ともなりうる。特にMT-null マウスはMT-I/II が欠損しているために、酸化ストレスに対する感受性の高いことが予想される。しかしながら、腎臓のカタラーゼ活性が両系統とも、水銀蒸気曝露によってわずかに上昇したのみ (Table 2) で、腎臓のグルタチオンペルオキシダーゼ活性、肝臓のグルタチオンペルオキシダーゼ、カタラーゼ活性には曝露の影響が認められなかった (Table 2, 3)。さらに、過酸化脂質レベルにも有意の変化が観察されない (Table 4) ことから、本実験の水銀蒸気曝露による酸化ストレスが極めて軽度のものであることが示唆された。

尚、今回の実験は、3 ヶ月にわたる慢性曝露であったが、実験期間を通して、体重、行動等には水銀蒸気曝露の影響が全く観察されなかった。上記の酸化ストレスの指標の不動態とも考えあわせると、毒性影響の極めて小さい水銀蒸気曝露モデルであることが推察される。また、毒性影響はほとんど観察されないものの、水銀による組織 MT の誘導には効果的であり、特に脳では、誘導が極めて困難とされる MT-III の誘導も顕著に観察され、急性曝露のみでなく、慢性曝露においても水銀蒸気が脳 MT-III の誘導に有効であることが実証された。

Table 2 Effects of Hg⁰ exposure on catalase activities (unit/min/mg protein)

	MT-null	WTC
Liver		
Before exposure	141 ± 23	166 ± 17
After exposure	145 ± 37	147 ± 16
Kidney		
Before exposure	77.1 ± 2.1 ^a	88.0 ± 13.6 ^a
After exposure	93.7 ± 6.3	114.2 ± 11.5

^a 水銀蒸気曝露群との有意差 ($p < 0.05$) を示す。

Table 3 Effects of Hg⁰ exposure on glutathione peroxidase activities (unit/min/mg protein)

	MT-null	WTC
Liver		
Before exposure	255 ± 15	255 ± 37
After exposure	252 ± 28	248 ± 11
Kidney		
Before exposure	161 ± 8	180 ± 13
After exposure	173 ± 26	169 ± 16

Table 4 Effects of Hg⁰ exposure on TBA-RS levels (nmol/mg protein)

	MT-null	WTC
Liver		
Before exposure	0.195 ± 0.051	0.211 ± 0.063
After exposure	0.157 ± 0.033	0.186 ± 0.075
Kidney		
Before exposure	0.507 ± 0.056	0.582 ± 0.120
After exposure	0.476 ± 0.063	0.541 ± 0.124

[参考論文]

1. Lawrence RA, Burk RF (1976): Glutathione peroxidase activity in selenium deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* **71**: 952-958.
2. Ono S, Cai L, Koropatnick J, Cherian MG (2000): Radiation exposure does not alter metallothionein III isoform expression in mouse brain. *Biol Trace Elem Res* **74**: 23-30.
3. Thomson JF, Nance SL, Tollakson SL (1978): Spectrophotometric assay of catalase with perborate as substrate. *Proc Soc Exp Biol Med* **157**: 33-35.
4. Uchida Y, Takio K, Titani K, Ihara Y, Tomonaga M (1991): The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 amino acid metallothionein-like protein. *Neuron* **7**: 337-347.
5. Yasutake A, Nagano M, Hirayama K (2003): Alterations of metallothionein isomers in Hg⁰-exposed rat brain. *Arch Toxicol* **77**: 12-16.
6. Yasutake A, Nakano A, Hirayama K (1998): Induction by mercury compounds of brain metallothionein in rats: Hg⁰ exposure induces long-lived brain metallothionein. *Arch Toxicol* **72**: 187-191.
7. Yasutake A, Satoh M, Tohyama C, Hirayama K (1999): Selective and simple quantification of metallothionein III in mouse brain. *J Health Sci* **45**: 222-225.
8. Yoshida M, Satoh M, Shimada A, Yasutake A, Sumi Y, Tohyama C (1999a): Pulmonary toxicity caused by acute exposure to mercury vapor is enhanced in metallothionein-null mice. *Life Sci* **64**: 1861-1867.
9. Yoshida M, Satoh M, Yasutake A, Shimada A, Sumi Y and Tohyama C (1999b): Distribution and retention of mercury in metallothionein-null mice after exposure to mercury vapor. *Toxicology*, **139**: 126-136.

8) メチル水銀中毒脳神経細胞死の傷害機序に関する研究

研究担当者 宮本謙一郎 (臨床部)
若宮 純司 (臨床部)
村尾 光治 (臨床部)
中西 博 (九州大・歯)
後藤 正道 (鹿児島大・医)

〔目的〕

メチル水銀中毒における脳神経細胞傷害の病変分布は低酸素脳症と類似している。低酸素脳症における脳神経細胞傷害機序に興奮性アミノ酸や一酸化窒素 (NO) などのフリーラジカルの関与が報告されていることから、メチル水銀中毒においても同様の機序が働いている可能性が考えられる。我々は、これまで脳の発達段階における脳神経細胞傷害機序にグルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体の活性化が関与していることを明らかにした²。本研究では、メチル水銀中毒でNMDA受容体の活性化により μ -カルパインが活性化され、細胞骨格蛋白質であるフォドリンの分解が生じるか検討を行った。

〔対象と方法〕

Wistar 雄性ラットの生後 16 日齢(P16)にメチル水銀(MeHg)を 10mg/kg/day で 3 回連続経口投与群(3d)、7 回連続経口投与群 (7d)、7 回連続経口投与後 3 日目群 (10d) および Control 群の 4 群を対象に 3d、7d 群は、最終投与後および 10d 群は最終投与後 3 日目に解剖した脳標本で、Western Blot 解析による、 μ -カルパイン、フォドリンの発現変化、免疫染色で大脳皮質における分布パターンを観察した。また、大脳、小脳の HE 染色標本における病理組織学的検討を行った。一方、MeHg と同時に NMDA 型受容体阻害剤である MK-801 0.1 mg/kg/day を腹腔内投与した群の μ -カルパイン、フォドリンの Western Blot 解析、病理組織学的検討を行った。

〔結果と考察〕

解剖した脳の Western Blot 解析で、76kDa の μ -カルパインの発現は Control 群に比較し、3d、7d 群で著しく増加し、10d 群で著明に減少した (図 1)。また、 μ -カルパインの活性化による細胞骨格蛋白質のフォドリンの分解産物である 150kDa のバンドが検出され、フォドリンの発現は、3d、7d 群で漸増し、10d 群では著明に増加した (図 1、図 2F、G)。

一方、病理組織学的検討では、3d、7d 群ラットの脳、小脳とも異常所見は見当たらなかったが、10d 群では特に Occipital Cortex や Parietal Cortex に強い神経細胞死の壊死・脱落が認められた (図 2B、C、表 1)。また、MeHg と同時に MK-801 を投与した群ではフォドリンの分解が抑制され、病理学的に大脳皮質神経細胞死が保護されていた。また、10d 群のラット脳部位におけるフォドリンに対する免疫組織化学的検討では、Occipital Cortex VI 層、Parietal Cortex II-III 層、V-VI 層、線条体背側部に強い免疫染色像が観察された (図 3)。

以上の結果から、MeHg による脳神経細胞死に先行して、 μ -カルパインの活性化、フォドリンの分解が生じていることが考えられた。また、NMDA 型受容体阻害剤である MK-801 の MeHg と同時投与でフォドリンの分解が抑制され、病理学的に神経細胞死が保護されていたことから、メチル水銀中毒脳神経細胞傷害が NMDA 受容体の活性化により Ca イオンが神経細胞内に過剰流入し、 μ -カルパインが活性化

し、フォドリン分解、神経細胞死という機序で進行することが推定された。

[参考文献]

1. Nishioku T, Takai N, Miyamoto K, Murao K, Hara C, Yamamoto K, Nakanishi H (2000): Involvement of caspase3-like protease in methylmercury-induced apoptosis of primary cultured rat cerebral microglia. *Brain Res*, **871**:160-164.
2. Miyamoto K, Nakanishi H, Moriguti S, Fukuyama N, Eto K, Murao K, Wakamiya J, Arimura K, and Osame M (2001): Involvement of enhanced sensitivity of NMDA receptors in vulnerability of developing cortical neurons to methylmercury neurotoxicity. *Brain Res*, **901**:252-258.
3. Zhang J, Miyamoto K, Hashioka S, Hao HP, Murao K, Saido TC, Nakanishi H (2003): Activation of μ -calpain in developing cortical neurons following methylmercury treatment. *Dev Brain Res*, **142**: 105-110.

3. メチル水銀の毒性検定及び次世代影響に関する実験的研究

研究概要

メチル水銀、特に微量のメチル水銀曝露が胎児に対してどのような毒性を与えるかを評価解析することは IPCS90 に示されたとおりである。この胎児組織に対する毒性影響を考えると、各種幹細胞（神経幹細胞、生殖幹細胞、免疫幹細胞、血液幹細胞）への影響は個体全体への波及影響の高さから最も重要視すべきものである。特に間接的、直接的に次世代に影響を与える発生過程にある生殖幹細胞等に対する毒性評価はほとんど行われてきていない。加えて、この分野での基礎知見の蓄積や研究手法の開発も他分野に比べて大幅に遅れているのが現状である。

以上のことを踏まえ、本課題では、①生物の本質的機能の一つである生殖機能と次世代に対するメチル水銀毒性影響を最新の研究手法で解析することに加えて、②これら研究手法の限界を解決するための新規の毒性影響評価法を開発することを目的としている。具体的には、①本研究所の持つ最新のメチル水銀曝露影響評価手法を用いて胎児期に長期微量曝露を行うことにより、胎児、新生児の細胞と組織、生殖細胞、生殖機能への影響、次世代への毒性影響を研究している。加えて、②微量メチル水銀曝露による毒性影響を評価する新規手法を開発する目的のために、現状の最新研究手法で評価が困難な生殖幹細胞を始めとした各幹細胞への定量的直接影響を検討し、次世代影響を解析する手法や感受性の高い発生時期の検討手法の開発研究を行っている。また、実験動物系統の中で毒性影響検定に適した系統、種を検討して新しい実験設計を開発している。

研究実施体制と平成 14 年度の各研究テーマの進捗状況は以下の通りである。

(1) 生殖機能と次世代に対する影響解析研究

昨年に引き続き、本年度も毒性検定法の開発のための基盤研究を継続して、一定の成果を挙げることができた。

まず、1) 「コモン・マーモセットへの影響」では、2 年以上メチル水銀を給水曝露 (1 ppm Hg/Water) した母親から出産した児 2 匹を、生後 3 ヶ月に母親と共に剖検した。大脳、小脳、肝臓及び腎臓の総水銀及び無機水銀濃度を測定し、病理学的検索を行った。大脳、小脳、肝臓及び腎臓の水銀濃度を測定した。いずれの組織においても児は母親よりも低い値を示した。また、病理学的所見としては母親の後頭葉鳥距野に神経細胞脱落とグリオーシスを認める病変が 2、3、5 層に局限しているのに比して、胎児例では後頭葉鳥距野の皮質全層に及んでいた。また、児の小脳組織に、分子層とプルキンエ細胞を欠く形成異常 (異形成) が認められた。さらに、顆粒細胞層にプルキンエ細胞の遺残があり、発育異常を確認できた。末梢神経では、児の後根神経に核成分 (Schwann 細胞核・線維芽細胞核) の増加が明らかに对照例よりも増加していた。

水銀組織化学反応では、母親の大脳、小脳、肝臓及び腎臓に強度の陽性所見を認めた。児においては、大脳では脈絡叢・脳室上衣、小脳では脳室上衣に明らかに陽性所見を認めるが、皮質・髄質には認めがたい。肝臓では中心静脈の周囲に比較的明瞭な陽性所見を認め、腎臓では近位尿管上皮内に強度の陽性所見を認めた。加えて、電顕的には、児神経細胞の Nissl 顆粒の減数・消失が、母親よりも強く認められた (詳細後述)。

(2) 微量曝露による毒性影響の新規評価法の開発研究

2) 「次世代影響に関する生殖学的実験研究」では、哺乳類のモデルとして検討してきたマウス胚での外来始原生殖細胞の導入法の開発に関して、一定の成果を挙げることができた。すなわち、標識遺伝子を導入したマウス始原生殖細胞を昨年度開発した手法を用いて発生中の正常マウス胚に導入を試みた。子宮内で発生中の8日胚に、遺伝子導入始原生殖細胞を注入移植し、その後の運命を追跡した結果、10.5日胚では正常マウスの始原生殖細胞と同様の胚部域（背側腸間膜根）に少数ながら存在することが観察できた。また、10.5日胚において注入移植を実施した遺伝子導入始原生殖細胞も11.5日宿主胚の予定生殖巣部域に存在していたことから、本手法を用いることによって哺乳動物間で始原生殖細胞の導入が可能であると考えられた。加えて、昨年効率化したニワトリ始原生殖細胞単離法について、さらに回収率を高くする改良を加え、回収率約100%とすることが可能となった。これによって始原生殖細胞の採取と採取後の操作は以前に比べ飛躍的に効率化できた。また、毒性検定の再現性のために開発してきた始原生殖細胞培養系の検討については新たに培養法を模索した。原理的には、昨年と同じくニワトリ胚由来の繊維芽細胞との共培養下で始原生殖細胞を増殖させるものである。しかし、共培養に使用する繊維芽細胞を厳しく選抜し、これを支持細胞として始原生殖細胞を培養できる状態にしたことである。本年度はこのような繊維芽細胞と始原生殖細胞を共培養することにより、細胞成長因子などを添加することなく始原生殖細胞が増殖することを発見した。また、この培養法については始原生殖細胞の増殖について再現性があること、様々な染色法を用いることにより、培養された始原生殖細胞がもとの細胞の性質を維持していることも確認できた（詳細後述）。

3) 「下等脊椎動物を用いた水銀の変異原性のスクリーニング」は、迅速に水銀の遺伝影響の有無とその程度を確認するために、下等脊椎動物を用いた水銀の変異原性のスクリーニングを行うこととした。昨年度繁殖中のメダカが激減したため、新たに分与を受けて繁殖を続けているものの、現時点では実験開始に必要な数を満たすに至っていない（詳細後述）。

4) 「神経系細胞の分化・発達に関する新規毒性影響評価法の開発研究」においては、アストロサイト分化誘導因子である白血球遊走阻害因子、骨誘導因子-2はアストロサイトの分化、発達を共に促進するものの、両因子がオリゴデンドロサイトの分化に及ぼす影響は異なることを明らかにした。また、いずれの条件下でもオリゴデンドロサイトは2日後から出現したことから、今回行った培養条件下ではオリゴデンドロサイトの分化のタイミングが生体内におけるタイミングより早いこともわかった（詳細後述）。

1) 霊長類におけるメチル水銀の胎児への慢性曝露影響に関する研究：コモンマーモセットへの影響

研究担当者 安武 章 (基礎研究部)
衛藤 光明 (臨床部)
秋間 道夫 (東邦大・医)
下関 敏江 (東邦大・医)
徳永 英博 (熊本大・医)
保田 叔昭 (国際・総合研究部)

〔研究目的〕

メチル水銀毒性への感受性が最も高いとされる胎児をターゲットとして、コモンマーモセットにおける低レベルメチル水銀への慢性曝露時の影響を、新生児の行動及び病理変化を指標として評価する。

〔研究対象及び方法〕

2年以上メチル水銀を給水曝露(1 ppm Hg/Water)した母親から出産した児2匹を、生後3ヶ月に母親と共に剖検した。大脳、小脳、肝臓及び腎臓の総水銀及び無機水銀濃度を測定し、病理学的検索を行った。神経系臓器に関して、光顕的にHE染色、Klüver-Barrera (KB)染色、GFAP染色、末梢神経には、HE染色、KB染色の他、マッソントリクローム染色を追加し、大脳、小脳、肝臓及び腎臓に水銀組織化学反応を行った。また、大脳、小脳及び坐骨神経を電子顕微鏡的に検索した。

〔研究成果〕

1) 組織水銀濃度

大脳、小脳、肝臓及び腎臓の水銀濃度(µg/g)は表の通りである。いずれの組織においても児は母親よりも低い値を示した。

	大脳	小脳	肝臓	腎臓
母親	12.59 (20)	13.13 (22)	34.47 (55)	130.81 (82)
児 A	6.72 (8)	5.19 (8)	9.34 (14)	20.22 (44)
児 B	6.06 (9)	6.48 (9)	14.00 (20)	25.93 (55)

カッコ内は無機水銀値の比率(%)を示す

2) 病理学的所見

母親の後頭葉鳥距野に神経細胞脱落とグリオシスを認める病変が2、3、5層に局限しているのに比して、胎児例では後頭葉鳥距野の皮質全層に及んでいた。また、児の小脳組織に、分子層とプルキンエ細胞を欠く形成異常(異形成)が認められた。さらに、顆粒細胞層にプルキンエ細胞の遺残があり、発育異常を確認できた。末梢神経では、児の後根神経に核成分(Schwann細胞核・線維芽細胞核)の増加が明らかに对照例よりも増加していた。

水銀組織化学反応では、母親の大脳、小脳、肝臓及び腎臓に強度の陽性所見を認めた。児においては、大脳では脈絡叢・脳室上衣、小脳では脳室上衣に明らかに陽性所見を認めるが、皮質・髄質には認めがたい。肝臓では中心静脈の周囲に比較的明瞭な陽性所見を認め、腎臓では近位尿管上皮内に強度の陽性所見を認めた。

電顕的には、児神経細胞のNissl顆粒の減数・消失が、母親よりも強く認められた。

[考察]

成熟例のコモン・マーモセットのメチル水銀曝露影響については既に報告^{1),2)}したが、母親の臓器水銀値はそれに近い値を示した。児A、Bの蓄積量が母親より低いのは、授乳中の母乳からの曝露が低かったことを示唆しているものと考えられる。児A、Bの病理所見では、坂本ら³⁾ がラットでメチル水銀を曝露した児の小脳に認めたと同様の、異形性・発育不全を観察した。大脳においては、後頭葉鳥距野の病変は母親に比較すると明らかにその病変は強かった。これは神経細胞の成熟度に関係していると考えられる。また、母親の末梢神経病変は目立たないが、児の後根神経に顕著な病変が認められた。

これまでのメチル水銀曝露実験から、コモンマーモセットの発症閾値は血中レベルで5~6 µg/ml と推定される。本報告の母親は1 ppm Hg/Water というメチル水銀の曝露条件下で、2年以上にわたって3 µg/ml 前後のほぼ安定したレベルを維持してきたが、2 児を出産後、摂水量が増加したためか、血中水銀レベルが5.3 µg/ml まで上昇し、発症したものである。また、感受性の高い個体では、同じ曝露条件でも血中レベルが6 µg/ml を上回り、1 年以内で発症するものもあった。現在、曝露レベルを下げて、0.5 ppm Hg/Water の曝露条件下で交配実験を行い、VTR 撮影で児の行動観察を行っているが、現在までのところ、曝露の影響は観察されていない。病理学的には、今回の児 A、B の結果は、そのポジティブコントロールとして有用と考えられる。

[参考文献]

1. Eto K, Yasutake A, Kuwana T, Korogi Y, Akima M, Shimozeki T, Tokunaga H, Kaneko Y (2001): Methylmercury poisoning in common marmosets – A study of selective vulnerability within the cerebral cortex. *Toxicol Pathol* **29** (5), 565-573.
2. Eto K, Yasutake A, Korogi Y, Akima M, Shimozeki T, Tokunaga H, Kuwana T, Kaneko Y (2002): Methylmercury poisoning in common marmosets – MRI findings and peripheral nerve lesions. *Toxicol Pathol* **30** (6), 723-734.
3. Sakamoto M, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H, Nakano A, Akagi H Evaluation of changes in methylmercury accumulation in the developing rat brain and its effects (2002): A study with consecutive and moderate dose exposure throughout gestation and lactation periods. *Brain Res* **949**, 51-59.

2) 次世代影響に関する生殖学的実験研究

研究担当者	桑名 貴 (基礎研究部)
	土屋 英明 (基礎研究部)
	松田 佳子 (基礎研究部)
	趙 東風 (基礎研究部)
	山海 直 (国立感染研つくば霊長類センター)
	内藤 充 (独法・農生資源研)
	松崎 正治 (熊本県・農研)
	森角 興起 (横浜市繁殖センター)
	阿部 訓也 (理研筑波研)
	野瀬 俊明 (三菱生命研)
	村田 浩一 (日本大・生物資源)
	田島 淳史 (筑波大・農林学系)

〔研究目的〕

胎児に対するメチル水銀の毒性評価を行うことの必要性は IPCS90 に示された通りである。胚発生過程での毒性評価に際しては特に、肝細胞（神経幹細胞、生殖幹細胞、免疫幹細胞、血液幹細胞等）への毒性影響を評価することは重要な命題となる。そこで、本研究ではメチル水銀が生殖細胞の形成過程（個体発生の途上での分化過程）に与える影響を検討するため、実験動物を用いて生殖巣の重要な構成因子となる生殖系列の細胞（特に生殖幹細胞である始原生殖細胞、生殖原細胞）に注目し、発生初期における生殖系列細胞に対するメチル水銀の毒性影響を明らかにすることを目標としている。

〔研究対象及び方法〕

哺乳類のモデルとして検討してきたマウス胚での外来始原生殖細胞の導入法の開発に関しては、標識遺伝子を導入したマウス始原生殖細胞を平成 14 年度開発した手法を用いて発生中の正常マウス胚に導入を試みた。加えて、昨年効率化したニワトリ始原生殖細胞単離法について、さらに回収率を高くする改良を加えると共に、毒性検定の再現性のために開発してきた始原生殖細胞培養系の検討については新たに培養法を模索した。

〔研究成果〕

メチル水銀が生殖細胞の形成過程（個体発生の途上での分化過程）に与える影響を検討するため、実験動物を用いて生殖巣の重要な構成因子となる生殖系列の細胞（特に生殖幹細胞である始原生殖細胞、生殖原細胞）に注目し、発生初期における生殖系列細胞の分化過程に与える影響を検討するために、鳥類と哺乳類の始原生殖細胞に対する微量メチル水銀曝露の影響解析のための実験系の構築に必要な研究を多角的に行い、多くの成果を得ることができた。

子宮内で発生中の 8 日マウス胚に、遺伝子導入始原生殖細胞を注入移植し、その後の運命を追跡した結果、10.5 日胚では正常マウスの始原生殖細胞と同様の胚部域（背側腸間膜根）に少数ながら存在することが観察できた。また、10.5 日胚において注入移植を実施した遺伝子導入始原生殖細胞も 11.5 日ホス

ト胚の予定生殖巣領域に存在していたことから、本手法を用いることによって哺乳動物間で始原生殖細胞の導入が可能であると考えられた。

加えて、昨年効率化したニワトリ始原生殖細胞単離法について、さらに回収率を高くする改良を加え、回収率約 100%とすることが可能となった。これによって始原生殖細胞の採取と採取後の操作は以前に比べ飛躍的に効率化できた。また、毒性検定の再現性のために開発してきた始原生殖細胞培養系の検討を行い、共培養に使用する繊維芽細胞を厳しく選抜し、これを支持細胞として始原生殖細胞を培養できる状態にした。本年度はこのような繊維芽細胞と始原生殖細胞を共培養することにより、細胞成長因子などを添加することなく始原生殖細胞が増殖することを発見した。また、この培養法については始原生殖細胞の増殖について再現性があること、様々な染色法を用いることにより、培養された始原生殖細胞がもとの細胞の性質を維持していることも確認できた。

3) 下等脊椎動物を用いた水銀の変異原性のスクリーニング

研究担当者 山口 雅子 (疫学研究部)
島田 敦子 (東京大・院・新領域・先端生命)
嶋 昭紘 (東京大・院・新領域・先端生命)

水銀には DNA への吸着性があることが知られている。しかし、遺伝影響については細菌を使ったエイムズ法や培養細胞の姉妹染色体交換 (SCE) の観察によって DNA 傷害作用が示唆されているものの、生殖細胞における変異原性についてのデータはない。

本研究では迅速に水銀の遺伝影響の有無とその程度を確認するために、下等脊椎動物を用いた水銀の変異原性のスクリーニングを行う。

昨年度繁殖中のメダカが激減したため、新たに分与を受けて繁殖を続けているが、現時点での個体数は、野生型 450 個体 (うち産卵可能個体数: 100)、テスター 30 個体であり、実験開始に必要な数を満たすに至っていない。

4) 神経系細胞の分化・発達に関する新規毒性影響評価法の開発研究

研究担当者 足立 達美 (基礎研究部)
阿相 皓晃 (都老人研)
国本 学 (北里大・薬)
高永 博実 (北里大・薬)

[研究目的]

メチル水銀毒性に対する感受性は胎児期において高いことが知られている。メチル水銀の主な標的である中枢神経系においては、この時期、細胞が盛んに増殖、分化、発達しており、これらに及ぼす毒性影響を評価することは重要である。本研究では、哺乳類胎仔、新生仔の脳から調製した初代培養細胞を用いて、神経細胞およびグリア細胞の形態や特異的マーカー発現量の変化に注目し、微量メチル水銀が神経系細胞の分化、発達に及ぼす影響を細胞化学的、生化学的に解析するための基盤研究を遂行する。

〔研究対象及び方法〕

今年度は、胎生 18 日目のラット大脳半球から調製した細胞におけるグリア細胞の分化、発達に及ぼすアストロサイト分化誘導因子 [白血球遊走阻害因子 (LIF)、骨誘導因子 (BMP)-2] の影響を検討した。具体的には、細胞を甲状腺ホルモン含有無血清培地で 2 日間培養し、アストロサイトのマーカーであるグリア線維酸性蛋白質 (GFAP) の発現量およびオリゴデンドロサイト (O1 陽性細胞) の数の変化を、それぞれウエスタンブロッティングおよび免疫染色によって調べた。

〔研究成果〕

アストロサイトのマーカーである GFAP の発現量は、LIF または BMP-2 の添加によって顕著に増加し、両因子の添加によって更に増加した。オリゴデンドロサイト (O1 陽性細胞) の数は、LIF の添加によって増加し、BMP-2 の添加によって減少したが、両因子の添加では変化しなかった。以上の結果から、LIF と BMP-2 はアストロサイトの分化、発達を共に促進するものの、両因子がオリゴデンドロサイトの分化に及ぼす影響は異なることが明らかになった。また、いずれの条件下でもオリゴデンドロサイトは 2 日後から出現したことから、今回行った培養条件下ではオリゴデンドロサイトの分化のタイミングが生体内におけるタイミングより早いことがわかった。

4. メチル水銀の乳・胎児期曝露におけるリスク評価

研究概要

胎児期には、胎児は母親から胎盤を介して児の成長に必要な栄養分や酸素を取りこんでいる。また、乳児期には、児は母乳を介して栄養等を取り込んでいる。ところが、厄介なことにメチル水銀を始めとする有害な物質も胎盤や母乳を介して胎児や乳児に移行する。新潟で第二の水俣病が発生した時には、母親は母乳を与えるかどうかでかなり迷ったという当時の新聞記事が残っている。しかし、最近、我々の動物実験で胎児期にはメチル水銀は母親から胎児に移行しやすいが、母乳からは殆ど移行しないのではないかという結果を得た。すなわち、同じように母体からの栄養に依存しながらも、胎児期と乳児期では有害物質の移行に違いがあるということを示唆している。メチル水銀に関しては胎児期には非常に高い注意を払わなければならないが、母乳を与えることを必要以上に心配することはないのかもしれない。母乳保育には免疫、脳の発達に欠かせないドコサヘキサエン酸やアラキドン酸等の必須脂肪酸の供給、スキンシップと人工乳保育に無いメリットを多く持っている。胎児期と乳児期とはきっちりと分けて、それぞれの時期ごとに胎児並びに母親にどのようなリスクがあるのかを科学的に究明し、正しいデータを示すことは次世代を担う児を守る意味で、母親へのリスクコミュニケーション上も重要である。

研究体制と平成 14 年度のテーマごとの進捗状況は下記の通りであり、ほぼまとまった結果が得られたものに関しては詳細を記する。

1. メチル水銀の胎児期曝露影響の疫学的研究

－水俣在住の胎児性・小児性水俣病患者の生活及び健康現状調査－

研究担当者 劉 暁潔（疫学研究部）
坂本 峰至（疫学研究部）

胎児性・小児性水俣病患者は両親の高齢化もあり健康や将来の生活への不安は増加してきていると思われる。そこで、彼らの生活の質（QOL）の向上に貢献するために日常生活活動（ADL）や健康状態の評価が急務となっている。本調査では水俣在住の胎児性・小児性水俣病患者の全体像を明らかにし、彼からの生活の質向上に役立てる基礎資料とするために、水俣市内在住で昭和 25 年以後生まれ水俣病と認定された患者数のうち現存者全員に対して日常生活の自立度を中心に主に主治医や介護者からの聞き取りを中心に調べる。本研究は患者及びその支援者達とのコミュニケーション及び信頼関係の構築が最も重要であるので、その点について留意しながら研究を進めている。

2. 母体からのメチル水銀を中心とする重金属移行による胎児・乳児期別リスク評価に関する研究

－n-3 及び n-6 脂肪酸におけるドコサヘキサエン酸とアラキドン酸の選択的経胎児移行－

研究担当者 坂本 峰至（疫学研究部）

母親から胎児への脂肪酸の選択的移行について37組の母親-胎児血漿脂肪酸濃度による検討を行った。

脂肪酸濃度の胎児/母親比は個々の脂肪酸で異なっていた。その比はリノール酸 (LN 18 : 2n-6, 0.12±0.04) やリノレン酸 (LnN; 18:3n-3, 0.07±0.05) で低く、アラキドン酸 (AA; 20:4n-6, 0.66±0.17), ドコサヘキサエン酸 (DHA; 22:6n-3, 0.44±0.13) で高かった。 n-3 及び n-6 脂肪酸の中で DHAとAA は LN、 LnN 及びエイコサペンタエン酸 (EPA; 20:5n-3) に比較して脳中に遥かに豊富で、正常な脳の発達や機能に必須であると考えられている。本研究は、全ての n-3 及び n-6 脂肪酸ではなく、選択的に DHA と AA が胎児に移行していることを明らかにした。

[研究要約]

最近、必須脂肪酸であるリノール酸 (LN, 18:2n-6) やリノレン酸 (LnN; 18:3n-3) だけでなく、それらの長鎖の脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA; 22:6n-3) やアラキドン酸 (AA; 20:4n-6) が脳に豊富に存在し、正常な脳の発達や機能に必須であると考えられて注目を浴びている [1-4]。脳の急激な発達は妊娠後半3期に起こり [5]、これらの脂肪酸の脳中濃度はこの時期に急激に増加する [7-9]。しかしながら、児ではこれらの脂肪酸は容易には合成されず胎児や乳児に胎盤や母乳を介して供給されなければならない [1, 6, 7]。胎盤は胎児に重要な栄養素を送り込む為に選択的ろ過システムを構築している [7-9]。それゆえ、我々はDHA や AA は経胎盤的に胎児に選択的に運ばれるはずであると仮定した。本研究の目的は、胎盤が如何に選択的に個々の n-3 や n-6 脂肪酸を母体循環から胎児循環へ選択的に送り出しているかを実証することである。胎盤による選択的な母親から胎児への脂肪酸の供給については37組の母親-胎児血漿脂肪酸濃度比による検討で行った。

[研究方法]

対 象 者：福岡県、宗像市水光会総合病院産婦人科で出産を行った健康な妊婦 37 名 (21-41 歳、平均年齢 29.9±4 歳) に本研究に参加本研究の趣旨を理解してもらった上でインフォームド・コンセントを得た。児の平均体重は出生時点で 3190±300g で、出生した児は男 16 人、女 21 人であった。また、本研究は国立水俣病研究センターの倫理委員会の承認を得て行なわれた。

試料と水銀測定：37 組の母親と児から静脈血が得られている。内訳は、10ml の出産時の母体血 (出産 1 日前)、13ml の臍帯血である。全ての静脈血は少量のヘパリンを含むシリンジで採血し、3000rpm で 10 分間の遠心分離で赤血球と血漿に分けた。試料は分析まで-80°Cで保存した。

脂 肪 酸 測 定：脂肪酸の測定は SRL Inc. (Tokyo, Japan) で行われた。脂質は Folch [10] の方法で抽出され 内部標準のトリコサノイン酸(23:0, Sigma Chemical Co, Poole, UK)を添加した後 0.5M HCl で加水分解した。フリー脂肪酸はクロロホルムで抽出され、0.4M カリウムメトキサイド/メタノール及び 14wt%3-フッ化ホウ素メタノールにより脂肪酸をメチルエステル化した。脂肪酸メチルエステルはキャプラリーカラム・ガスクロマトグラフィーにより分離測定した。脂肪酸は µg/ml 血漿として表した。

〔研究結果・考察〕

全ての脂肪酸濃度が母親より胎児側で低かった(Table)。しかしながら、母親と胎児のそれぞれの血漿脂肪酸構成パーセントが異なることは脂肪酸の胎児移行に関し何らかの選択性があることが示唆された。例えば、脂肪酸構成パーセントは DHA (3.8% for mother and 6.6% for fetus) と AA (4.8% for mother and 12.4% for fetus) は児側に母親より高かった。そこで、脂肪酸の経胎盤的胎児移行をより明確に表現するために胎児/母親の脂肪酸濃度比を更に計算した (Figure)。飽和-モノエン酸における胎児/母親の脂肪酸濃度比は 0.26 ± 0.07 であった。他の n-3 と n-6 脂肪酸濃度の濃度比は、飽和-モノエン酸の 0.26 ± 0.07 をコントロール値とみなして Dunnet's 多重比較で検討した。その結果、LN (0.12 ± 0.04) と LnN (0.07 ± 0.05) における胎児/母親比は飽和-モノエン酸値より有意に低かった。一方、AA (0.66 ± 0.17) と DHA (0.44 ± 0.13) 及び dihomogamma-Linolenic acid (DGLA, 0.66 ± 0.17) の胎児/母親比は飽和-モノエン酸値より有意に高かった。

これらの結果は、一般に論じられているように全ての n-3 and n-6 PUFA が一律に高く胎児側へ移行しているのでは無く、その中でも特に、DHA, AA と DGLA が選択的に胎児へ移行していることを示唆している。興味あることに、DHA と AA は脳に豊富にあり DGLA 濃度も LN, EPA や LnN より脳濃度が高く、更に、DHA と AA は脳の機能に重要な役割を担っていることが知られている[1-4]。また、妊娠後期 1/3 の脳の急激な発達時には、DHA や AA は母体循環からこれらの児の必要に応じ胎盤や母乳を介して供給されなければならない[1, 6, 7, 11]。胎盤における選択的脂肪酸の輸送系に関するメカニズムについての詳細は明らかではないが、本研究結果は、全ての n-3 及び n-6 脂肪酸ではなく、脳及びその成長に重要な脂肪酸である DHA や AA が選択的に胎児に移行していることを示した。

REFERENCES

- 1) Farquharson J, Cockburn F, Patric W A, Jamieson E C, Logan R W (1992): Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet* **340**: 810-813.
- 2) Yavin E, Glozman S, Green P (2001): Docosahexaenoic acid sources for the developing brain during intrauterine life. *Nutr Healtht* **15**: 219-224.
- 3) Makides M, Neuman M, Simmer K, Pater J, Gibson R (1995): Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet* **345**: 1463-1468.
- 4) Clandinin M T, Chappell J E, Leong S, Heim T, Swyer P R., Chance G W (1980): Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum. Dev.* **4**: 121-129.
- 5) Dobbing J, Sands J (1979): Comparative aspects of the brain spurts, *Early Hum. Dev.* **3**: 79-83.
- 6) Carlson S E (2001): Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant, *Semin. Neonatol.* **6**: 437-449.
- 7) Haggarty P (2002): Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth—a review. *Placenta* **23**: Suppl. A: S28-38.
- 8) Valenzuela a., Nieto M. S (2001): Docosahexaenoic acid (DHA) in fetal development and in infant nutrition. *Rev. Med. Chil.* **129**: 1203-1211.
- 9) Knipp G T, Audus K L, Soares M J (1999): Nutrient transport across the placenta. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **38**: 41-58.
- 10) Folch J, Lees M., Sloane-Stanley G H (1957): A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* **226**: 497-509.
- 11) Martinez M. (1989): Dietary polyunsaturated fatty acids in relation to neural development in human, in: Galli C, Simopoulos AP (Ed.), *Dietary ω 3 and ω 6 Fatty Acids. Biological Effects and Nutritional Essentiality*. New York: Plenum Press, pp. 123-33.

3. 胎児・新生児脳のマチル水銀に対する感受性の高さのリスク評価に関する実験的研究

ー 一定の低濃度マチル水銀曝露下における児及び母親の妊娠・授乳期中水銀濃度変化ー

研究担当者 坂本 峰至 (疫学研究部)

[研究要約]

我々は、妊娠期間、授乳期及び離乳後のラット児へのマチル水銀の蓄積を、ラット成獣では脳への障害が生じないレベルである水銀として 5ppm のマチル水銀を含む飼料を妊娠前から母親に与えて調べた。まず、雌ラットに水銀として 5ppm のマチル水銀を含む飼料を妊娠前から与え、血液中の水銀濃度がほぼプラトーになった時点で交配させた。妊娠、授乳期も親ラットには 5ppm のマチル水銀を含む飼料を与え続け、離乳後の仔にも引き続き同飼料を与えた。交配時、妊娠 18 日、20 日、22 日及び出生時の母親の脳、肝臓及び腎臓中水銀濃度と妊娠 18 日以降の胎児脳中水銀濃度、及び出産後授乳期の母児水銀濃度を継続的に測定した。生まれた仔は麻痺などの明らかな中毒症状を示すこと無く対照と同様に順調に発育した。母親の血中水銀濃度は 2 ヶ月でほぼプラトーに達したが、妊娠期間中低下し出産後上昇した。児の血中水銀濃度は出生時から授乳期にかけて急激に減少した。脳中水銀濃度は妊娠 18 日、20 日、22 日及び出生時で母親の 1.5 倍～2 倍と継続して高かったがこれも授乳期に急激に減少した。母親の各臓器中水銀濃度は出産時に妊娠時より若干低下するが授乳期に増加する傾向であった。一方、腎臓のみは児の水銀濃度は母親よりも遥かに低く授乳期の低下は他の早期に比べ緩やかであった。本研究の結果、脳中水銀濃度は妊娠後期 1/3 を通じて高く児に非常にリスクが高いが、一方、乳児期急激には急激に減少する。他方、母親の水銀は妊娠期に比べ水銀濃度は授乳期に増加し、授乳期のリスク上昇が示唆された。

[研究目的]

胎児並びに新生児は、マチル水銀に対するハイリスク・グループで、日本及びイラクにおけるマチル水銀汚染ではいわゆる胎児性水俣病が発生した。マチル水銀は児に母親から胎児期には経胎盤的に乳児期には母乳を介して曝露が形成される。実際の水俣における胎児性の患者も胎児期には経胎盤的に、乳児期には経母乳的にマチル水銀の曝露を受けていたと考えられる。また、発達期の脳は感受性が高いことでも知られている。今回は、長期低濃度マチル水銀曝露の発達期の脳へのリスク評価のために妊娠前から授乳期、離乳後を通じて 5ppm の低濃度のマチル水銀を与え親と児における胎・乳児期を通して臓器別に水銀濃度の検討を行った。

[研究方法]

5 週齢の雌ラット 30 匹に一匹当たり、水銀として 5ppm のマチル水銀を含む飼料を 2 ヶ月間与え、1 週間毎に尾静脈から採血を行った。そして、雄 10 匹と交配をさせた。交配後並びに授乳期のも同濃度マチル水銀を含む飼料を母親へ自由摂取とした。

交配時、妊娠 18 日、20 日、22 日(E18, E20, E22)及び出生時の母親の各臓器中水銀濃度と妊娠 18 日以降の胎児脳中水銀濃度、及び出産後授乳期の母児水銀濃度を継続的に測定した。

[研究結果]

Fig. 1 に 5ppm のメチル水銀を含む飼料を 2 ヶ月間摂取させたときの母親の継時的な血中水銀濃度及び出産直後と離乳時血中水銀濃度、更に 0 日(出生時点)、5 日、10 日、15 日、20 日 (P5, P10, P15, P20; 離乳直前)の仔の血中水銀濃度を示した。母親の血中水銀濃度は 2 ヶ月でほぼプラトーに達したが、妊娠期間中低下し出産後上昇した。児の血中水銀濃度は出生時から授乳期にかけて急激に減少した。

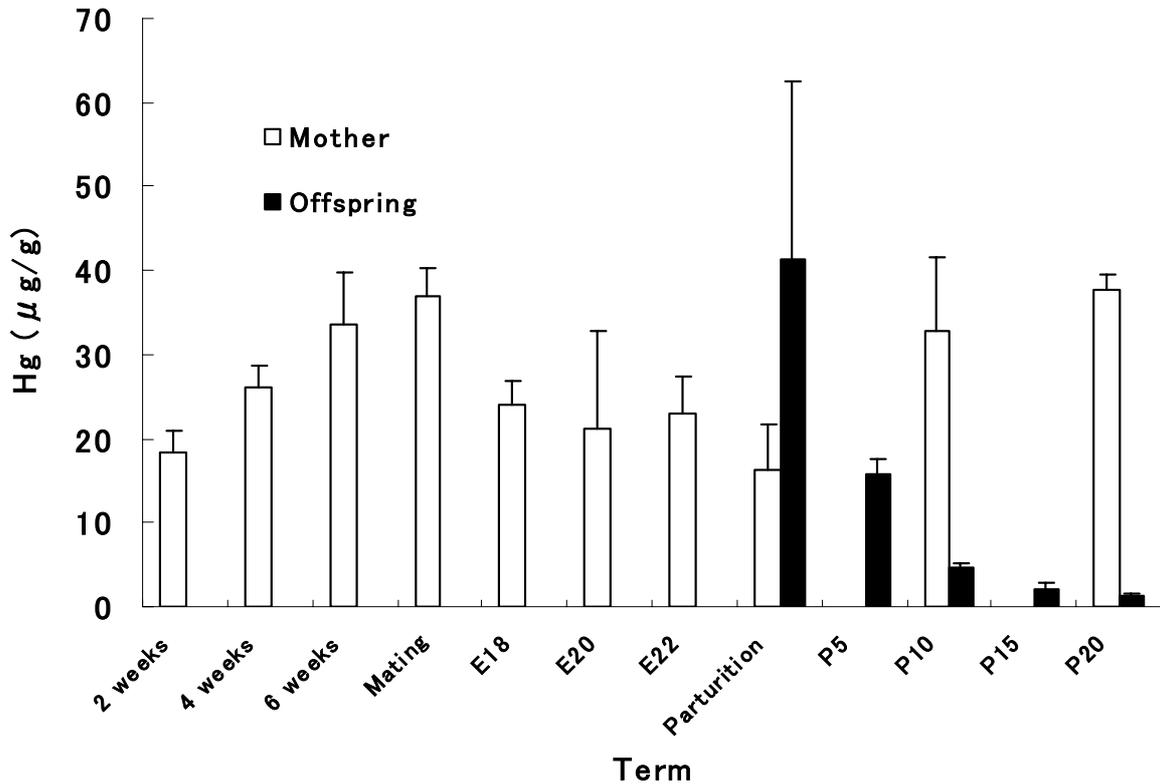


Figure 1. Time-course changes in Hg concentrations in whole blood of female rats during 8 weeks before pregnancy and after parturition and those offspring at birth and during suckling. For 8 weeks, female rats were fed a MeHg-containing diet (5 ppm Hg as MeHg). The female rats were mated and continuously fed this diet during the gestation and lactation periods. The delivered offspring were maintained by mothers until weaning on postnatal day 20.

更に、交配時、妊娠 18 日、20 日、22 日及び出生時の母親の脳、肝臓及び腎臓中水銀濃度と妊娠 18 日以降の胎児脳中水銀濃度、及び出産後授乳期の母児水銀濃度を継続的に測定した結果を Figs 2-4 に示した。

脳中水銀濃度は妊娠 18 日、20 日、22 日及び出生時で母親の 1.5 倍～2 倍と継続して高かったがこれも授乳期に急激に減少した。肝臓でも同様な傾向が見られた。母親の各臓器中水銀濃度は出産時に妊娠時より若干低下するが授乳期に増加する傾向であった。一方、腎臓のみは児の水銀濃度は母親よりも遥かに低く授乳期の低下は他の早期に比べ緩やかであった。

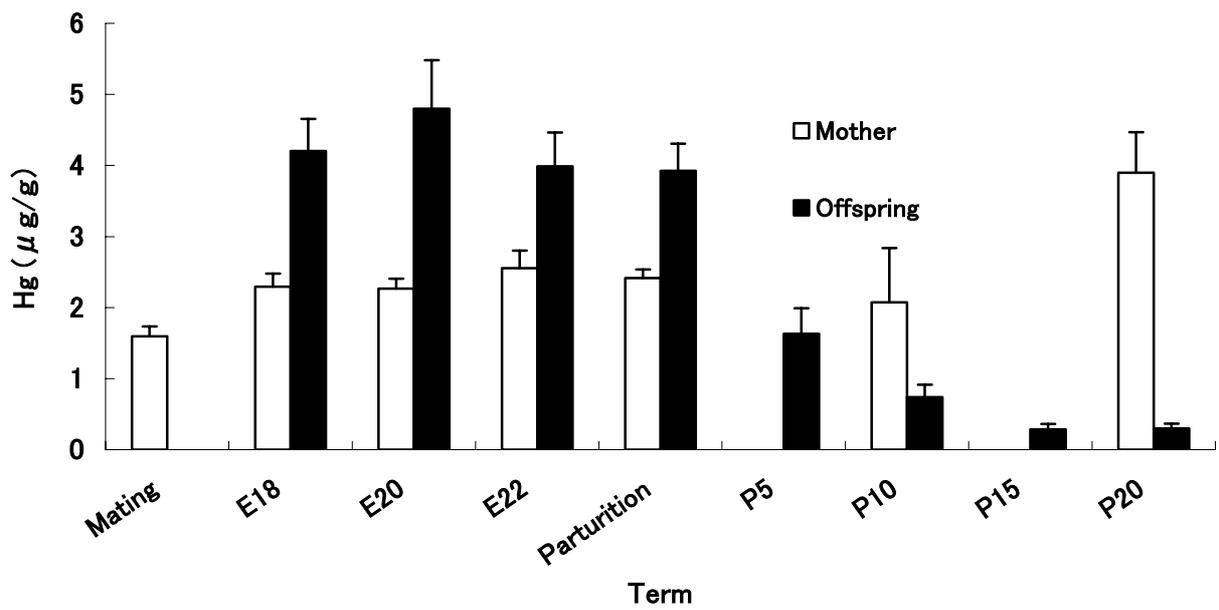


Figure 2. Time-course changes in Hg concentrations in the brain of maternal rats during late gestation and suckling and those in offspring at birth and during suckling.

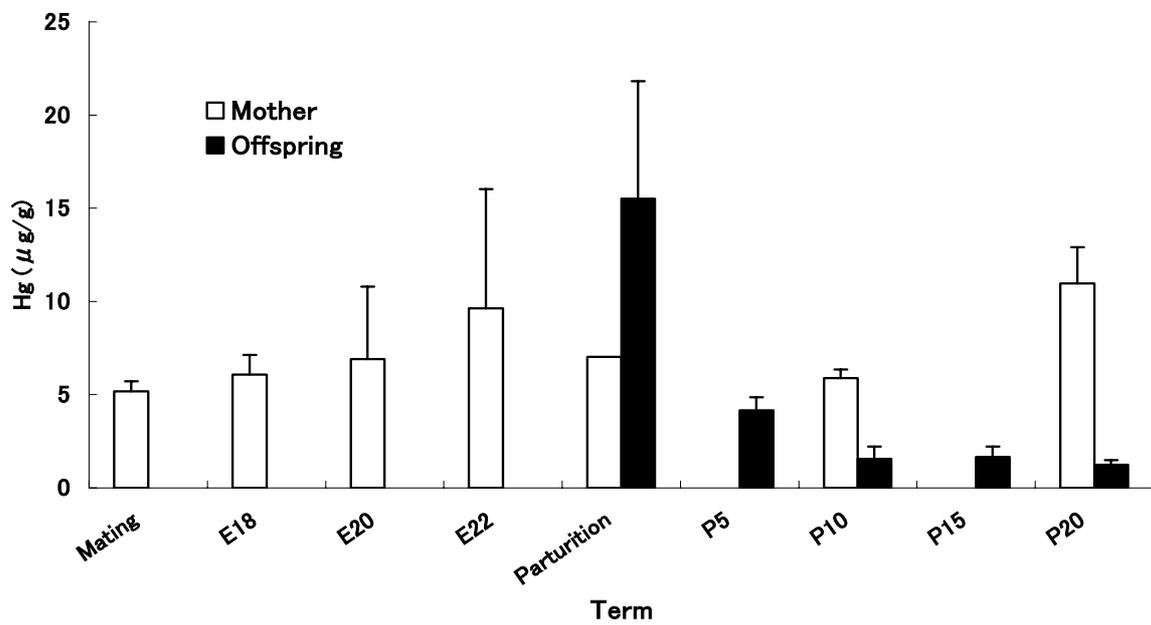


Figure 3. Time-course changes in Hg concentrations in the liver of maternal rats during late gestation and suckling and those in offspring at birth and during suckling.

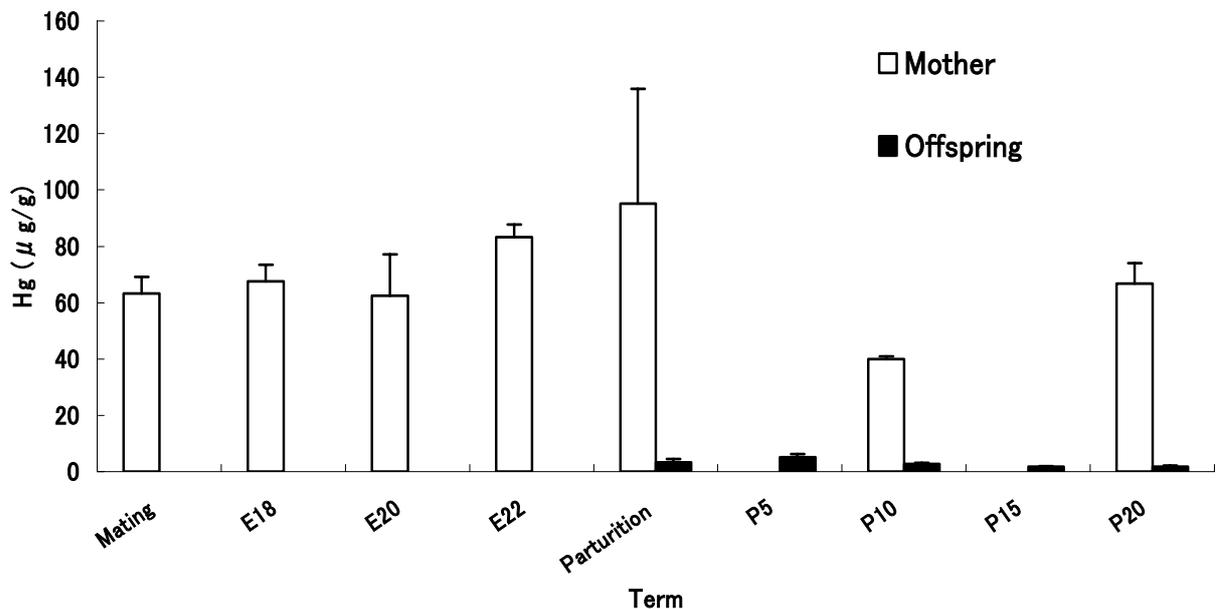


Figure 4. Time-course changes in Hg concentrations in the kidney of maternal rats during late gestation and suckling and those in offspring at birth and during suckling.

[考察]

今回は、5ppm の低濃度のメチル水銀をラットに与えて、妊娠前から出産、授乳、離乳に至る長期のライフ・スパンを通じてのメチル水銀の母親への蓄積・仔への移行を検討した。

約2ヶ月間の飼料の摂取で雌成獣の血中水銀濃度はほぼプラトーに達した。しかし、この時点の約1ヶ月間の妊娠を経、出産した母親ラットの血中水銀濃度は約1/2に減少していた。脳、肝臓及び腎臓の水銀濃度は妊娠期間を通じてほぼ一定であり妊娠期間中に母親の水銀濃度から来るリスクの変動はあまり見られないようである。一方、妊娠後期及び出産時点の仔の血中水銀濃度は母親の1.5~2倍と妊娠後期を通じて濃度的に高いリスクを背負うことが示唆された。

ところが、児の脳、血液及び肝臓の水銀濃度は授乳期間に急激に減少し、前回の研究報告同様児のリスクは授乳中に低下することが示唆された。一方、母親の脳、血液及び肝臓水銀濃度は出産後の授乳期間に上昇傾向を示し、授乳によって母親の水銀が仔へ移行してメチル水銀の負荷が減るであろうという事実は観察されず、母乳を介しての児への水銀の移行が非常に少ないにも拘わらず、授乳のため多くの餌を食べて結果として血中水銀濃度が高まると推察された。

これらの結果、児の脳中水銀濃度は妊娠後期を通して母親より高く、胎児期は母親より仔のメチル水銀曝露に対するリスクが高いが、授乳期には母親からの水銀の移行が少なく、授乳期には児はメチル水銀曝露から保護されたような状態になっていることが示唆された。このことは、先に行ったヒトの例でも同様であった。すなわち、ヒトの例で示されたように、胎児期に能動的な中性アミノ酸輸送系によって児側に高濃度にメチル水銀が蓄積される。一方、乳児期には非常に濃度の低い母乳からのメチル水銀曝露に切り替わると同

時期に児の各臓器が急激に大きくなる。その結果として水銀濃度の組織における希釈が生じて臓器中水銀濃度が低下するのであろうことが再度確認された。

[結論]

低濃度一定の母親へのメチル水銀曝露は経胎盤的に仔に蓄積し、妊娠後期を通じて胎児は母親の約1.5~2倍高い脳中水銀値を示した。ヒトで、この時期の脳神経細胞の感受性自身が高いことも考え合わせると胎児期、特に妊娠後期の危険性が実験的にも明らかにされた。一方、乳児期には児の水銀濃度は急激に減少するので乳児期におけるリスクは低いと考えられた。

[論文発表]

- 1) Sakamoto M, Nakano A, Akagi H (2001): Declining minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ Research Section A* **87**: 92-98.
- 2) Sakamoto M, Kakita M, Wakabayashi K, Takahashi H, Nakano A, Akagi H (2002): Evaluation of changes in methylmercury accumulation in the developing rat brain and its effects: a study with constant and prolonged exposure throughout gestation and lactation periods. *Brain Res* **949**: 51-59.
- 3) Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, Nakano A, Akagi H (2002): Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environ Res* **90** (3), 185-189.

[参考論文]

- 1) Sakamoto M, Nakano A, Kajiwara Y, Naruse I, Fujisaki T (1994): Effects of methyl mercury in postnatal developing rats. In “Neurobehavioral methods and effects in occupational and environmental health” (Araki S Ed.) p.p. 829-836, Academic Press, San Diego.
- 2) Sakamoto M, Nakano A (1995): Comparison of mercury accumulation among the brain, liver, kidney and the brain regions of rats administered methylmercury in various phases of postnatal development. *Bull. Environ Contam Toxicol* **55**: 588-596.
- 3) Wakabayashi K, Kakita A, Sakamoto M, Su Mu, Iwanaga K, Ikuta F (1995): Variability of brain lesions in rats administered methylmercury at various postnatal phases. *Brain Res* **705**: 267-272.
- 4) Sakamoto M, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Adachi T, Ikuta F (1998): Widespread neuronal degeneration in rats following oral administration of methylmercury during the postnatal developing phase: a model of fetal-type Minamata disease. *Brain Res* **784**: 351-354.

4. メチル水銀の毒性発現に及ぼすセレンとヨードの役割に関する研究

研究担当者 中野 篤浩 (基礎研究部)

[平成 14 年度の研究成果]

- 1) 動植物体中のセレンは殆んどアミノ態 (セレノメチオニンやセレノシスティン) であるから、実験的研究においてはセレノメチオニンを用いることにした。ラット (雄性、10 週齢) に 5mgHg/Kg/day の割合でメチル水銀を 12 日間投与 (合計 60mgHg/Kg) すると 2 週間以内にすべて死ぬが、セレノメチオニンを 1mg 又は 5mgSe/Kg/day の割合で併用投与するとすべてのラットが 30 日以上生存し体重の減少も緩慢であった、また、13 日目からセレンを投与しても 8 割のラットが 30 日以上生存し低下した体重も増加傾向を示した。このようにメチル水銀毒性に対するセレンの減毒効果は明らかであった。
- 2) 人体研究として、セレンやヨードの欠乏する可能性のある中国東北地方を調査地 (今年度は瀋陽市) として、臍帯血のセレンとその他の微量元素分析を行った。セレンを始めとする必須元素はすべて正常域であった。

5. 胎児期から乳幼児期における水銀等重金属曝露のモニタリング手法の開発に関する研究

研究担当者 中野 篤浩 (基礎研究部)

[平成 14 年度の研究成果]

- 1) 生体試料のセレンの分析が ICP-MS の設定条件の改善により可能になった。プラズマと MS のサンプルコーンを近づけることにより、セレンイオンの導入量を増加でき、感度を上げることができた。
- 2) 環境省公定法のメチル水銀分析法を検討した。公定法は、試料を塩酸溶液に浸漬しメチル水銀を塩化物としてトルエン (昔はベンゼン) に抽出し、ガスクロマトグラフィーで分析する方法である。そこで、試料 (頭髮、ツメ、羽根) を 5N-NaOH で溶かし、塩酸で中和し、更に酸性にして、塩化メチル水銀としてトルエンに抽出し、システィン-アセテート溶液で逆抽出し、これを加熱気化-金アマルガム-水銀分析法で測定する事により検討した。測定値が想定値より低値を示し変動した。そこで、抽出状況を検討する為に、トルエンで抽出した後の水層の水銀を測定してみた。水銀値はほぼ一定した値を示し、トルエンへの抽出が安定していることを示した。このことは、トルエンに移行したメチル水銀の中にシスティンと反応しないメチル水銀が存在していることを示唆している。そこで、水層の pH を変えて抽出状況を観察してみた。システィンで逆抽出できる塩化メチル水銀は pH2 位までしか生成しないが、メチル水銀のトルエン移行は中性域の pH7 まで続き、アルカリ側では移行しなかった。これらのことから、ビス硫化メチル水銀 ($\text{CH}_3\text{Hg-S-HgCH}_3$) の生成を想定し、この化合物の生成を阻止する為に水層に塩化銅 (CuCl_2) 溶液を添加してみた。塩化銅の Cu^{2+} イオンによりビス硫化メチル水銀の生成は完全に阻止され、トルエンに抽出されたメチル水銀は完全にシ

スティンで逆抽出できるようになった。まだビス硫化メチル水銀の同定は行っていない。また、メチル水銀は塩化物より臭化物の方がよりよくトルエンに抽出されたので、試験溶液は臭化水素水（HBr）で酸性化することにした。以上のような改変で、メチル水銀の測定値に変動がなくなり、2種の頭髮標準試料を分析し、2種とも保証値の信頼限界内の測定値を得ている。

3) Magos 法の検討

Magos法は、生体試料を酸化性酸による湿式分解することなしに苛性ソーダで可溶化しただけで、還元気化法により水銀を無機と有機に分別定量しようとする非常に進歩的な方法であるが、提案されてから30年以上も経過しているが普及度合いが低い。主たる原因は無機水銀測定時にメチル水銀の一部が無機化し、無機水銀の測定値を高め計測してしまうことである。そこで、この欠点を修正する為に、上記2)で明らかになった苛性ソーダ溶液中でビス硫化メチル水銀($\text{CH}_3\text{Hg-S-HgCH}_3$)が生成する反応を応用したメチル水銀の分析法を検討した。試料(魚や血液)を5N-NaOHと1%-システィン液で加水分解し、水を加えてアルカリ度を低下させ、等量のクロロホルムを加えて脱脂を行う。頭髮など脂肪含量の少ない試料は脱脂操作は要らない。この脱脂溶液を中和し、硫化ナトリウム溶液を加えビス硫化メチル水銀を生成させ、リン酸緩衝液を加えpH7に調整し等量のクロロホルムを加え振蕩し、ビス硫化メチル水銀をクロロホルム層へ移行させる。上部の水層を除去し、これに硫化ナトリウムとリン酸緩衝液の混液を加え無機水銀を洗浄除去する。水層を除去したクロロホルム層に微量の硫化ナトリウムを含んだ0.1N-NaOHの一定量を加え振蕩し、ビス硫化メチル水銀を水層に移し、この一定量を取り10N-NaOHを4~5ml加え強アルカリ性の下で SnCl_2 と CdCl_2 の混液でメチル水銀を還元気化して測定した。この方法によるメチル水銀の回収率は約90%で変動係数は2%以下であった。以上の改変により、同一の苛性ソーダ分解液を用いて総水銀とメチル水銀を還元気化法だけで正確に測定することが可能になった。また、環境関係の分析でクロロホルムとカドミウムを使用するのは望ましくない。クロロホルムの代替溶媒としてn-ヘキサンを検討した。n-ヘキサンではメチル水銀の回収率が60%前後に低下した。しかし、変動係数が2%以下であったので分析への利用は可能であろう。カドミウム代替品は現在検討中である。

6. 毛髪水銀レベルの再検討

研究担当者	山口 雅子 (疫学研究部)
	蜂谷 紀之 (国際・総合研究部)
	松本美由紀 (臨床部)
	安武 章 (基礎研究部)

〔目的〕

毛髪はメチル水銀曝露の優れた指標であり、水銀汚染事故の際にも指標として用いられてきた。WHO (1990) は水俣、新潟、イラクの事例を元に、成人においては毛髪水銀濃度 $50 \mu\text{g/g}$ 未満では臨床症状が現れないと報告した。しかし、胎児はメチル水銀の影響を受けやすい (Cox et al. 1989) ので、同じ報告は妊娠中の女性については毛髪水銀濃度を $10 \mu\text{g/g}$ 以下に保つよう勧告している。アメリカ環境保護

局 (EPA, 1997) は、メチル水銀の影響を受けやすいグループを含めた全公衆において健康影響が現れない摂取基準値として、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ を定めた。EPA の基準はイラクで生じた汚染事故の急性影響の分析結果に基づいていたため、米国学術研究会議 (NRC, 2000) はこの基準値を科学的根拠に基づいたものとして再評価し、その算出の根拠はデンマークのフェロー諸島で実施されたコホート調査の最新の結果に変更すべきであると指摘した。EPA の基準は、毛髪水銀濃度 $1.0 \mu\text{g}/\text{g}$ にあたる。しかし、魚介類の摂取量が多い日本などの地域では大多数の人がこの値を超えている。したがって、この EPA の基準を日本において採用するのは適切ではない。日本におけるより適切な安全基準を確立する必要があるものの、日本における一般公衆の水銀曝露レベルについての情報は極めて乏しい。

我々は、幅広い年代にわたる日本の一般公衆の毛髪水銀濃度を調査した。魚介類の摂食量やその種類には地域差があると考えられたため、地理的条件を考慮して五地点を選定した。その分析結果は日本における毛髪水銀濃度の安全基準の確立に役立つものと期待できる。

[方法]

水俣市、熊本市、鳥取県沿岸部、和歌山市、千葉県外房地域において理髪店・美容院および小学校の協力を得て毛髪試料を収集し、その測定・解析を行った。なお、試料収集に際しては、年齢・性別・魚介類摂取 (量および種類)・パーマの有無、染色の有無に関する被験者の年齢は 0 歳から 95 歳であり、そのうち 92.4% が 5 歳から 74 歳の範囲に入っていた。

毛髪試料は、一人当たり $0.1-1 \text{ g}$ を洗剤で洗浄後、アセトンで 2 度すすいで乾燥させ、ハサミで細切した。そのうち $15-20 \text{ mg}$ を 2N NaOH で溶解し、酸化燃焼法で総水銀を定量した。

パーマ液の影響について調べるため、水俣在住の、パーマをかけていない 4 人の女性の毛髪試料を用いて実験を行った。毛髪を、理容・美容店で一般的に用いられているパーマ液で 3 回処理した。1 回の処理ごとに毛髪試料の一部を採取し、水銀濃度を定量した。この点についてさらに検証するために、水俣在住の女性 136 人から、毛根部からの毛髪を 10 本ずつ採取し、毛根部および毛先部それぞれ 1 cm ずつに切り分けて同様に水銀濃度を定量した。また、一部の毛髪については全長分析を行った。

毛髪水銀濃度は対数分布していたため、対数変換後のデータについて Student の t-検定を行った。多変量解析には SPSS を用いた。アンケートで得られた魚介類摂取頻度および一食あたりの摂取量から一日あたりの魚介類摂取量を推定した。

[結果]

5 地域で採取した 3686 人の毛髪試料中水銀濃度の分布、範囲と幾何平均を Fig. 1 および Table 1 に示す。Fig. 1 に見られるとおり水銀濃度は幾何正規分布に従っているため、代表値としては算術平均ではなく幾何平均を用いた。毛髪水銀濃度は、男性群 (幾何平均: $2.55 \mu\text{g}/\text{g}$ 、例数: 2020) のほうが女性群 (幾何平均: $1.43 \mu\text{g}/\text{g}$ 、例数: 1666) よりも高い値を示した。パーマをかけていない被験者に限定すると、女性・男性の幾何平均はそれぞれ、 $1.64 \mu\text{g}/\text{g}$ と $2.64 \mu\text{g}/\text{g}$ 、パーマをかけている被験者では $1.24 \mu\text{g}/\text{g}$ と $1.97 \mu\text{g}/\text{g}$ となった。性別による幾何平均の差は 3 群とも有意であった。

年齢階級別の水銀濃度の違いは 5 地域すべてで類似の傾向を示した (Fig. 2)。男性の水銀濃度は 50-60 代までは年齢とともに上昇するが、それより高齢のグループでは比較的低い値を示す。一方女性では年齢による変化はそれほど顕著ではない。特に水俣や熊本ではほとんど変化が見られなかった (Fig.

2a,b)。女性群では、20代で男性群には見られない一過性の水銀濃度の低下が見られる。水銀濃度の男女差は20代以降で見られる。

各地域における毛髪水銀濃度の平均値は男性で2.23-4.79 $\mu\text{g/g}$ 、女性で1.23-2.50 $\mu\text{g/g}$ であった(Table 1)。千葉における幾何平均(男性4.79 $\mu\text{g/g}$ 、女性2.50 $\mu\text{g/g}$)は他の地域に比べて有意に高かった($p<0.001$)。

千葉における年齢階級別変化(Fig. 2e)は、ほとんどの年代で他の地域よりメチル水銀曝露レベルが高いことを示している。Table 2に多変量解析の結果を示す。水銀含量は、性別、年齢、魚介類摂取量、マグロ・カツオなどの摂取傾向、およびパーマの有無と相関を示した($p<0.001$)。これら6つの要素について補正した後も、千葉に居住していることは水銀濃度に影響を及ぼす決定因子であった。

Table 3に毛髪水銀濃度の累積頻度を示す。およそ半数の人が2 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度を示し、男性のおよそ10分の1、女性の4%以下が5 $\mu\text{g/g}$ を超える値を示した。EPA(1997)の基準である1 $\mu\text{g/g}$ を下回ったのは、全集団の17%、女性の28%、男性の8%に過ぎなかった。出産可能年齢(15歳から49歳)の女性に限ると、被験者の66%がEPA(1997)の基準値を超えており、5 $\mu\text{g/g}$ を超えた人も約2%いた。少数ながら、胎児への悪影響の可能性が指摘されている10 $\mu\text{g/g}$ を超えた人もいた。

女性の毛髪水銀濃度が低かった要因として、パーマの影響が考えられる。20代以上の年代でパーマをかけている人の割合は、女性では男性の5倍に上った。パーマ液に含まれるチオグリコレートは毛髪から水銀を除去することが報告されている(Yamamoto and Suzuki 1978)。この点について確認するため、パーマをかけていない女性の毛髪を、日本の美容院で一般的に用いられているパーマ液で処理し、水銀濃度を測定した。1回の処理で水銀濃度は約30%減少し、処理を繰り返すと水銀濃度はさらに低下した(Fig. 3)。水銀濃度の低下は毛髪全長の部位別測定でも明らかになった。パーマをかけた毛髪では毛根部の水銀濃度は先端部よりも顕著に高かった($p<0.001$)が、これに対して、パーマをかけていない毛髪ではそのような差異は見られなかった(Table 4)。パーマをかけた毛髪とかけていない毛髪の全長分析の典型例をFig. 4に示す。パーマをかけている毛髪では、繰り返し処理により、毛先の方ほど水銀濃度の低下していることがわかる。

[考察]

今回の調査は、日本の一般公衆の毛髪水銀濃度を調査したものであり、主に魚介類摂取を通じたメチル水銀曝露レベルについての基礎データとなる。現在、調査地点を増やしながら継続中である。今回の5地域の結果では、女性および男性の毛髪水銀濃度の幾何平均は1.43 $\mu\text{g/g}$ および2.55 $\mu\text{g/g}$ と算定された。これらは最近報告された欧米諸国の値より高い(Sanzo et al. 2001; Guallar et al. 2002; CDC 2003)。これは主に食習慣の違いによるものと考えられる。この結果の持つ意味については低レベルメチル水銀曝露のリスク管理の視点からさらに検討する必要がある。

今回の被験者はすべてボランティアで、臨床症状の訴えがないグループである。よって、今回の結果は日本の一般公衆の毛髪水銀レベルを示すと考えられる。しかしながら、資料の採取に当たっては無作為抽出法を用いていないので、何らかのバイアスがかかっている可能性も否定できない。それでも、今回の調査結果では、毛髪水銀濃度に地域差が認められた。千葉に居住していることは、ほかの因子について補正を行った後も、毛髪水銀濃度を上昇させる有意な因子であった。この地域のどのような特徴がこれに関与しているかは不明であるが、アンケートの項目に入っていなかった何らかの食習慣が影響している可能性がある。いずれにせよ、一般公衆のメチル水銀曝露レベルの調査に当たっては調査地点の

選択が重要であることは明らかである。

もうひとつ考慮する必要があるのが、パーマの影響である。パーマをかけると毛髪水銀濃度は50%ほど低下するので、毛髪を用いた水銀レベルの調査に重大な影響を及ぼす恐れがある。今回の調査では、パーマをかけた集団では、毛髪水銀濃度の幾何平均が、そうでない集団よりも両性ともに25%低かった。したがって、各人の正確な水銀曝露レベルを算定するためには毛根部を用いる必要があるだろう。

今回の調査結果は現代日本人の食生活を反映したものと考えられる。日本人の大部分が魚介類の摂食を通じてEPA（1997）/NRC（2000）の勧告レベルを超えてメチル水銀曝露を受けているが、これによる胎児への潜在的危険性があると捉える必要はない。しかしながら、10 µg/gを超える毛髪水銀濃度を示した出産可能年齢の女性のうち極少数（0.4%）のグループでは、妊娠・出産に際しては、胎児への影響を回避するため、摂取する魚類の量あるいは種類を変更する必要があるかもしれない。今回の結果は、魚介類の適切な消費を通して、n-3 不飽和脂肪酸などの栄養素摂取をも考慮した、栄養学的な面から食生活を考えるうえで有用なものとなるであろう。

[参考文献]

- 1) Cox C, Clarkson T W, Marsh D O, Amin-Zaki L, Tikriti S, Myers G G (1989): Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methylmercury. An application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ Res* **49**, 318-332.
- 2) Guallar E, Sanz-Gallardo, M I, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, Kark J D, Riemersma R A, Martin-Moreno J M, Kok F J (2002): Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *New Engl J Med* **347**, 1747-1754.
- 3) National Research Council. Committee on the Toxicology Effects of Methylmercury (2000): *Toxicological Effects of Methylmercury*, National Academy Press, Washington DC.
- 4) Sanzo J M, Dorronsoro M, Amiano P, Aguinagalde F X, Azpiri M A (2001): Estimation and validation of mercury intake associated with fish consumption in an EPIC cohort of Spain. *Public Health Nutr* **4**, 981-988.
- 5) The Centers for Disease Control and Prevention, United States (2003): *Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*.
- 6) EPA (1997): *Mercury Study Report to Congress*. Washington, DC. United States Environmental Protection Agency.
WHO (1990): *IPCS Environmental Health Criteria 101 Methylmercury*. World Health Organization, Geneva.
- 7) Yamamoto R, Suzuki T (1978): Effects of artificial hair-waving on hair mercury values. *Int Arch Occup Environ Health* **42**, 1-9.

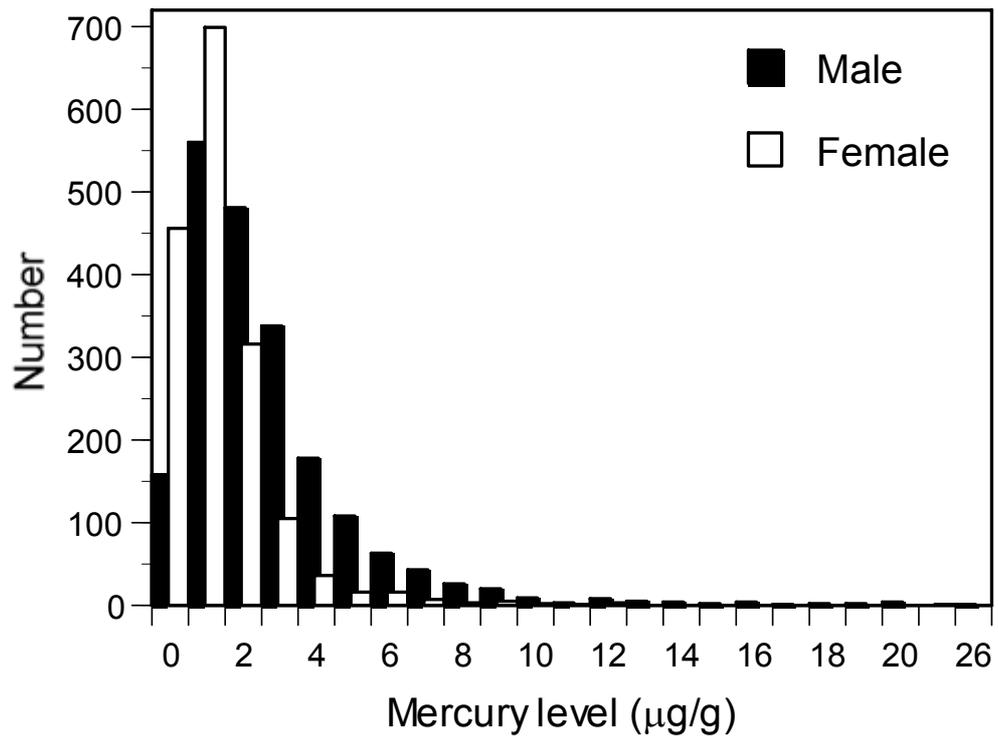


Fig. 1. Distribution of the hair mercury content among the total population. Open bar and solid bar indicate female and male populations, respectively.

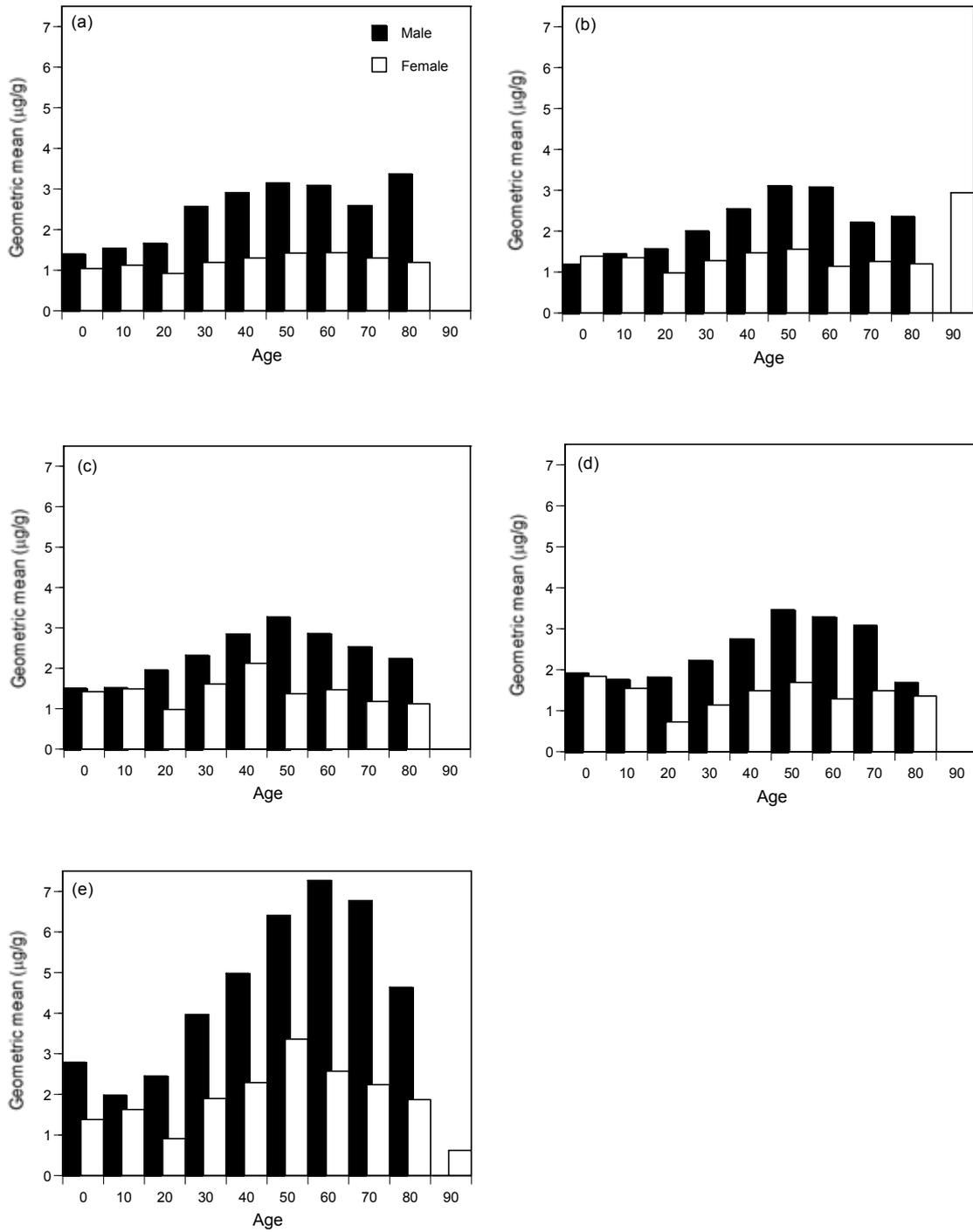


Fig. 2. Age dependent distribution of the geometric mean of the hair mercury content in Minamata (a), Kumamoto (b), Tottori (c), Wakayama (d) and Chiba (e). Open bar and solid bar indicate female and male populations, respectively.

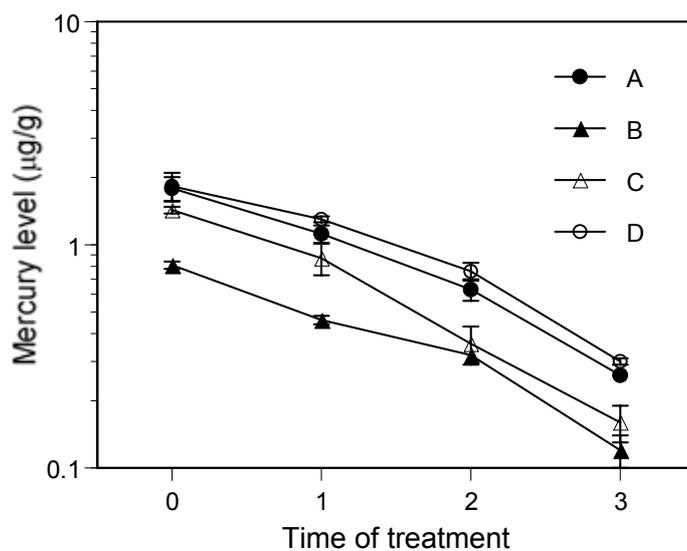


Fig. 3. Effect of artificial waving on hair mercury levels. Non-artificial permanent waved hair samples from 4 women (A to D) were treated with waving lotion up to 3 times. Hair mercury levels were determined after each treatment. Each value represent the mean \pm SD of 3 measurements.

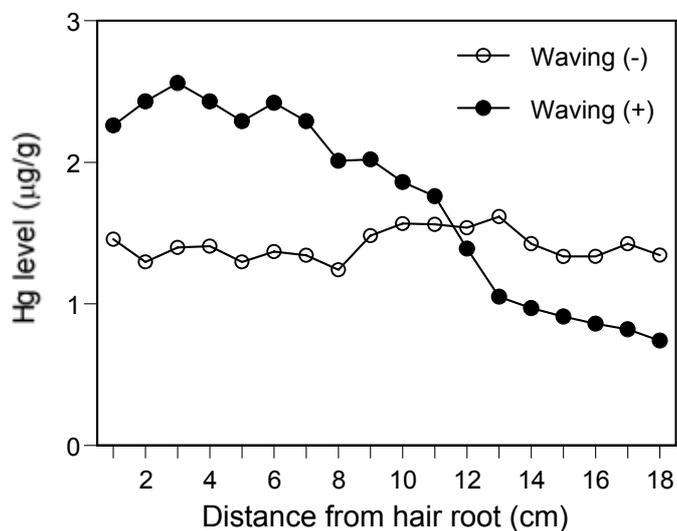


Fig. 4. Whole length analysis of hair mercury levels. Mercury levels of whole hair strands from two women (with and without artificial permanent waving) were analyzed at 1-cm sections.

TABLE 1. Geometric mean and range of the hair mercury content in five geological populations

Residence	Sex	N	Hair mercury content ($\mu\text{g/g}$)		
			Geometric mean	Min	Max
Minamata	F	594	1.23	0.09	7.33
	M	344	2.39	0.22	10.56
	Total	938	1.76	0.09	10.56
Kumamoto	F	327	1.33	0.14	6.20
	M	388	2.23	0.20	19.18
	Total	715	1.57	0.14	19.18
Tottori	F	209	1.40	0.26	12.52
	M	616	2.32	0.00	10.21
	Total	825	2.04	0.00	12.52
Wakayama	F	303	1.46	0.00	8.09
	M	417	2.32	0.10	20.66
	Total	720	2.04	0.00	20.66
Chiba	F	233	2.30	0.14	25.75
	M	255	4.79	0.26	26.76
	Total	488	3.37	0.14	26.76
Total	F	1666	1.43	0.00	25.75
	M	2020	2.55	0.00	26.76
	Total	3686	1.96	0.00	26.76

TABLE 2. Factors that determine the hair mercury content as a dependent variable by a multiple regression analysis

Independent variables	Standardized partial regression coefficient	Partial correlation coefficient	Multiple correlation coefficient
Sex	0.162	0.170	
Age	0.264	0.352	
Daily amount of total fish/shellfish consumed	0.190	0.245	
Artificial hair waving	-0.185	-0.252	
Usually consumed fish			0.585
Tuna :	0.058	0.167	
Bonito	0.063	0.068	
Residence			
Chiba	0.281	0.242	

$p < 0.001$

TABLE 3. Cumulative frequency of the individual hair mercury content

Sex	Age	Mercury concentration ($\mu\text{g/g}$)					Total
		≤ 1	≤ 2	≤ 3	≤ 5	≤ 10	
Female	All	464 (27.9%)	1161 (69.7%)	1473 (88.4%)	1612 (96.8%)	1659 (99.6%)	1666 (100%)
	15-49	200 (34.0%)	453 (77.0%)	542 (92.2%)	577 (98.1%)	585 (99.5%)	588 (100%)
Male	All	162 (8.0%)	724 (35.8%)	1206 (59.7%)	1716 (85.0%)	1975 (97.8%)	2020 (100%)
Total	All	626 (17.0%)	1885 (51.1%)	2679 (72.7%)	3328 (90.3%)	3634 (98.6%)	3686 (100%)

TABLE 4. Ratio of hair mercury levels at the hair tip to the root in female Minamata citizens

Artificial waving	No (38)	Yes (98)
Hg Ratio: Tip/Root	0.92 ± 0.21	0.56 ± 0.22

Numbers of hair samples are shown in parentheses

7. 八代海沿岸に発生した水俣病の地域別の発生時期と脳組織病変の程度についての検討 — 剖検資料を参照して —

研究担当者 坂本 峰至 (疫学研究部)
宮本 清香 (臨床部)
松本美由紀 (臨床部)
衛藤 光明 (臨床部)

〔研究目的〕

熊本大学医学部で剖検された450例の水俣病関係の剖検例は、現在リサーチ・リソース・バンクに保管されている。水俣病発症当時から資料があり、水俣病の発生時期とその広がりを検討して、チッソ水俣工場から排出されたメチル水銀の拡散状況の再確認とそのヒトへの影響の程度を解析することにより、工場からのメチル水銀排出時期及び排水路の変更に伴う水俣病患者の八代海への拡散過程と水俣病病変の程度との関連を検証したい。熊本大学医学部で剖検された大部分の水俣病症例は、剖検によって初めて水俣病であることが確認された人達でしかも殆どが熊本県住民であるという資料的には非常に偏った集団であることは前提として掲げておかななくてはならない。しかし、水俣病患者の地理的分布以外の経時的特性と病変の程度との関連を調べるには貴重な資料である。

〔研究対象及び研究方法〕

熊本大学医学部で剖検された 450 症例の中から、発症時期及び発生地域の確認できる症例を選び出し、脳組織病変の程度との関連を調べる。発症時期は認定時の聞き取りにおける四肢末端の痺れが現れた時期としている。チッソ水俣工場からメチル水銀の水俣湾への排出その排水路の水俣川への変更に伴う、水俣病患者の発症時期・地域及び病変の程度（大脳、小脳の別に軽度から重度までを 1 から 5 の 5 段階で評価）を解析することにより、水俣病患者発生の地域的並びに時期的特性とその病変の程度との関連を検討する。

〔研究成果および進捗状況〕

まず、2001 年時点における水俣市及びその周辺における水俣病患者発症率を 1960 年における国勢調査時人口を用いて算出した。水俣市全体で約 2%、津奈木町約 4%、芦北町約 1.5%、田ノ浦町約 1.7%、出水市約 0.8%であった。地域的には水俣市袋地区で約 15%、芦北町女島で約 12%、出水市桂島約 38%と漁業依存度の高い地域での高率の発生が特徴的であった。

地域、年次別発症数を調べると水俣市袋地区では 1956 年をピークとし 1959 年を最後に年に 1 名程度と減少していた。一方、津奈木町 1959 年以降急激に発症数が増加し 1975 年まで継続して発症が起こっていた。芦北町も津奈木町とほぼ同様な傾向にあった。病理的に大脳及び小脳のいずれかが症 4 以上であった重症例の発病は殆どが水俣市袋地区で 1956 年発症者では 11 例中 10 例が重度であった。一方、津奈木及び芦北町は 1959 年の 2 例ずつ及び津奈木町 1957 年の 1 例を除いて全例が軽度であった。

チッソ水俣工場からメチル水銀の排出を水俣湾から水俣川への変更したのが 1958 年 9 月であることを考えると 1959 年以降の津奈木町や芦北町での発症増加と時期的な一致がみられた。しかし、重症患者の殆どが袋地区であることから考察すると水俣湾での汚染は非常に高濃度であったが津奈木、芦北町と広がった汚染は広域に広がったがその海域の広さによる希釈で水俣湾ほどは高濃度にならなかったことが示唆される。実際に、典型的胎児性水俣病患者の発生の殆どが 1955 年から 1959 年の 5 年間で津奈木町では 1 名であったこととも一致する。また、その当時観察された出生性比の低下も水俣市袋地区のみでの現象であった。

〔参考文献〕

- 1) Takeuchi T and Eto K (1999): The Pathology of Minamata Disease –A tragic story of water pollution-. Nakayama H and Sumiyoshi A (editorial collaborations), Kyushu University Press, INC., Fukuoka, Japan
- 2) Sakamoto M, Nakano A and Akagi H (2001): Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. Env Res, Section A, 92-98.

8. 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究

研究担当者 坂本 峰至（疫学研究部）
他 11 名

〔研究目的〕

メチル水銀の人体影響に対しては、成人に比較して胎児・小児の感受性が高いことが知られているが、最近はより低濃度の曝露による児の微細な発達の影響が注目されている。たとえば UNEP は 2003 年までに、人体や環境への水銀の影響等に関する情報を国際的に取りまとめる方針を明らかにしている。食事等を介して低濃度メチル水銀に曝露した人集団についての疫学調査としては、これまでフェロー諸島及びセイシェル諸島などにおいて、胎児期曝露後の小児集団についてのコホート研究が行われてきている。しかしながら、これらの研究においては発達影響の有無について相反する結論が得られている。一方我が国では、このような大規模疫学調査は実施されていない。このように、低濃度メチル水銀曝露の発達影響について一致した疫学的結論は得られておらず、それらの調査における相違の理由も不明であることを考えると、マグロをはじめとする海産魚介類を多食する我が国においてこの影響を調査することは、単に日本国内のみならず、国際的貢献の一つとしてもきわめて大きな意義を有する。そこで、国内の特定の地域において、胎児期の低濃度メチル水銀曝露と小児の詳細な発達影響の関連性についてのコホート研究を実施する。

〔研究対象及び研究方法〕

魚等の摂取によるメチル水銀曝露レベルが比較的高いと予想される国内地域にコホートを選定し、出産時に臍帯血等を用いたメチル水銀曝露評価を行う。同時にメチル水銀のほか主な重金属や ω 3 系多価不飽和脂肪酸などの測定並びに養育環境や社会経済的指標を含む各種の交絡要因について測定する。これらの小児について、定期的に神経発達学的・精神心理学的各種検査を実施しながら、長期間にわたる追跡を行う。

本研究については、当研究センターのみでこれを遂行することは事実上困難である。そのため、本研究は多機関共同研究として実施し、当研究センターは、水銀レベルの測定等曝露評価等を分担する。また、小児発達調査については数年以上の追跡を必要とするため、4 年目以降の継続を前提とした研究計画とする。

〔平成 14 年度進捗状況〕

本研究所主催の国内フォーラムを東京で行い、その際にセイシェル諸島における小児発達調査担当者にロチェスター大学のデビッドソン教授とマイエルズ教授による研究紹介と東北大学・仲井助教授、秋田大学・村田教授から、本年度以降のメチル水銀胎児影響に関するコホート研究と横断研究に関する研究プロトコルの紹介があった。その中で、東北各地における妊娠可能年齢の女性における毛髪スクリーニングの紹介等もあり、調査予定地の妥当性について検討が行われた。現地医療機関の倫理委員会承認を経て、昨年 12/24 から事前説明を実施し、実際にコホート研究に参加してくれる母子のリクルートが開始された。村田教授は秋田の数箇所において保存現在の母親毛髪総水銀を臍帯中メチル水銀と比較の後、マデーラ諸島で行われたものと同様に現在の母親の毛髪中水銀濃度と聴性脳幹誘発電位潜時等の関連についての調査を行った。

5. 水銀に関する環境科学的研究

研究概要

本研究課題は局地的な水銀汚染に起因する地球規模の水銀拡散の問題および汚染地域の環境復元を視野に入れて、環境中での水銀の移動および化学形態変化に関連する研究と、汚染土壌等からの水銀回収に関連する研究とからなっている。

水銀は環境汚染物質として重要な元素であり、その汚染形態は局地的なものにとどまらず地球規模で拡散・沈殿し汚染源とは全く別の場所で生態系に入って生物濃縮を受けるという性質を持つ。その拡散・沈殿という挙動には化学形態の転換をともなっており、また生態系に入る際の、いわゆるバイオアベイラビリティを獲得する際にもやはり形態の転換が関わっている。

こういった観点に加え、当研究所がかつて深刻な水銀汚染を被った水俣の地にあるという立地を生かして、自然界における水銀の動態に関する様々な局面を研究対象とする。具体的には、主として水俣湾の水、底質、ベントス類等各環境要素における水銀の動向の調査、実験環境における食物連鎖および生物への水銀取り込みの研究、バクテリアにおける水銀化学形態変換遺伝子の構造解析と自然界における役割の研究などがある。また、応用分野として、低温度加熱処理、バクテリア利用による水銀回収そして放射線を利用した水銀の脱メチル化に関する研究を現在実施中である。

1) a. ア. 水俣湾における水銀の動態

研究担当者 保田 叔昭 (国際・総合研究部)
山口 雅子 (疫学研究部)
森 敬介 他6名 (九州大・理学研究科)

〔研究目的〕

過去に甚大な水銀汚染を受けた水俣湾において、生態系もまた相当の打撃を受けたことが各種資料からうかがえる。汚染源の化学工場が水銀の排出を停止してすでに35年を経過し、湾内の汚染された底質も埋立地に密封されている現在、生態系に含まれる水銀は自然界レベルにまで低下しているが、他の地域に比べるとなおいくぶん高い値を示す。この差を利用して、他の地域と比較しながら、海洋生物の生態系における水銀の動態について調査を行うことが本研究の目的である。

〔成果および進捗状況〕

カサゴを使った食物連鎖による水銀蓄積実験を開始した。これは、大矢野漁協にお願いしてその地区のカサゴを入手し、水俣湾（恋路島湾側）と羊角湾のヒライソガニおよびオオギガニを餌として与えたとき、水銀の蓄積にどのような違いがでるかを観察しようというものである。カニの水銀値は両地域で10:1の違いがある。

実験開始時点で、無処置のカサゴの筋肉内水銀濃度は、体重200g前後で約100ppbであった。ただしばらつきはかなり大きく、±20ppb程度は見えておく必要がある。両地区それぞれ3匹ずつのカサゴを実験に供し、カニの右半身を4~5匹分1日おきに与えた。カニの左半身は凍結乾燥したのち水銀測定を行って、カサゴに与えた水銀量の目安とした。

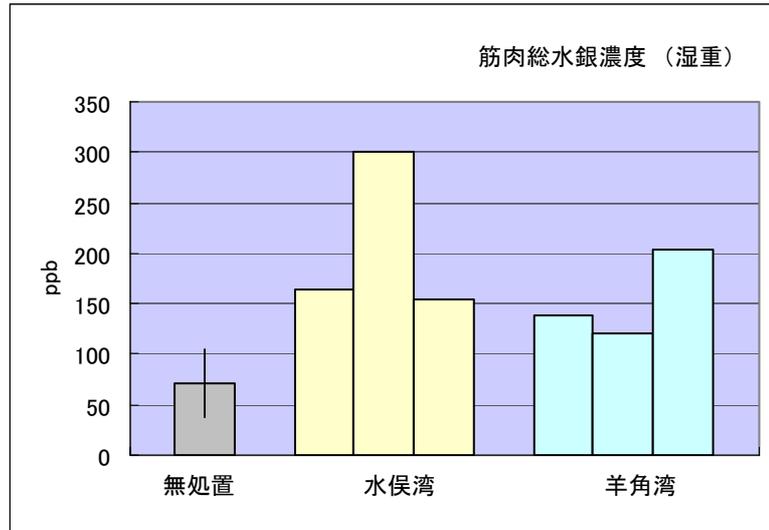
投与は3ヶ月にわたって行い、麻酔の後各臓器を採取した。採った臓器は、筋肉、脳、鰓、腎、肝、胃、前腸そして後腸である。それぞれ凍結乾燥を行って含水率を出したのち水銀分析を行った。

結果を見ると、与えた水銀量の差に比べて、蓄積した水銀の量の違いは小さかった。これは出発時点での含有水銀量がマスクをしているためだと考えられる。つまりその値をベースとして差し引く必要がある（付図参照）。

筋肉以外の臓器の水銀量については、やはり肝、腎に多量の水銀が存在していた。脳には水俣湾のカニを食べたグループで0.45から0.83ppm、羊角湾の方で、0.31から0.44ppmの総水銀が蓄積しており、この内、水俣湾では91.3%（0.44から0.66ppm）、羊角湾では55.5%（0.17から0.27ppm）がメチル水銀であった。すなわち水俣湾のカニを食べたグループのメチル水銀の割合が高かった。

今回はこれらの実験結果を踏まえ、実験開始時の体重を100から150gへ落とし、血中の水銀濃度をあらかじめ測定して値を揃えた上で、投与実験を開始する予定である。

付図



1) a. イ.潮間帯無脊椎動物の群集構造とその地域差

研究担当者 山口 雅子 (疫学研究部)
保田 叔昭 (国際・総合研究部)
森 敬介 (九大・理学研究科)
大田 直友 (九大・理学研究科)

〔14年度の研究成果と進捗状況〕

平成9年より継続している潮間帯無脊椎動物群集構造調査は、水俣湾で1年ごとに3回実施したほか、九州各地で10ヶ所、能登半島を加えると計11ヶ所におよぶ。これらのうち、試料解析の終了した9ヶ所について、転石-岩礁生物群集の特徴を分析した。その中で、転石出現傾向を、転石インデックスを算出することで数値化して示す試みを行っている。これは各ステーションに出現する特定の種の個体数がその全個体数に占める割合を比較するものである。この解析の結果、転石海岸にしか出現しない種（ヒライソガニ、ホンヤドカリ、ウスヒザラガイなど）、逆に岩礁にしかいない種（ムラサキイガイ、イワフジツボなど）、そして、岩礁海岸と転石海岸の両方に見られる種、などの存在が数値を使って特定できることがわかった。

この結果については平成14年度のベントス学会で発表し、また現在報文作成中である。

また、水俣湾で97年、99年に実施した調査の結果、及び92年に九州大学が調査した結果を比較・解析した。

優占種の動向を見ると、シリケンウミセミ、ドロクダムシ、ノルマンタナイスなどの節足動物類が増加傾向にあり、クログチ、ムラサキイガイ、カリガネエガイなどの付着性二枚貝、コビトウラウズ、タマキビなどの巻き貝、そしてイソゴカイ、ヤッコカンザシ、ウロコムシなどの環形動物が減少傾向にあった。

一方各採集地点間の種構成の類似性をいくつかの指数を用いて比較することを試みた。たとえば、ランダムに抽出した個体と同じ種となる確立 (C_1) や、個体数の豊富さの重なり (PS_2)、あるいは優先度の順位相関を用いた比較法（タウ係数）などである。その結果の解析はまだ進行中であるが、水俣湾の各地点はやはり類似度が他の地点と比べて高いことが示されている。しかし、距離のはなれた地点間で、殊に転石海岸の種構成は意外に似ていることも示された。たとえば能登島の転石と恋路島湾外の転石とは比較的似ている。岩礁海岸については、概ね距離が近いほど類似性も近かった。転石海岸の類似性にモザイク構造が出現するのは、緯度や距離よりも他の要素（たとえば転石や底質の粒度分布など）がより影響力を持つことが考えられる。

この結果を受けて、欠落していた粒度分布等、環境要素のデータを新たに取得する試みを開始した。

ランダムサンプリングによって得られた潮間帯無脊椎動物試料の水銀含有量は、水俣湾を頂点として、距離に比例して低下していることはすでに示した。この濃度変化を支える物として、底質および間隙水に含まれる水銀量が重要な鍵を握っていると考えられる。そこでこれまで調査を実施した11ヶ所の底質および間隙水を採取して、水銀濃度を測定する作業を開始した。現時点では水俣湾の4ヶ所の定置調査地点を始め、長崎県若松町（上五島）2地点、宮崎県北浦町、鹿児島県上甕島、八代海2地点（河浦町、

御所浦)、石川県能登島について採集が行われ、分析中である。結果の一例をあげると、上五島の試料は、総水銀で、底質に約 5ppb という数値が得られた。水俣湾の底質の水銀濃度は ppm で 5～8 であるから、1000 倍の違いがあることになる。一方、間隙水には約 1ppt (郷の首) ないし 0.5ppt (針木) の水銀が含まれていた。

また、底質の粒度分布を、JIS 規格のふるい (0.2～0.06mm 6 段階) を用いて計測中である。

1) b. 淡水中および海水中における水銀動態

研究担当者 山口 雅子 (疫学研究部)
安武 章 (基礎研究部)
保田 叔昭 (国際・総合研究部)

〔目的〕

魚類は、水銀がヒトに入る経路として主要な位置を占めている。この魚類の水銀摂取経路は主に鰓と消化管であるが、それぞれの経路から入る水銀の比率や、環境によるそれらの変化については未解明の部分が多い。本研究では、鰓や消化管の物質透過性に大きな影響を及ぼす浸透圧が水銀の摂取に及ぼす影響、及び魚類の水銀摂取機構について検討する。

〔結果と考察〕

淡水適応あるいは海水適応させたウナギから単離した鰓蓋上皮・腸管を 0.1ppm メチル水銀を含む溶液中で 90 分間通気しながら培養したところ、鰓蓋上皮、前腸、後腸のいずれにおいても海水適応時のほうが組織中水銀濃度は高くなった (図 1)。

次いで、塩類細胞の輸送系に効果があると考えられるウアバイン、DMA、DIDS の効果を見たところ、海水適応群ではいずれの組織でもウアバインで組織中水銀濃度が低下し、DIDS で上昇した。DMA はウアバインに比べて効果が薄いものの、やはり水銀濃度の減少傾向が見られた。一方淡水適応群では、ウアバインは鰓で水銀濃度が上昇、前腸で低下する傾向があったもののいずれも有意ではなかった。また DIDS によって水銀濃度は著しく上昇した。DMA には目立った効果は見られなかった (図 2)。

海水適応群でウアバインによる水銀摂取の抑制効果があったことは能動的な機構の関与をうかがわせるが、淡水適応群ではほとんど効果がなく、より受動的な摂取であると考えられる。鰓ではウアバインによる水銀濃度の上昇傾向が見られたことから、能動的な機構によって水銀を鰓から排出している可能性もある。淡水、海水双方で効果が見られた DIDS は塩素イオンと炭酸イオンの交換系の阻害剤であり、これが水銀濃度を上昇させた機構については現時点では不明であるが、塩素イオンの動きがメチル水銀の動きと何らかの関連を持つのかもかもしれない。

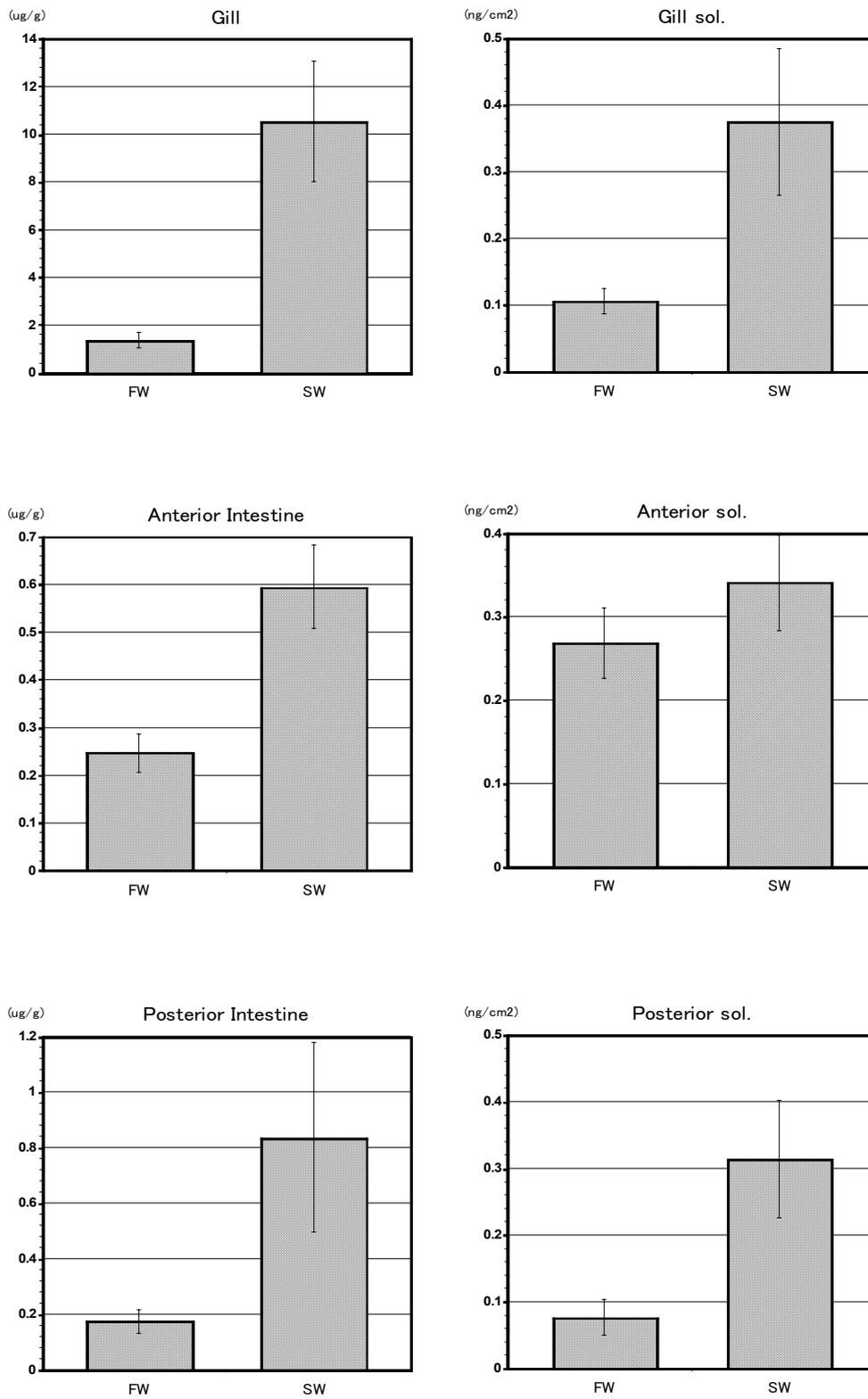


図 1. 0.1ppm メチル水銀溶液中で 90 分間培養した後の各臓器中水銀濃度および組織を透過した水銀量

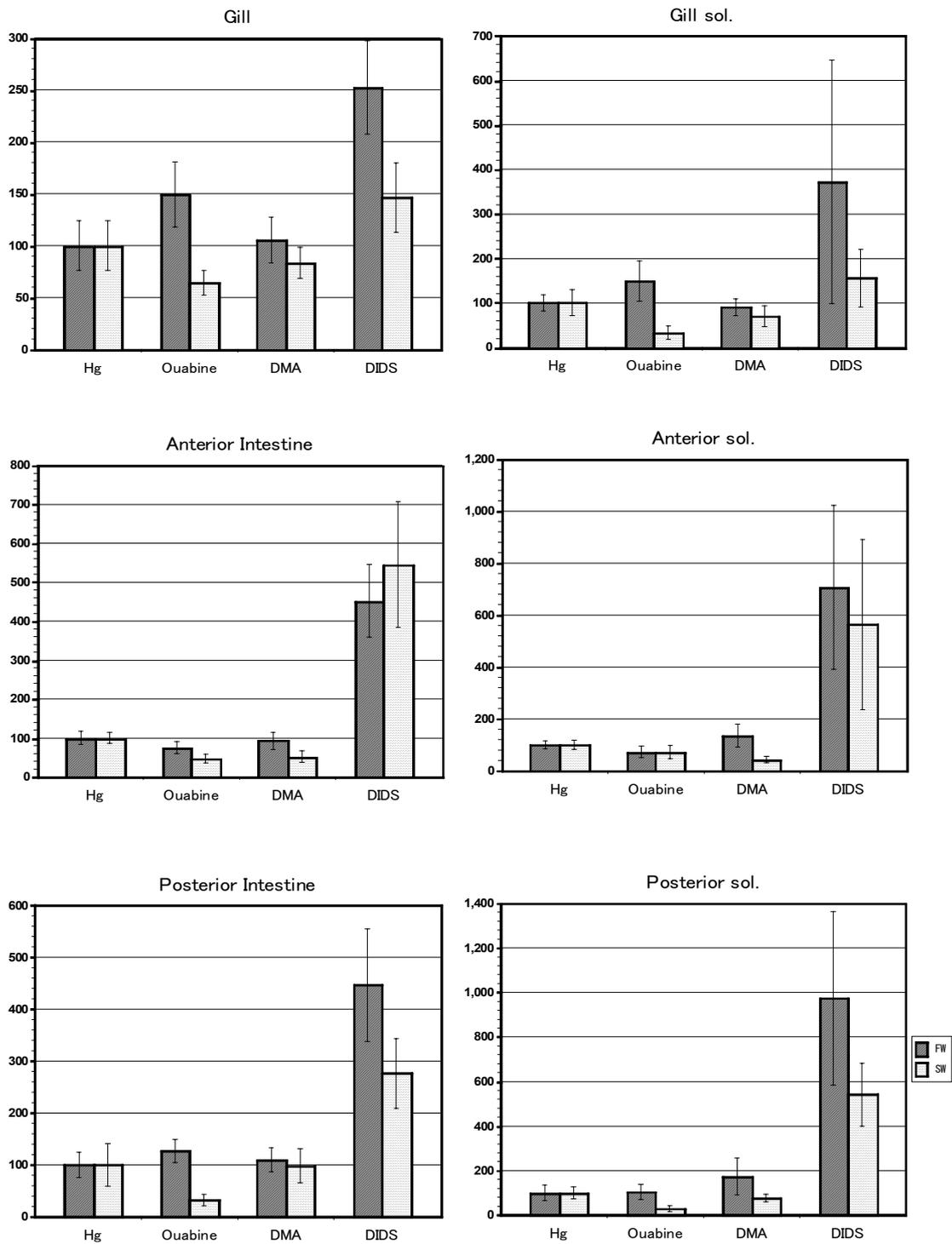


図 2. イオン輸送系阻害剤の影響

1) c. 水俣湾の水銀揮発化細菌の分子生態学的研究

研究担当者 中村 邦彦 (基礎研究部)
古川 謙介 (九大・生物資源環境科学)
矢木 修身 (東京大・工学系研究科)
内山 裕夫 (筑波大・応用生物化学系)

[研究目的]

水俣湾は長年にわたり水銀に汚染され、そのヘドロの中には世界に類をみない多量の水銀が堆積し、水俣湾の魚介類を食べることにより水俣病が引き起こされた。自然界に暮らす細菌の中には、水銀化合物を分解し、揮発性の金属水銀蒸気に変えて、自分の生活している環境から取り除いている細菌（水銀揮発化細菌）が存在している。これまでの研究で、水俣湾では、水銀化合物に強い耐性を持った細菌や水銀揮発化細菌の割合が水銀汚染のない海に比べて高いことが判明している。

細菌の水銀揮発化遺伝子は、*merR*, *merT*, *merA*, *merB* などで構成されている。有機水銀化合物の揮発化反応は、最初に、*merB* により作られる酵素（リアーゼ）が働いて、有機水銀化合物の炭素と水銀の結合を切断し、その結果生じる2価の水銀イオンを *merA* の産物であるレダクターゼによって、水銀蒸気に変換され行われる。

そこで、本研究では、これらの水銀揮発化細菌が水銀汚染により、水俣湾で、どのような遺伝的变化を受け出現し、水俣湾の水銀循環でどのような役割を演じているかを明らかにする。

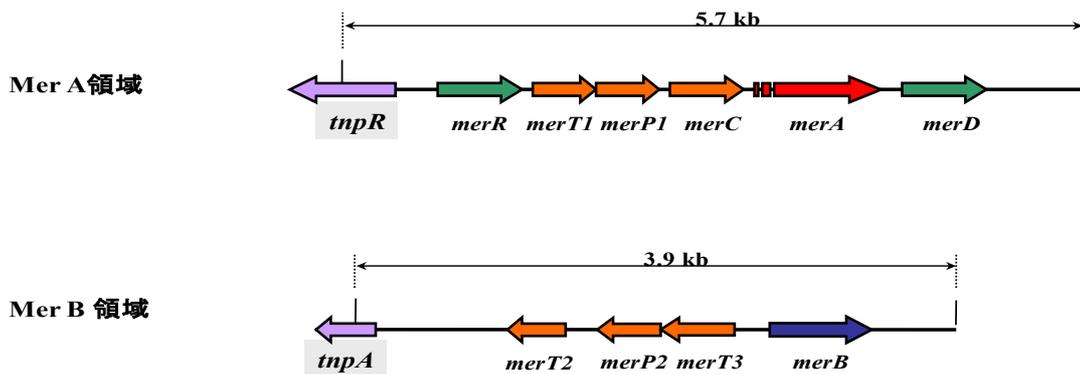
[研究結果]

これまでの研究で、水俣湾海水から採取した M-1 株の水銀揮発化遺伝子群 *mer operon* の構造が明らかになっているが、M-1 株は有機水銀化合物を揮発するにも関わらず、これまでに解析された *mer operon* 中に有機水銀分解遺伝子 *merB* を保持していることが明らかになっている。そこで、本年度は、*merB* とその周辺領域について、遺伝子構造の解析を行った。

ホモロジーサーチにより、既知の *merB* 遺伝子の保存領域を検索し、degenerate プライマーを設計し、PCR 反応を行い、210bp の *merB* 部分断片を取得した。この断片をプローブとし、サザン解析を行い、*merB* を含む 3.9kb の *HindIII* 断片をコロニーハイブリダイゼーション法により、クローニングすることができた。クローニングした 3.9kbp の領域についてシーケンス解析を行った結果、*merB* 周辺には三つの *orf* が存在し、ホモロジー検索の結果、これらの *orf* は *merB* とともに、*mer operon* を形成していることが明らかになった。この *merB* 周辺領域のオペロンを *mer operon B*、先に解析のなされた *merA* を含む *mer operon* を *mer operon A* とした。*mer operon B* には *merT2*, *merP2*, *merT3*、三つの遺伝子が *merB* と逆方向を向いて存在しており、さらにその下流には、*tnpA*、トランスポーゼースとホモロジーを示す部分領域が存在していた。このトランスポーゼース及び、*mer operon A* の *tnpR*、レゾルベースはともに II 型のトランスポゾンに関係する遺伝子であり、M-1 株の二つの *mer operon* がトランスポゾン上にコードされ、水平伝播を行う可能性を持つことを示唆された。シーケンス解析の結果、M-1 株は二つの *mer operon* を保持しており、二つのオペロン中に、*merT* 遺伝子を三つ、*merP* 遺伝子を二つ持つという特異な構造を取っていることが明らかになった。

merT および *merP* の複数存在する遺伝子について、アミノ酸レベルで、ホモロジーを比較したところ、

merT1-T2 間で 67.1%、*merT2-T3* 間で 38.6%、*merT3-T1* 間で 44.1%、*merP1-P2* 間で 55.2%であった。この値から各遺伝子が重複によって形作られた可能性は低いと考察された。この結果、M-1 株の二つの *mer* operon は遺伝子の重複によって形作られたのではなく、由来の異なる二つの *operon* が水平伝播によって M-1 株に入り込んだのではないかと推察された。



P. haloplanktis M-1株の水銀分解遺伝子

次に、*mer* operon A と *mer* operon B の位置関係について解析を行った。解析にはパルスフィールドゲル電気泳動を利用し、得られた切断パターンについてサザン解析を行った。その結果、*Bam*HI 消化断片 50kb の大きさに、*merA* および *merB* 両方のシグナルを得られた。*Bgl*II 消化断片では 17kb に *merA*、25kb に *merB*、*Eco*RI 消化では、26kb に *merA*、32kb に *merB* のシグナルを得られた。これらの結果から、二つの水銀揮発化遺伝子は *Bam*HI 断片 50kb 中に存在し、最低 20kb 以上離れていることが明らかになった。

[参考文献]

- 1) 中村邦彦(1992): 海洋水銀汚染と微生物 環境科学会誌 5, 1-14.
- 2) Nakamura K, Silver S(1994): Molecular analysis of mercury-resistant Bacillus isolates from sediment of Minamata Bay, Japan. Appl Environ Microbiol 60, 4595-4599.
- 3) Iohara K, Iiyama R, Nakamura K, Silver S, Sakai M, Takeshita H, Furukawa K(2001): The mer operon of a mercury-resistant Pseudoalteromonas haloplanktis strain isolated from Minamata Bay, Japan. Appl Microbiol Biotechnol 56, 736-741.

1) d. 生体および環境試料中微量水銀の化学形別測定法の開発

研究担当者 赤木 洋勝(国際・総合研究部)
松山 明人(特別研究員)
富安 卓滋(鹿大・理・地球環境科学)
Horvat M.(スロベニア・ヨセフ ステファン研・環境科学)

[研究目的]

生体試料および環境試料中に含まれる総水銀の分析データのみならず、その有機・無機の化学形別分布を正確に把握することは、水銀による生体影響評価や生体内および環境中における水銀動態とそのメカニズムの解明はもとより、近年世界的関心事となっているアマゾン流域をはじめとする途上国における金採掘に伴う水銀による環境汚染とその人体曝露に至る機序を明らかにし、その被害防止対策に資するためにも重要かつ緊急な課題の一つとなっている。今日まで様々な総水銀およびメチル水銀分析法が検討され報告されているが、いずれも長短があり、多種多様な生物・環境試料に幅広く適用でき、多数の試料を対象に少量の試料でも精度よく測定し得る系統的な分析手法が望まれている。こうした観点から、これまで人体試料（主要臓器、血液、尿、臍帯等）および環境試料（水質、水棲生物、底質、浮遊物質、地衣類等）を対象に、ジチゾン抽出—ECD ガスクロマトグラフィー法による新しいメチル水銀分析法並びに湿式分解—冷原子吸光法による高感度で迅速な総水銀分析法の開発を進めてきた。今年度はさらに、環境保全の視点から分析に用いる試薬の量を可能な限り少なくすることを念頭におき、水銀汚染地域での環境・生物モニタリングにも幅広く適用できるよう各試料に最適な前処理を含む試験溶液調製法の簡便化・統合化を図ると共に、昨年度に引続きこれら一連の手法を駆使してタンザニア、フィリッピン等の対象地域における水銀汚染の実態把握のための共同調査研究を実施した。

[研究成果概要]

試料の湿式分解法および還元気化—冷原子吸光法の還元気化方式による総水銀分析手法の改良の結果、試料中水銀を従来の分析手法の検出限界、分析精度を大幅に改善した、簡便かつ迅速に測定できる手法が得られた。即ち、生物・環境試料(0.5g 以下)を 50ml 容肉厚試料分解フラスコ中で硝酸—過塩素酸—硫酸 (1:1:5) 系を用いることにより 200℃のホットプレート上 30 分間で加熱分解が完了し、冷後蒸留水を加えて定容とすれば試験溶液が出来上がるという簡便な試験溶液調製法が得られた。また、改良型還元気化方式については、ポンプ—反応ビン—アルカリ液の経路を四方コックを介して密閉系とし、試料溶液に還元剤を添加して空気を 30 秒間循環させ水銀蒸気の気相内濃度を均一化後、コックを開いて気相を光吸収セルに導入する方式を開発し、さらにマイクロプロセッサ制御による操作の自動化を進め、従来の循環式に比べてより迅速かつ高感度で、精度よく測定できる装置を完成させることができた。本装置での水銀分析は 1 分以内で完了し、本手法での検出限界は 0.5ng/g であることから、多様で多数の総水銀分析の手段として水銀汚染の環境モニタリングや疫学調査等に広く適用されるものと期待される。

一方、メチル水銀分析に関しては、アルカリ処理など試料の特性に応じた前処理を施すことにより、その後は共通してジチゾン抽出—硫化ソーダ転溶—ジチゾン再抽出によりメチル水銀を分離精製し、ECD-GLC を用いて定量するという精度の高い系統的分析法を完成させることができた。本法での検出限界は 0.1ng/g 程度であり、殆んど全ての種類の試料中に含まれるメチル水銀を精度よく測定できるこ

とも確認された。また、人体曝露指標として重要であり、最も需要の多い毛髪中メチル水銀分析に関しては、上記方法とは別に、塩酸溶出—トルエン抽出—ECD-ガスクロマトグラフィー法による簡便で迅速な手法が確立された。これらの一連の分析手法は既に、現在水銀汚染問題に直面しているアマゾン流域をはじめ、タンザニア、フィリッピン、インドネシア、ベトナム、中国等の多くの国々における水銀汚染の実態調査や水銀の環境動態研究に活用され、その成果が得られつつある。

2) a. 低温加熱処理による汚染土壌の修復と水銀の回収技術の開発

研究者担当者 赤木洋勝（国際・合研究部）

松山明人（特別研究員）

〔研究要約〕

近年、ますます深刻化してきている途上国の水銀汚染に関連して、その汚染源対策とともに、既に濃厚汚染を受けた地域の土壌/底質等の処分を含めた処理技術の確立が大きな課題となっている。これらをふまえ我々は、平成8年～11年度にかけて、課題名「水銀汚染土・底質からの水銀除去に関する基礎的研究」を行った。即ち、土壌鉱物及び鉄塩（硫化鉄）等の添加剤の存在下に水銀の蒸発特性を利用して、従来の高温加熱処理（加熱温度 600℃～900℃）に比べ、格段に低い加熱温度 280℃±20 で且つ処理時間として1時間以内に汚染土壌より硫化水銀であってもほぼ完全に除去できる手法（以降低温加熱処理と呼ぶ）を見出し、添加剤量や加熱温度など最適処理条件について室内実験および所内に設置した小型モデルプラントを用いて検討してきた。またさらに本研究では上記技術を応用して、現在、不法投棄等で我が国を含め欧米先進国でも問題となっている廃蛍光灯など水銀含有廃棄物の処理に対し、資源リサイクルの観点を導入した新しい処理技術の確立を目指し基礎的検討を行うこととしている。ここでは今回、低温加熱処理を応用して新しく取り組んでいる廃蛍光灯のリサイクルシステムに関する基礎的研究結果の一部について述べる。

〔研究目的〕

我々の身の回りで数多く用いられている蛍光灯には、微量な水銀が含まれているため各地方自治体をはじめとして各産業では寿命のため廃棄物となった蛍光灯の処理に苦慮している。一般に水銀の含有量は、よく工場などで用いられる直管で一本あたり 10mg 程度。この量は各メーカーで年々研究開発が進み、従来に比べ僅かずつではあるが減少してきている。しかし蛍光灯はその特性および生産コストを考慮すると封入している水銀量を減らすことは可能でも、全くなくしてしまうことは現在出来ない。この蛍光灯には、目にやさしい白色光を出すために、めがねのレンズ等にも使用される高品質のホウ珪酸ガラスが用いられており、封入水銀や蛍光物質として多用されているハロリン酸カルシウム（以降パウダーと呼ぶ）をこの蛍光灯ガラスから効率的に除去できれば、十分リサイクルが可能となり産業としても成立する。除去されるこのパウダーには、基本的に毒性物質を含まないため処理上は大きな問題とならないが、現実にはこのパウダーの中に水銀が凝縮しているため、リサイクル用のガラス管屑だけでなくこのパウダーからも水銀を除去しなければならない。わが国では、産業廃棄物をリサイクルする場合の処理基準として産業廃棄物埋め立て基準（溶出試験で水銀の場合 0.005mg/kg 以下）が定められており、廃蛍光灯をリサイクルする場合、最低でもこの基準は満足させておく必要がある。したがってリサイクルシステムの開発を行う場合、ガラス管屑だけでなくパウダーも含めて上記の条件を満足させることができるシステムでなければならない。昨今、循環型社会の形成が広く求められている中で本システムの開発は、当センターがこれまで水銀汚染土壌/底質の環境修復のために開発してきた低温加熱処理を生かす上でも重要な意義があり、今後も継続研究していくべきであると考えている。

[供試物質と実験方法]

1. 供試物質

実験に用いた廃蛍光管は、水俣市より提供されたものを用いた。提供された廃蛍光管は既に粉碎されており、内容としては一般によく使用される直管だけでなくサークラインなど様々な種類の蛍光灯粉碎物が含まれていた。

2. 実験方法

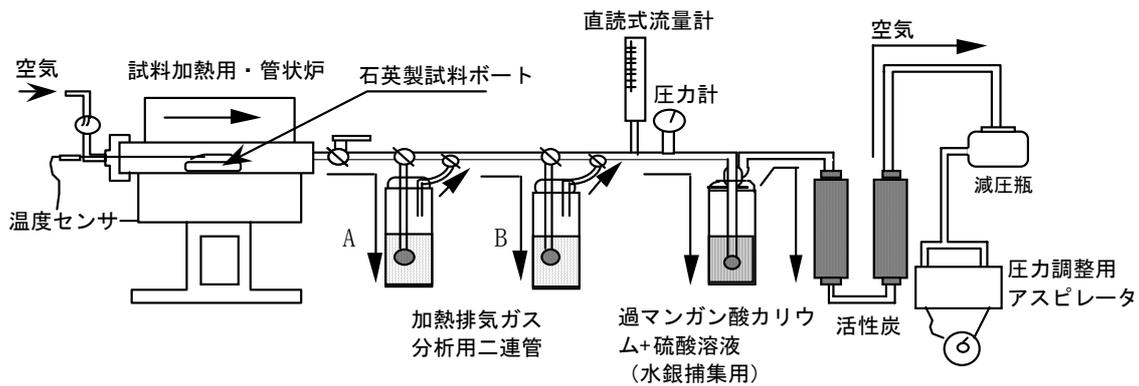


図-1 加熱実験系

<実験条件>

- ・加熱温度 280℃-300℃
- ・装置内圧力 ほぼ常圧 (装置内ガスが漏れない程度)
- ・装置内流量 500ml/min-600ml/min (室内実験系)
- ・加熱時間 45min で一定
- ・試料量 10g/回
- ・添加剤 硫化鉄 1% 0.5 % 重量比で添加。

上記の加熱実験系および実験条件で、廃蛍光管の粉碎物に対する添加剤の有無を実験パラメータとして加熱処理実験をおこなった。尚、実験の評価は処理前後における水銀の総水銀量変化、および水銀溶出量値の変化によりおこなった。総水銀測定の分析は試料適量を硝酸-過塩素酸-硫酸による赤木法により分解を行った後、塩化第一スズ添加による冷原子吸光分析とした。水銀溶出量は環境省告示第13号に基づいて前処理を行った後、硝酸-硫酸-過マンガン酸カリウムによる酸化分解処理を行い、塩化ヒドロキシルアミンを添加の後、適量分取して塩化第一スズ添加による冷原子吸光分析により定量した。

[結果および考察]

表－1 加熱処理実験結果

試料初期値 水銀濃度 77mg/kg 溶出水銀濃度 0.028mg/L

廃蛍光管試料	処理後水銀濃度 mg/kg	処理後溶出水銀濃度 mg/L	水銀除去率 (%)
添加剤なし	4.4	0.025	94.3
硫化鉄 1%	2.2	0.0037	97.1
硫化鉄 0.5%	2.6	0.0021	96.6

表－1 に実験結果をまとめる。この結果より、試料の水銀初期濃度は 75mg/kg dry wt と非常に高濃度の水銀を含有し、溶出量も 0.022mg/L と大変おおきいことがわかる。加熱処理後の値については添加剤を加えない場合、水銀の含有量は 4 mg 程度と低下するものの水銀の溶出量値については初期値とほとんど変化が認められなかった。しかし一方、添加剤を加えた場合は水銀の含有量も 2mg 前後に低下するが、同時に水銀の溶出量も低下し産業廃棄物埋め立て基準である 0.005mg/L を満足するに至った。即ち、硫化鉄を添加して加熱処理することにより、添加しない場合の水銀の溶出は約 1/10 程度に抑制される。これは常温でも蒸気圧を有する水銀が加熱されることにより、気相中へ大部分が移行するが残存している金属水銀に対して、硫化鉄が加熱変化する際に放出される元素状硫黄により、水銀が化学反応を起こし硫化水銀となって固定化されるためであると推定される。

2) b. 水銀揮発化細菌を利用した水銀汚染物処理技術の開発に関する基盤研究

研究担当者 中村 邦彦 (基礎研究部)

岩原 正宣 (崇城大・工)

〔研究目的〕

近年、化学工業からの水銀排出による環境汚染により、水俣病が引き起こされ社会的な問題となった。現在、世界の多くの国々で、各種事業所や金採掘現場などで環境への水銀汚染が深刻化している。また、水銀は農薬などに利用された結果として、世界の多くの国で、メチル水銀やフェニール水銀などの有機水銀化合物による汚染も問題になっている。環境中の水銀処理は、埋め立てなどの封じ込め等により行われているが、これらの方法では多額の費用を要し、完全に無害化するわけではないため、根本的解決にはつながらない。一方、水銀で汚染された環境に生息している微生物、特に細菌の中には水銀と種々の相互作用を行い、水銀を分解し揮発化させることにより、自然界の清浄化作用を行っている細菌が存在していることが知られている。そこで、これら細菌を利用し、バイオテクノロジーの手法を活用し、将来的に水銀汚染物の処理技術の開発を目的に研究を行う。

〔研究結果〕

本年度は、水俣湾海水から分離したメチル水銀を揮発化できる *Alteromonas* 属の細菌(SW-22)を用い、水産加工工場から排出されてくる魚の煮汁を対象にしたメチル水銀除去法の実用化のための種々の試験を行った。

① SW-22 株の耐熱性試験

生理食塩水でカラギーナンゲルを作成する時 42 度で固化がおこる。このため、45 度から 50 度の間で、細菌をカラギーナンに懸濁しなければならない。このため、40 度、60 度 80 度における細菌の残存率を検討した。この結果、60 度と 80 度では、5 分間で死滅することが判明した。一方、40 度 5 分間では、残存率が、ほとんど変わらないことが判明した。

② ゲルの物理的強度とゲル内への水銀の拡散

水銀除去を行うとき固定化ゲルは、液中で長時間攪拌されるので、崩壊が少なく、カラムを利用する場合流速や重量による圧縮でゲルが損傷することが考えられるため弾力性のあるゲルが望ましい。1.5%カラギーナンゲルや 1.5%寒天のゲルは、ともに崩壊が激しく、3.0%寒天ゲルは、崩壊はみられないが、弾力性に乏しいため、固定化には、不適だった。3.0%カラギーナンゲルが、強度と弾力性で最適だと考えられた。また、水銀のゲル内への拡散は、1 時間で約 70%の水銀がゲル内に浸透した。

③ リン酸バッファーからの塩化メチル水銀の除去

1.5%カラギーナンゲルでは、30 分で 66%、19 時間で、72.9%の水銀が除去された。3.0%カラギーナンゲルでは、30 分で 51.6%、19 時間で、71.8%の水銀が除去された。

④ 魚の煮汁からの塩化メチル水銀の除去

1.5%カラギーナンゲルでは、30 分で 46.7%、18 時間で、75.4%の水銀が除去された。3.0%カラギーナンゲルでは、30 分で 37.8%、18 時間で、75.4%の水銀が除去された。

⑤ 魚の煮汁の成分に吸着する水銀濃度の影響

水銀濃度 $10 \mu\text{g/ml}$ では、遠心分離した魚の煮汁の上清にほとんどの水銀が残存していたが、 $1 \mu\text{g/ml}$ では、遠心分離した魚の煮汁の上清に 76.2%が、水銀濃度 $0.1 \mu\text{g/ml}$ では、25.4%に減少していた。

〔参考文献〕

- 1) 中村邦彦(1992):海洋水銀汚染と微生物 環境科学会誌 5, 1-14.
- 2) Nakamura K, Hagimine M, Sakai M, Furukawa K (1999): Removal of mercury sulfide from Minamata Bay sediments by a combined method of chemical and microbial volatilization. Biodegradation 10, 443-447.
- 3) Nakamura K, Aoki J, Morishita K, Yamamoto M (2000): Mercury volatilization by the most mercury-resistant bacteria from the seawater of Minamata Bay in various physiological conditions. Clean Product and Processes 2, 174-178.
- 4) Nakamura K, Iwahara M, Furukawa K (2001): Screening of organomercurials-volatilizing bacteria in the mercury-polluted sediments and seawater of Minamata Bay in Japan. Clean Product and Processes.3, 104-107.

2) c. 放射線を利用したメチル水銀の脱メチル化の開発 (平成 13～15 年度)

研究担当者 荒巻 亮二 (基礎研究部)
安武 章 (基礎研究部)
山口 雅子 (疫学研究部)
蔵 忍 (九大大学院・医)

〔研究目的〕

メチル水銀などは水俣湾のような、過去において汚染事故のあった環境中に大量に存在している可能性が考えられる。このような物質をより早くかつ環境に悪影響を与えない方法で減毒化する事は大きな意義があると考えられる。

メチル水銀と較べて無機水銀は生体に取り込まれにくくなり結果として毒性が小さくなる。メチル水銀などの環境影響因子は自然条件下では自然放射線や太陽光などの影響は無視できず、無機水銀のメチル化やメチル水銀の無機化が平行しておこると考えられるが、過去の太陽光や紫外線などを用いた報告によると、メチル水銀の無機化が進む方向に働いていることが知られている。これに強力な X 線などの放射線を用いれば透過性も大きく、より早く無機化を促進出来る可能性が考えられる。本研究ではメチル水銀を含む各種溶液やヘドロなどに対し X 線を用いて脱メチル化反応についての基礎的実験を行うものである。

我々は現在までの予備的実験において、メチル水銀水溶液の X 線照射により、X 線線量に比例した無機水銀の生成を確認している。この線量は、現在広く医療器具などの滅菌に用いられている放射線線量と比較してはるかに低い線量である。

また、メチル水銀を含む各種溶液に対して pH の影響や水溶液中に含まれる各種イオンなどの物質について無機化に影響を与える因子について解析を行った結果 pH4 標準液を除いて、ほとんどの水溶液で線量に比例した無機水銀の増加が見られている。

〔研究結果と進捗状況〕

水俣湾の丸島漁港の海水および湾外の研究センター下の海水および人工海水、さらに水俣川下流の川水を採集してメチル水銀添加し、X 線照射後の無機水銀を測定したところ、他のほとんどの水溶液と同じように線量に比例した無機水銀の増加が見られた (図)。

また前回使用した水溶液の中で、pH4 標準液だけに無機化が生じなかったことについて、中に含まれているフタル酸によって有機化された可能性があることから、フタル酸標準液に無機の塩化第二水銀を添加し、X 線照射を行ったが、有機水銀は検出出来なかった。

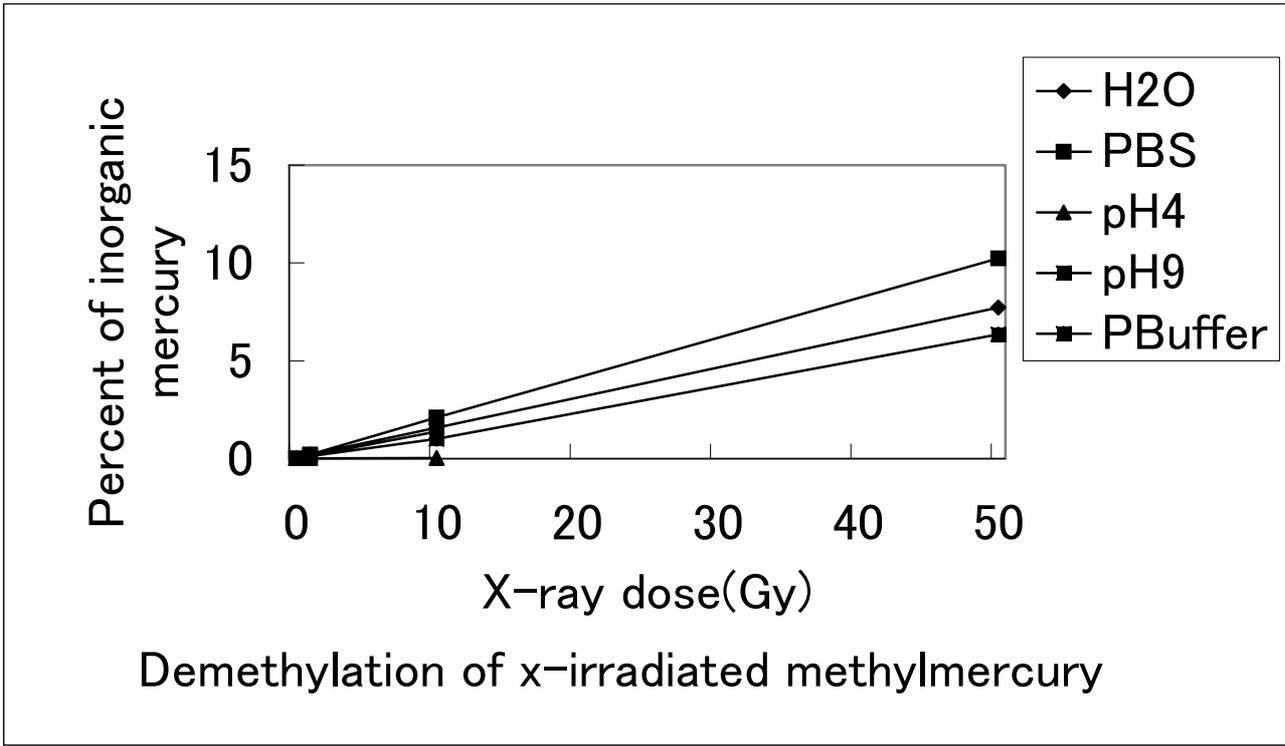


図 各種水溶液中のメチル水銀の放射線による無機化

6. 水俣病に関する社会科学研究

研究概要

水俣病に関する社会科学研究では、水俣病の発生から今日に至るまでの間を通じて、水俣をはじめとする患者発生地域において、水俣病の発生によりもたらされた様々な社会的影響の実態や、被害の発生要因についての検証・考察を行う。これらの検証等を通じて水俣病事件の解明やその問題点を明らかにするとともに、そこで得られた教訓をこれからの環境問題の解決等に役立てられるようにする。また、今日における水銀の環境問題についても社会科学的視点からその研究を推進する。

1. 水俣病被害の拡大・存続要因と地域再生に関する研究

研究担当者 蜂谷 紀之（国際・総合研究部）

赤木 洋勝（国際・総合研究部）

水俣病の発生は住民の健康と生命に重大な被害をもたらし、長年にわたって自然環境に広範囲の影響を与え、多大な経済的損失をもたらした。さらにそれだけでなく、地域社会においても、差別や偏見、利害の対立などにより、住民間にも深刻な影響が発生し、その影響は様々な形で今日に至るまで地域社会に残っている。水俣病の歴史の中で、患者・被害者等に対する差別・偏見と地域社会の分断・対立については次のように整理することができる。第1は、おもに水俣病発生当時に問題となった事項で、未知の神経性疾患もしくは感染症に対する恐れ・偏見によるものである。第2は、被害が拡大し、やがて原因企業に対する責任の追及が厳しくなっていく過程で顕著になったもので、地域の社会的経済的構造に由来する住民間の利害関係の対立と密接に関係する。ひとつは被害の大規模化以降にみられたもので、被害の発生が汚染の存在を意味するため、漁業への影響を懸念する漁協等により被害発生の隠蔽化に作用したとされるものである。ここでは、人的被害の発生をもってしなければ汚染が認知できなかったという問題も提起している。次いで、原因究明が進展し、原因企業の責任の追及が厳しくなると、その企業に経済的にも多くを依存する地域住民と被害者との対立をもたらすことになった。第3のパターンは被害の補償に関わる対立が基本になるもので、補償ならびに交渉方法をめぐる被害者間の対立があったほか、被害者に対する中傷が発生することになる。後者については平成7年の政府解決のあとも、“ニセ患者発言問題”など今日に至るまで社会の中に潜在化し、また幾度となく表面に現れる問題である。第4番目の問題は、水俣地域あるいはその地域住民全体が被害者とみなされるもので、これについては小課題2. 病名としての「水俣病」に関わる諸問題についての研究として別に取り上げた。

2. 病名としての「水俣病」に関わる諸問題についての研究

研究担当者 蜂谷 紀之 (国際・総合研究部)
衛藤 光明 (臨床部)
宮本 清香 (臨床部)
松本美由紀 (臨床部)
赤木 洋勝 (国際・総合研究部)
野村 瞭 (所長)

「水俣病」の病名により、水俣の地はその疾病の発生と分かちがたいイメージを長い間背負ってきている。「水俣病」もしくは「水俣」の名称は、わが国の高度経済成長における歪みや、大企業優先の政策など、わが国の経済成長における負の側面の象徴として語られてきたほか、時には地域住民に対するいわれのない偏見に繋がることもあった。この一方、近年においては、一連の水俣病問題を通じて有名になった水俣の名称を、環境問題克服のためのいわば正の象徴とする見方も存在する。水俣の印象についての水俣病情報センター訪問者における意識調査（予備調査）によると、水俣については「水俣病」の暗いイメージが強く、水俣の魚などが汚染されていないか心配になったり、食べるのに抵抗があった人も少なくなかった。また水俣の人に対して『水俣病』という言葉を使うことには抵抗を感じる傾向があった。一方、正の印象として、水俣は環境問題への取り組みが進んでいると考えるものが非常に多かった。今後この調査は、全国的な規模で実施し、水俣病のイメージの形成に及ぼす諸因子を明らかにしていく必要がある。

「水俣病」の病名は「中毒性因子が確認されるまで」の仮称として使用され、やがて、原因物質としてメチル水銀が確定したあとも、その発生過程に「公害的要素を含んだ」メチル水銀中毒と行政的に定義されて今日に至っている。一方、水俣病の診断は認定審査会において行われ、この認定は同時に水俣病に対する補償金の支払い対象者を決定することである。今日的解釈では、この認定を却下されてもメチル水銀の影響を受けた蓋然性が否定されたとみなされるものではないなど、「水俣病」と「メチル水銀中毒症」の関係は単純ではない。近年、低濃度のメチル水銀の人体影響についての研究は著しく進展しつつあり、このような面からの考察も必要と考えられる。

3. 行政研究・業務計画

1. 水俣病患者のリハビリテーション及び健康相談

担当者 松本美由紀（臨床部）

宮本 清香（臨床部）

臼杵扶佐子（臨床部）

1. 水俣病患者の外来リハビリテーション

水俣病患者に対するデイケア（家族の付き添いなしに患者を預かり、半日を過ごしてもらう）を取り入れた外来リハビリテーションを本年度も引き続き行なった。即ち、運動機能の回復や維持を目的とした運動療法（関節可動域訓練、筋力維持・強化訓練、移動動作訓練など）や作業療法（手工芸を取り入れた手指機能訓練）、日常生活動作の改善を目指した指導や訓練、家屋改造や福祉機器に関する相談、疼痛緩和を目的とした物理療法（SSP療法、低周波治療など）である。同時に医師による医療相談や検査・薬物療法に関する主治医への情報提供なども行った。また本年度、胎児性患者で検査及び内服薬のコントロールのために熊大病院への短期入院があった。

2. 水俣病健康相談について

今年度も毎週木曜日に松本・宮本が情報センター健康相談室に勤務して、対応した。毛髪水銀測定は生化学室安武室長とともに行い、他院への紹介、e-mail、電話相談の回答は、臼杵が対応した。

来館相談では、外来リハに参加している患者と新規の相談があった。新規の相談は、現在の症状と水俣病の関係の有無について検査を含めた相談で、研究センターへ来館してもらい、医師診察のうえ医療センターへ紹介した。

電話での相談は、アメリカに毛髪水銀値測定を依頼したところ“水銀中毒症の疑い”という結果が返ってきたとのことで、毛髪水銀を再検し、測定結果とコメントを送付した。

3. 毛髪水銀値測定について

水銀による健康影響に関心のある情報センター来訪者に、実際の本人の毛髪水銀値を測定し、情報を提供することでさらに水銀に対する意識を高めてもらうことを目的に、平成13年9月より開始した。平成14年12月までに1,570名の測定及びアンケート調査を行った。毛髪水銀値の測定は、生化学室と安武室長の指導の下、松本・宮本が対応した。

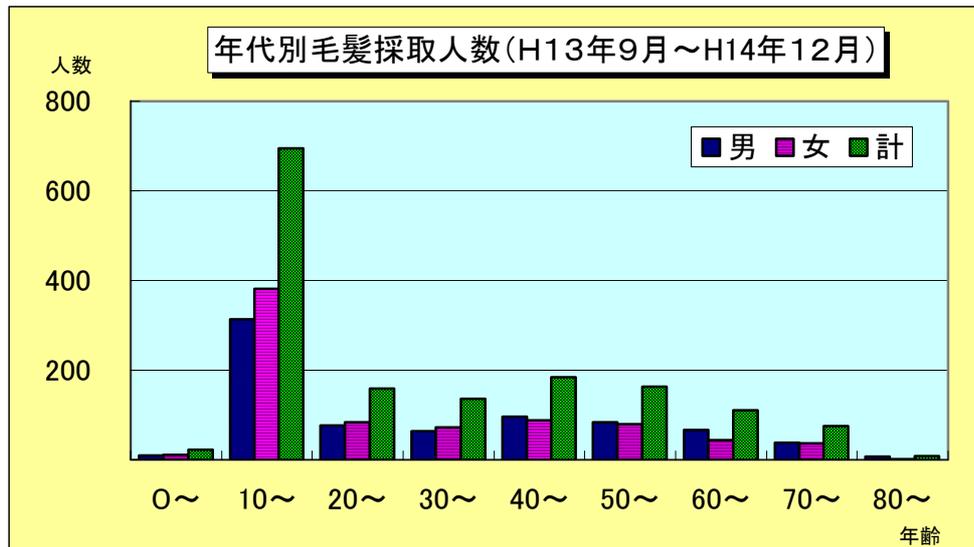
a. 都道府県別内訳

北は北海道から南は沖縄まで日本全国からの来館者の水銀測定希望があった。水銀測定希望者の多い県の順は以下のとおりであった。

1. 熊本県	784 名	2. 鹿児島県	201 名	3. 福岡県	138 名
4. 神奈川県	130 名	5. 埼玉県	62 名	6. 東京都	41 名

b.年代別内訳

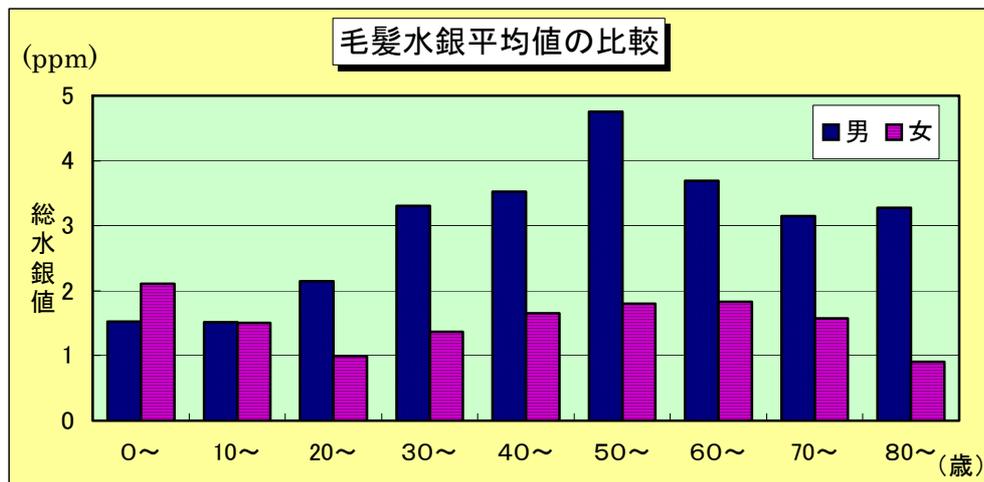
	0～	10～	20～	30～	40～	50～	60～	70～	80～	無記入	
男	10	313	76	64	97	84	67	38	7		756
女	12	382	83	72	88	79	44	37	2		799
計	22	695	159	136	185	163	111	75	9	15	1570



c.総水銀値の平均値

男性：2.66 ppm，女性：1.46 ppm

最低値：0.04 ppm，最高値：21.17 ppm



4. 水銀に関する Q&A

毛髪水銀採取時に実施しているアンケート票には、水俣病や水銀に関する質問も 137 件寄せられ、回答を毛髪水銀値の結果とともに郵送した。回答は、健康相談室スタッフに加え、質問内容に応じて生化学室安武室長、自然科学室保田室長にも依頼した。

[質問内容]

- ・毛髪水銀値の基準値及び健康影響…………… 36 件
- ・体内の水銀の動き…………… 20 件
- ・魚と水銀値の関係（食事）…………… 25 件
- ・毛髪に関すること（測定方法や毛髪と水銀の関係）…………… 32 件
- ・水銀中毒の対処法、治療、予防…………… 7 件
- ・他の金属や環境問題…………… 8 件
- ・水銀とは…………… 6 件
- ・水俣病患者の現状…………… 1 件
- ・その他…………… 2 件

1. 水俣病健康相談に関して

松本、宮本はケアマネジャーの資格も取得しており、患者高齢化を迎え、今後は介護面の情報提供のアピールも必要と思われる。また、インターネットを通じての海外からの問い合わせもあり、今後健康相談室のホームページを充実させていきたいと考えている。

2. 来館者毛髪水銀測定に関して

水銀・水俣病に関する情報の発信は水俣病情報センターの大きな役割のひとつであるが、健康相談室における毛髪水銀測定の仕事を通して感じたことは、一般の方に水銀への関心をもってもらうためには展示だけの一方通行の情報だけでは不十分ということである。現在毎週木曜日のみ実施しているが、これ以外の日の希望者も多い。一般の方に水銀への関心を高めてもらうこの毛髪水銀測定業務は、水銀・水俣病に関する情報の発信という情報センターの目的を果たしていく上でその意義は大きいと思われる。

健康相談室における臨床面からのアプローチとしては、毛髪水銀値が高い人が見つかった場合の栄養指導、教育や追跡調査の対策を考えている。その一環として、水銀と健康影響に関する情報を提供するためのパンフレットの作成に取り組み、最近完成させた。来館者をはじめ地域の公共施設への配布を行い、情報提供を行っている。アンケート票への記載による水銀に関する Q&A も蓄積してきており、これも今後冊子としてまとめたいと考えている。

2. メチル水銀汚染地区住民の健康影響

研究担当者 若宮 純司（臨床部）
宮本謙一郎（臨床部）
村尾 光治（臨床部）
二塚 信（熊本大・医）
北野 隆雄（熊本大・医）
秋葉 澄伯（鹿児島大・医）
安藤 哲夫（鹿児島大・医）

〔研究成果および進捗状況〕

津奈木町を対象として老人保健法に基づく一般循環器検診に上乗せしてメチル水銀汚染による健康影響に関するデータを蓄積してきたが、有機水銀汚染が最も激しかった当時のメチル水銀の曝露量は明確でない。従って、メチル水銀汚染地区のデータのみで解析しても各臓器障害に対するメチル水銀の影響については、明確な結論を得ることは困難である。そこで、コントロール地区を設定して津奈木町との比較を行うこととした。この際には、コントロール地区の条件として、検診に関するデータの精度及び、内容が同じでなければならない。また、対照者が津奈木町住民とほぼ同じ生活をしてきたものである必要がある。これにほぼ合致する地区不知火町を選択した。しかし、国立水俣病総合研究センター単独ではコントロール地区データを入手することができない状態であった。水俣病総合対策事業中の健康管理事業が目的はちがうが、解析はほぼ同じことをせねばならないので、健康管理事業の方向性を検討する健康管理評議会に提案したところ、コントロール地区の必要性が認められた。不知火町と協議を行い、説得に成功し、上乗せして行う許諾を得た。その後、熊本県水俣病対策課が不知火町と協議し、検診は一般循環器検診に必要項目を上乗せして行うことになった。不知火町と同町の検診を行う成人病予防協会には検診項目、検診精度を現在行っている水俣・芦北地区と同程度とするように、担当者との検診についての打ち合わせを依頼したが拒否された。平成14年に不知火町の検診が行われたが、現在、熊本県水俣病対策課が検診結果を入力中とのことである。入力フォーマット・内容はすべて健康管理事業と同じにできるとのことであった。

3. 国水研の研究情報発信のためのデータベース作成

研究担当者 渡辺 正夫（疫学研究部）
若宮 純司（臨床部）

水俣病に関する情報の発信は、水俣病総合研究センターの主たる業務の一つである。情報の発信は、水俣病情報センターを核として実施されることとなるが、研究センターには長年月にわたって研究する際に蓄積してきた水銀に関する書籍や文献がある。この書籍や文献に関するデータを整備し、水俣病情報センターを通じて提供することは、有機水銀の研究者にとって有益なものと考えられる。

現在、既存の図書データは、センター内の研究者が図書利用するのに必要最小限のデータとなっていることから、この書籍や文献に関するデータベースを外部の研究者を含めた一般利用者が利用できるように改変・整備することとした。

本年度は、既存のデータベース修正のために、元データに基づいて、和書及び洋書のデータ修正のための入力票を作成しデータベースの修正を行った。修正件数は、邦文、約 2300 件、欧文、約 700 件である。

また、同一書名の入力、同一出版社名の入力は、必ずしも統一された形になっていないので、データベースをもう一度、見直し統一された形にすることにした。

4. 水俣病関連資料整備及び情報提供のためのシステムの開発

担当者 赤木洋勝（国際・総合研究部）
手塚英明（国際・総合研究部）
永井克博（国際・総合研究部）
山崎 学（国際・総合研究部）
蜂谷紀之（国際・総合研究部）
保田叔昭（国際・総合研究部）

〔研究成果及び進捗状況〕

水俣病に関する国内及び国外の膨大且つ多岐にわたる資料、情報を収集、保管、整理し、広く国内外に水俣病に関する情報や教訓を発信していくことは、国立水俣病総合研究センターの重要な任務のひとつである。しかし、これら資料は、その所在が大学、企業、団体、個人、行政機関等と多岐にわたっており、中には水俣病問題の全面的な解決を受け散逸する恐れのあるもの、保存状態の不適切なものなども含まれる。また、水俣病患者等の高齢化も進んでいることから、患者さん等の体験談など生の声を記録するなどの情報、資料の収集を早急且つ重点的に行う必要がある。

こうした状況を踏まえ、国立水俣病総合研究センターでは、平成13年6月に、新たに水俣病情報センターを開館し、水俣病関連資料整備及び情報提供のために、積極的な取り組みを開始した。

平成14年度は、水俣病情報センターとして、水俣病関連資料、情報の収集に取り組むとともに、研究者、行政、患者団体等の水俣病関係団体との話し合いを進め、「情報源情報」の一元化に向けて取り組みを進めている。

また、「水俣病関連資料整備検討会」を開催し、平成15年度から行う予定の水俣病関連資料総合調査事業に関する取り組みの検討を進めるとともに、「国連環境こども会議」及び「ヨハネスブルグサミット報告会」、国立水俣病総合研究センターの研究成果を一般の方々に広く紹介するため「世界の水銀汚染問題」と題し、自主事業の展開として「公開セミナー」を講堂で開催したほか、「水俣病関連新聞記事データベース」の展示室での公開、水俣病関連書籍等の寄贈及び購入等を行い、「水俣病関連目録情報データベース」の充実を図る等、講堂、展示室及び資料室を活用して、水俣病関連資料、情報の提供に積極的に取り組んできた。

さらに、インターネットを活用した情報のさらなる提供に向けて、検討、作業を進めたところである。
(参考)

平成14年度水俣病情報センターの情報収集、提供活動の概要について

①来館者の集計

水俣病情報センターでは、平成14年度に30,776名の来館者を得た。

②講堂の利用状況

講堂では、国立水俣病総合研究センター主催による会議、説明会等をはじめ、水俣市立水俣病資料館による語り部講話や、熊本県環境センターによる環境学習等の会場としても利用され、平成14年度に101回の行事が開催された。

③資料室における資料収集状況

資料室では、水俣病に関する図書の購入を勧めたほか、水俣病関係研究者への資料寄贈の呼びかけ

等を行い、平成 15 年 3 月末現在 1,506 冊の資料を保管するとともに、資料のデータベース化を進めた。

5. 国際共同研究事業の推進

担当者	手塚 英明 (国際・総合研究部)
	永井 克博 (国際・総合研究部)
	赤木 洋勝 (国際・総合研究部)
	蜂谷 紀之 (国際・総合研究部)
	衛藤 光明 (臨床部)
	中野 篤浩 (基礎研究部)
	安武 章 (基礎研究部)
	中村 邦彦 (基礎研究部)
	山元 恵 (基礎研究部)
	坂本 峰至 (疫学研究部)

[研究成果及び進捗状況]

1. 水銀研究に携わる海外研究者の招へい及び当研究センター職員の海外への派遣

当研究センターでは、様々な国との国際共同研究プロジェクトを実施している。

平成 14 年度においては、金鉱山や化学工場を起因とする高濃度水銀汚染の懸念が示されるブラジル、フィリピン、中国など 9 カ国 16 名の外国人研究者を招へいし、また、海外へ 4 カ国延べ 13 名の研究者を派遣することにより、当該国において水銀分析技術、モニタリング分析技術及び臨床診断技術等の定着を図るための共同研究事業等を実施した。

<詳細 別紙参照>

2. 水銀研究に関する国際学術会議

当研究センターにおいては平成 6 年度以降、海外での国際ワークショップと国内でのフォーラムをほぼ 1 年おきに開催してきた。平成 14 年度以降については、それぞれ毎年実施していくこととしている。以下、平成 14 年度の実績は次のとおりである。

(1) 国際ワークショップ

平成 14 年 11 月、「水銀の健康と環境影響に関するワークショップ:アフリカにおける小規模金採掘に伴う水銀の影響」と題し、国水研とダル・エス・サラーム大学との共催によりアフリカで初めて開催し、50 名の参加を得、25 演題の発表があった。環境省からは上家特殊疾病対策室長をはじめ、国水研研究者 4 名、環境省の「水銀の低濃度曝露による健康影響等に関する調査研究班」研究者等 4 名、(社)国際環境研究協会職員 2 名、日本側計 11 名が参加し、また、アフリカ地域からはタンザニア、ガーナ、エチオピア、モザンビーク、ケニア、リビア、ジンバブエの他、カナダ、ロシア、国連工業開発機構の参加があった。発表では日本から医学、毒性学、疫学分野での最新の研究成果を報告するとともに、国水研のブラジル及び中国における先進事例の紹介を行った。海外の参加者からはアフリカ各地における水銀汚染の実態について、直ちに健康被害が出ている状況ではないものの、各地で小規模金採掘に伴う水銀の環境及びヒトへの深刻な汚染が発生していることが報告された。

また、ワークショップの機会を活用して、国水研とダル・エス・サラーム大学との今後の共同研究の推進に関する覚書に署名を行った。

さらに、ワークショップ終了後は、日本側派遣者は二班に分かれ、一班はタンザニア北部ビクトリア湖周辺において金採掘現場を実地調査し、もう一班はセイシェル共和国において、現地で調査を行っている米ロチェスター大学研究者との意見交換を行った。

なお、今後のワークショップでは、世界の高濃度水銀汚染地域をアジア地域、中南米地域、アフリカ地域、その他地域（ロシア、中東欧、カナダ等）に分け、毎年これら4地域を順に回り、世界の水銀汚染の状況の把握に努め、開催の際には開催国のみならず、地域全体に目を配り、地域内各国の研究者を招へいすることとしている。

（2）国内フォーラム

平成14年10月、環境省特殊疾病対策室が実施している「低濃度メチル水銀の胎児期影響に関する研究」に連動して、セイシェル諸島において研究活動を行っている米ロチェスター大学研究者を招へいし、「微量メチル水銀曝露と幼児期の成長に関するNIMDフォーラム2002」を東京で開催して研究成果の発表及び意見交換を行った。また、フォーラム終了後は、微量のメチル水銀が胎児に与える影響に関して調査を実施するにあたり、宮城県内の病院を視察した。

今後も世界の知見を伝えるため、最新の研究を行っている研究者をNIMDフォーラムに招へいし、意見交換に努めることとしている。

3. 開発途上国からの来訪者の研修指導

当研究センターでは毎年、国際協力事業団等が、開発途上国の専門家を対象として実施する集団研修コースをはじめとして、開発途上国からの来訪者の受け入れを行っている。

平成14年度においては、中国、韓国、フィリピン、ブラジルなどから184名、21集団研修コースを受け入れ、赤木洋勝国際・総合研究部長（1回）、蜂谷紀之国際・総合研究部社会科学室長（2回）、衛藤光明主任研究企画官（12回）、中野篤浩基礎研究部長（1回）、安武章基礎研究部生化学室長（2回）、中村邦彦基礎研究部生理室長（2回）、山元恵基礎研究部主任研究員（2回）坂本峰至疫学研究部調査室長（5回）がそれぞれ対応し、水俣病に関する講義、環境中の水銀と世界規模から見た水銀汚染の講義、魚、土壌、毛髪中の総水銀分析の講習、見学等多岐にわたる講義、講習を行い、研修員個人の毛髪水銀測定なども実施した。

※ 国際の招聘・受入・派遣の表は、国際年報用ファイル FD に入っているのので、打ち出し後入れ込んでください。

4. 研究発表一覧

1. 国際総合研究部

1) 学術刊行物による発表

- (1) Akagi H
Human exposure to methylmercury due to small-scale gold mining in the Amazon, Brazil.
In: Proceedings of the International Workshop on Health and Environmental
Effects of Mercury -Impacts of Mercury from Artisanal Gold Mining in Africa-, pp. 74-83, 2003.
- (2) Akagi H, Sakamoto M, Ikingura JR
Quantitative evaluation of environmental factors influencing the dynamics of mercury in the aquatic systems.
In: Report on the Second Research Co-ordination Meeting on Health Impacts of Mercury Cycling in Contaminated Environments Studied by Nuclear. Techniques, NAHRES-69, IAEA, Vienna, pp. 67-74, 2002.
- (3) Cortes-Maramba N, Reyes JP, Suplido ML, Panganiban LCP, Francisco-Rivera AT, Akagi H
Health and environmental impacts of mercury in the Philippines using nuclear Techniques.
In: Report on the Second Research Co-ordination Meeting on Health Impacts of Mercury Cycling in Contaminated Environments Studied by Nuclear Techniques. NAHRES-69, IAEA, Vienna, pp. 75-90, 2002.
- (4) Ikingura JR, Akagi H
Lichens as a good indicator of air pollution by mercury in small-scale gold mining areas, Tanzania.
Bull Environ Contam Toxicol **68**, 699-704, 2002.
- (5) Ikingura JR, Akagi H
Total mercury and methylmercury levels in fish from hydroelectric reservoirs in Tanzania.
Sci Total Environ **304**, 355-368, 2003.
- (6) Ikingura JR, Akagi H
Methylation and bioaccumulation of mercury in areas impacted by mercury pollution from gold mining.
In: Proceedings of the International Workshop on Health and Environmental
Effects of Mercury -Impacts of Mercury from Artisanal Gold Mining in Africa-, pp. 56-65, 2003.
- (7) Logar M, Horvat M, Akagi H, Pihlar B
Simultaneous determination of inorganic mercury and methylmercury compounds in natural waters.
Anal Bioanal Chem **374(6)**, 1015-1021, 2002.

- (8) 赤木洋勝
開発途上国の環境問題—ブラジル・アマゾン流域の水銀汚染
地球環境ハンドブック第2版、分担執筆（不破敬一郎・森田昌敏編著）pp.842-849, 2002.
- (9) 赤木洋勝
第6回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際学術会議：レビュー
燃焼プロセスにおける微量成分ワークショップ—Trace Element 2002, pp. 15-23, 2002.
- (10) 赤木洋勝、坂本峰至
鯨由来食品の有害化学物質によるヒト健康に及ぼす影響に関する研究
食品衛生上の問題点の整理—水銀に関するリスク評価
平成13年度厚生科学特別研究事業 研究報告書(主任研究者：豊田正武)、pp. 49-54, 2003.
- (11) 赤木洋勝、松山明人、山崎美恵、山本真司、Ikingura J R, Mutakyahwa M K D, Mujumba J K
ゴールドラッシュ地域における環境管理、環境計画およびリスクコミュニケーションに関する学際
的研究—水銀汚染の実態調査とリスクコミュニケーション試行
地球環境研究総合推進費 平成13年度研究成果—中間成果報告集—（IV/ 全4分冊）
人間・社会・経済的側面からの地球環境研究、pp. 107-113, 2003.
- (12) 岸 玲子、佐々木成子、蜂谷紀之、安武 章、佐田文宏、玉置淳子、西条泰明、加藤静恵、
中島そのみ、鶴飼安希子
内分泌攪乱化学物質の次世代への影響に関する前向きコホート研究 5) 水銀曝露と小児発達
ダイオキシンなど環境化学物質による次世代影響—特に増加する小児疾患メカニズムの解明とリ
スク評価
厚生労働科学研究費補助金 食品・化学物質安全総合研究事業
平成14年度総括・分担研究報告書 pp. 39-40, 2003.

2) 学術研究会における発表

- (1) Akagi H
Mercury toxicology in the environment.
Special Symposium on Toxicology.
The 18th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.
Oct 2002, Kyoto, Japan.
- (2) Akagi H
Human exposure to methylmercury due to small-scale gold mining in the Amazon, Brazil.
International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury.
Nov 2002, Dar es Salaam, Tanzania.
- (3) Yasuda Y, Qu L, Matsuyama A, Yasutake A, Aramaki R, Yamaguchi M, Liu X, Liu L, Li M, An Y, Nakano A, Jian P
A survey of environmental pollution by mercury derived from a chemical factory drain in Guizhou, China.
International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury.
Nov 2002, Dar es Salaam, Tanzania.
- (4) Ikingura JR, Akagi H
Methylation and bioaccumulation of mercury in areas impacted by mercury pollution from gold mining.
International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury.
Nov 2002, Dar es Salaam, Tanzania.
- (5) 赤木洋勝
「環境研究の知的研究基盤の充実に向けて：公害問題から環境学へ」
総合科学技術会議との意見交換シンポジウム
平成 14 年 4 月 (福岡)
- (6) 赤木洋勝
「アマゾン川流域の水銀汚染問題」
国立水俣病総合研究センター 第一回公開セミナー：世界の水銀汚染
平成 15 年 3 月 (水俣)
- (7) 赤木洋勝
「生物モニタリング、毒性研究分野における水銀分析の課題：メチル水銀分析を中心に」
日本衛生学会シンポジウム：魚介類の水銀をめぐって－分析から健康影響評価まで
平成 15 年 3 月 (大分)

- (8) 蜂谷紀之、安武 章、坂本峰至、衛藤光明
「魚介類を介したメチル水銀曝露のリスクについて：(1)問題点と展望」
日本リスク研究学会の第15回研究発表会
平成14年11月（京都）
- (9) 蜂谷紀之、安武 章、山口雅子、松本美由紀
「わが国における一般集団の毛髪水銀濃度とその規定因子」
第73回日本衛生学会総会
平成15年3月（大分）
- (10) 保田叔昭、赤木洋勝
「タンザニアにおける小規模金採掘の現状について」
第8回水俣病事件研究会
平成15年1月（水俣）
- (11) 保田叔昭
「中国貴州省清鎮市周辺における水銀土壌汚染状況」
国立水俣病総合研究センター第一回公開セミナー：世界の水銀汚染
平成15年3月（水俣）
- (12) 大田直友、河井 崇、新垣誠司、森 敬介、山口雅子、保田叔昭
「転石潮間帯生物群集の典型とは？」
日本生態学会九州地区会
平成14年5月（福岡）
- (13) 矢野真一郎、押川英夫、多田彰秀、中村武弘、赤木洋勝、松山明人、富安卓滋、Rajar R、Horvat M
「現地観測による水俣湾の底質移動の解明について」
平成14年度土木学会西部支部研究発表会
平成15年3月（京都）

2. 臨床部

1) 学術刊行物による発表

(1) Eto K

An autopsy case of Minamata disease (Methylmercury poisoning)-Pathological viewpoints of peripheral nerves.

Toxicol Pathol **30 (6)**, 714-722, 2002.

(2) Eto K, Yasutake A, Korogi Y, Akima M, Shimozeki T, Kuwana T, Kaneko Y

Methylmercury poisoning in common marmosets-MRI findings and peripheral nerve lesions.

Toxicol Pathol **30(6)**, 723-734, 2002.

(3) Zhang J, Miyamoto K, Hashioka S, Hao HP, Murao K, Saido TC, Nakanishi H

Activation of μ -calpain in developing cortical neurons following methylmercury treatment.

Dev Brain Res **142 (1)**, 105-110, 2003.

(4) 衛藤光明

水俣病（メチル水銀中毒症）の病因について—最新の知見に基づいての考察—

最新医学 **57 (10)**, 144-149, 2002.

2) 学術研究会による発表

(1) Eto K

Pathogenesis of methylmercury poisoning in the primates.

X X I V th International Congress of the International Academy of Pathology.

Oct 2001, Amsterdam, The Netherlands.

(2) Usuki F, Yasutake A, Umehara F, Eto K, Higuchi I

In vivo protection of an antioxidant Trolox against methylmercury-induced neurotoxicity in the rat.

Third Japan-Macedonia Orthopaedic and Traumatologic Meeting.

Nov 2002, Tamana, Kumamoto, Japan.

- (3) 白杵扶佐子、笹川 昇、安武 章
「Myotonic dystrophy モデル細胞を用いた酸化ストレス下における RNA 結合蛋白質 CUG-BP の解析」
第 43 回日本神経学会総会
平成 15 年 5 月（札幌）
- (4) 衛藤光明、安武 章、秋間道夫、竹屋元裕、桑名 貴、下関敏江、徳永英博
「水俣病患者およびコモン・マーモセットを用いた実験的メチル水銀中毒症末梢神経の免疫組織学的・電子顕微鏡学的研究」
第 43 回日本神経病理学会総会学術研究会
平成 14 年 5 月（東京）
- (5) 宮本謙一郎、若宮純司、岩下眞一、有村公良
「腰部脊柱管狭窄症の磁気刺激前後における皮膚温の変化」
日本サーモロジー学会第 19 回大会
平成 14 年 6 月（沖縄）
- (6) 宮本謙一郎、若宮純司、村尾光治、有村公良
「胎児性水俣病モデルラットの生後発達における n-3 系多価不飽和脂肪酸の影響」
日本脂質栄養学会第 11 回大会
平成 14 年 9 月（函館）
- (7) 宮本謙一郎、若宮純司、岩下眞一、浅山 滉
「磁気刺激の皮膚温変化による腰部脊柱管狭窄症の機能的診断の検討」
第 32 回日本臨床神経生理学学会学術大会
平成 14 年 11 月（福島）
- (8) 宮本謙一郎、帳 剣、橋岡禎征、村尾光治、西道隆臣、中西 博
「メチル水銀慢性投与に伴う大脳皮質ニューロンにおける μ -カルパインの活性化」
第 55 回日本薬理学会西南部会
平成 14 年 11 月（北九州）
- (9) 宮本謙一郎、村尾光治、若宮純司、江頭伸昭、岩崎克典
「DHA のメチル水銀に及ぼす影響」
第 12 回神経行動薬理若手研究者の集い
平成 15 年 3 月（福岡）

- (10) 秋葉澄伯、若宮純司、安藤哲夫、北野隆雄、児玉知子、有村公良、中川正法、
納 光弘、二塚 信
「水俣病発生地区住民の健康状態に関する研究：患者と水俣病発生地区住民及び水銀非汚染地区住
民の健康問題の比較に関する研究」
平成 14 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 15 年 3 月（東京）
- (11) 有村公良、劉 暁潔、坂本峰至、赤木洋勝、浅山 滉、若宮純司、臼杵扶佐子、
二塚 信、納 光弘、内野 誠
「水俣病患者の健康問題に関する研究—水俣病患者に必要な健康支援等に関する研究—」
平成 14 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 15 年 3 月（東京）
- (12) 内野 誠、若宮純司、秋葉澄伯、安藤哲夫、有村公良、中川正法、平野照之、
納 光弘
「水俣病の神経症候に関する研究— 一般集団を対照とした多変量解析—」
平成 14 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 15 年 3 月（東京）
- (13) 竹下裕也、笹川 昇、臼杵扶佐子、石浦章一
「DM モデル筋芽細胞における発現変化遺伝子の網羅的探索」
第 75 回日本生化学大会
平成 14 年 10 月（京都）
- (14) 中川正法、有村公良、秋葉澄伯、児玉知子、若宮純司、納光 弘、二塚 信
「水俣病発生地域住民の健康状態に関する研究-水俣病非発生地域住民の健康状態—第 2 報—」
平成 14 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 15 年 3 月（東京）
- (15) 二塚 信、北野隆雄、庄野昌博、若宮純司
「水俣病発生地域における糖代謝機能異常に関する時系列解析」
平成 14 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 15 年 3 月（東京）

3. 基礎研究部

1) 学術刊行物による発表

- (1) Adachi T, Takanaga H, Sakurai Y, Ishido M, Kunimoto M, Asou H
Influence of cell density and thyroid hormone on glial cell development in primary cultures from embryonic rat cerebral hemisphere.
J Neurosci Res **69**, 61-71, 2002.
- (2) Adachi T, Yasutake A, Hirayama K
Influence of dietary levels of protein and sulfur amino acids on metabolism of glutathione and related amino acids in mice.
J Health Sci **48**, 446-450, 2002.
- (3) Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hachiya N
Current hair mercury levels in Japanese: survey in five districts.
Tohoku J Exp Med **199**, 161-169, 2003.
- (4) Yasutake A, Nagano M, Hirayama K
Alterations of metallothionein isomers in Hg⁰-exposed rat brain.
Arch Toxicol **77**, 12-16, 2003.
- (5) Yasutake A, Shimada A, Mizutani Y, Taniguchi M
Site-specific induction of metallothionein in N-nitrosodimethylamine-treated rat liver.
J Health Sci **49**, 160-165, 2003.
- (6) Ando T, Yamamoto M, Tomiyasu T, Hashimoto J, Miura T, Nakano A, Akiba S
Bioaccumulation of mercury in a Vestimentiferan Worm living in Kagoshima Bay, Japan.
Chemosphere **49**, 477-484, 2002.
- (7) Graevskaya EE, Yasutake A, Aramaki R, Rubin AB
Effect of methylmercury on histamine release from rat mast cells.
Arch Toxicol **77**, 17-21, 2003.
- (8) Yoshida M, Satoh M, Shimada A, Yamamoto E, Yasutake A, Tohyama C
Maternal-to-fetus transfer of mercury in metallothionein-null pregnant mice after exposure to mercury vapor.
Toxicology **175**, 215-222, 2002.

2) 学術研究会による発表

- (1) Adachi T, Takanaga H, Kunimoto M, Asou H
Controls of the timing of glial cell differentiation in primary cultures of embryonic cerebral hemisphere.
Neuroscience 2002 (Society for Neuroscience 32nd Annual Meeting).
Nov 2002, Orlando, USA.
- (2) Arizono K, Ishibashi H, Shinkura R, Yamamoto M
Effects of a nonylphenol- and phytoestrogen-enriched diet on the production of plasma vitellogenin, steroid hormone, hepatic cytochrome P450 1A and glutathione-S-transferase activities in goldfish, *Carassius auratus*.
e-hormone 2002.
Oct 2002, New Orleans, USA.
- (3) Nagano M, Yasutake A, Inouye M
Chronic effects of methylmercury on rats over four generations.
Third Japan-Macedonia Orthopaedic and Traumatologic Meeting.
Nov 2002, Tamana, Kumamoto, Japan.
- (4) 足立達美、高永博実、国本 学、阿相皓晃
Influence of astrocyte-inducers on glial cell development in primary cultures of embryonic rat cerebral hemisphere.
第 45 回日本神経化学会
平成 14 年 7 月 (札幌)
- (5) 足立達美、安武 章、平山紀美子
「メチル水銀の生体内動態に及ぼす食餌性タンパク質量の影響の普遍性」
フォーラム 2002 : 衛生薬学・環境トキシコロジー
平成 14 年 10 月 (広島)
- (6) 中野篤浩、坂本峰至、宮本謙一郎、山元 恵、安藤哲夫、遠藤利幸
「原子吸光法による生体試料中水銀の有機態、無機態並びに総水銀の簡易測定法」
第 73 回日本衛生学会総会
平成 15 年 3 月 (大分)

- (7) 安武 章
「メタロチオネイン欠損マウスにおける水銀蒸気慢性曝露効果：脳メタロチオネインの反応」
第5回MTノックアウトマウス研究会
平成14年7月（鳥取）
- (8) 猿渡茂樹、宮本晋弥、境 正志、中村邦彦、古川謙介
「水俣湾由来水銀耐性遺伝子群の構造解析と分布」
第9回日本生物工学会九州支部大会
平成14年12月（福岡）
- (9) 新倉礼子、郡山千早、秋葉澄伯、山元 恵、古賀 実、篠原亮太、有菌幸司、相良吉厚
「乳がん患者らの脂肪組織における残留有機塩素系化合物濃度と生活歴等との関連」
第13回日本疫学会学術年会
平成15年1月（福岡）
- (10) 新倉礼子、山元 恵、古賀 実、篠原亮太、有菌幸司、相良吉厚、秋葉澄伯
「有機塩素系化合物と乳がんリスク」
第2回分子予防環境医学研究会
平成14年12月（東京）
- (11) Jefcoate CR、Hanlon PR、山元 恵、Ganem LG、Cho Y、Cimafranca M
Molecular mechanisms for suppression of adipocyte differentiation by dioxin and other environmental chemicals that may increase type 2 diabetes.
第2回分子予防環境医学研究会
平成14年12月（東京）
- (12) 高永博実、足立達美、国本 学
「ラット C6 グリオーマ細胞のアストロサイト様分化における STAT3 シグナル伝達経路への低分子量 G タンパク質 RhoA の関与」
第45回日本神経化学会
平成14年7月（札幌）

4. 疫学研究部

1) 学術刊行物による発表

- (1) Sakamoto M, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H, Nakano A, Akagi H
Evaluation of changes in methylmercury accumulation in the developing rat brain and its effects: a study with consecutive and moderate dose exposure throughout gestation and lactation periods.
Brain Res **949**, 51-59, 2002.
- (2) Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, Nakano A, Akagi H
Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation.
Environ Res **90**, 185-189, 2002.
- (3) Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, Nakano A, Akagi H
Exposure assessment during gestation lactation: declining risk in human infants during lactation.
In: Proceedings of the International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury.
Nov 2002, University of Dar es Salaam, Tanzania. pp. 126- 135 (2003).

2) 学術研究会における発表

- (1) Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, Nakano A, Akagi H
Exposure assessment during gestation lactation: declining risk in human infants during lactation.
The International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury.
Nov 2002, University of Dar es Salaam, Tanzania.
- (2) 坂本峰至、窪田真知、劉 曉潔、潘 煥生、村田勝敬、仲井邦彦、佐藤 洋、中野篤浩、赤木洋勝
「ヒトにおけるアミノ酸とメチル水銀の経胎盤移行に関する研究」
第 73 回日本衛生学会
平成 15 年 3 月 (大分)
- (3) 坂本峰至、劉 曉潔、潘 煥生、仲井邦彦、佐藤 洋、村田勝敬、中野篤浩、赤木洋勝
「ヒトにおける多価不飽和脂肪酸の選択的胎盤通過に関する研究」
第 73 回日本衛生学会
平成 15 年 3 月 (大分)

- (4) 高橋 均、柿田明美、稲永親憲、坂本峰至
「メチル水銀が神経系に与える特異的な影響に関する研究」
平成 14 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 15 年 3 月（東京）
- (5) 高橋 均、坂本峰至、柿田明美、R.B.Oliveira、潘 煥生、劉 曉潔、赤木洋勝、中野篤浩
「メチル水銀が神経系に与える特異的な影響に関する研究：一定の低濃度メチル水銀曝露下における児及び母親の妊娠・授乳期中水銀濃度変化」
平成 14 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 15 年 3 月（東京）
- (6) 中野篤浩、坂本峰至、宮本謙一郎、山元 恵、安藤哲夫、遠藤利幸
「原子吸光法による生体試料中水銀の有機態、無機態並びに総水銀の簡易測定法」
第 73 回日本衛生学会
平成 15 年 3 月（大分）
- (7) 潘 煥生、坂本峰至、劉 曉潔、赤木洋勝、二塚 信
「新生児ラットの発達期の脳への水銀の移行に関する研究」
第 73 回日本衛生学会
平成 15 年 3 月（大分）
- (8) 村田勝敬、岩田豊人、坂本峰至、仲井邦彦、岩崎容子、嶽石美和子、廣澤巖夫、照井 哲
「メチル水銀曝露の小児神経行動発達への影響に関する横断的研究」
第 73 回日本衛生学会
平成 15 年 3 月（大分）
- (9) 村田勝敬、嶽石美和子、坂本峰至、仲井邦彦、岩崎容子、岩田豊人、照井 哲、
Pal Weihe、Philippe Grandjean
「メチル水銀曝露の小児聴性脳幹誘発電位（BAEP）潜時影響に関する横断的研究」
第 73 回日本衛生学会
平成 15 年 3 月（大分）
- (10) 劉 曉潔、坂本峰至、仲井邦彦、潘 煥生、赤木洋勝
「市販鯨、鮪及び中国産鰻等のメチル水銀濃度」
第 73 回日本衛生学会
平成 15 年 3 月（大分）

5. 所内セミナー記録

1. 有機スズを用いた海馬神経細胞傷害のモデル

独立行政法人国立環境研究所
主任研究員 今井 秀樹
(平成 14 年 5 月 27 日)

有機スズの 1 種であるトリメチルスズ (TMT) を実験動物に投与すると数日間にわたって血液中のグルココルチコイド濃度が高い状態が続く。この際に生じる脳内の海馬領域における神経傷害について検討した。

グルココルチコイドは細胞内にある受容体に結合することによってその機能を発揮するが、この受容体にはタイプ I 受容体とタイプ II 受容体との 2 種類がある。TMT 投与ラットにあらかじめ副腎切除術を施し、2 つのグルココルチコイド受容体のアゴニストを慢性投与した。その結果、タイプ I 受容体は TMT による神経破壊をより進める方向に、タイプ II 受容体は抑える方向に働くことがわかった。ステロイドホルモンの働きはこのように神経細胞にとって両刃の剣である。同ホルモンの産生調節には内分泌系のみならずサイトカインなどの免疫系因子も深く関わっていることが明らかになりつつあり、その機能発現における受容体の役割が解明されることによってストレスに対する脳・神経の脆弱性の本質にせまることができるかも知れない。

2. Cadmium-Induced Tumors of the Male Rat Reproductive System: Relevance to Humans

National Institute of Environmental Health (NIEH)
Micheal P. Waalkes
(平成 14 年 6 月 26 日)

Inorganic Carcinogenesis Section, Laboratory of Comparative Carcinogenesis, National Cancer Institute at the National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC 27706 USA

The heavy metal cadmium is of great environmental and occupational concern. Human exposure to cadmium occurs both occupationally and environmentally. Cadmium is a cumulative toxin and its toxic effects often occur through interference with zinc metabolism. Cadmium is classified as a human carcinogen and occupational or environmental exposure has been linked to prostate cancer. Prostate cancer is a leading form of cancer which is often deadly and has a complex etiology. Cadmium has been established as a prostatic carcinogen in rats. Relatively high doses of cadmium also can have remarkable effects on the rodent testes, causing initial hemorrhagic necrosis with subsequent atrophy and loss of function, including androgen secretion,

and eventual tumor formation. Circulating androgens are critical to the maintenance of prostate structure and function. Several studies show that prostate tumors induced by cadmium in rats occur below the doses which perturb testicular function, creating a complex dose-response where response in the prostate is lost at higher doses. In addition, pretreatment with zinc, which blocks cadmium-induced testicular effects, facilitates the formation of prostate tumors in rats. Mechanistic studies on cadmium as a testicular carcinogen in rats establish that this is through a secondary mechanism involving overstimulation of remnant testicular tissue by the neuroendocrine system. As such it is unlikely to be of relevance to humans. Studies on the mechanism of cadmium-induced prostate tumors shown that it acts directly on prostate epithelial cells to induce malignant transformation. The direct effects of cadmium on prostate cells include aberrant gene expression and perturbation of apoptosis. Thus, although cadmium likely acts through epigenetic mechanisms in the prostate, these are still relevant in the human, while cadmium-induced testicular tumors are unlikely to be a major issue in exposed human populations.

3. 松花江の水銀汚染について

中国黒竜省環境保護化学研究院
院長 ザイ ピンヤン
(平成 14 年 7 月 18 日)

背景

朝鮮との国境にある長白山に源を発する松花江は中国でも大きな川の一つである。松花江の流域では、吉林市の上流でダムが作られ、東北地区中部で嫩江と合流し、そこでは北側は黒龍江省に、南側は吉林省になる。松花江のメチル水銀の主要な汚染源は、吉林省にある吉林化学工業会社カーバイド工場酢酸部門のアセトアルデヒド工程であった。ここは1958年から操業を開始し1966年にその規模を拡大したが、その生産工程はアセチレン加水法で、硫酸水銀を触媒として用いていた。1971年に、ここからの排水で松花江が水銀に汚染されていることが判明し、汚染源のアセトアルデヒド工場は1982年に操業を停止した。1982年までの水銀消費量は393.5トンであった。松花江に排出された総水銀量は150トン、メチル水銀は5.4トンに上ると推定されている。

松花江の主要な汚染源は現在ではなくなったが、川底に堆積した百トンの水銀が自然界でメチル水銀となり、新たな汚染源として住民の健康に被害を及ぼしている可能性がある。

調査概要

1970年代には、松花江の川水、底質、魚類および漁民の頭髪についてメチル水銀汚染調査を行った。魚類のなかには総水銀含有量が中国の食品衛生基準(0.3mg/kg)を超えるものがあつた。漁民の頭髪中の総水銀は90ppmの高値もあつた。

1980年代中頃には、汚染地域の漁民13名について追跡調査および入院検査を行った。いずれも体内組織中総水銀蓄積量が高く、ある程度の臨床症状も認められた。一例が解剖され、脳中総水銀含有量は

1ppm であった。同時に 2600 名の漁民について頭髮を採集し、メチル水銀を測定した結果は 3.2ppm—34.9ppm であった。この値は対照地域より 20—231 倍高かった。

現在の状況

1995 年以来、研究費不足のために調査は行われず、汚染現状は把握できていない。2000 年には魚類のメチル水銀含有量を測定した。メチル水銀濃度は以前より減少したが、対照地域より 3.2—12.5 倍高かった。

4. Toxic Signaling Pathways of Dioxins

Department of Environmental Toxicology and Center for
Environmental Health Sciences.

University of California-Davis. USA

Professor and Director 松村 文夫

(平成 14 年 9 月 26 日)

Dioxins are unusual chemicals since their actions are not associated with specific target proteins or organs the way many other known toxins are. Rather, they have been found to cause many different effects in various species, organs, life stages, and sex. Thus to understand the nature of their actions, it is very important to view their actions from the standpoint of basic cell biology. In this presentation, I will describe key findings in the study of the action mechanism of TCDD, the most toxic form of dioxin, and analyze those events from the specific viewpoint of its toxic effects on signal transduction activities affecting many major cellular programs. The major messengers transducing TCDD signal include: Ah receptors, growth factors, their receptors, and their phosphorylation signaling cascades, C/EBP nuclear factors, and inflammatory autocrine factors including TNF α and hormone receptors. In this view, the function of AhR is believed not only to increase detoxification enzymes but also to act as a major coordinator of concerted cellular program changes so that affected cells can cope with toxic challenges brought by these chemicals in most cases, the need for cellular changes lasts for only a short time, but in the case of TCDD, cells are forced to sustain the message for extraordinarily long time periods because of the persistence of TCDD in the body. This results in a need to bring in further long-term shifts in cellular programs. The consequences of these long-term changes are potentially serious from the viewpoint of nutrition, hormonal homeostasis, immunological competence, aging, and other health problems. There are several types of dioxin-related compounds in our environment and many of them are very persistent. Therefore, it is very worthwhile to invest our energy in understanding the mechanism of cellular responses to this important class of environmental pollutants.

5. 環境問題における研究の留意点

独立行政法人国立環境研究所

理事長 合志 陽一

(平成 14 年 10 月 30 日)

環境問題は、様相をかえながらも長い歴史をもっている。その経過を経験として十分に活用する必要がある。日本においては水俣病は最も激甚な公害であった。昭和 43 年に水俣病の原因と原因物質、発生源についての政府統一見解が出るまで長期間にわたり論争がくり返され、措置がとられぬままに 15 年もの年月が経過した。その間、多数の被害者が発生することとなった。しかし、すでに昭和 24~25 年に水俣湾付近で生物に様々の異常が発生していることが知られていた。その時点で適切な調査体制がとられていれば被害の拡大は相当防げたと思われる。

巨大ダムはテネシー川、ナイル川などで建設され、その環境影響は主として生態系へあらわれている。害虫の発生制御に有効な場合もあり、また新たな発生をまねくこともある。漁業への影響、水質の汚濁など、影響は広く複雑である。これらの経験は中国 長江の三峡ダムにも生かされるべきであろう。

最近、ディーゼルエンジンからの排気中の微粒子が問題となっている。我々は 15 年以上まえからこの問題に注目していたが、大規模な研究体制をとれないままに最近まで地道な研究をすすめてきた。問題となる微粒子はディーゼルエンジンからのみではないが、ディーゼルの寄与は大きい。一方、温暖化防止のためエンジンの効率化が求められており、ディーゼルは最も有効な方法である。したがって、クリーンディーゼル、クリーンエンジンの開発は急務である。今からでも遅くはないが、さらに先行して研究プロジェクトを大規模に推進すべきであった。

薬害の例であるが、米国でサリドマイド禍はケルシー博士の鋭い判断により未然に防がれた。しかし、最近サリドマイドは難病に有効として再び用いられている。ケルシー博士は、その研究・使用をみとめている。薬害のメカニズムが解明されれば、冷静に科学的判断にもとづき使用すべきであるとしている。単に危険な薬としておそれてしまい、研究しなければ多数の難病患者の苦痛を増し、場合によっては生命をうばうことになる。

以上 4 つの例から、歴史的教訓として、環境研究において見逃さない、放置しない、慌てないことが重要であるといえよう。

一方、環境研究においては、長期にわたる辛抱強いモニタリングや厳密、冷静な観察がベースとして不可欠である。分析法、モニタリング機器の開発、標準物質確保など広い範囲の研究が要求される。

6. ガラナおよびプロポリス水抽出の水迷路学習に関する研究

鈴鹿医療科学大学保健衛生学部医療栄養学科

教授 鈴木 郁功

(平成 14 年 12 月 11 日)

〔目的〕

ガラナはアマゾン原産の葡萄性低木 (*Paullinia cupana*) で、タンニン、カテキン、カフェイン等を多く含有し、特にカテキンは生体内の抗酸化作用、抗菌作用、滋養強壮作用等について報告されている。プロポリスは蜜蜂が巣の補強、除菌等のために樹液、樹皮を蜂の唾液と混ぜ合わせ作ったもので、抗菌作用、免疫賦活作用、抗腫瘍作用、抗ストレス効果等が報告されている。

当研究室においてガラナ水抽出物 (GW) 及びプロポリス水抽出物 (WSP) の学習能について検討をした。

〔方法〕

Morris の方法に準じ、水温 25~27℃、深さ 31.5cm まで水を張った円形プール (直径 147cm、高さ 45cm) にプラットホーム (直径 12cm、高さ 30cm) を直径の 1/4 のところに置いた。プール周辺に白、黄、緑の色紙を設置し、プラットホームに到達するまでの遊泳時間 (秒) を測定した。

- ①ガラナ粉碎物に 10 倍量の水を加え、50℃で 2 時間攪拌した後、上澄液を遠心分離・濾過・凍結乾燥し、GW を得た。実験動物は Wistar 系正常ラット (♂) 5 週齢を用い、検体群は 0.1%GW を自然給水で、また、2%GW を加えた固形飼料 CE-2 (クレア社製) を与え、1 週間飼育した後、実験に用いた。学習効果の現れた時点で、ピレンゼピン (ムスカリン受容体拮抗物質) を 50mg/kg の用量でコントロール群と 2%GW 固形飼料群に腹腔内投与し、4 時間後に遊泳時間を測定した。
- ②プロポリス粉碎物に 10 倍量の水を加え、50℃で 2 時間攪拌した後、上澄液を遠心分離・濾過・凍結乾燥し、WSP を得た。実験動物は Wistar 系正常ラット (♂) 5 週齢を用い、検体群は 0.1%WSP を自然給水、2%WSP を加えた固形飼料 CE-2 (クレア社製) を与え、実験開始と同時に自由摂取させた。
- ③WSP を Cellulofine GCL-2000m カラムで精製し、画分 G-2、G-3、G-4 を得た。実験動物は老化促進マウス (♀) 13 週齢を用い、固形飼料 CE-2 (クレア社製) を与え、水は自由に摂取させた。検体群は WSP 1mg/0.1ml、G-2、G-3、G-4、に 0.1mg/0.1ml の用量を実験開始後腹腔内投与した。

〔結果・考察〕

GW と WSP はラットの学習能力を有意に向上させた。また、抗ムスカリン作用を有するピレンゼピンは GW と WSP による学習能力を阻害した。GW と WSP は、短期の記憶・学習に関係する脳・海馬でのアセチルコリントランスフェラーゼ (ChAT) の発現を有意に高めた。GW と WSP が脳・海馬で ChAT の発現を誘導することにより、海馬での増加したアセチルコリンがラットの学習能力を高めえていると考えられる。

画分 G-4 を投与した SAM には WSP 投与群と同程度の学習能が認められた。画分 G-2 は多糖類、G-3 と G-4 はフラボノイド類の主成分を推察し、習熟度の増強に關与する有効成分には、フラボノイド類が大きな役割を果たしているものと思われる。

7. 高度成長期以降における環境リスク

—有害化学物質をめぐるリスク認識とコミュニケーションの変遷—

中京大学社会学部
助教授 成 元哲
(平成15年1月15日)

現代日本の有害化学物質をめぐる認識、環境運動の展開、それに対する政策的対応を、「リスクコミュニケーションの変遷」という観点から分析し、今後の対応のあり方に関する示唆を示した。

環境リスクをめぐる認識、運動、政策の変化をとらえるために、ここでは、1975～95年の朝日新聞の縮刷版記事データと、1968-69年、1997-98年の2時点についてのデータを用意した。前者のデータは、20年間の時系列的な変化を、後者のデータは、約30年の時間的間隔を経た2時点間における有害化学物質問題をめぐる認識と対応のあり方の相違を明らかにするためである。

全体的なサンプル数の推移からすると、有害化学物質に関する記事は、70年代中葉にもっとも多く、80年代を通して減少するが、90年代になると増加傾向に転じることが分かる。主要な化学物質の登場数を見ると、ある一定の期間で、登場する物質が変化していることが見て取れる。20年間を通じて登場しているのはPCB・シアン・塩素系物質などであり、その他の物質は明らかに時期的な偏差が見られる。70年代後半では重金属類、光化学スモッグなどが目立つ。80年代以降では、アスベスト・トリクロロエチレン・トリハロメタン・ダイオキシンなどが目立つ。90年代に入ると、フロン・酸性雨の件数の増加が顕著である。

このようにみえてくると、今日問題化しているような「環境ホルモン問題」の根がかなり早い時期にあること、化学物質のすべてのメニューがかなり早い段階に出そろうことが注目される。しかし、公害環境問題の制度化の中で、環境リスクに関する対応は早い時期にパターン化されてしまったこともまた確かである。70年代初頭までの劇症型公害に対する司法的・行政的救済は依然として残るが、それ以外の物質については、環境異変の段階で問題化はするものの、調査等で収束する。これらのリスクが長期的に環境に残存し、あるいは、地球全体に影響を及ぼすことは住民レベルでも意識されていたが、根本的な政策対応には結びつかなかった。

一方で、80年代を通じて異議申立者としての科学者集団や専門運動団体が成長し、人々のもつ化学物質に関する情報や知識も増え、次第に慢性毒性や遅発性毒性などへの理解を深めるものとなっていったという変化がある。以上のように70年代後半から80年代までが「緩やかな転換期」であったという印象を、数量的には持つことができる。それ以外に、いくつかの知見を提示できるとすれば以下のようなだろう。

第一に、化学物質による被害は、当初発生源の多くを企業の生産点に見出すことができたが、行政を中心とした対応の迅速性の高まりにより、生産点を発生源とする被害は減少していき、むしろ生産点以外の部分からのリスクの発生が割合的に増加しているということが確認できた。生産点が発生源となる場合でも、具体的な帰責点は同定されない場合が増加している。この意味でリスクは広域化し、また拡散しているのである。

第二に、被害の水準は、健康被害などの即時的・直接的被害から、発ガン性や遺伝子に対する影響な

ど、蓋然性の高い、将来の被害の「可能性」へと移行していることがわかった。生産点による局地的被害の減少が前者の割合を低下させる。しかし一方で、新たなリスクの発生地域は拡散し、被害そのものの水準は下がるが、環境への蓄積というかたちで人々の「不安」を恒常化させる。

第三に、即時的・直接的な被害から将来の被害の可能性へと被害水準が移行していることは、人々にとって「見えるもの」であった被害が「見えないもの」へと転化していることを示している。被害の不可視性は住民の異議申立を困難にし、専門運動団体や科学者の役割を相対的に高めている。それに関連して付言すれば、住民や専門運動団体・科学者が異議申立者になった場合には帰責点が特定される傾向を持つ。リスク社会における新たな連帯の可能性の一端を、ここに読みとることもできよう。

第四に、発生地域の拡散の影響により、リスクの帰責点は曖昧化する事になり、責任の所在が不明確であることが、政策的対応によるリスク対処を困難化させている。政策的対応がとられても、その有効性が減殺される場合も少なくない。

こうした知見は、総じて70年代後半以降において、「被害」ではなく「リスク」をめぐるコミュニケーションが展開してきたことを示しているものである。

8. 水銀蒸気の生体への影響：メタロチオネインノックアウトマウスを用いた実験病理学的研究

鳥取大学農学部獣医学科
教授 島田 章則
(平成15年1月30日)

環境中に様々な形で存在する水銀は、生体に強い毒性を示す金属の1つである。特に近年、歯科用アマルガムから発生する水銀蒸気の生体への影響が懸念されている。水銀蒸気曝露による生体への影響として、急性曝露では呼吸困難および腎不全、慢性曝露では神経障害等が知られている。しかし、これらの臨床症状の背景にある臓器・組織の機能障害および器質的傷害の詳細なメカニズムは明らかにされていない。そこで、我々の研究室では、曝露された蒸気水銀が生体内でどのような挙動（移行）を示し、臓器・組織にどのような毒性を示すかについてこれまで検索を進めてきた。その際、組織傷害の進行を防御する生体のシステムとして、特に、金属結合たんぱく質メタロチオネイン(MT)に焦点を当て、① 重金属（水銀）のバリアとしての胎盤の役割、② 蒸気水銀の胎子への影響、③ 高濃度水銀蒸気曝露の若齢マウスへの影響:胸腺における組織傷害発生メカニズム、および④ 水銀蒸気曝露後の嗅覚系におけるメタロチオネインの局在と役割を実験題目として解析を実施した。

2-8 mg Hg/m³ の水銀蒸気に1-3時間曝露したマウスについて、① 臓器・組織の組織学的所見、② 水銀濃度およびその分布（局在：Autometallography法）、③ 組織傷害発生メカニズムに関連する所見（酸化ストレスの指標、アポトーシス等）、④ メタロチオネインの局在（免疫組織化学、in situ hybridization）、および⑤ 生化学的解析について検討を行った。その結果、胎盤での水銀の局在、胎盤を通過した水銀の胎子諸臓器・組織（脳、肝臓、腎臓、胸腺）への蓄積、胎子および若齢マウス胸腺内のリンパ球のアポトーシス所見、水銀が検出された臓器・組織におけるメタロチオネイン蛋白の局在、蒸

気水銀の嗅覚系を介した脳への移行が確認された。

9. 水銀問題の変遷—水銀蒸気曝露に対する疫学のおよび動物実験の研究から

聖マリアンナ医科大学
助教授 吉田 稔
(平成 15 年 1 月 30 日)

水銀による健康被害は古くから知られている。我が国においても、戦前には種々の水銀取扱職場で数多く水銀中毒が発生している。戦後、水俣病発生を契機に環境中の水銀汚染および産業界で使用される水銀の労働者への影響が社会的に注目された。最近では、水銀による健康被害は使用する産業の減少、職場での健康管理、作業管理、作業環境管理といった労働衛生の啓蒙により、大企業ではほとんど見られない。しかし、家内工業的な色彩強い職場には、潜在的な水銀中毒患者が存在する。我々は家内水銀温度計製造あるいは水銀精製作業を行っている作業者に水銀中毒を発見した。これらの患者はエレチスム、振戦、口内炎といった水銀中毒の三大主徴を呈していた。中でも水銀精製作業者の最も重篤で、この患者の家族に知的障害や運動機能の低下をもつ子供（7 歳児）がおり、この障害は水銀による影響と考えられた。母親も軽度ながら振戦が見られ、体内水銀負荷量も高いことから、妊娠中水銀が胎盤と通過し、胎児に蓄積したことによる影響の可能性も高い。加えて、新生児期における水銀の曝露はその後の発育・発達に大きな影響を与えることが知られている。小児の症状は胎児期あるいは新生児期のいずれの水銀曝露によって生じたの影響なのかは不明である。これらの問題を解明するため、動物を用いて胎児から新生児期の水銀代謝を検討した結果、胎児期や新生児期において水銀曝露をうけた影響によるものと考えられた。

10. ラット学習能を指標とした n-3 脂肪酸必須性の検討

湧永製薬株式会社ヘルスケア研究所製品第 3 研究室
主任研究員 守口 徹
(平成 15 年 2 月 7 日)

ドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む Omega-3 (n-3) 不飽和脂肪酸は、出生前後の脳形成期に速やかに蓄積し、神経系に対し重要な役割を果たしている。そこでラットを用いて n-3 脂肪酸欠乏における学習能への影響、DHA 欠乏の回復期間ならびに脳機能の可逆性について検討した。n-3 脂肪酸欠乏ラットは、課題獲得が遅延し、その傾向は世代を重ねるにしたがって顕著であった。一方 n-3 脂肪酸欠乏成熟ラットに n-3 脂肪酸含有飼料を与えると血清、肝臓中の DHA レベルは、飼料の摂取開始から 2 週間で、ほぼ 100%回復したにもかかわらず、脳、網膜中 DHA レベルは、8 週間後でも完全な回復は認められなかった。また、脳機能レベルでの検討では、n-3 脂肪酸含有飼料の摂取により学習能は改善され、脳 DHA と

学習能との間には良好な相関が得られた。9 週間以上、n-3 脂肪酸含有飼料を摂取したラットの脳 DHA は、飼料開始時期に関係なくほぼ回復していたが、学習能は飼料開始時期に依存した違いが確認された。これらの結果から、学習、認知機能は母獣乳、食餌に依存した脳内の DHA レベルに影響を受けていること、n-3 脂肪酸欠乏状態からの回復には時間を要すること、さらに、n-3 脂肪酸欠乏からの回復は n-3 脂肪酸摂取の開始時期によっては完全に回復できないことが示唆された。

ラットを出生直後から n-3 脂肪酸欠乏人工乳で飼育し、脳内 DHA レベルを測定したところ、人工飼育開始後より徐々に DHA レベルは低下し、離乳時には母獣乳群と比較して 60%まで低下していた。この DHA レベルは、すでに学習障害、認知機能が低下している状態であると考えられた。これは母親の DHA レベルがいくら正常でも新生児に DHA 欠乏に至るような食事を与えていると学習障害、認知機能の低下を起こす可能性のあることを示し、新生児の十分な n-3 脂肪酸摂取が最も適切な脳形成を促すために重要であることを示したものと考えている。

1 1. 神経変性疾患における ER ストレス細胞死

国立精神神経センター研究所疾病研究 5 部
室長 桃井 隆
(平成 15 年 2 月 28 日)

Unfolded 蛋白、変異蛋白などの ER (Endoplasmic Reticulum)での蓄積は、ER ストレスを誘導し、Ire を介して JNK の活性化や UPR による Bip/Grp78 の発現増大、プロテアゾーム系による分解の促進がおこる。正常への復帰や分解が十分でないと、蓄積した異常蛋白は細胞死を誘導するが、この細胞死には ER に局在するカスパーゼ 12 の関与が示唆されている。解析の結果、ER ストレスは、カスパーゼ 12 の活性化の経路と独立してカスパーゼ 8 を活性化し、Bid を介して、チトクローム C/カスパーゼ 9 を活性化する経路の二つの経路が存在することが明らかとなった。

一方、ハンチントン病などの神経変性疾患では脳神経細胞にポリグルタミンの蓄積が観察される。また、伸長したポリグルタミンは細胞質内、核周辺部、および核内にポリグルタミンの凝集を生じ、細胞死を誘導する。ポリグルタミン凝集過程で、カスパーゼ 8,3 が共凝集し凝集内で活性化するが、カスパーゼの阻害剤 (zVAD) ではその死を完全に抑制できなかった。このことより、別の細胞死の機構が存在することが示唆された。ポリグルタミン凝集は JNK の活性化、Bip の発現増大など ER ストレスを誘導し、最終的にはカスパーゼ 12 の活性化など促すことが明らかとなった。また、このカスパーゼ 12 の活性化はカスパーゼ阻害剤では完全に抑制できなかった。

現在、ER ストレスによる細胞死の阻害剤の探索および変異蛋白凝集による神経変性疾患の治療薬の可能性についてさまざまな検討がすすめられている。

6. 客員研究指導記録

1. メチル水銀の分子細胞毒性学的研究

友岡 康弘 (東京理科大学基礎工学部生物工学科 教授)

水銀は自然界に普遍的に存在しているため、微量・慢性的に生体に蓄積されており、生体において滞留した水銀は、明らかな水銀中毒の発症や細胞死等の毒性発現に至らないまでも、生体に影響を及ぼしている可能性が考えられる。環境汚染物質のモデル細胞を用いた毒性評価は有用である。細胞分化におけるシグナル伝達への影響は、細胞死に至らないレベルの低濃度水銀に対する分子レベルの生体応答、水銀の微量・慢性毒性の発生過程におけるリスク評価を行う上で意義を持つと考えられる。本研究においては、繊維芽細胞の脂肪細胞への分化系を用いて検討を進め、メチル水銀への耐性は、細胞が **confluent** 状態に到達する前と後で顕著に異なることを示し、細胞が増殖状態から分化へ切り替わる時に毒性の分子機構は変化することを示した。また、増殖を阻害せずに分化のみを遮断する実験条件の設定が困難であったことより、メチル水銀の本系における毒性発現パターンは、これまでに報告のある TCDD や As3+ による脂肪細胞分化の阻害とは全く異なるメカニズムにより細胞分化のプロセスを阻害することが推察された。繊維芽細胞の脂肪細胞への分化系以外に、細胞分化のモデル系として用いられている白血病細胞株のマクロファージへの分化ステップを用いた検討も行っている。将来的に、これらの細胞分化系に加え、p53 KO 神経系細胞を用いた評価等により、さらにリスク評価に有用な結果が得られるものと考えられる。

2. 水俣湾の水銀揮発化細菌の分子生態学的研究

内山 裕夫 (筑波大学応用生物化学系 教授)

細菌の水銀揮発化遺伝子は、merR, merT, merA, merB などで構成されている。有機水銀化合物の揮発化反応は、最初に、merB により作られる酵素(リアーゼ)が働いて、有機水銀化合物の炭素と水銀の結合を切断し、その結果生じる2価の水銀イオンを merA の産物であるレダクターゼによって、水銀蒸気に変換され行われる。本研究では、これらの水銀揮発化細菌が水銀汚染により、水俣湾で、どのような遺伝的変化を受け出現し、水俣湾の水銀循環でどのような役割を演じているかを明らかにする。

水俣湾から採取した *Pseudoalteromonas* 属の細菌の merB 遺伝子とその周辺領域について、遺伝子構造の解析を行った。ホモロジーサーチにより、既知の merB 遺伝子の保存領域を検索し、degenerate プライマーを設計し、PCR 反応を行い、210bp の merB 部分断片を取得した。この断片をプローブとし、サザン解析を行い、merB を含む 3.9kb の HindIII 断片をコロニーハイブリダイゼーション法により、クローニングすることができた。クローニングした 3.9kbp の領域についてシーケンス解析を行った結果、merB 周辺には三つの orf が存在し、ホモロジー検索の結果、これらの orf は merB とともに、mer operon を形成していることが明らかになった。この merB 周辺領域のオペロンを mer operon B、先に解析のなされた

merA を含む mer operon を mer operon A とした。mer operon B には merT2、merP2、merT3、三つの遺伝子が merB と逆方向を向いて存在しており、さらにその下流には、tnpA、トランスポーゼースとホモロジーを示す部分領域が存在していた。このトランスポーゼース及び、mer operon A の tnpR、レゾルベースはともに II 型のトランスポゾンに關係する遺伝子であり、M-1 株の二つの mer operon がトランスポゾン上にコードされ、水平伝播を行う可能性を持つことを示唆された。シーケンス解析の結果、M-1 株は二つの mer operon を保持しており、二つのオペロン中に、merT 遺伝子を三つ、merP 遺伝子を二つ持つという特異な構造を取っていることが明らかになった。

3. 神経系細胞の分化・発達に関する新規毒性影響評価法の開発研究

阿相 皓晃 (東京都老人総合研究所・グリア細胞研究グループ 室長)

脳は神経細胞、グリア細胞など不均一な細胞集団から構成されている組織であり、それらの分化、発達においては細胞間コミュニケーションが重要な役割を果たしていることが知られている。本研究では、ラット胎仔大脳半球から調製した細胞を用いて、細胞間コミュニケーションに注目しながら、特異的なマーカーの発現を指標として、グリア細胞の分化・発達の解析を行っている。これまでに行った検討の結果、細胞を高密度でまきこむと低密度の場合に比べ、アストロサイト及びオリゴデンドロサイトの分化、発達に及ぼす甲状腺ホルモンの影響が増強されることや、白血球遊走阻害因子のようなアストロサイト分化誘導因子を培地に添加した場合、オリゴデンドロサイトの分化はそれらの因子に直接影響を受ける以外に、アストロサイトの分化促進に起因する間接的な影響も受けることがわかってきた。これらの知見はいずれもグリア細胞の分化・発達における細胞間コミュニケーションの重要性を示唆するものである。しかし、生体内におけるグリア細胞の分化、発達に関する知見を考慮すると、本研究で観察されるグリア細胞、特にオリゴデンドロサイトの分化のタイミングが早いことから、今後も培養条件の改良を行っていく必要があると考えられる。

7. 所内研究発表会記録

平成 14 年 5 月 21 日

「組織改革について（その 1）ディスカッションのために」
「水銀汚染環境における水銀耐性菌の出現」

野村 瞭
中村 邦彦

平成 14 年 6 月 18 日

「コモン・マーモセットおよび水俣病患者剖検例の末梢神経病変の再検討
－免疫組織化学反応を用いて－」
「胎・乳児期別メチル水銀リスク評価に関する研究」
「病名 水俣病 についてのアンケート調査
－結果の多変量解析と第二次調査について－」

衛藤 光明
坂本 峰至
蜂谷 紀之

平成 14 年 7 月 16 日

「Chinese hamster V79 細胞のメチル水銀感受性」
「淡水中と海水中での魚類水銀摂取」
「水銀の胎児移行について」

荒巻 亮二
山口 雅子
中野 篤浩

平成 14 年 9 月 17 日

「情報センターにおける毛髪水銀測定について」
「まれにしか起こらない現象の分布について」

宮本 清香
松本美由紀
渡邊 正夫

平成 14 年 10 月 29 日

「水銀の分子細胞毒性学的研究」
「生殖巣キメラによる異種間個体増殖法の基盤技術開発」
「 ω 3 脂肪酸と MeHg 神経発達毒性」

山元 恵
桑名 貴
宮本謙一郎

平成 14 年 11 月 26 日

「胎仔大脳半球初代培養系におけるグリア細胞の分化制御」

足立 達美

「胎児・小児性患者の健康調査について」

劉 曉潔

「水俣病の感覚障害について」

若宮 純司

平成 14 年 12 月 24 日

「実験動物としての霊長類」

村尾 光治

「メチル水銀による細胞内ストレス応答」

臼杵扶佐子

「食物連鎖網における水銀の動態－カサゴによるモデル実験－」

保田 叔昭

平成 15 年 1 月 21 日

「メタロチオネインノックアウトマウスを用いた実験」

安武 章

「水銀の世界」

滝澤 行雄

「メチル水銀による胎児曝露指標としての臍帯」

赤木 洋勝

「来年度予算について」

三橋 英夫

8. 客員研究記録

- (1) 東京理科大学基礎工学部生物工学科教授 友岡 康弘
(基礎研究部 山元 恵)
「メチル水銀の発生期における細胞分化に及ぼす影響に関する研究」

- (2) 筑波大学応用生物化学系教授 内山 裕夫
(基礎研究部 中村 邦彦)
「液状バイオマス処理のための高度な微生物制御技術に関する基礎研究」

- (3) 九州大学大学院歯学研究院口腔常態制御学講座教授 中西 博
(臨床部 宮本 謙一郎)
「メチル水銀中毒脳神経細胞死の障害秩序に関する研究」

- (4) 熊本大学教育学部教授 島田 秀昭
(基礎研究部 安武 章)
「脳メタロチオネインの生理的機能に関する研究」

- (5) 東京都老人総合研究所グリア細胞研究グループ室長 阿相 皓晃
(基礎研究部 足立 達美)
「神経系細胞の分化・発達に関する新規毒性影響評価法の開発研究」

- (6) 北里大学薬学部公衆衛生学教室教授 国本 学
(基礎研究部 足立 達美)
「神経系細胞の分化・発達に関する新規毒性影響評価法の開発研究」

9. 共同研究記録

- (1) 九州大学大学院理学研究科教官 森 敬介 他
(国際・総合研究部 保田 叔昭)
「水俣湾その他の潮間帯生態系における水銀レベルの現況 (含全国調査)」
- (2) Lyww D'Enseignement General Technolobique et Professionel Jean Rostand Jean- Julien Zeil
(国際・総合研究部 赤木 洋勝)
「生物・生体および環境試料中水銀の有機・無機分別分析とその分析精度管理・保証に関する研究」
- (3) 鹿児島大学理学部助教授 富安 卓滋 他
(国際・総合研究部 赤木 洋勝)
「水銀に関する環境科学的研究－水俣湾および周辺海域における水銀動態－」
- (4) 九州大学大学院工学研究院学術研究員 矢野 真一郎 他
(国際・総合研究部 赤木 洋勝)
「水俣湾および周辺海域における水銀動態予測に関する研究」
- (5) 北海道大学大学院地球環境科学科大学院生 辰巳 陽子
(国際・総合研究部 赤木 洋勝)
「水銀に関する環境科学的研究－熱帯性体系における水銀汚染とその機構の解明」
- (6) 明治大学大学院農学研究科大学院生 原田 康博
(国際・総合研究部 赤木 洋勝)
「水銀除去土壌の再利用に関する基礎研究」
- (7) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科助手 横尾 美智代
(疫学研究部 劉 曉潔)
「メチル水銀の胎児期曝露影響の疫学的研究」
- (8) 長崎大学環境科学部環境科学科教授 中村 武弘
(国際・総合研究部 赤木 洋勝)
「水俣湾および周辺海域における水銀動態予測に関する研究」

(9) 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部助教授 具 然和

(臨床部 宮本 謙一郎)

「微量メチル水銀の胎児毒性における水抽出プロポリス・ガラナの保護効果に関する基礎的研究」

(10) 九州大学大学院工学研究院学術研究員 矢野 真一郎 他

(国際・総合研究部 赤木 洋勝)

「水俣湾に以前設置した超音波ドブロー流速計、温度計等の引き上げ作業及びデータ分析業務」

(11) 鹿児島大学理学部助教授 富安 卓滋 他

(国際・総合研究部 赤木 洋勝)

「水銀に関する環境科学的研究－水俣湾および周辺海域における水銀動態予測に関する研究－」

10. 委員会名簿

各委員会名簿（平成14年度）

平成14年4月1日

	総務課	主任研究 企画官	国際・総合 研究部及び 疫学研究部	臨床部	基礎研究部	施設長等
医療廃棄物管理 委員会	三橋 英夫		赤木 洋勝	◎衛藤 光明	中野 篤浩	
放射線実験棟運営 委員会	三橋 英夫		山口 雅子 赤木 洋勝	白杵 扶佐子	◎荒巻 亮二 足立 達美	中野 篤浩
放射線安全委員会	三橋 英夫		赤木 洋勝		◎中野 篤浩 荒巻 亮二	
学術委員会	山内 義雄		◎蜂谷 紀之	松本 美由紀	山元 恵	
図書・文献委員会	須貝 一春		◎渡邊 正夫	若宮 純司	足立 達美	
機器整備委員会	奥山 英史		◎赤木 洋勝	宮本 謙一郎	荒巻 亮二	
動物実験施設 委員会	須貝 一春		坂本 峰至	村尾 光治	桑名 貴	◎中野 篤浩
動物倫理 安全委員会	奥山 英史		山口 雅子	◎宮本謙一郎	中村 邦彦	
研究倫理 安全委員会	三橋 英夫	衛藤 光明	山口 雅子	宮本 清香	中村 邦彦	◎野村 瞭
組換え DNA 実験安全委員会	三橋 英夫		赤木 洋勝	白杵 扶佐子	◎中村 邦彦	桑名 貴
リサーチ・リソー ス・バンク運営 委員会	山内 義雄		山崎 学	宮本 清香	桑名 貴	◎衛藤 光明
国際研究協力棟 運営委員会	山内 義雄		◎永井 克博	松本 美由紀	安武 章	赤木 洋勝
コンピューター 環境整備委員会	奥山 英史		手塚 英明	若宮 純司	◎桑名 貴	渡邊 正夫
定期刊行物編集 委員会	山内 義雄	◎衛藤 光明	劉 曉潔	宮本 清香	山元 恵	
化学物質及び 廃棄物管理委員会	奥山 英史		保田 叔昭	◎村尾 光治	安武 章	

情報センター 運営委員会	山内 義雄	衛藤 光明	手塚 英明	松本 美由紀	安武 章	◎赤木 洋勝
タンザニアW. S プロジェクトチーム	奥山 英史		保田 叔昭 坂本 峰至	臼杵 扶佐子	中村 邦彦	◎赤木 洋勝
国内フォーラム プロジェクトチーム	山内 義雄	◎衛藤 光明	蜂谷 紀之 坂本 峰至	村尾 光治	安武 章	
国際共同 研究推進室			保田 叔昭 蜂谷 紀之 永井 克博	村尾 光治	中村 邦彦	◎赤木 洋勝
研究企画室	三橋 英夫	◎衛藤 光明	保田 叔昭 蜂谷 紀之	宮本 謙一郎	中村 邦彦 桑名 貴章 安武 章	

※ ◎は委員長及び室長

※ 任期は平成 15 年 3 月 31 日までとする

1 1. 国立水俣病総合研究センターの概要

1. 予 算

(当初予算 単位：千円)

区 分	1 0 年 度	1 1 年 度	1 2 年 度	1 3 年 度	1 4 年 度
運 営 費	(661,249) 629,462	(613,008) 610,220	(642,249) 637,759	(616,962) 647,685	(627,288) 656,118
人 件 費	(258,970) 258,636	(250,313) 255,931	(251,691) 257,656	(250,977) 260,226	(254,760) 264,965
事 務 処 理 費	(98,982) 105,324	(120,203) 100,818	(114,176) 101,401	(97,319) 104,899	(90,750) 97,162
試 験 研 究 費	(303,297) 265,502	(242,572) 253,471	(276,382) 278,702	(268,666) 282,560	(281,778) 293,991
施 設 整 備 費	(1,802,000) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0

() 外書きは、補正後

2. 定 員

区 分	1 0 年 度	1 1 年 度	1 2 年 度	1 3 年 度	1 4 年 度
総務課	4	4	4	4	4
国際・総合研究部	7	7	7	7	7
臨床部	7	7	7	7	7
基礎研究部	7	7	7	7	7
疫学研究部	4	4	4	4	4
計	29	29	29	29	29

3. 主要施設整備状況

施設名	面積	竣工時期
本館	3,505.14 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	〃
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
リサーチ・リソース・バンク	450.00	平成 8 年 3 月竣工
国際研究協力棟	806.95	平成 9 年 7 月竣工
廃液処理棟	299.10	平成 12 年 3 月竣工
水俣病情報センター	1808.94	平成 13 年 3 月竣工

※施設配置図挿入

附1. 人事異動

年月日	新 職 名	氏 名	異動事由	備 考
14. 4. 1	環境省環境管理局水環境部	中野 剛	配置換	総務課経理係長
14. 4. 1	環境省大臣官房総務課	仁科 英俊	配置換	総務課経理係員
14. 4. 1	総務課経理係長	奥山 英史	配置換	環境省大臣官房会計課
14. 4. 1	総務課経理係員	須貝 一春	配置換	環境省環境管理局水環境部
14. 4. 1	国際・総合研究部情報係長	手塚 英明	配置換	環境省大臣官房廃・リ対策部
14. 4. 1	疫学研究部主任研究員	劉 暁潔	採 用	
14. 4. 1	主任研究企画官	二塚 信	併 任	熊本大学教授医学部
14. 4. 1	研究企画官	有村 公良	併 任	鹿児島大学助教授医学部
14. 4. 1	研究企画官	永沼 章	併 任	東北大学薬学部教授
14. 4. 1	研究企画官	岩崎 容子	併 任	環境省環境保健部
14. 3.31		松本美由紀	辞 職	臨床部作業療法士

附2. 主な来訪者（敬称は省略させていただきました）

平成14年	5月	1日	九州地区環境対策調査官事務所所長	大石 敏彦	他3名
		10日	JICA「医薬品安全性評価業務センター(カウンターパート)事業」		2名
			(財)食品薬品安全センター		3名
		14日	(社)海外環境協力センター		2名
6月	7日		JICA 集団研修第17回「産業環境対策研修コース」		6名
		20日	JICA 集団研修「有害金属汚染対策コース」		6名
7月	4日		JICA 国別特設第4回「フィリピン環境管理コース」		10名
		10日	平成14年度帝京大学医学部衛生学公衆衛生学実習		8名
8月	30日		第15回「産業廃水処理技術集団研修コース」		8名
9月	19日		JICA 産業医学集団研修コース		7名
		20日	JICA 集団研修「水質環境管理」コース		7名
		24日	衆議院法制局第5部長	柏熊 治	他4名
		25日	JICA 鹿児島大学「マラッカ海峡水産資源・環境研究計画」C/P研修		1名
		27日	JICA 衛生・環境分析技術者研修		5名
10月	1日		国際連業工業開発機構(UNIDO)次長	西田 純	
			国際連業工業開発機構(UNIDO)	Christian Beinhoff	
		7日	JICA「地方自治体による環境再生・保全行政（水俣病の経験と教訓）コース」		10名
		11日	環境大臣	鈴木 俊一	他7名
		24日	JICA「草の根技術協力事業（地域提案型）」研修		2名
		31日	韓国中小企業者研修「クリーナープロダクションと環境先進技術」		5名
11月	6日		JICA 集団研修第10回「環境行政コース」		11名
		8日	JICA 第2回「農作業に伴う健康障害予防対策セミナー」		7名
		13日	JICA 第3回「生活排水対策コース」		8名
		26日	熊本大学医学部視察研修		2名
		28日	JICA ボリビア共和国カウンターパート研修		1名

平成 14 年 12 月	6 日	熊本県国際課視察研修	3 名
平成 15 年 2 月	4 日	JICA 神奈川国際水産研修センター「平成 14 年度環境と水産開発コース」	15 名
	21 日	JICA 研修回「中・東欧産業環境対策コース」	9 名

附 3. 最近の水銀研究等に関する関係論文

赤木 洋勝		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Health and environmental impact of mercury in the Philippines using nuclear techniques. Cortes-Maramba N, Reyes J P, Panganiban L C P, Francisco-Rivera A T, Suplido M L, Akagi H. Co-ordinated Research Project on Health Impacts of Mercury Cycling in Contaminated Environments Studied by Nuclear Techniques. Report on the Second Research Co-ordination Meeting, NAHRES-69, IAEA, Vienna, 75-90: 2002
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Quantitative evaluation of environmental factors influencing the dynamics of mercury in the aquatic systems. Akagi H, Sakamoto M, Ikingura J R. Co-ordinated Research Project on Health Impacts of Mercury Cycling in Contaminated Environments Studied by Nuclear Techniques. Report on the Second Research Co-ordination Meeting, NAHRES-69, IAEA, Vienna, 67-74: 2002.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Lichens as a good bioindicator of air pollution by mercury in small-scale gold mining areas, Tanzania. Ikingura JR, Akagi H. Bull Environ Contam Toxicol. 699-704;68(5): 2002.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Certification of the methylmercury content in SRM 2977 mussel tissue (organic contaminants and trace elements) and SRM 1566b oyster tissue. Tutschku S, Schantz MM, Horvat M, Logar M, Akagi H, Emons H, Levenson M, Wise SA. Fresenius J Anal Chem. 364-9;369(3-4): 2001.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Reappraisal of the historic 1959 cat experiment in Minamata by the Chisso Factory. Eto, K., Yasutake, A., Nakano, A., Akagi, H., Tokunaga, H., Kojima, T. Tohoku J Exp Med 197-203;194: 2001.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Determination of total mercury and monomethylmercury compounds in water samples from Minamata Bay, Japan: An Interlaboratory Comparative Study of Different Analytical Techniques. Logar M, Horvat M, Akagi H, Ando T, Tomiyasu T, Fajon V. Appl Organometal Chem 526;15:515-2001.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Quantitative evaluation of environmental factors influencing the dynamics of mercury in the aquatic systems. Akagi H, Sakamoto M. Co-ordinated Research Project on Health Impacts of Mercury Cycling in Contaminated Environments Studied by Nuclear Techniques. Report on the First Research Co-ordination Meeting, NAHRES-61, IAEA, Vienna, 94-101: 2001.
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Health assessment for mercury exposure among schoolchildren residing near a gold processing and refining plant in Apokon, Tagum, Davao del Norte, Philippines. Akagi H, Castillo ES, Cortes-Maramba N, Francisco-Rivera AT, Timbang TD Sci Total Environ. 31-43 2;259(1-3): 2000.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Detection of localized methylmercury contamination by use of the mussel adductor muscle in Minamata Bay and Kagoshima Bay, Japan. Haraguchi K, Ando T, Sato M, Kawaguchi C, Tomiyasu T, Horvat M, Akagi H. Sci Total Environ. 75-89 16;261(1-3): 2000.
10	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Mercury contamination in the Yatsushiro Sea, south-western Japan: spatial variations of mercury in sediment. Tomiyasu T, Nagano A, Yonehara N, Sakamoto H, Rifardi, Oki K, Akagi H. Sci Total Environ. 121-32 10;257(2-3): 2000.
秋葉 澄伯		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Bioaccumulation of mercury in a vestimentiferan worm living in Kagoshima Bay, Japan. Ando T, Yamamoto M, Tomiyasu T, Hashimoto J, Miura T, Nakano A, Akiba S. Chemosphere. 477-84;49(5): 2002.

2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Cross-Sectional analysis of neurological findings among healthy elderly: Study in a remoto island in Kagoshima, Japan. Kodama T, Nakagawa M, Arimura K, Koriyama C, Akiba S, Osame M. Neuroepidemiology, 21, 36-43, 2002.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Logistic model analysis of neurological findings in Minamata disease and the predicting index. Nakagawa M, Kodama T, Akiba S, Arimura K, Wakamiya J, Futatsuka M, Kitano T, Osame M. Internal Medicine, 41, 14-19, 2002.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Total mercury levels of maternal hair in Kagoshima. Li J, Ando T, Yamamoto M, Yoshimitsu N, Akiba S. Environ Sci, 8, 533-542, 2001.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Cancer mortality risk among Minamata disease patients in Kagoshima. Kinjo Y, Akiba S, Watanabe S, Wakamiya J, Futatsuka M, Kato H, Hirayama T. Environmental Sciences 4, 257-264, 1996.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Cancer mortality risk in Minamata disease patients exposed to methylmercury through fish diet. Kinjo Y, Akiba S, Yamaguchi N, Mizuno S, Watanabe S, Wakamiya J, Futatsuka M, Kato H. Journal of Epidemiology 6, 134-138, 1996.
井村 伸正		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Effects of methylmercury and inorganic mercury on the growth of nerve fibers in cultured chick dorsal root ganglia. Miura K, Himeno S, Koide N, Imura N. Tohoku J. Med., 192, 195-210, 2000.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	The involvement of microtubular disruption in methylmercury-induced apoptosis in neural and non-neural cell lines. Miura K, Himeno S, Koide N, Nakagawa I, Imura N. Toxicol.Appl.Pharmacol., 160, 279-288, 1999.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Methylmercury-induced microtubule depolymerization leads to inhibition of tubulin synthesis. miura K., Kobayashi Y., Toyoda H, Imura N. J.Toxicol.Sci., 23, 379-388, 1998.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Overexpression of manganese-superoxide dismutase prevents methylmercury toxicity in HeLa cells. Naganuma A, Miura K, Tanaka -Kagawa T, Kitahara J, Seko Y, Toyoda H, Imura N. Life Sci., 62. 157-161, 1998.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Strain difference in sensitivity of mice to renal toxicity of inorganic mercury. Tanaka-Kagawa T, Suzuki M, Naganuma A, Yamanaka N, Imura N. J.Parmacol.Exp. Therap., 285, 335-341, 1998.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Inhibitory effect of selenium on biliary secretion of methylmercury in rats. Urano T, Imura N, Naganuma A. Biochem.Biophys.Res.Comm., 239, 862-867, 1997.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Mercury Toxicity. Miura K. Naganuma A, Himeno S, Imura N. "Toxicology of Metals-Biochemical Aspects"(eds.R.A.Goyer & M.G.Cherien), 163-187, 1995.
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Important role of glutathione in susceptibility of mammalian cells to methylmercury. Miura K, Ikeda K, Naganuma A, Imura N. In Vitro Toxicol., 7, 59-64, 1994.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Establishment and characterization of methylmercury-resistant PC12 cell line. Miura K, Clarkson TW, Ikeda K, Naganuma A, Imura N. Environ.Health Perspect., 102, 313-315, 1994.
10	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Tubular secretion and reabsorption of mercury compounds in mouse kidney. Tanaka-Kagawa T, Naganuma A, Imura N. J.Parmacol.Exp. Therap., 264, 776-782, 1993.

衛藤 光明		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	水俣病（メチル水銀中毒症）の病因について－最新の知見に基づいての考察－. 衛藤 光明. 最新医学、57巻10号、144-149,2002.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Pathogenesis of methylmercury poisoning in the primates. Eto K. Histopathology: Proceeding of the XXIVth International Congress of the International Academy of Pathology (Amsterdam), 337-340,2002.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Involvement of enhanced sensitivity of N-methyl-D-aspartate receptors in vulnerability of developing cortical neurons to methylmercury neurotoxicity. Miyamoto K, Nakanishi H, Moriguchi S, Fukuyama N, Eto K, Wakamiya J, Murao K, Arimura K, Osame M. Brain Res. 901, 252-258, 2001.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Methylmercury poisoning in common marmosets – A study of selective vulnerability within the cerebral cortex. Eto K, Yasutake A, Kuwana T, Korogi Y, Akima M, Shimozeki T, Tokunaga H, Kaneko Y. Toxicol. Pathol. 29, 565-573, 2001.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Reappraisal of historic 1959 cat experiments in Minamata by Chisso Factory. Eto K, Yasutake Y, Nakano A, Akagi H, Tokunaga H, Kojima T. Tohoku J. Exp. Med. 194, 197-203:2001.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Minamata disease. Eto K. Neuropathol. 20, 14-19, 2000.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Acute inorganic mercury vapor inhalation poisoning. Asano S, Eto K, Kurisaki E, Gunji H, Hiraiwa K, Sato M, Satoh H, Hasuike M, Hagiwara M, Wakasa H. Pathol. Intern. 50, 169-174, 2000.
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Differential diagnosis between organic and inorganic mercury poisoning in human cases- The pathologic point of view- Eto K, Takizawa Y, Akagi H, Haraguchi K, Asano S, Takahata N, Tokunaga H. Toxicol. Pathol., 27 (6), 664-671, 1999.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	MR findings of Minamata disease – Organic mercury poisoning – . Korogi Y, Takahashi M, Okajima T, Eto K. JMRI 8 (2), 308-316, 1998.
10	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Chronic effects of Methylmercury in rats. Yasutake A, Nakano A, Miyamoto K, Eto K. Tohoku J. Exp. Med., 182, 185-196, 1997.
岡嶋 透		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Cerebellar blood flow in methylmercury poisoning (Minamata disease). Itoh K, Korogi Y, Tomiguchi S, Takahashi M, Okajima T, Sato H. Neuroradiology. 279-84;43(4): 2001.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	「水俣病の感覚障害に関する研究」について－津田論文および中島見解に関する反論 岡嶋 透、衛藤 光明. 精神神経医学雑誌 101(6), 509-513, 1999.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	MR findings of Minamata disease--organic mercury poisoning. Korogi Y, Takahashi M, Okajima T, Eto K. J Magn Reson Imaging. 308-316;8(2): 1998.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Representation of the visual field in the striate cortex: comparison of MR findings with visual field deficits in organic mercury poisoning (Minamata disease). Korogi Y, Takahashi M, Hirai T, Ikushima I, Kitajima M, Sugahara T, Shigematsu Y, Okajima T, Mukuno K. AJNR Am J Neuroradiol. 1127-30;18(6): 1997.

5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	MR Topography of the Striate Cortex-Correlation with Anatomic section. Okajima T. Int j neuroradiol 534;2:1996.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	水俣病における小脳機能と小脳萎縮との関連に関する研究 ―重心動揺計とによる検討―. 岡嶋 透. 熊本医学会雑誌 28;69: 1995.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Neurologic features of chronic Minamata disease (organic mercury poisoning) certified at autopsy. Uchino M, Okajima T, Eto K, Kumamoto T, Mishima I, Ando M. Intern Med. 744-7;34(8): 1995.
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	水俣病における事象関連電位の検討. 岡嶋 透. 脳波と筋電図 287;23: 1995.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	MRI in Minamata disease (Organic mercury poisoning) :Correlation with visual field abnormalities. Okajima T. J. Neuroradiology, 37, 1995.
10	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	MR imaging of Minamata disease: Qualitative of quantitative analysis. Korogi Y, Takahashi M, Sumi M, Hirai T, Okuda T, Shinzato J, Okajima T. Radiation Medicine, 12(5), 1994.
納 光弘		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Logistic model analysis of neurological findings in Minamata disease and the predicting index. Nakagawa M, Kodama T, Akiba S, Arimura K, Wakamiya J, Futatsuka M, Kitano T, Osame M. Intern Med. 14-19;41(1): 2002.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Involvement of enhanced sensitivity of N-methyl-D-aspartate receptors in vulnerability of developing cortical neurons to methylmercury neurotoxicity. Miyamoto K, Nakanishi H, Moriguchi S, Fukuyama N, Eto K, Wakamiya J, Murao K, Arimura K, Osame M. Brain Res. 252-258 18;901(1-2): 2001.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Depression of neuromuscular transmission in methylmercury-poisoned rats: a glass microelectrode and single fiber electromyography study. Takenaga S, Arimura K, Miyamoto K, Wakamiya J, Osame M. Acta Neurol Scand. 40-45;96(1): 1997.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Maternal-fetal mercury transport and fetal methylmercury poisoning. Hamada R, Arimura K, Osame M. Met Ions Biol Syst. 405-420;34: 1997.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Computed tomography in fetal methylmercury poisoning. Hamada R, Yoshida Y, Nomoto M, Osame M, Igata A, Mishima I, Kuwano A. J Toxicol Clin Toxicol. 101-106;31(1): 1993.
金井 好克		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	The role of amino acid transporters in the cytotoxicity of methylmercury. Kanai Y, Kim D K, Matsuo H, Endou H. Journal of Toxicological Sciences 27(4), 383, 2002.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Expression of system L amino acid transporters in the blood-tissue barriers and the transport of 35S-methylmercury. Kanai Y, Cha S H, Kim D K, Endou H. Journal of Toxicological Sciences 26(4), 224, 2001.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Molecular mechanisms of methylmercury through the blood-tissue barriers. Kanai Y, Cha S H, Kim D K, Endou H. Journal of Toxicological Sciences 25(4), 251, 2000.

4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Transport of a methylmercury-cysteine conjugate mediated by system L neutral amino acid transporters. Kim D K, Cha S H, Chairoungdua A, Inatomi J, Matsuo H, Kanai Y, Endou H. Journal of Toxicological Sciences 25(4), 325, 2000.
亀尾 聡美		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Metallothionein-1,-2 deficiency and/or mercury vapor induced change of neuronal cell and glial cell in mice. Watanabe T, Kato S, Yamashita H, Kameo S, Nakai K, Akira N, Satoh H. Proceeding of Metallothionein 2001, 96-97, 2001.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Effects of long-term and low-dose methylmercury exposure in the experimental mice. Satoh H, Nakai K, kameo S, Kim C Y, Liu Z M. Proceeding of NIMD Forum 2001- Mercury research: Today and tomorrow-, 106-111. 2001.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Protective effect of melatonin on methylmercury-induced mortality in mice. Kim C Y, Nakai K, Kameo S, Kurosawa N, Liu Z M, Satoh H. Tohoku J. Exp. Med. 191, 241-246, 2000.
北野 隆雄		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Health surveillance in the population living in a methyl mercury-polluted area over a long period. Futatsuka M, Kitano T, Shono M, Fukuda Y, Ushijima K, Inaoka T, Nagano M, Wakamiya J, Miyamoto K. Environ Res 83(2), 83-92, 2000.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	An analysis of subjective complaints in a population living in a methylmercury- polluted area Fukuda Y, Ushijima K, Kitano T, sakamoto M, Futatsuka M. Environ Res, 81(2), 100-107, 1999.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	熊本県沿岸地域における食生活と魚介類摂取料について第1報海浜地区における食生活の特徴 安武 律、北野 直子、城田 知子、矢住 ハツノ、松田 芳子、北野 隆雄、二塚 信。 熊本医学会雑誌, 71(2.3), 198-214, 1998.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Assessment of the biological age of the population living in a methylmercury polluted area. Futatsuka M, Kitano T, Shono M, Fukuda Y, Wakamiya J, Ikegami M, Osame M, Arimura K, Nakagawa M. Environmental Science, 6(1), 11-19, 1998.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	An epidemiological study on diabetes mellitus in the population living in a methyl mercury polluted area. Futatsuka M, Kitano T, Wakamiya J. J Epidemiol, 6(4), 204-208, 1996.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	水俣病の疫学。 二塚 信、北野 隆雄、若宮 純司、金城 芳秀。 公衆衛生, 59(5),303-306,1995.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Recent findings of epidemiological features of Minamata disease. Futatsuka M, Kitano T, Inaoka T, Nagano M, Arimatsu Y, Wakamiya J, Kinjo Y. Environmental Science 1-14;3(1):1994.
佐藤 洋		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	重金属中毒学—消滅しない元素の毒性学1：鉛と水銀、その古くて新しい金属の中毒学— 周産期および乳幼児期曝露に起因する行動奇形。 仲井 邦彦、佐藤 洋。 医学のあゆみ, 202, 891-894,2002.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	産業化学物質による曝露とその生態影響の広がり：水銀を例として。 佐藤 洋。 産業医学レビュー, 15, 121-134, 2002.

3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Effect of low dose methylmercury exposure for the lifetime in experimental mice: An interim report. Nakai K, Kim C Y, Liu Z M, Satoh H. Takizawa Y.ed(s). Proceedings of US-Japan Workshop. Minamata: National Institute for Minamata Disease, 1-11, 2001.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Occupational and environmental toxicology of methylmercury and its compounds. Satoh H. Health, 38, 153-164, 2000.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Comparition of neurobehavioral changes in three inbred strains of mice prenatally exposed to methylmercury. Kim C Y, Nakai K, Kasanuma K, Satoh H. Neurotoxicol. Teratol, 22, 397-403, 2000.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Acute inorganic mercury vapor inhalation poisoning. Asano S, Eto K, Kurisaki E, Gunji H, Hiraiwa K, Sato M, Satoh H, Hasuike M, Hagiwara M, Wakasa H. Pathol. Intern. 50, 169-174, 2000.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Protective effect of melatonin on methylmercury-induced mortality in mice. Kim C Y, Nakai K, Kameo S, Kurosawa N, Liu Z M, Satoh H. Tohoku J. Exp. Med. 191, 241-246, 2000.
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	In utero methylmercury exposure differentially affects the activities of selenoenzymes in the fetal mouse brain. Watanabe C, Yoshida K, Kasanuma Y, Yin K, Satoh H. Environ. Res. 80, 208-214, 1999.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Insufficirnt metallothionein synthesis in the lung and kidney in human acute inorganic mercury poisoning. Kurasaki E, Satoh M, Asano S, Gunji H, Mochizuki M, Odajima H, Wakasa H, Satoh H, Watanabe C, Hiraiwa K. Journal of Health Science, 45, 309-317, 1999.
10	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	In utero exposure to methylmercury and Se deficiency converge on the neurobehavioral outcome in mice. Watanabe C, Yin K, Kasanuma Y, Satoh H. Neurotoxicol. Teratol, 21, 83-88, 1999
鈴木 継美		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	環境の複雑さ：水銀を手掛かりとして。 鈴木 継美。 日本栄養・食糧学会誌 第54巻 第6号、365-367、2001.
仲井 邦彦		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	重金属中毒学－消滅しない元素の毒性学1：鉛と水銀、その古くて新しい金属の中毒学－周産期および乳幼児期曝露に起因する行動奇形。 仲井 邦彦、佐藤 洋。 医学のあゆみ、202,891-894, 2002.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Effect of low dose methylmercury exposure for the lifetime in experimental mice: an interim report. Nakai K, Kim C Y, Liu Z M, Satoh H. Takizawa Y.ed(s).proceedings of US-Japan Workshop. Minamata: National Institute for Minamata Disease, 1-11, 2001.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Metallothionein-1,-2 deficiency and/or mercury vapor induced change of neuroral cell and glial cell in mice. Watanabe T, Kato S, Yamashita H, Kameo S, Nakai K, Akira N, Satoh H. Proceeding of Metallothionein 2001, 96-97, 2001.

4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Effects of long-term and low-dose methylmercury exposure in the experimental mice. Satoh H, Nakai K, Kameo S, Kim C Y, Liu Z M. Proceeding of NIMD Forum 2001- Mercury research: Today and tomorrow-, 106-111. 2001.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Comparison of neurobehavioral changes in three inbred strains of mice prenatally exposed to methylmercury. Kim, C.-Y., K. Nakai, Y. Kasanuma and H. Satoh Neurotoxicol. Teratol, 22, 397-403, 2000
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Protective effect of melatonin on methylmercury-induced mortality in mice Kim C Y, Nakai K, Kameo S, Kurosawa N, Liu Z M, Satoh H. Tohoku J. Exp. Med. 191, 241-246, 2000.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Comparison of neurobehavioral changes in three inbred strains of mice prenatally exposed to methylmercury. Kim C Y, Nakai K, Kasanuma Y, Satoh H. Proceeding of NIMD Forum '99, 212-222, 2001.
中川 正法		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Logistic model analysis of neurological findings in Minamata disease and the predicting index. Nakagawa M, Kodama T, Akiba S, Arimura K, Wakamiya J, Futatsuka M, Kitano T, Osame M. Internal Medicine, Vol.41 No.1, 14-19, 2002.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Assessment of the biological age of the population living in a methylmercury polluted area. Futatsuka M, Kitano T, Shono M, Fukuda Y, Wakamiya J, Ikegami M, Osame M, Arimura K, Nakagawa M. Environmental Science, 6(1), 11-19, 1998.
長嶋 和郎		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Distribution pattern of apoptotic cells in rat cerebellar vermis experimentally induced by methylmercury intoxication. Kobayashi Y, Sawa H, Akagi H, Itakura C, Fujioka Y, Nagashima K. Neuropathology 33-37;18: 1998.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	A review of experimental methylmercury toxicity in rats: neuropathology and evidence for apoptosis. Nagashima K. Toxicol Pathol. 624-31;25(6): 1997.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Apoptotic process of cerebellar degeneration in experimental methylmercury intoxication of rats. Nagashima K, Fujii Y, Tsukamoto T, Nukuzuma S, Satoh M, Fujita M, Fujioka Y, Akagi H. Acta Neuropathol (Berl). 72-7;91(1): 1996.
永沼 章		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Investigation of intracellular factors involved in methylmercury toxicity. Naganuma A, Furuchi T, Miura N, Hwang GW, Kuge S. Tohoku J Exp Med 65-70;196: 2002.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Overexpression of the ubiquitin-conjugating enzyme Cdc34 confers resistance to methylmercury in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Furuchi T, Hwang GW, Naganuma A. Mol Pharmacol. 738-41;61(4): 2002.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	A ubiquitin-proteasome system is responsible for the protection of yeast and human cells against methylmercury. Hwang GW, Furuchi T, Naganuma A FASEB J. 709-11;16(7): 2002.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	メチル水銀の毒性発現機構. 永沼 章、黄 基旭. 医学のあゆみ、598-898;202(11):2002.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	GFAT as a target molecule of methylmercury toxicity in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Naganuma A, Miura N, Kaneko S, Mishina T, Hosoya S, Miyairi S, Furuchi T, Kuge S. FASEB J. 968-72;14(7):2000.

6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Involvement of renal γ . Tanaka-Kagawa T, Miura N, Kobayashi K, Imura N, Nagamuma A. J Health Science 59-62;45(2):1999.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Overexpression of L-glutamine:D-fructose-6-phosphate amidotransferase provides resistance to methylmercury in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Miura N, Kaneko S, Hosoya S, Furuchi T, Miura K, Kuge S, Naganuma A. FEBS Lett. 215-8 17;458(2):1999.
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Strain difference in sensitivity of mice to renal toxicity of inorganic mercury. Tanaka-Kagawa T, Suzuki M, Naganuma A, Yamanaka N, Imura N. J Pharmacol Exp Ther. 335-41;285(1): 1998.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Enhanced renal toxicity by inorganic mercury in metallothionein-null mice. Satoh M, Nishimura N, Kanayama Y, Naganuma A, Suzuki T, Tohyama C. J Pharmacol Exp Ther. 1529-33;283(3): 1997.
10	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	An explanation for strain and sex differences in renal uptake of methylmercury in mice. Tanaka T, Naganuma A, Kobayashi K, Imura N. Toxicology. 317-29;69(3): 1991.
中野 篤浩		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, Nakano A, Akagi H. Environ Research, 90(3),185-189,2003.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Evaluation of changes in methylmercury accumulation in the developing rat brain and its effects: A study with constant and prolonged exposure throughout gestation and lactation periods. Sakamoto M, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H, Nakano A, Akagi H. Brain Research, 949, 51-59, 2002.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. Sakamoto M, Nakano A, Akagi H. Environ Research Section A, 87, 92-98, 2001.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Widespread neuronal degeneration in rats following oral administration of methylmercury during the postnatal developing phase: A model of fetal-type Minamata disease. Sakamoto M, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Adachi T, Nakano A. Brain Research, 784, 351-354, 1998.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Protective effects of Ca ²⁺ channel blockers against methyl mercury toxicity. Sakamoto M, Ikegami N, Nakano A. Pharmacology & Toxicology, 78, 193-199, 1996.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	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—. 坂本 峰至、中野 篤浩、赤木 洋勝. FFI JOURNAL, 167, 109-115, 1996.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Comparison of mercury accumulation among the brain, liver, kidney, and the brain regions of rats administered methylmercury in various phases of postnatal development. Sakamoto M, Nakano A. Bull. Environ. Contam. Toxicol, 55, 588-596, 1995.
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Profile of subjective complaints and activities of daily living among current patients with Minamata disease after 3 decades. Kinjo Y, Higashi H, Nakano A, Sakamoto M, Sakai R. Environ. Research, 63, 241-251, 1993.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	赤血球中水銀濃度における性、年齢差。 坂本 峰至、中野 篤浩、赤木 洋勝、北野 隆雄、二塚 信。 日本衛生学雑誌 48(5),911-919,1993.
10	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Effects of methyl mercury in postnatal developing rats. Sakamoto M, Nakano A, Kajiwara I, Naruse I, Fujisaki T. Environmental Research, 61, 43-50, 1993

芳生 秀光		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Polyphosphate produced in recombinant <i>Escherichia coli</i> confers mercury resistance. Pan-Hou H, Kiyono M, Omura H, Omura T, Endo G. FEMS Microbiol Lett. 159-64 5;207(2):2002.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Evaluation of ppk-specified polyphosphate as a mercury remedial tool. Pan-Hou H, Kiyono M, Kawase T, Omura T, Endo G. Biol Pharm Bull. 1423-6;24(12):2001.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Involvement of <i>merB</i> in the expression of the pMR26 <i>mer</i> operon induced by organomercurials Kiyono M, Uno Y, Omura T, Pan-Hou H. J health science 142-5;46(2):2000.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Role of <i>merT</i> and <i>merP</i> from pseudomonas K-62 plasmid pMR26 in the transport of phenylmercury. Kiyono M, Uno Y, Omura T, Pan-Hou H. Biol Pharm Bull. 279-82;23(3):2000.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	DNA sequence and expression of a defective mer operon from pseudomonas K-62 plasmid pMR26. Kiyono M, Pan-Hou H. Biol Pharm Bull. 910-4;22(9):1999.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	The <i>merG</i> gene product is involved in phenylmercury resistance in Pseudomonas strain K-62. Kiyono M, Pan-Hou H. J Bacteriol. 726-30;181(3):1999.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Nucleotide sequence and expression of the organomercurial-resistance determinants from a pseudomonas K-62 plasmid pMR26. Kiyono M, Omura T, Inuzuka M, Fujimori H, Pan-Hou H. Gene. 151-7 21;189(2): 1997.
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Studies on mercury transport in pseudomonas K-62. Kiyono M, Uno Y, Pan-Hou H. Jpn J Toxicol Environ Health P-15;44:1998.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Phenylmercury transport mediated by <i>merT-merP</i> genes of pseudomonas K-62 plasmid pMR26. Uno Y, Kiyono M, Tezuka T, Pan-Hou H. Biol Pharm Bull. 107-9;20(1): 1997.
10	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	DNA sequence analysis of the organomercurial-resistance determinants from K-62 plasmid pMR26. Kiyono M, Omura T, Inuzuka M, Fujimori H, Pan-Hou H. Jpn J Toxicol Environ Health P-37;42:1996.
平山 紀美子		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Evaluation of methylmercury biotransformation using rat liver slices. Yasutake A, Hirayama K. Arch Toxicol. 400-6;75(7): 2001.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	メチル水銀の代謝動態と胎児への影響。 平山 紀美子。 熊本県母性衛生学会雑誌 3-8;4:2001.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Effects of reactive oxygen modulators on <i>in vivo</i> demethylation of methylmercury. Hirayama K, Yasutake A. Journal of Health Science 24-7;45(1):1999.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Dietary protein levels cause different effects of methionine supplement on the fate of methylmercury in mice. Adachi T, Hirayama K. 衛生化学 226-232;44(3): 1998.

5	論文題目	Induction by mercury compounds of brain metallothionein in rats: Hg0 exposure induces long-lived brain metallothionein.
	著者	Yasutake A, Nakano A, Hirayama K.
	掲載誌・巻・頁	Arch Toxicol. 187-91;72(4):1998.
6	論文題目	Free radicals and trace elements.
	著者	Hirayama K, Yasutake A.
	掲載誌・巻・頁	J Trace Elem Exp Med. 209-217;11:1998
7	論文題目	Role of nitric oxide in the cerebellar degeneration during methylmercury intoxication.
	著者	Yamashita T, Ando Y, Sakashita N, Hirayama K, Tanaka Y, Tashima K, Uchino M, Ando M.
	掲載誌・巻・頁	Biochim Biophys Acta. 303-11 15;1334(2-3):1997.
藤木 素士		
1	論文題目	メチル水銀の肝細胞障害に対する細胞内グルタチオンの保護作用—初代培養ラットを用いた検討.
	著者	丹野 恵一、深澤 敏幸、田島 静子、Yan KM、仲山 真希、藤木 素士.
	掲載誌・巻・頁	産業医学 124-5;35(2):1993.
2	論文題目	メチル水銀投与ラットからの初代培養肝細胞のDNA合成とグルタチオン量の変化.
	著者	丹野 恵一、深澤 敏幸、田島 静子、藤木 素士.
	掲載誌・巻・頁	産業医学 122-3;35(2):1993.
3	論文題目	金属水銀の生体内動態に及ぼす運動負荷の影響.
	著者	新井 淑弘、下条 信弘、佐野 憲一、山口 誠哉、藤木 素士.
	掲載誌・巻・頁	産業医学464-5;34(5):1992.
4	論文題目	Effects of methylmercury on primary cultured rat hepatocytes: cell injury and inhibition of growth factor stimulated DNA synthesis.
	著者	Tanno K, Fukazawa T, Tajima S, Fujiki M.
	掲載誌・巻・頁	Bull Environ Contam Toxicol. 318-24;49(2):1992.
5	論文題目	Effects of methylmercury on rat hepatocytes <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> .
	著者	Tanno K, Fukazawa T, Tajima S, Fujiki M.
	掲載誌・巻・頁	Proceedings the 17th Symposium on Environmental Pollutants and Toxicology Jpn J Toxicol Environ.Health P-16;38:1992.
6	論文題目	The pollution of Minamata Bay by mercury.
	著者	Fujiki M, Tajima S.
	掲載誌・巻・頁	Water Science and Technology, 25(11), 133-140, 1992.
7	論文題目	Method for estimation of methylmercury dissolved into water from dredged material by using the marine copepod <i>Acartia Clausi</i> .
	著者	Hirota R, Fujiki M, Tajima S, Asada J.
	掲載誌・巻・頁	Management of Bottom Sediments Containing Toxic Substances, U.S.Army Corps of Engineers Water Resources Support Center, 158-163,1987.
8	論文題目	Method on watch for prevention of secondary pollution caused by dredging work of bottom sediment containing mercury at Minamata Bay.
	著者	Nakayama Y, Watanabe S, Kyuma K, Hirota R, Fujiki M.
	掲載誌・巻・頁	Proceedings of the 12th U.S./Japan Experts Meeting on Management of Bottom Sediments, Containing Toxic Substance, 68-86, 1986.
9	論文題目	生体試料中重金属の測定、総水銀の測定法に関する問題.
	著者	田島 静子、浅田 順子、藤木 素士.
	掲載誌・巻・頁	第2回日本衛生学会重金属ワークショップ(1985)
10	論文題目	Mercury contents of copepods collected in three inland sea regions along the coast of western Japan.
	著者	Hirota R, Asada J, Tajima S, Hirano Y, Fujiki M.
	掲載誌・巻・頁	Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries, 49(8), 1245-1247, 1983.

二塚 信		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Effect of methylmercury exposure on junior high school children born in 1995-58 near Minamata Bay. Futatsuka M. Environmental Science 8(6), 521-53, 2001.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Health surveillance in the population living in a methyl mercury-polluted area over a long period. Futatsuka M, Kitano T, Shono M, Fukuda Y, Ushijima K, Inaoka I, Nagano M, Wakamiya J, Miyamoto K. Environ Res 83(2), 83-92, 2000.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	An analysis of subjective complaints in a population living in a methylmercury- polluted area. Fukuda Y, Ushijima K, Kitano T, Sakamoto M, Futatsuka M. Environ Res, 81(2), 100-107, 1999.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	熊本県沿岸地域における食生活と魚介類摂取料について第1報海浜地区における食生活の特徴. 安武 律、北野 直子、城田 知子、矢住 ハツノ、松田 芳子、北野 隆雄、二塚 信. 熊本医学会雑誌 71(2.3),198-214,1998.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Minamata disease from the viewpoint of occupational health. Nomura S, Futastuka M. J Occup Health, 40 ,1-8,1998.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Assessment of the biological age of the population living in a methylmercury polluted area. Futatsuka M, Kitano T, Shono M, Fukuda Y, Wakamiya J, Ikegami M, Osame M, Arimura K, Nakagawa M. Environmental Science, 6(1), 11-19, 1998.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	水俣病の今日. 内野 誠、二塚 信. Brain Medical 8(2), 163-168:, 1996.
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	An epidemiological study on diabetes mellitus in the population living in a methyl mercury polluted area. Futatsuka M, Kitano T,Wakamiya J. J Epidemiol, 6(4), 204-208, 1996.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	水俣病の疫学. 二塚 信、北野 陸雄、若宮 純司、金城 芳秀. 公衆衛生,59(5),303-306,1995.
10	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Magnitudes of neurological disorders in a farming town in Kyushu, Japan: Frequency of neurological symptoms and signs. Kumamoto T, Ueyama H, Watanabe S, Nakashima T, Nakamura R, Futatsuka M, Ando M. Neuroepidemiology 14, 128-138, 1995.
村井 由之		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Spinal roots of rats poisoned with methylmercury: Physiology and pathology. Arimura K, Murai Y, Rosales RL, Izumo S. Muscle Nerve, 762-768;11(7):1988.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	水銀. 村井 由之、 滝澤 行雄. 臨床検査 臨時増刊、1354-1362;28(11): 1984.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Neurophysiological effects of methyl mercury on the nervous system. Murai Y, Shiraishi S, Yamashita Y, Ohnishi A, Arimura K. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 682-687;36: 1982.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	実験的有機水銀中毒におけるニューロパチーの研究－電気生理学的並びに組織学的研究－. 大石 晃生、村井 由之、黒岩 義五郎. 臨床神経学. 457-461;19(7): 1979.

5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	人有機水銀中毒症における感覚障害. 村井 由之. 産業医科大学雑誌 225-8;1(2): 1979.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	実験的メチル水銀中毒－腓腹神経、腰髄神経根、束神経線維の組織定量的研究. 大西 晃生、村井 由之、池田 正人、黒岩 義五郎. 神経内科 564-72;(6): 1978.
村田 勝敬		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Benchmark dose calculations for methylmercury-associated delays on evoked potential latencies in two cohorts of children. Murata K, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P. Risk Anal. 465-74;22(3): 2002.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Neurobehavioral performance of Inuit children with increased prenatal exposure to methymercury. Weihe P, Hansen JC, Murata K, Debes F, Jorgensen P, Steuerwald U, White RF, Grandjean P. Int J Circumpolar Health. 41-9;61(1): 2002.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K, Simonsen H, Ellefsen P, Budtz-Jorgensen E, Keiding N, White RF. Neurotoxicol Teratol. 305-17;23(4): 2001.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Impact of contrast sensitivity performance on visually presented neurobehavioral tests in mercury-exposed children. Grandjean P, White RF, Sullivan K, Debes F, Murata K, Otto DA, Weihe P. Neurotoxicol Teratol. 141-6;23(2): 2001.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. Murata K, Weihe P, Araki S, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P. Neurotoxicol Teratol. 471-2;21(4): 1999.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. Murata K, Weihe P, Renzoni A, Debes F, Vasconcelos R, Zino F, Araki S, Jorgensen PJ, White RF, Grandjean P. Neurotoxicol Teratol. 343-8;21(4): 1999.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. Sorensen N, Murata K, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, Grandjean P. Epidemiology. 370-5;10(4): 1999.
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sorensen N, Dahl R, Jorgensen PJ. Neurotoxicol Teratol. 417-28;19(6): 1997.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響－研究を中心に－. 村田勝敬、嶽石美和子. 日本衛生学雑誌 564-70;57(3) 2002.
吉田 稔		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Maternal-to-fetus transfer of mercury in metallothionein-null pregnant mice after exposure to mercury vapor. Yoshida M, Satoh M, Shimada A, Yamamoto E, Yasutake A, Tohyama C. Toxicology 215-22;175(1-3): 2002.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	歯科用アマルガムに使用される水銀のヒトおよび環境への影響. 高橋 好文、吉田 稔. 聖マリアンナ医科大学雑誌. 215-22;175(1-3): 2002.

3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	金属の胎盤透過性と胎児への影響－水銀蒸気曝露の場合。 吉田 稔。 医学のあゆみ 923-4;202(11): 2002.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Placental to fetal transfer of mercury and fetotoxicity. Yoshida M. Tohoku J Exp Med 79-88;196: 2002.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Release of mercury from dental amalgam fillings in pregnant rats and distribution of mercury in maternal and fetal tissues. Takahashi Y, Tsuruta S, Hasegawa J, Kameyama Y, Yoshida M. Toxicology. 115-26;163(2-3): 2001.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Pulmonary toxicity caused by acute exposure to mercury vapor is enhanced in metallothionein-null mice. Yoshida M, Satoh M, Shimada A, Yasutake A, Sumi Y, Tohyama C. Life Sci. 1861-7;64(20): 1999.
7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Distribution and retention of mercury in metallothionein-null mice after exposure to mercury vapor. Yoshida M, Satoh M, Yasutake A, Shimada A, Sumi Y, Tohyama C. Toxicology. 129-36;139(1-2): 1999.
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Methylmercury inhibits gap junctional intercellular communication in primary cultures of rat proximal tubular cells. Yoshida M, Kujiraoka T, Hara M, Nakazawa H, Sumi Y. Arch Toxicol. 192-6;72(4): 1998.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	金属水銀と健康障害。 吉田 稔。 衛生化学 168-181;44(3): 1998.
10	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Acute mercury poisoning by intentional ingestion of mercuric chloride. Yoshida M, Satoh H, Igarashi M. Tohoku J Exp Med 347-352;182: 1997.
渡辺 知保		
1	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	セレンによる水銀毒性の修飾。 渡辺 知保。 医学のあゆみ 899-902;202(11): 2002.
2	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Modification of mercury toxicity by selenium: Practical importance? Watanabe C. Tohoku J Exp Med 71-77;196: 2002.
3	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	<i>In utero</i> methylmercury exposure differentially affects the activities of selenoenzymes in the fetal mouse brain. Watanabe C, Yoshida K, Kasanuma Y, Yin K, Satoh H. Environ. Res. 80, 208-214, 1999.
4	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	<i>In utero</i> exposure to methylmercury and Se deficiency converge on the neurobehavioral outcome in mice. Watanabe C, Yin K, Kasanuma Y, Satoh H. Neurotoxicol. Teratol, 21, 83-88, 1999.
5	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	The effects of prenatal methylmercury exposure on the GSH level and lipid peroxidation in the fetal brain and placenta of mice. Watanabe C, Kasanuma Y, Satoh H. Tohoku J. Exp. Med, 187, 121-126, 1999.
6	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Insufficient metallothionein synthesis in the lung and kidney in human acute inorganic mercury poisoning. Kurasaki, E., Satoh M, Asano S, Gunji H, Mochizuki M, Odajima H, Wakasa H, Satoh H, Watanabe C, Hiraiwa K. Health Science, 45, 309-317, 1999.

7	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Growth and behavioral changes in mice prenatally exposed to methylmercury and heat. Yin K, Watanabe C, Inaba H, Satoh H. Neurotoxicol.Teratol, 19, 65-71, 1997
8	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Postnatal effect of <i>in utero</i> exposure to methylmercury; with emphases on co-exposure to heat or selenium deficiency. Satoh H, Watanabe C, Yin K, Inaba H. Proceedings of NIMD Forum `97;113-120:1997.
9	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Evolution of our understanding of methlymercury as a health threat. Watanabe C, Satoh H. Environ Health Perspect 367-379;104 suppl.2: 1996.
10	論文題目 著者 掲載誌・巻・頁	Lessons for neurotoxicology from selected model compounds. Rice D C, Duffard A M E, Duffard R, Iregren A, Satoh H, Watanabe C. Environ Health Perspect 205-215;104 suppl.2: 1996.

注) この資料は、環境省重金属等の健康影響に関する総合研究班の先生方から御提供いただいた論文をリストにしたものです。

**International Cooperation Between NIMD
and Foreign Countries**

March, 2003

平成14年度 国際共同研究事業等一覧 / 招聘

氏名	所属機関	職名	招聘期間	研究テーマ	受入担当者
Liu Li	Research and Designing Institute of Environmental Science 貴州省環境科学研究設計院	Engineer エンジニア	14.6.3 - 6.28	中国・貴州省、清鎮市周辺土壌の水銀汚染の健康影響と水銀汚染土壌の修復に関する基礎的研究	基礎研究部長 中野 篤浩
Li Mei	Research and Designing Institute of Environmental Science 貴州省環境科学研究設計院	Engineer エンジニア	14.6.3 - 6.28	中国・貴州省、清鎮市周辺土壌の水銀汚染の健康影響と水銀汚染土壌の修復に関する基礎的研究	基礎研究部長 中野 篤浩
Vu Duc Loi	National Centre For Science And Technology of Vietnam ベトナム自然科学・技術研究所	Researcher 研究員	14.6.17 - 14.6.27	水銀分析に関する質管理	疫学研究部調査室長 坂本 峰至
Jin Yi He	China Medical University 中国医科大学	Association Professor 助教授	14.9.4 - 14.9.26	中国重工業都市（瀋陽市）における出産時臍帯血中の水銀等有害元素の分布特性に関する研究	基礎研究部長 中野 篤浩
Ricardo Bezerra	Universidade Federal do Par パラ連邦大学	Assistant Professor 助教授	14.9.10 - 14.11.3	ラットを用いた妊娠期における母親と児のメチル水銀曝露量評価	疫学研究部調査室長 坂本 峰至
Philip W. Davidson	University of Rochester ロチェスター大学	Professor 教授	14.10.15 - 14.10.19	「NIMD フォーラム 2002」および「水銀の低濃度暴露による環境影響等に関する調査」出席	疫学研究部調査室長 坂本 峰至
Gary Jay Myers	University of Rochester ロチェスター大学	Professor 教授	14.10.9 - 14.10.19	「NIMD フォーラム 2002」および「水銀の低濃度暴露による環境影響等に関する調査」出席	疫学研究部調査室長 坂本 峰至
Nikolay Mashyanov	St.-Petersburg State University サンクト・ペテルブルグ国立大学	Head of Laboratory 研究施設長	15.2.3 - 15.2.24	水銀汚染土壌 / 底質の加熱処理を用いた浄化技術に関する共同研究	国際・総合研究部長 赤木 洋勝
Krzysztof Dmowski	University of Warsaw ワルシャワ大学	Habilitowany 助教授	15.2.13 - 15.2.28	重金属公害の生物指標としての鳥類羽毛の解析	基礎研究部病理室長 桑名 貴
Jean K. T. Mujumba	University of Dar es Salaam ダル・エス・サラーム大学	Principal Laboratory Scientists 研究室長	15.2.21 - 15.3.8	人体・環境試料中総水銀およびメチル水銀分析の精度管理・保証	国際・総合研究部長 赤木 洋勝
Justinian Ikingura	University of Dar es Salaam ダル・エス・サラーム大学	Associate Professor 准教授	15.2.27 - 15.3.30	タンザニアにおける金採掘に伴う水銀汚染に関する環境化学的研究	国際・総合研究部長 赤木 洋勝
Ana T. Francisco-Rivera	Occupational Health Division, Department of Health 保健省労働保健部	Environmental and Occupational Health Cluster 環境・労働保健技士	15.3.1 - 15.3.25	フィリピンにおける金採掘に伴う水銀汚染とその健康影響に関する共同研究	国際・総合研究部長 赤木 洋勝
Nerissa M. Dando	College of Medicine, University of the Philippines フィリピン大学医学部	Pediatrician 小児科医	15.3.1 - 15.3.25	フィリピンにおける金採掘に伴う水銀汚染とその健康影響に関する共同研究	国際・総合研究部長 赤木 洋勝
Guifang Chen	Research and Designing Institute of Environmental Science 貴州省環境科学研究設計院	Senior Engineer 高級エンジニア	15.3.23 - 15.4.8	中国・貴州省、清鎮市周辺土壌の水銀汚染の健康影響と水銀汚染土壌の修復に関する基礎的研究	基礎研究部長 中野 篤浩
Wei Chen	Research and Designing Institute of Environmental Science 貴州省環境科学研究設計院	Assistant Engineer エンジニア補佐	15.3.23 - 15.4.8	中国・貴州省、清鎮市周辺土壌の水銀汚染の健康影響と水銀汚染土壌の修復に関する基礎的研究	基礎研究部長 中野 篤浩

平成14年度 国際共同研究事業等一覧 / 派遣

用務地・機関	派遣者	用務名	用務	派遣期間
オランダ王国 アムステルダム市 第24回国際病理アカデミー 国際会議	臨床部長 衛藤 光明	「第24回国際病理アカデミー国際会議」出席	「第24回国際病理アカデミー国際会議」にて、当研究センターでのコモン・マーモセットのメチル水銀中毒実験から得られた新知見をヒト水俣病の発生病理に外挿できた成績を総括した「霊長類におけるメチル水銀中毒の病理発生について」と題する発表と共に、環境病理部門の副座長を務めた。	H14.10.4-10.12
中華人民共和国 貴州省 貴州省環境科学研究設計院	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭 基礎研究部生化学室長 安武 章 基礎研究部病理室主任研究員 荒巻 亮二 疫学研究部調査室主任研究員 劉 曉潔 疫学研究部調査室研究員 山口 雅子	中国貴州省清鎮市周辺における水銀土壌汚染状況調査	「貴州省清鎮市周辺土壌の水銀汚染の健康影響と水銀汚染土壌の修復に関する基礎的研究に係る覚書」に基づき、汚染地域全体の水銀濃度分布調査のため、汚染度合の強い地域を重点に土壌試料140ヵ所と対照地区土壌を採取。	H14.10.20-11.3
タンザニア連合共和国 ダル・エス・サラーム市 ダル・エス・サラーム大学 セイシェル共和国 マヘ島	所長 野村 瞭 国際・総合研究部長 赤木 洋勝 国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭 疫学研究部調査室長 坂本 峰至	「水銀の健康および環境への影響に関するワークショップ（アフリカにおける小規模金採掘に伴う水銀の影響）」出席等	タンザニア連合共和国において、アフリカにおける小規模金採掘の影響による水銀の健康および環境への影響に関するワークショップを開催。現地研究者およびアフリカ各国研究者と水俣病を経験した日本の研究者が出席し、それぞれの研究成果の発表および意見交換を行い、水銀汚染問題についての効果的な科学技術国際交流を実施。 ワークショップ終了後には、赤木と保田が汚染問題地域であるムワンザを現地調査し、さらに赤木はダル・エス・サラーム大学にて引き続き共同研究を行い、坂本は、胎児期メチル水銀曝露研究に関し、セイシェルにおける同研究内容の成果を持つ担当研究者との意見交換および現地調査を実施。	H14.11.15-11.24 H14.11.15-12.1 H14.11.15-11.26 H14.11.15-11.25
中華人民共和国 天津市 中国国家環境保護総局 天津政府機関	国際・総合研究部社会科学室長 蜂谷 紀之	「日本・中国水俣病経験の普及啓発セミナー」出席等	研究者の立場から水俣病の経験を伝えることにより、中国国民に対し、公害のもたらす環境破壊及び健康影響並びに公害防止や環境保全の重要性を再確認するための情報を提供。	H15.3.23-3.28
ブラジル ベレン市 サンタレ市 パラ連邦大学	臨床部総合臨床室長 若宮 純司 臨床部検査室長 宮本 謙一郎	国際協力事業団ブラジル・個別専門家派遣事業・短期専門家（ブラジルアマゾン水銀中毒診断研究協力事前評価調査）	金採掘量が最も多く汚染問題の顕著なアマゾン川支流タバジョス川流域における中毒患者の発生状況及び症状診断。	H15.4.10-4.27