

平成 15 年度年報の発刊にあたって

当研究センターは、昭和 53 年創立以来 25 周年を経過し、その間、水俣病や水銀に関する総合的な研究・業務を行う国立試験研究機関としてその任務を遂行して参りました。

平成 15 年度は、7 月に組織改正が行われ、埼玉県所沢市にあります環境研修センターと合わせて「環境調査研修所」に組織統合いたしました。この組織改正により、人員・予算面等の基盤を強化すると共に、国際協力や人材育成等において両センターの従来能力を効果的に活用することが可能になります。また、同時に近隣の大学等の研究機関の研究者や行政官等への環境研修に積極的に取り組むことが可能になりました。更に、高精度水銀分析のための研究室や共同研究者の宿泊が可能な「共同研究実習棟（仮称）」の整備に着手し、今後は、国内での調査・研究体制の一層の強化を図って参りたいと思います。

国際協力分野では、11 月に「NIMD フォーラム 2003：胎児のメチル水銀曝露と小児発達に関する研究」を南デンマーク大学グランジャン教授らを招聘して、新潟県立「環境と人間のふれあい館」において開催するとともに、「国際ワークショップ：水銀の健康と環境に及ぼす影響」をブラジル国ベレン市パラ連邦大学において開催し、今後のブラジルをはじめとした中南米諸国との国際共同研究の一層の推進体制の構築に寄与致しました。

また、当センターは WHO 指定研究協力センターに登録されています。これは当センター二代目の黒子武道所長の尽力で認定されたものですが、15 年度には諸手続きを更新し、更に 4 年間その活動を継続することとなりました。今後も絶えまぬ努力が必要です。

更に、国内外では「低濃度メチル水銀曝露による健康影響」特に、「妊婦の魚介類摂取による胎児への影響の有無についての研究」が大きな関心事となっています。当センターにおいても国内外の毛髪水銀濃度の測定など積極的にデータを集積して、その安全性についての検討を継続しています。

ここに平成 15 年度の研究成果・業務活動についてのまとめを報告致しました。職員一同「温故知新」を忘れることなく、研究・業務に研鑽を積んでいきたいと考えます。関係皆様の変わりないご指導及びご鞭撻をお願い申し上げます。

平成 15 年 3 月

国立水俣病総合研究センター
所 長 衛藤 光明

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現機序の解明と治療法の開発に関する研究	11
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	25
4) メチル水銀の乳・胎児曝露におけるリスク評価	27
5) 水銀に関する環境科学的研究	58
6) 水俣病に関する社会科学的研究	74

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	76
2) 水俣病発生地区住民の健康影響	78
3) 国水研の情報発信のためのデータベース作成	79
4) 水俣病関連資料整備並びに情報発信のためのシステムの開発	80
5) 国際協力	
国際共同研究事業の推進	82
6) 世界の水銀汚染地域住民の毛髪中の水銀量調査	88

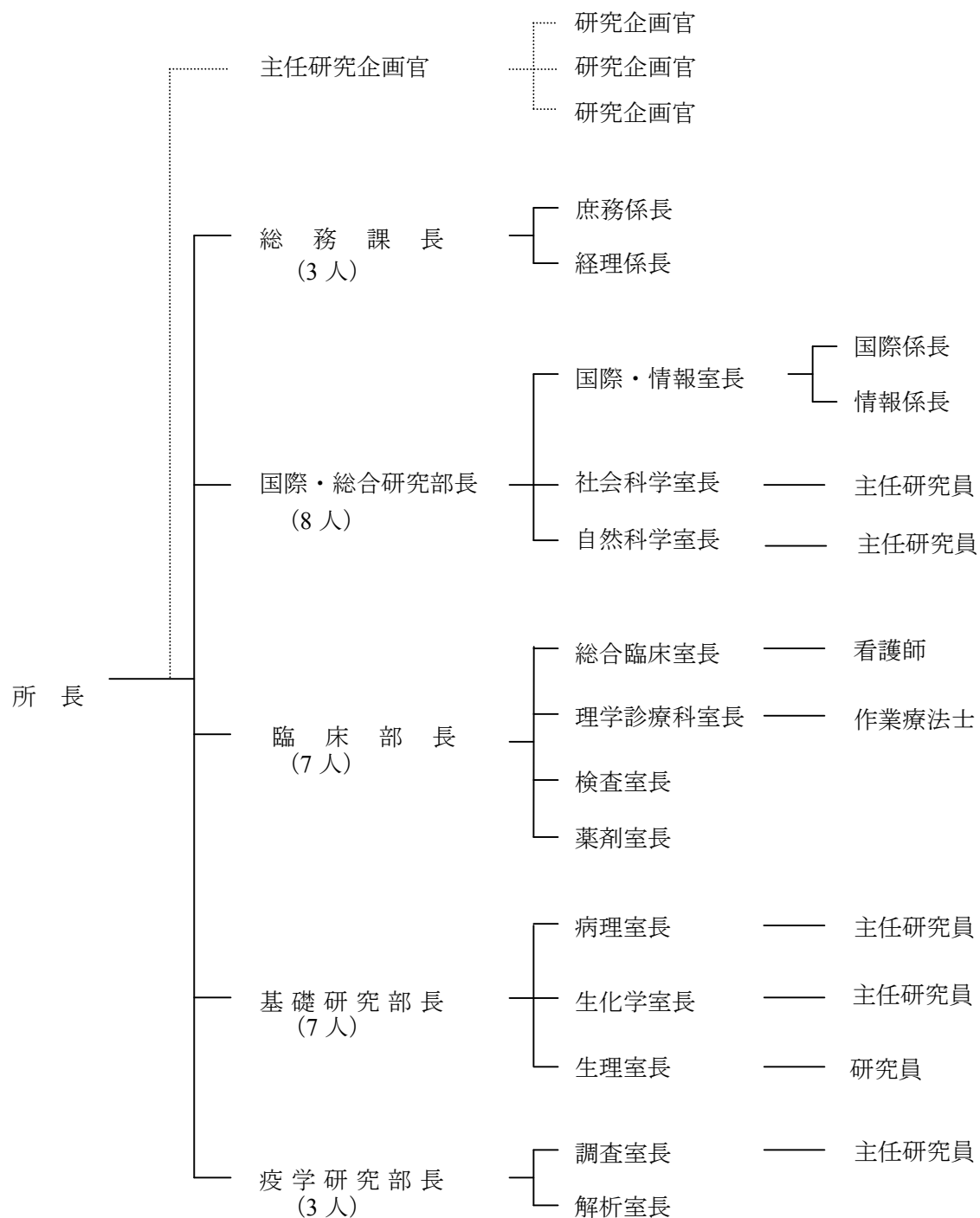
4. 研究発表一覧	
1) 国際・総合研究部	90
2) 臨床部	93
3) 基礎研究部	96
4) 疫学研究部	98
5. 所内セミナー記録	102
6. 客員研究員指導記録	111
7. 所内研究発表会記録	113
8. 客員研究記録	115
9. 共同研究記録	116
10. 委員会名簿	119
11. 国立水俣病総合研究センターの概要	
1) 予算	121
2) 定員	121
3) 主要施設整備状況	122
4) 施設配置図	123
附1. 人事異動	124
附2. 主な来訪者	125

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。

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 16 年 3 月 31 日現在)

所長	技 官	衛藤 光明	○臨床部		
主任研究企画官	(併) 同	二塚 信	臨床部長	技 官	若宮 純司
研究企画官	(併) 同	堀 裕行	理学診療科室長	同	臼杵扶佐子
同	(併) 同	有村 公良	検査室長	同	宮本謙一郎
同	(併) 同	永沼 章	薬剤室長	同	村尾 光治
○総務課			看護師	同	宮本 清香
			作業療法士	同	黒木 静香
課長	事務官	三橋 英夫	事 務		
庶務係長	同	山内 義雄	補佐員	千々岩ヨウ子	
経理係長	同	奥山 英史	同	鶴田 香美	
	同	須貝 一春	○基礎研究部		
	事 務				
	補佐員	岩本千恵美	基礎研究部長	技 官	中野 篤浩
	同	藤原いのり	病理室主任研究員	同	足立 達美
	同	宮尾 梨恵	生化学室長	同	安武 章
	同	小坂 和美	生化学室主任研究員	同	永野 匡昭
	同	江口 靖夫	生理室長	同	荒巻 亮二
○国際・総合研究部			生理室研究員	同	山口 雅子
			事 務		
国際・総合研究部長	技 官	中村 邦彦	補佐員	兵藤 茜	
国際・情報室長	事務官	手塚 英明	同	柿本えつ子	
国際係長	同	永井 克博	同	落合利江子	
情報係員	同	山崎 学	○疫学研究部		
社会科学室長	技 官	蜂谷 紀之	疫学研究部長	技 官	中野 篤浩
自然科学室長	同	保田 叔昭	調査室長	同	坂本 峰至
自然科学室主任研究員	同	松山 明人	主任研究員	同	劉 曉潔
特別研究員	技 官	赤木 洋勝	解析室長	事務官	渡邊 正夫
	事 務			事 務	
	補佐員	緒方 望		補佐員	荒川 育子
	同	淵上 陽子			
	同	淵上 重美			
	同	白森加代子			

(定員 29 人 現員 28 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・病理学的検討及び低濃度メチル水銀曝露における剖検脳の神経病理学的研究を行っている。

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、メチル水銀中毒への不飽和脂肪酸の影響、金採掘労働者の無機水銀中毒症の治療法の開発に関する臨床的・基礎的研究等を行っている。

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

新潟大学脳研から送付された新潟水俣病の剖検例 5 症例についての病理学的検索を行った。

また、水銀組織化学反応、水銀及びセレン濃度を測定し、病理診断を行った（詳細後述、P.5~7）。

2) 水俣病患者の病像に関する研究

昭和 47 年から昭和 59 年までに認定された水俣病患者について、昨年度までに開発した判別式から認定時の神経症状に関する判別点を出し、各年度の平均点について回帰分析を試みた結果、昭和 48 年から昭和 55 年までは低下するが、昭和 55 年以降は、上昇し、認定時の神経所見と認定以降の神経所見が異なることを明確にした（詳細後述、P.8）。

3) 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究

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 4 名増やして 15 名とした。

4) 有機水銀の知的機能に及ぼす影響に関する研究

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、熊本県水俣病患者および棄却者について、剖検当初に作成した切片の tau 蛋白染色をしないとともに、魚食量および痴呆の程度を精神科カルテから調査しなおし、 $A\beta$ 、tau 蛋白の定量結果の有意差を検定した結果有意差は認められなかった。また、アルツハイマートランスジェニックマウスを用いた実験を続行中である。

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

メチル水銀による脳障害の細胞局在性について検討を行い、小脳顆粒細胞および大脳皮質（17 野 2-3 層）のアポトーシスをグルタミン酸受容体の NMDA 型阻害剤及びメタボトロピック型阻害剤が抑制することを明確にした（詳細後述、P.9~10）。

6) 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

サーモグラフィを用いた磁気刺激による自律神経障害の評価方法を開発するため、健常者における磁気刺激後の皮膚温変化の日差再現性を検討した結果、日差再現性も良好な事から、磁気刺激後の皮膚温測定は、末梢神経障害の機能的診断に有用であることを明確にした。

7) 不飽和脂肪酸のメチル水銀中毒への影響に関する研究

メチル水銀による子供への発達毒性に対する n-3 (ω 3) 系多価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、n-3 系多価不飽和脂肪酸+DHA 欠乏飼料群及び n-3 系多価不飽和脂肪酸+DHA 添加飼料群で 8 方向放射迷路試験・水迷路試験、ABR を測定した結果、n-3 系多価不飽和脂肪酸+DHA 添加飼料群がメチル水銀による空間学習障害及び ABR 潜時延長を抑制した。

8) 低濃度メチル水銀曝露における剖検脳の神経病理学的研究

熊本大学大学院医学薬学研究部で剖検された 450 例の中に、臨床症状及び病理学的変化が認められないにもかかわらず、水銀組織化学反応で、大脳・小脳に陽性所見を認めた 3 症例及び対照 5 症例の大脳・小脳の総水銀及び無機水銀測定、水銀組織化学反応、GFAP 染色を行い微量メチル水銀摂取の影響を明確にした。

1) 新潟水俣病全剖検例の生化学的・病理学的検討

研究担当者	衛藤 光明 (所長)
	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)

〔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区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事を目的とする。

〔研究対象および方法〕

新潟水俣病の標本は、新潟大学脳研究所で作成している。また、ホルマリン固定の脳、小脳、肝臓、腎臓の一部をパラフィンに再包埋して、6 ミクロン切片を作成して水銀組織化学反応を行うと共に、総水銀、メチル水銀、無機水銀濃度を測定し、さらにセレン濃度も測定した。組織切片には、ヘマトキシリン・エオジン染色、Klüver-Barrera 染色、Bodian 染色を施した。剖検記録を参考にして病変と対比する。

〔研究成果及び進捗状況〕

新潟水俣病の剖検例は 30 例ある。再切り出した全症例臓器の水銀組織化学反応、水銀及びセレン濃度の測定は終了している。また、臨床記録も既に収集されている。新潟大学から送付された 15 例に関しては、既に剖検標本リサーチ・リソース・バンクに保管されており、その臨床経過・臨床症状を含めて逐次報告してきた。本年度新潟大学脳研から送付された 5 症例についての検索を行った。

症例 1 (73-28): 56 歳、男。臨床診断：水俣病、くも膜下出血。

1. 水銀摂取状況：若いときから阿賀野川での漁に従事。サケ、マス、ヤマメ、ニゴイ、マルタ等を食す。特に 1964～1965 年冬期にはニゴイ、マルタ等を多食していた。

毛髪水銀値：258 ppm (1965 年 6 月)

2. 症状の経過：1965 年 4 月頃に水俣病症状の出現。1965 年 6 月に新大脳外科に入院。

1972 年 2 月：視野狭窄、口周囲の感覚鈍麻、感音性難聴、右半身不全麻痺、四肢末端感覚障害、協調運動障害。

1973 年 5 月 10 日：くも膜下出血。気管切開後、約 1 週間人工呼吸装置装着。

1973 年 5 月 23 日に死亡。

3. 病理診断：水俣病、くも膜下出血。

4. 病理所見：死後変化が強く、所見の把握は困難である。新大脳研の記載では、鳥距野の萎縮の疑い。

プルキンエ細胞の脱落。脊髓前根に比して後根の変性が強い。

5. 水銀組織化学反応：大脳・小脳共に中等度陽性。
6. 臓器総水銀値：大脳；0.36 ppm、小脳；0.27 ppm。

症例 2 (74-42): 72 歳、男。臨床診断：水俣病（疑い）、多発性脳梗塞。

1. 水銀摂取状況：若い頃から阿賀野川での漁に従事し、冬期にはニゴイ、ヤツメ、アユ、ウグイ、カニ等を毎日食していた。死亡前 7 年間に亘り摂食。
2. 症状の経過：1968 年頃発症（右足～左足のしびれ感があり、増強）。
1972 年 12 月：歩行障害、言語障害、四肢のしびれ感増強。
3. 病理診断：水俣病、多発性脳梗塞。
4. 病理所見：死後 25 時間経過後剖検。死後変化が強い。
 - 1) 大脳：鳥距野、横側頭回を含む脳全体に亘って皮質の巾が狭く、神経細胞の間引き脱落、グリア細胞の増加及び消耗生色素の増加を認める。
 - 2) 小脳：死後変化に伴う顆粒細胞の全層に亘る減数があるが、プルキンエ細胞層直下にグリオーススを認める。また、ベルグマンガリアの増生を伴う高度のプルキンエ細胞の脱落減数を認める。
 - 3) 脊髓末梢神経：前根に比して明らかに後根の病変が強い。
5. 水銀組織化学反応：大脳・小脳共に陰性。
6. 臓器総水銀値：大脳；0.04 ppm、小脳；0.05 ppm。

症例 3 (75-47): 79 歳、男。臨床診断：前立腺癌、脊髓転移。

1. 水銀摂取状況：不明。
2. 病理診断：前立腺癌、下部胸椎転移。
3. 病理所見：水俣病病変は認めない。
4. 水銀組織化学反応：大脳・小脳共に陰性。
5. 臓器総水銀値：大脳；0.06 ppm、小脳；0.05 ppm。

症例 4 (75-67): 65 歳、男。臨床診断：髄膜腫。

1. 水銀摂取状況：梁作りが本業で、その補修に行って阿賀野川の魚（ハヤ）を毎日食べる。
2. 症状の経過：1970 年頃より、歩行時のふらつき。
1973 年：歩行障害増強。構語障害を伴っている。
1974 年：尿・便失禁、痴呆状態及び難聴。
3. 病理診断：脳底部の髄膜腫。
4. 病理所見：末梢神経病変を認めない。

症例 5 (81-06): 67 歳、男。臨床診断：水俣病、多発性脳梗塞。

1. 水銀摂取状況：若いとき塗装業をしていた。阿賀野川の魚介類（しじみ貝、ハエナワ等）を食べた。
2. 症状の経過：1960 年：肝障害、糖尿病。
1970～1971 年頃、新潟大学病院で腰椎変形症、多発性神経炎（塗装剤）の診断。

1972年 水俣病の認定を受ける。

3. 病理学的診断：水俣病（疑い）、多発性脳梗塞。

4. 病理所見：

1) 大脳：皮質の瀰漫性神経細胞脱落、減数及び消耗性色素の増加。脳梗塞合併。

2) 尖頭癍痕形成。脳梗塞合併。

3) 末梢神経：前根に比して後根の強い変性所見。

5. 水銀組織化学反応：大脳・小脳共に陰性。

6. 臓器総水銀値：大脳；0.08 ppm、小脳；0.08 ppm。

〔考察〕

症例1は水俣病と考えられるが、送られた標本からは、人工産物のために組織学的診断困難であった。しかし、生前の毛髪水銀値が258 ppmあり、水銀組織化学反応も陽性所見を呈しているので水俣病と判断出来る。症例2及び5に関しては、大脳皮質の瀰漫性神経細胞脱落があり、大脳の選択的局在性病変を欠いている。末梢神経病変では、前根に比して後根により強い変性性変化があるために、水俣病を示唆する。さらに小脳の尖頭部癍痕形成が軽症水俣病の所見と考えられる。加齢に伴う病変が加わり、水俣病の病理学的診断を困難にしているのは熊本大学医学部における水俣病関係の剖検例と同様であると考ええる。

症例3及び4は、前立腺癌及び髄膜腫が主診断であり、水俣病病変は認めなかった症例である。

以上より、軽症水俣病の病理診断も熊本大学医学部の症例と同じレベルでなされていることが分かった。

2) 水俣病患者の病像に関する研究

研究担当者	若宮 純司（臨床部）
	有村 公良（鹿児島大・医歯）
	内野 誠（熊本大・医薬）
	秋葉 澄泊（鹿児島大・医歯）
	安藤 哲夫（鹿児島大・医歯）

〔研究目的〕

ブラジルなど水銀汚染地域においては、人への健康影響を診断せねばならない状況にあるが、メチル水銀中毒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。そこで、各種データを収集して解析を試みる。この目的に対し、昨年度までに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、水俣病患者について症状の経過を明確にしてきた。そこで、本年度は、水俣病患者の経過を様々な観点から解析を行った。

〔研究成果および進捗状況〕

本年度は、神経症状の経過を検討した。

昭和 47 年から昭和 59 年までに認定された水俣病患者について、昨年度までに開発した判別式から認定時の神経症状に関する判別点を出し、各年度の平均点について回帰分析を試みた。その結果、昭和 55 年以前と以降に分けると、直線回帰が可能であった。すなわち、昭和 48 年から昭和 55 年までは低下するが、昭和 55 年以降は上昇していた。本結果は、平成 3 年に向井らが行った視野狭窄について解析した結果では、認定患者（9 名）は視野狭窄は不変であるのに対し、棄却者（256 名）は昭和 55 年までは改善しているが、昭和 55 年以降悪化しているとした成績と一致していた。

本結果は、水俣病患者の症状は経過とともに改善しているとした、昨年度までの認定患者を対象とした追跡調査の結果とは異なっている。すなわち、認定時の神経所見と認定以降の神経所見では異なった経過を示している。

また、津奈木町住民 377 名を対象としてニューロメータ検査を行ったところ、手袋・靴下型感覚障害を示したものは、4 名（1.2%）であった。このうちの津奈木町住民 324 名について感覚障害の検査を行ったところ、手袋・靴下型の感覚障害を示したものは、21 名（6.4%）であり、乖離が見られた。

さらに例数を増やして検討するつもりである。

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

研究担当者 宮本謙一郎（臨床部）
若宮 純司（臨床部）
足立 達美（基礎部）
後藤 正道（鹿児島大・医歯）
渡邊 雅彦（北海道大・医）

〔研究目的〕

メチル水銀による脳傷害の細胞局在性については未だ十分に解明されていない。ところが、メチル水銀と NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体阻害剤の同時投与により、メチル水銀幼若ラットにおける大脳皮質神経細胞傷害が抑制されることが判明した。また、小脳では、メタボトロピックグルタミン酸レセプターの関与が強く示唆される報告が散見される。従って、グルタミン酸受容体がメチル水銀毒性に大きく関与すると考えられる。そこで、グルタミン酸受容体分布とメチル水銀の脳局在性についての関連を検討する。

〔研究成果及び進捗状況〕

グルタミン酸受容体分布とメチル水銀の脳局在性について関連を検討するために、本年度は、Control 群、メチル水銀単独投与群及びグルタミン酸受容体 NMDA 型グリシン site の阻害剤であるキヌレン酸 300mg/kg/day、PCP site の阻害剤である MK-801 10 mg/kg/day、メタボトロピック型阻害剤である AIDA (1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid) 2mg/kg/day の 3 剤を成熟ラットにメチル水銀 5mg/kg/day で 12 日間経口投与と同時に投与した群で、神経細胞死におけるグルタミン酸阻害剤の効果を検討した。昨年度までの研究で、メチル水銀と同時にキヌレン酸、AIDA の単独投与は小脳顆粒細胞および大脳皮質（17 野 2-3 層）のアポトーシスが抑制された（表 1）。このことから、成熟ラットのメチル水銀の脳傷害部位である小脳顆粒細胞および大脳皮質の局在性にグルタミン酸受容体の NMDA 型のグリシン site、メタボトロピック型の関与が考えられた。現在、キヌレン酸、MK-801、AIDA の 3 剤同時投与の病理所見の観察を依頼中である。また、昨年度メチル水銀中毒の脳神経細胞死機序にカルパインの活性化が関与することを報告したが、現在このカルパインの活性化以降の神経細胞死機序について検討を行っている。

表 1. メチル水銀中毒脳神経細胞死におけるキヌレン酸・AIDA の影響

Group	Region	全神経細胞数	Pyknosis 細胞数	%	所見
Control	Cb 1 nodulus	149	0	0	N
	Cb 1 culmen	134	0	0	N
	Area 17 2-3 層	54	0	0	N
MeHg only	Cb 1 nodulus	102	27	26	Granular neuron apoptosis
	Cb 1 culmen	132	1	1	N
	Area 17 2-3 層	58	21	36	Vacuolation in 3—4 layer
MeHg+ kynulene	Cb 1 nodulus	123	20	16	Granular neuron apoptosis mild
	Cb 1 culmen	130	10	8	N
	Area 17 2-3 層	58	4	7	Almost N
MeHg+AIDA	Cb 1 nodulus	104	8	8	Granular neuron apoptosis mild
	Cb 1 culmen	151	2	1	N
	Area 17 2-3 層	62	2	3	N

Cb 1 nodulus: 小脳虫部小節 Cb 1 culmen: 小脳上虫部山頂 Area 17 : 一次感覚野
N: Normal

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

体内にとりこまれたメチル水銀が、生体内で毒性を発現するメカニズムについてはなお不明なことが多い。メチル水銀の毒性発現は、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、その理由は未だ解明されていない。最近酵母におけるメチル水銀の細胞内標的分子が明らかにされたが、ほ乳類では同様な物質の存在は同定されていない。これまでにメチル水銀が細胞に酸化ストレス傷害をひきおこすという事実が蓄積されてきている。メチル水銀は、低濃度では遺伝子にプログラムされた細胞死（アポトーシス）をひきおこすが、最終的にアポトーシスが決定されるまでに細胞内ではさまざまな生体ストレス応答、遺伝子発現変化が起こっていて、これらの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ことが考えられる。また、細胞死をひきお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。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、この生体内無機化は低濃度慢性曝露の際の重要な問題となる。本課題では、体内にとりこまれたメチル水銀が毒性を発現するメカニズム及びメチル水銀に対する生体の応答メカニズムを解明し、さらにその成果をもとにメチル水銀中毒がもたらす傷害の防御、修復のための新たな治療法の開発へと発展させることを目的として、メチル水銀の生体内動態、シグナル応答、生体防御機構などについて、培養細胞系、モデル動物を用いて検討を行っている。

研究実施体制と平成15年度の各テーマ毎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ているものについては、詳細を後述した。

平成15年度の研究概要

1) メチル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

種々の培養細胞種間でのメチル水銀感受性の違いを左右する因子の一つとして、細胞によるメチル水銀の脱メチル化の違いを検討した。その結果、使用した全ての細胞で無機水銀を観察し、その程度は細胞のメチル水銀感受性と関連が見られた（詳細後述、P.13~14）。

2) 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

メチル水銀曝露による活性酸素群の経時変化をもとに早期5時間後、中期9時間後、晩期14時間後のタイムポイントを設定し、マイクロアレイ解析を行った。メチル水銀曝露後に発現が変動する遺伝子群について検討し、メチル水銀曝露後の経時的な生体ストレス応答に関する情報を得た。

3) 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

亜急性メチル水銀中毒モデルラットを用いた検討で、*in vivo* においても小胞体ストレス性アポトーシスの存在を確認した。また、80% 食餌制限が組織の老齢変化を予防し、老齢期におけるメチル水銀曝露の毒性発現を弱めることを明らかにした（詳細後述、P. 15~18）。

4) 脳メタロチオネインの機能に関する研究

金属水銀蒸気曝露したメタロチオネイン遺伝子欠損マウスおよび野生種マウス脳における水銀蓄積とメタロチオネインの変動から、アイソマー毎の誘導率と水銀結合性に関して検討を行った。顕著に誘導されるのはメタロチオネイン-I/II であるが、水銀に対する親和性には III 型と差のないことがわかった（詳細後述、P.19~24）。

5) メチル水銀の生体内無機化反応

脳ミトコンドリア膜を用いた実験系で、スーパーオキシドの産生と脱メチル化反応に良好な相関が観察され、無機化反応が電子伝達系で産生するスーパーオキシドの関与でおこることを支持する結果を得た。

6) 性ホルモンがメチル水銀中毒に及ぼす影響に関する研究

卵巣摘出ラットにメチル水銀を投与した場合の末梢神経毒性を女性ホルモンであるエストラジオール併用投与が抑制する可能性を明確にした。

7) 代謝系解析のためのモデル動物開発

メチル水銀の生体内動態及び毒性発現に果たす毛の役割を考察するために、有毛マウスと無毛マウスにおける水銀動態を比較検討し、いくつかの組織において有毛マウスと無毛マウスの水銀濃度に有意な差があることを明らかにした。

生態系の水銀汚染の評価に鳥類の羽根が有用かどうかを検討するために、ポーランド国内で過去に収集した野鳥羽根の有機水銀の分析を行い、野生鳥類の羽根が水銀等による生態環境汚染の一次スクリーニングに有用である可能性を見出しつつある。

1) 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

ー感受性と脱メチル化の検討ー

研究担当者 荒巻 亮二 (基礎研究部)
安武 章 (基礎研究部)
三浦 郷子 (和光大・経済)
水元 一博 (九州大・医歯)

〔研究目的〕

メチル水銀の毒性効果の現れかたは細胞種によって異なり、感受性についても大きな差がある。組織の増殖動態は、基本的には分裂を繰り返す幹細胞や成熟中の細胞と分化したまったく増殖しない機能細胞が存在する。このような種々の増殖動態にある細胞のメチル水銀に対する感受性の違いを由来の異なる4細胞について検討する。

〔研究方法〕

実験には、V79 (チャイニーズハムスター正常肺由来)、IMR-32 (ヒトニューロblastoma)、SK-N-SH (ヒトニューロblastoma)、U-373MG (ヒトグリオblastoma) を使用した。メチル水銀に対する感受性は、10 μ M を上限とした一連の濃度のメチル水銀-L-システインと3時間インキュベートし、その後の生存率をWST-1 セルカウンティングキットを用いて2時間測定した。メチル水銀の脱メチル化反応は、3 μ M のメチル水銀-L-システイン存在下で24時間インキュベートし、反応前後の細胞内総水銀および無機水銀濃度を測定することによって検討した。水銀濃度は酸化燃焼-金アマルガム法にて行った。無機水銀試料は従来の方法 (Yasutake and Hirayama, 1990) に若干の改良を加えて調製した。反応液の一部 (0.25 ml) を2 ml の遠心チューブにとり、6N HCl (0.1 ml) を加え、トルエン (1 ml) 抽出を5回繰り返した。次いで石油エーテル (1 ml) で洗浄することにより残留するトルエンを除去した後、4 N NaOH (0.15 ml) で中和し、無機水銀試料とした。

〔研究結果と考察〕

メチル水銀に対する感受性は Fig. 1 に示す通りで、U-373MG > IMR-32 > SK-N-SH > V79 の順序で抵抗性を示した。最も感受性の高いV-79細胞は2 μ M でも60%以上の吸光度の低下が観察されるのに対し、最も強く抵抗性を示したU-373MG細胞は、最大濃度 (10 μ M) のメチル水銀存在下でも全く細胞死が認められなかった。また、メチル水銀の脱メチル化反応速度は抵抗性の順序と一致しており、U-373-MG細胞で最大の無機水銀生成が認められた (Fig. 2)。細胞内における脱メチル化はミトコンドリアの電子伝達系で産生するスーパーオキシドの関与で起こることが示唆されている (Yasutake and Hirayama, 1991)。感受性の検討に使用したWST-1もミトコンドリア機能を指標としているために、ミトコンドリアが活発に機能している細胞 (ここではU-373-MG) ほど、メチル水銀に抵抗性を示し、脱メチル化の反応速度も速いと考えることができる。しかしながら、脱メチル化速度の遅い (つまり感受性の高い)V-79やSK-N-SH細胞では、反応に用いたメチル水銀濃度 (3 μ M) でも顕著な生存率の低下が観察される (Fig. 1)。これらの細胞で脱メチル化反応が遅いのは、メチル水銀によってミトコンドリア機能が阻害されたためとも考えることもできる。これらの細胞におけるメチル水銀毒性作用のない条件での脱メ

チル化速度については、より低濃度領域での反応が必要となるが、反応のメカニズム解明も含め、今後の検討が必要であろう。

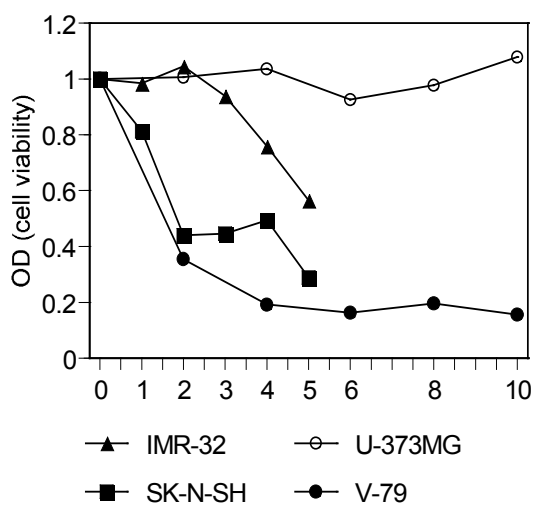


Fig. 1. Susceptibility of cultured cells against MeHg toxicity. Three hours after MeHg addition, cell viability was assayed using WST-1.

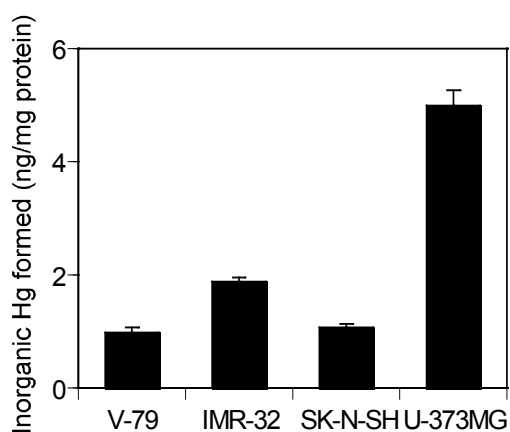


Fig. 2. Production of inorganic Hg in MeHg-treated cells. Twenty-four hours after MeHg (3 μ M) addition, inorganic Hg in the cell fractions were determined.

[参考文献]

Yasutake A, Hirayama K: Selective quantification of inorganic mercury in tissues of methylmercury-treated rats. Bull Environ Contam Toxicol 45: 662-666, 1990.

Yasutake A, Hirayama K: Evaluation of methylmercury biotransformation using rat liver slices. Arch Toxicol 75: 400-406, 2001.

3) メチル水銀による酸化ストレス傷害の病態と治療に関する研究

研究担当者 臼杵扶佐子（臨床部）
安武 章（基礎研究部）
樋口 逸郎（鹿児島大・医歯）

〔研究目的〕

これまでメチル水銀中毒モデルラットを用いて、抗酸化剤 Trolox が組織の水銀含量には変化を与えず病理変化を抑制することを明らかにし、メチル水銀による傷害メカニズムにおいて酸化ストレス傷害が中心的役割を担うことを指摘した¹⁾。本年度は、メチル水銀中毒の酸化ストレス傷害に影響を及ぼす因子について、80 %食餌制限を続けた老齢期モデルラットを用いて病理学的、免疫組織学的に検討した²⁾。

〔研究方法〕

9週令から80 %の食餌制限（蛋白質 15 %）を続けた24ヶ月齢雄ラットと食餌制限をしなかった不連続給餌雄ラットを用いて、メチル水銀（20 ppm Hg , 28 日間給水曝露；1日最大摂取量 600 μ g Hg）を4週間投与した。投与終了後7日目に筋肉、末梢神経、脳を採取し、メチル水銀毒性発現の差について病理学的、免疫組織化学的、生化学的に検討した。

〔研究結果及び考察〕

食餌制限を続けたラットではコントロール群においても、筋病理学的に老齢変化が少ないことが明らかになった。すなわち、不連続給餌の老齢ラットでは、筋肉の大小不同や中心核の増大などのミオパチー変化や非グループ性の angulated fiber、ミトコンドリアの形態異常や電子伝達系酵素活性の低下がみられたが、これらの変化は20 %の食餌制限で著明に抑制されることが明らかになった（図1）。酸化ストレス障害のマーカーである heme oxygenase-1 (HO-1), 8-hydroxyoxydeoxyguanosine (⁸OHdG)の抗体を用いた免疫染色では不連続給餌群の陽性率が高く（図2）、さらに α B crystalline, , heat shock protein 27 でも同様に、不連続給餌群では食餌制限群に比し酸化ストレス傷害が強いことが示唆された。すなわち20 %の食餌制限でも筋肉における酸化ストレス傷害が抑制されることが明らかになった。

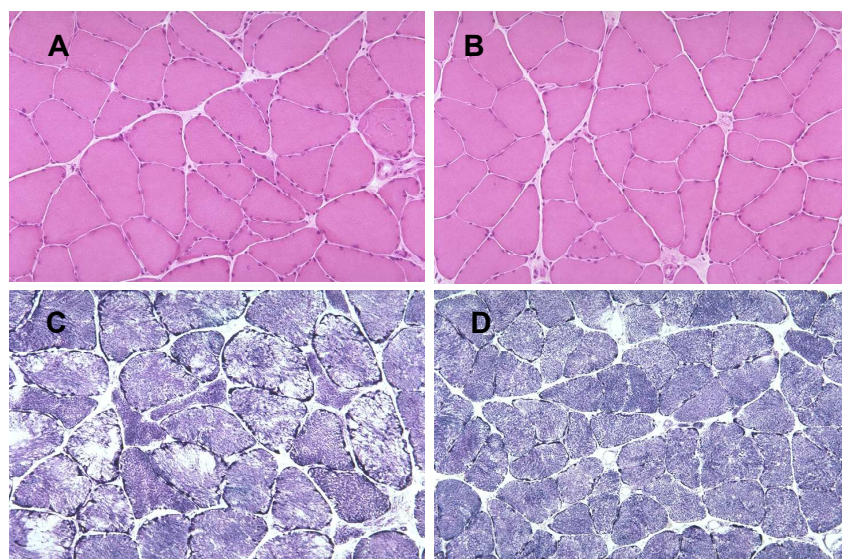


図 1. 25 ヶ月齢ラット不断給餌群 (A, C) 及び食餌制限群(B, D)ひらめ筋の組織化学写真
A, B: Hematoxylin and eosin (H & E) 染色; C, D: NADH 染色, x 130

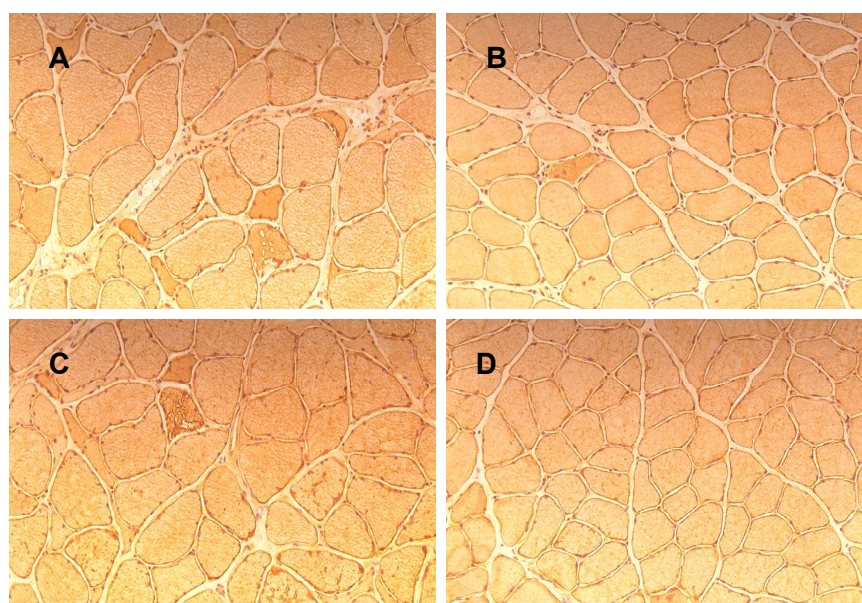


図 2. 25 ヶ月齢ラット不断給餌群 (A, C) 及び食餌制限群(B, D)ひらめ筋の免疫染色写真
A, B: HO-1 染色; C, D: ⁸OHdG 染色, x 100

次に 24 ヶ月齢におけるメチル水銀 4 週間曝露の検討では、不断給餌群と食餌制限群で組織水銀量に差はなかったものの、病理学的変化が食餌制限ラットでは抑制されることが明らかになった。すなわち、ひらめ筋において、これまで報告してきたメチル水銀曝露による筋肉変化³⁾、筋線維の小径化、ミトコンドリアの形態異常や電子伝達酵素活性の低下が食餌制限ラットでは少ないことが明らかになった(図 3)。末梢神経の病理変化も不断給餌ラットに比べ、食餌制限ラットでは弱かった。

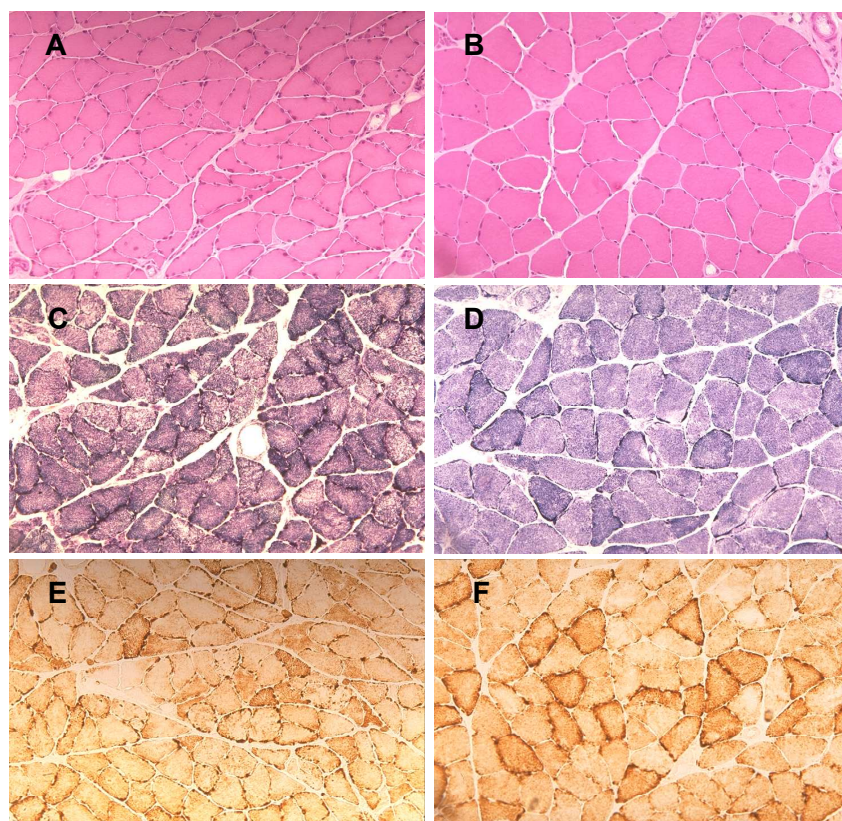


図 3. 25 ヶ月齢ラット不断給餌メチル投与群 (A, C, E) 及び食餌制限メチル投与群(B, D, F)ひらめ筋の組織化学写真, x 130

A, B: H & E 染色; C, D: NADH 染色; E, F: cytochrome c oxidase 活性染色

酸化ストレス傷害のマーカーである heme oxygenase-1 (HO-1)、 α B crystalline、heat shock protein 27 (HSP27)の抗体を用いた免疫染色では不断給餌メチル水銀投与群の陽性率が高く、不断給餌メチル水銀投与群では食餌制限メチル水銀投与群に比し酸化ストレス傷害がつよいことが示唆された(図 4)。

これまでの検討で、ラットでは老齢とともに抗酸化酵素である catalase 活性と glutathione peroxidase (GSH-Px) 活性が低下することを明らかにした⁴⁾が、20 %の食餌制限はこの老齢期における GSH-Px 活性の低下を有意に抑制した。メチル水銀曝露は catalase 活性を増加させ GSH-Px 活性を低下させる¹⁾が、不断給餌メチル水銀投与群では食餌制限メチル水銀投与群に比し catalase 活性が有意に増加することが明らかになった。

今回の検討から、20 %の食餌制限は老齢期におけるミトコンドリア傷害や組織レドックスシステムの傷害を予防し、さらにメチル水銀曝露による酸化ストレス傷害感受性も弱めることが明らかになった。20 %の食餌制限が中枢神経系の病理変化にも影響を及ぼすか、現在検討中である。

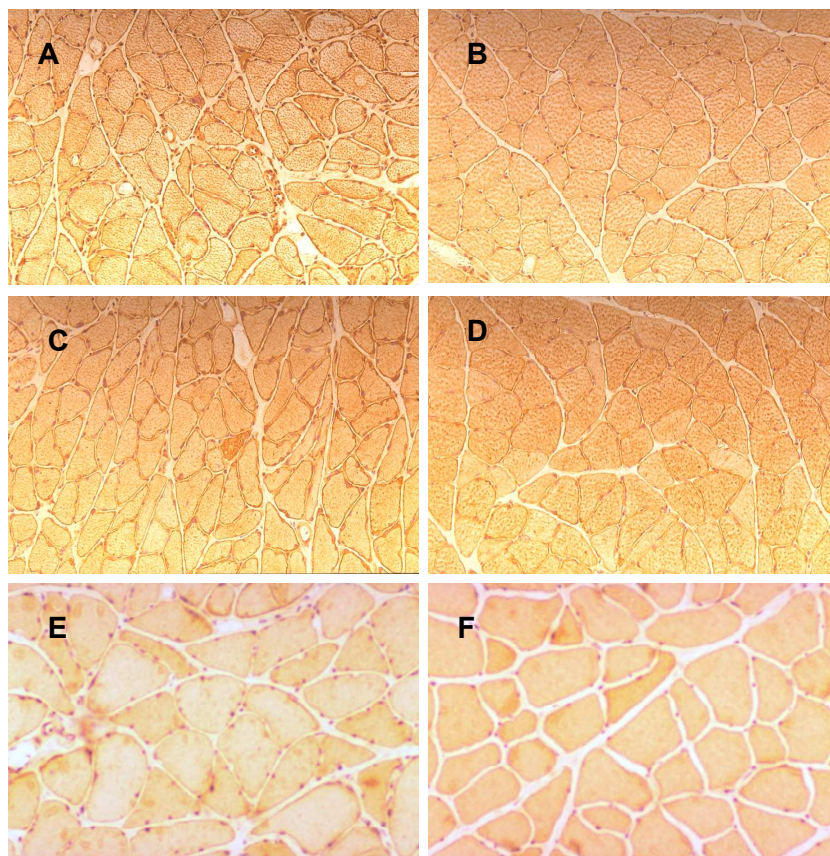


図 4. 25 ヶ月齢ラット不断給餌メチル水銀投与群 (A, C, E) 及び食餌制限メチル水銀投与群(B, D, F) ひらめ筋の免疫染色写真 (A-D: x 125; E, F: x 200)

A, B: HO-1 染色; C, D: $\alpha\beta$ -crystallin 染色, E, F: HSP27 染色,

〔文献〕

1. Usuki F, Yasutake A, Umehara F, Tokunaga H, Matsumoto M, Eto K, Ishiura S, Higuchi I: In vivo protection of a water-soluble derivative of vitamin E, Trolox, against methylmercury- intoxication in the rat. *Neurosci Lett* 304: 199-203, 2001.
2. Usuki F, Yasutake A, Umehara F, Higuchi I: Beneficial effects of mild lifelong dietary restriction on skeletal muscle: prevention of age-related mitochondrial damage, morphological changes, and vulnerability to a chemical toxin. *Acta Neuropathologica*, 2004 (in press).
3. Usuki F, Yasutake A, Matsumoto M, Umehara F, Higuchi I: The effect of methylmercury on skeletal muscle in the rat: a histopathological study. *Toxicol Lett* 94: 227-232, 1998.
4. Usuki F, Yasutake A, Matsumoto M, Higuchi I: Chronic low-dose methylmercury administration decreases mitochondrial enzyme activities and induces myopathic changes in rats. *J Health Science* 47: 162-167, 2001.

4) 脳メタロチオネインの機能に関する研究

ー水銀蒸気パルス曝露後のマウス脳における水銀濃度とメタロチオネインへの分布ー

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

〔まえおき〕

メタロチオネイン (MT) は脳を始めとする動物の各組織に分布する蛋白質で、亜鉛等の必須金属のプールのとして機能するが、水銀などの重金属曝露時にはそれをキレートすることによって解毒に寄与し、活性酸素のスカベンジャーとしても機能する。以前の MT 研究の焦点は肝臓や腎臓などの末梢にあったが、脳における特異的アイソマー、MT-III の発見 (Uchida et al. 1991; Palmiter et al. 1992) 以来、MT 研究者の興味が脳にも注がれるようになった (Kobayashi et al. 1993; Erickson et al. 1994; Rising et al. 1995; Zheng et al. 1995; Kramer et al. 1996)。MT-III には、MT-I/II と共通した活性酸素スカベンジャー作用 (You et al. 2002) や亜鉛の代謝調節作用 (Hozumi et al. 1998) の他に、軸索成長抑制作用 (Chung et al. 2002) や nitric oxide や β -アミロイドによる神経毒性の防御効果 (Montoliu et al. 2000; Irie and Keung 2001; 2003) などの特異的な作用が報告されている。

実験動物において、末梢組織の MT はカドミウムや水銀などの重金属処理で容易に誘導されるが、脳は血液-脳関門がこれら重金属の組織への移行を阻止しているために重金属処理による MT 誘導は起こらない。 γ -線は脳組織を直接的に照射するため、有効な MT 誘導法として報告されているが、誘導されるのは MT-I と II のみであり、MT-III は変化しない (Ono et al. 1998; 2000)。我々は脳に移行しやすい金属水銀蒸気でラットを曝露することにより、脳 MT が効果的に誘導されること (Yasutake et al. 1998)、そして MT-III も有意に誘導されるが、その誘導には数日の遅れがあること (Yasutake et al. 2003) を報告した。

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 (WTC) マウスに比べると、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。国立環境研究所より導入した MT-null マウス及び WTC マウスを用いて水銀蒸気曝露実験を行い、脳における水銀の分布様式から、MT 誘導および各アイソマーと水銀との親和性について検討した。

〔研究方法〕

金属水銀蒸気曝露

金属水銀蒸気の最初の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。曝露は 160 x 160 x 300 mm のアクリル容器中にて 5 匹ずつ行った。アクリル容器の前方 (上流) には金属水銀を入れた内径 5 cm の平底のガラス容器、活性炭フィルターを接続した。後方 (下流) には呼気中の水蒸気を除去す

るための冷却トラップ、そして水銀蒸気を除去するための過マンガン酸カリウムトラップおよび活性炭フィルターをつなぎ、その後方に吸引ポンプをつないで 4 L/min の速度で吸引した。曝露条件は $0.1 \text{ mg Hg/m}^3 \times 1 \text{ hr/day} \times 3 \text{ d/wk}$ である。その後、本曝露を $4.0 \text{ mg Hg/m}^3 \times 0.5 \text{ hr/day} \times 3 \text{ d/wk}$ の条件で 11 週間行った。曝露終了 24 時間後に脳（全脳）を摘出し、 -80°C で保存した。

水銀および MT 定量

脳は MT の酸化を抑制するために、窒素気流下、1.15% KCl 中で冷却しながらホモジナイズし、水銀濃度および MT レベルを測定した。水銀定量は酸化燃焼-金アマルガム-原子吸光法にて、MT 定量は非放射性 HgCl_2 を用いた Cd/Hg 置換法にて行い、生成する Hg-MT の結合水銀量から MT 濃度を求めた (Yasutake et al. 1998)。

ゲルクロマトグラフィー

脳組織内における水銀分布を調べるために、水銀蒸気曝露したマウス脳のホモジネートの一部は、超遠心処理で細胞可溶性画分を調製し、Superdex 75 HR カラム (10 x 300 mm、Amersham Pharmacia) を用い、PBS にて 0.5 ml/min の流速で分画 (1 ml/フラクション) した。さらに MT アイソマーへの水銀の分布を調べるために、2 本の同一カラムを連結した系で同様の条件で分画した (0.5 ml/フラクション)。また、MT アイソマーの存在比を調べるために、上記で得た Hg-MT 試料を連結カラムで分画した (0.5 ml/フラクション)。各フラクション中の水銀濃度は上記にしたがって分析した。

得られた脳組織の一部は 10% 中性ホルマリン中で固定し、パラフィン包埋後、 $3 \mu\text{m}$ の切片として、haematoxylin/eosin 染色および水銀染色を行った。

〔研究結果と考察〕

水銀蓄積と分布

今回の水銀蒸気曝露条件 ($4.1 \text{ mg Hg/m}^3 \times 30 \text{ min/day} \times 3 \text{ days/week}$) は、11 週間わたる処理を行った後でも、曝露マウスには非曝露対照群と比較して、体重差や行動異常といった現象は観察されず、毒性発現レベルよりも低いと考えられる。しかしながら、曝露によって、両系統マウス脳には顕著な水銀蓄積が観察され、その濃度は WTC マウスで $5.91 \mu\text{g/g}$ 、MT-null マウスで $3.85 \mu\text{g/g}$ と前者の方が有意に高濃度の蓄積を示す (Fig. 1)。

脳に蓄積した水銀の約半分 (45% for MT-null; 55% for WTC) は可溶性画分に存在し、ゲルクロマトグラムからは、その大半 (MT-null で 70%; WTC で 85%) が MT に結合して存在していることがわかる (Fig. 2)。このことから脳組織に蓄積した水銀のうち、MT 画分への分布率が MT-null マウスで 32%、WTC マウスで 47% と計算できる。MT-null マウス脳には MT-III のみが存在するが、WTC マウス脳には MT-I~III が存在し、MT 中の水銀はこれらアイソマーに分布すると考えられる。それを確認するために連結カラムを用いたゲルクロマトグラフィーを行うと、水銀が MT-I/II (フラクション 51~53) と MT-III (フラクション 54~57) とにほぼ同量ずつ分布しているクロマトグラムが得られる (Fig. 3)。

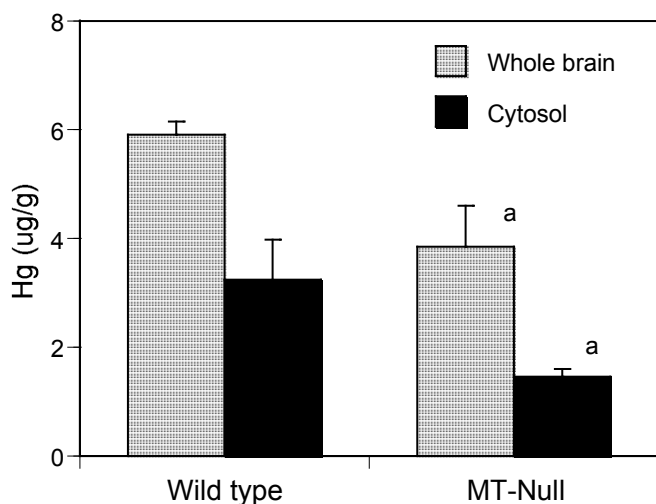


Fig. 1. Mercury levels in whole tissues and cytosol fractions of MT-null and wild type mice brain after chronic pulse exposure to mercury vapor. Mice were exposed to mercury vapor for 11 weeks at 4.1 mg/m³ for 30 min/day for 3 days a week. Twenty-four hours after the termination of exposure, mice were sacrificed to obtain brain samples. Each value represents mean $\pm$ SD obtained from five mice.

^a Significantly different ($p < 0.01$) from the wild type mice.

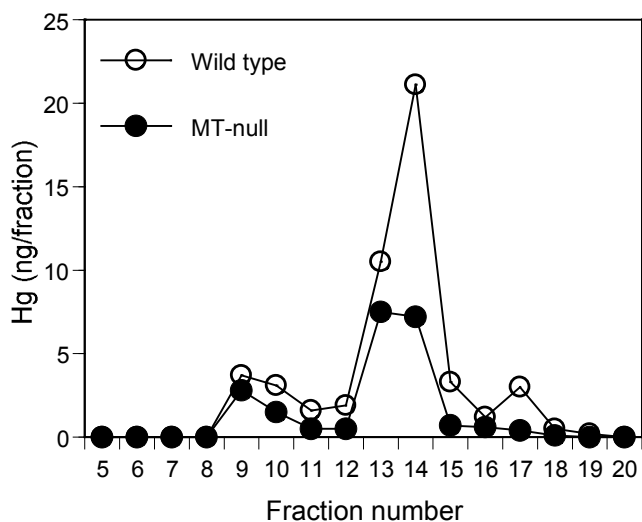


Fig. 2 Gel chromatograms of the brain cytosol from mercury vapor-treated mice. 150 μ l of the cytosol prepared from 20% homogenate of the brain sample was chromatographed using a Superdex 75 HR column (Amersham Pharmacia Biotech AB), and eluted by phosphate-buffered saline. Fractions of 1.0 ml were collected.

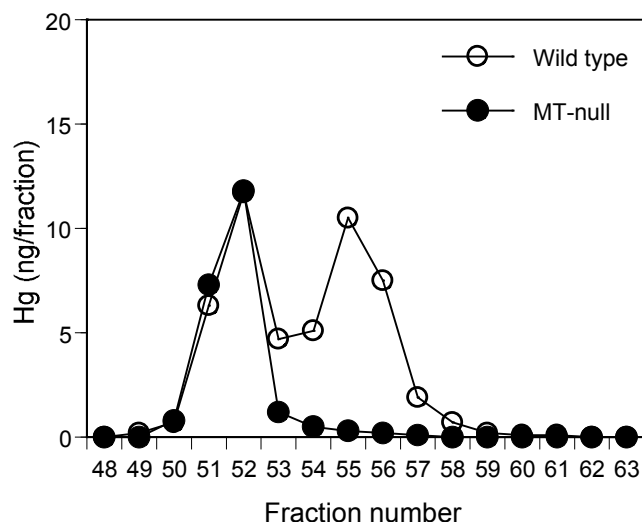


Fig. 3 Distribution of mercury among MT-isomers in MT-null and wild type mice brains after exposure to mercury vapor. 150 μ l of the cytosol prepared from 20% homogenate was loaded on two connected Superdex 75 HR columns (Amersham Pharmacia Biotech AB), and eluted by phosphate-buffered saline at 0.5 ml/min. 0.5 ml fractions corresponding to MTs were collected.

メタロチオネイン

水銀蒸気非曝露の両系統マウス脳には、95 nmol Hg/g (MT-null) および 123 nmol Hg/g (WTC) の MT が存在するが、水銀蒸気曝露によりそれぞれ、19% (MT-null) および 70% (WTC) の上昇が観察され、WTC マウスが MT-null マウスの 1.9 倍の値となる (Fig. 4)。Cd/Hg 置換法にて WTC マウス脳より調製された Hg-MT を連結カラムを用いてクロマトグラフィーを行うと、Fig. 3 に類似した二つのピークが得られる (Fig. 5)。水銀蒸気非曝露マウスから得られるクロマトグラムでは、約 70% が MT-III であることを示すが、曝露後のマウスでは MT-I/II と MT-III とがほぼ等しい大きさのピークを示す。このことは、水銀蒸気曝露により、MT-I/II が顕著に (>2 倍) 誘導されたことを示す。一方、MT-III の誘導率は小さく、

MT-null マウスにおける総 MT の上昇率から約 20%と推定される。

水銀蒸気曝露マウス脳においては、取りこまれた水銀の 32% (MT-null) および 47% (WTC) が MT に結合して存在する。しかしながら、脳に存在する全 MT に対するその量はきわめて少なく、水銀結合型 MT の比率は MT-null マウスで 4.4%、WTC マウスで 6.5%と計算される。つまり、ほとんどの MT は水銀蒸気曝露後であっても、亜鉛と結合した状態で存在することになる。また、MT1 分子に結合する金属は 7 原子といわれているので、MT1 分子内の結合水銀の数は 1 原子にも満たないこともわかる。

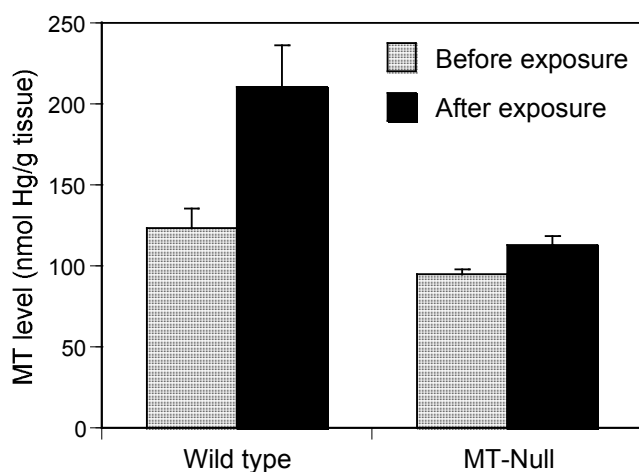


Fig. 4. Effects of mercury vapor exposure on total MT levels in mice brains. MT was converted to Hg-MT according to Naganuma et al. (1987) with a slight modification using non-radioactive HgCl_2 (Yasutake et al. 1998), and MT levels were expressed as amount of mercury bound to thionein molecule.

Significant differences ($p < 0.01$) are shown by ^a (from non-exposed mice) and ^b (from wild type mice).

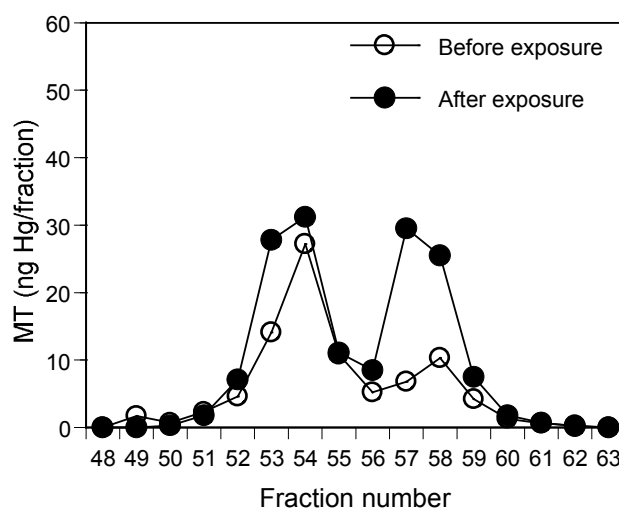


Fig. 5. Alteration of MT isomers in mercury-exposed wild type mouse brain. Hg-MT prepared from the wild type mouse brain was loaded on two connected Superdex 75HR columns (Amersham Pharmacia Biotech AB), and eluted by phosphate-buffered saline at 0.5 ml/min. Fractions of 0.5 ml were collected.

Fig. 2、Fig. 5 はそれぞれ、蒸気曝露によって取りこまれた水銀の MT アイソマーへの分布および MT アイソマーの存在比を表す。両クロマトグラムがきわめて類似していることから、蒸気として脳に取りこまれた水銀が、それぞれのアイソマーにその存在比に応じた比率で分布することがわかる。つまり、MT-I/II と MT-III とでは水銀に対する親和性がほぼ等しいことが示唆される。また、両クロマトグラムを比較すると、Fig. 5 における Hg-MT のピーク位置が Fig. 2 よりも、わずかに低分子側（右側）にシフトしていることがわかる。この結果は、マウス脳細胞質に存在する Zn-MT (亜鉛/結合型 MT) から Hg-MT (水銀結合型 MT) に変換することにより、分子サイズがわずかに小さくなった可能性を示す。MT との親和性（結合力）は亜鉛よりも水銀の方が大きいため、Hg-MT の方が Zn-MT よりもよりコンパクトに折りたたまれた構造をとっていることも考えられる。

組織化学

本実験で脳に取りこまれた水銀蒸気がほとんど毒性効果を示さないことは、病理変化が全く観察され

ないことから確認される (Fig. 6)。興味あることに、曝露後の水銀濃度に差があるにもかかわらず、水銀蒸気曝露マウス脳の水銀組織化学像は両系統間で差が認められない。両系統とも水銀顆粒は脳全体にわたり、神経細胞、グリア細胞に観察され、染色の強度には顕著な差が認められない。この結果は MT-III が神経細胞とグリア細胞に分布するというラットにおける報告 (Miyazaki et al. 2003) を支持するものであると同時に、MT-I/II と MT-III の分布領域が同じであることを示唆する。

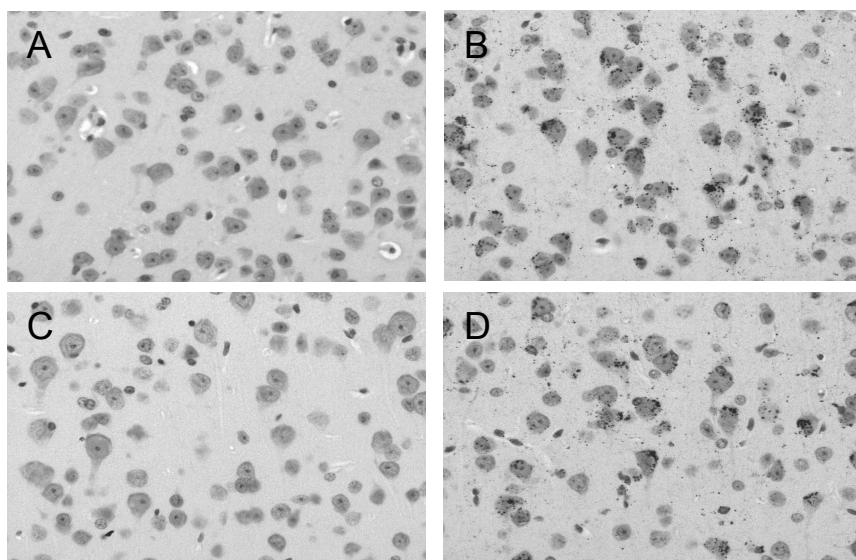


Fig. 6. Localization of mercury in the cerebral cortex of MT-null mouse (B) and wild type mouse (D) exposed to mercury vapor. Note the large number of silver-mercury grains in the cytoplasm of nerve cells and occasional glial cells. Control tissues from MT-null mouse (A) and wild type mouse (C) showed no mercury grains.

〔参考文献〕

- Chung RS, Vickers JC, Chuah MI, Eckhardt BL, West AK: Metallothionein-III inhibits initial neurite formation in developing neurons as well as postinjury, regenerative neurite sprouting. *Exp Neurol* 178: 1-12, 2002.
- Ebadi M: Characterization of a metallothionein-like protein in rat brain. *Biol Trace Elem Res* 11: 101-116, 1986.
- Erickson JC, Sewell AK, Jensen LT, Winge DR, Palmiter RD: Enhanced neurotrophic activity in Alzheimer's disease cortex is not associated with down-regulation of metallothionein-III (GIF). *Brain Res* 646: 297-304, 1994.
- Hozumi I, Inuzuka T, Tsuji S: Brain injury and growth inhibitory factor (GIF) – a minireview. *Neurochem Res* 23: 319-328, 1998.
- Irie Y, Keung WM: Metallothionein-III antagonizes the neurotoxic and neurotrophic effects of amyloid beta peptides. *Biochim Biophys Res. Commun* 282: 416-420, 2001.
- Irie Y, Keung WM: Anti-amyloid beta activity of metallothionein-III is different from its neuronal growth inhibitory activity: structure-activity studies. *Brain Res* 960: 228-234, 2003.
- Itoh M, Ebadi M, Swanson S: The presence of zinc binding proteins in brain. *J Neurochem* 41: 823-829, 1983.
- Kobayashi H, Uchida Y, Ihara Y, Nakajima K, Kohsaka S, Miyatake T and Tsuji S: Molecular cloning of rat growth inhibitory factor cDNA and the expression in the central nervous system. *Mol Brain Res* 19: 188-194, 1993.
- Kramer KK, Liu J, Choudhuri S, Klaassen CD: Induction of metallothionein mRNA and protein in murine astrocyte cultures. *Toxicol Appl Pharmacol* 136: 94-100, 1996.

- Miyazaki I, Asanuma M, Higashi Y, Sogawa CA, Tanaka K, Ogawa N: Age-related changes in expression of metallothionein-III in rat brain. *Neurosci Res* 43: 323-333, 2002.
- Montoliu C, Monfort P, Carrasco J, Palacios O, Capdevila M, Hidalgo J, Felipe V: Metallothionein-III prevents glutamate and nitric oxide neurotoxicity in primary cultures of cerebellar neurons. *J Neurochem* 75: 266-273, 2000.
- Nishimura N, Nishimura H, Ghaffar A, Tohyama C: Localization of metallothionein in the brain of rat and mouse. *J Histochem Cytochem* 40: 309-315, 1992.
- Ono S, Cai L, Cherian MG: Effects of gamma radiation on levels of brain metallothionein and lipid peroxidation in transgenic mice. *Radiation Res* 150: 52-57, 1998.
- Ono S, Cai L, Koropatnick J, Cherian MG: Radiation exposure does not alter metallothionein III isoform expression in mouse brain. *Biol Trace Elem Res* 74: 23-30, 2000.
- Palmiter RD, Findley SD, Whitmore TE and Durnam DM: MT-III, a brain-specific member of the metallothionein gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 6333-6337, 1992.
- Pamphlett R, Waley P: Uptake of inorganic mercury by the human brain. *Acta Neuropathol* 92: 525-527, 1996.
- Rising L, Vitarella D, Kimerberg HK and Aschner M: Metallothionein induction in neonatal rat primary astrocyte cultures protects against methylmercury cytotoxicity. *J Neurochem* 65: 1562-1568, 1995.
- Uchida Y, Takio K, Titani K, Ihara Y and Tomonaga M: 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, 1991.
- Yasutake A, Nagano M, Hirayama K : Alterations of metallothionein isomers in Hg⁰-exposed rat brain. *Arch Toxicol* 77: 12-16, 2003.
- Yasutake A, Nakano A, Hirayama K: Induction by mercury compounds of brain metallothionein in rats: Hg⁰ exposure induces long-lived brain metallothionein. *Arch Toxicol* 72: 187-191, 1998.
- Yasutake A, Satoh M, Tohyama C, Hirayama K: Selective and simple quantification of metallothionein III in mouse brain. *J Health Sci* 45: 222-225, 1999.
- Yoshida M, Satoh M, Shimada A, Yasutake A, Sumi Y, Tohyama C: Pulmonary toxicity caused by acute exposure to mercury vapor is enhanced in metallothionein-null mice. *Life Sci* 64: 1861-1867, 1999a.
- Yoshida M, Satoh M, Yasutake A, Shimada A, Sumi Y and Tohyama C: Distribution and retention of mercury in metallothionein-null mice after exposure to mercury vapor. *Toxicology* 139: 126-136, 1999b.
- You HJ, Oh DH, Choi CY, Lee DG, Hahm KS, Moon AR, Jeong HG: Protective effect of metallothionein-III on DNA damage in response to reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta* 1573: 33-38, 2002.
- Zheng H, Berman NE, Klaassen CD: Chemical modulation of metallothionein I and III mRNA in mouse brain. *Neurochem Int* 27: 43-58, 1995.

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の重要性は 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るべきものである。しかし、現状では、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おらず、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。

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検討し、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への影響の検討手法の開発を行っている。

平成 15 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

1）コモンマーモセットにおける微量メチル水銀経世代曝露の影響に関する研究

1 対のコモンマーモセットを 0.5 ppm Hg/water のメチル水銀に曝露し、出生した個体の組織水銀濃度を調べ、水銀の蓄積に大きな個体差が観察されることを明らかにした。また、病理検索からは、F1 世代でメチル水銀曝露の効果が増強される可能性を示唆する結果が得られつつある。

（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

ウズラ発生胚へのハト始原生殖細胞の注入移植により異種間生殖巣キメラの作出を試み、孵化直前及び孵化個体の生殖巣から導入したハトの始原生殖細胞が検出できることを明らかにした。また、鶏始原生殖細胞の培養技術を改良して、大量増殖、長期培養を可能にした。

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

胎生 18 日目のラットの大脳半球から調製した初代培養細胞を用いて、オリゴデンドロサイトの分化、発達に及ぼすニューロトロフィン 3 (NT-3) の影響を調べ、培養 2 日後のオリゴデンドロサイトの数が、NT-3 の添加によって減少することを明らかにした（詳細後述、P.26）。

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

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〕

ラット胎仔の大腦半球から調製した細胞を用いて、細胞密度、サイトカイン、ホルモン等の神経系細胞の分化・発達に及ぼす影響を細胞およびステージ特異的な抗体を利用した免疫染色、免疫ブロテイングを用いて検討し、生体内における分化・発達により近い培養条件の検索を行う。加えて、確立された培養系に微量メチル水銀の曝露を行い、神経系の分化・発達に及ぼす微量メチル水銀の影響を検討する。

〔研究成果〕

今年度は、胎生 18 日目のラットの大腦半球から調製した初代培養細胞を用いて、オリゴデンドロサイトの分化に及ぼすニューロトロフィン 3 (NT-3) の影響を調べた。培養 2 日後のオリゴデンドロサイト (O1 陽性細胞) の数は NT-3 の添加によって減少したが、この条件下ではオリゴデンドロサイトは 2 日後から出現し、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。

〔参考文献〕

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 of embryonic rat cerebral hemisphere. J. Neurosci. Res. 69: 61-71, 2002.

4. メチル水銀の乳・胎児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、我々の動物及びヒトを用いた研究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。

1) 胎児性・小児性水俣病患者の疫学調査

研究担当者	劉 暁潔（疫学研究部）
	坂本 峰至（疫学研究部）
	有村 公良（鹿児島大・医歯）
	岡元美和子（明水園）
	加藤たけ子（ほっとはうす）
	野村 瞭（後光会）

〔研究目的〕

水俣病の公式発見（1956年5月1日）以来、すでに約48年が経過した。胎児性・小児性水俣病患者はすでに壮年層に入り、元来高度の運動障害のため日常生活能力が低下してきている可能性が指摘されている。従来に介護を負担して来た両親の高齢化であり、将来の介護の問題を深刻に迫ってきていると認識している。そのためには胎児性患者、家族に対する情報の提供と支援が必要である。また今後胎児性患者の医療・介護などの健康支援を行うに当っては、既に全国的に実施されている重症心身障害児・者の通園事業のようなシステムを構築し、とくに在宅患者の二次障害を防ぐ方策が必要であると考えられる。

〔調査方法〕

昨年度に引き続き、水俣市内および近郊に在住する胎児性水俣病患者（一部小児性も含む）を対象に、認知能力、社会への適応能力、日常生活能力、健康に影響を及ぼす可能性のある嗜好品、食事調査、現在の医療受給状況、今後の自分の介護に関する希望などの項目についての調査を継続した。調査は文書あるいは口頭で今回の研究の主旨について説明し同意を得た後に行った。調査の中で、最近症状の悪化を見た胎児性患者の一部について、より詳細な病歴の聴取を行うことが出来た。また入院中の胎児性水俣病患者については、主治医より症状悪化の要因について聞き取り調査を行った。

- (1) 調査対象となった水俣市在住の胎児性水俣病患者は男性22名、女性16名であり、そのうち23名で調査を行った。調査結果は昨年と同じで、一部の患者の運動機能を伴う社会生活への対応能力面での障害が認められた。日常生活能力の障害のために、何らかの介助が必要な患者は約1/3であるが、その中で最近障害が増強した2例で詳細な病歴を聴取出来た。
- (2) 現時点で判明している療養状況は、入所療養中8名、リハビリテーション施設や支援施設などへの通園8名、在宅でリハビリテーションなどの特別な医療などを受けていない患者14名であった。

〔考察〕

昨年の調査で、多くの胎児性水俣病患者の年齢が50歳にさしかかり、神経系に対する加齢の影響が始まること、本来患者の症状は運動障害、認知機能障害など日常生活能力に対する障害が強く、介護の必要が高いこと、介護を担う家族も高齢化し、将来的に不安が大きく早急に現状の把握と対策を考える必要があることなどを指摘した。また最近胎児性患者の中に急速な症状の悪化を示す症例があることを述べ、緊急な調査が必要と考えられる。今回、最近症状の悪化を示し、詳細な病歴が聴取可能であった2例の胎児性患者で調査を行った。その結果は、詳細な医学的診察を行っていないため、いわゆる二次

障害と同一のものであるか、水俣病に特有のものであるかは、最終的には判断できない。この点を明らかにするには重症心身障害児・者のこれまで蓄積されたデータとの比較研究が重要である。このために、現在入所施設、支援施設のスタッフと研究方法の詳細を検討中である。しかし、本年度の研究で明らかになったことは、少なくとも胎児性患者も二次障害による急速な機能低下が起こりうるということである。二次障害は患者の日常生活機能を急速に低下させ、本人のみならず、家族など介護者の負担も急激に増大する。これを防ぐためには、二次障害発生以前から継続的に障害についてのチェックアップを行うことが重要であり、このためには胎児性患者、家族に対する情報の提供と支援が必要である。

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 ー母親の赤血球中水銀濃度と児脂肪酸濃度との関連についての検討ー

研究者担当者	坂本 峰至（疫学研究部）
	窪田 真知（宗像水光会総合病院・産婦）
	劉 曉潔（疫学研究部）
	中野 篤浩（基礎・疫学研究部）
	赤木 洋勝（国際・総合研究部）
	村田 勝敬（秋田大・医）
	仲井 邦彦（東北大・医）

〔研究目的〕

メチル水銀は中枢神経毒性を有する地球規模環境汚染物質の中でも最もよく知られた一つで、一般にヒトへの曝露は魚介類の摂取を介して起こる。海洋等の自然界では、食物連鎖の頂点に近い鯨、サメやマグロのメチル水銀濃度が高いことが知られている。ヒトでは、特に胎児が、発達期の脳がメチル水銀に対する感受性が高いことや¹⁾⁻⁵⁾、メチル水銀の濃度が母体よりも高濃度に蓄積することから^{6), 7)}最もリスクの高いグループである。それゆえ、魚介類等の消費の高い日本などの集団においては、妊婦への魚介類摂取によるメチル水銀曝露の影響は解明しなければならない公衆衛生上の重要問題である^{3), 8)-11)}。一方、エイコサペンタエン酸（EPA, C20:5n-3）やドコサヘキサエン酸（DHA, C22:6n-3）等の n-3 多価不飽和脂肪酸（n-3PUFA）も魚介類摂取由来で、これらの脂肪酸はヒトの健康に有益であることが知られている^{12), 13)}。DHA は特に正常な脳の発達や機能に重要な脂肪酸で¹⁴⁾⁻¹⁷⁾、妊娠後期の急激な胎児の脳の発達期¹⁸⁾ には、脳中の DHA 濃度も劇的に増加する¹⁹⁾。その時期は、脳がメチル水銀の毒性に最も感受性が高い時期であり、メチル水銀の胎児脳への蓄積も最も高まる時期でもある。血漿や血清は水銀蒸気や無機水銀の曝露の優れた biomarker の一つであることが知られている²⁰⁾ がメチル水銀曝露に関しては赤血球中水銀濃度が最も優れた biomarker である^{3), 21)-23)}。加えて、日本人のような魚介類多者では赤血球中水銀の 90%以上がメチル水銀であることから²⁴⁾、本研究では赤血球中総水銀濃度を母体や胎児のメチル水銀レベルを現す指標として用い、48 組の母子の赤血球中水銀濃度と血漿脂肪酸濃度の関係を調べ、魚介類摂取のリスクとベネフィットに言及した。

〔研究方法〕

研究対象者は、福岡県宗像市の宗像水光会総合病院で出産した 48 人の 21 - 41 歳（平均 29.3 ± 4.3 歳）の健康な女性で、同調査への参加の同意が得られたヒトである。血液は出産翌日の朝食前の母親からの静脈血 13 ml と出産時の臍帯静脈血 10 ml を 48 組の母子から採取した。血液はヘパリン処理した真空ベネジェット管で行い、3000 rpm で 10 分間遠心分離した後、赤血球と血漿に分けて -80 度で使用まで保存した。

総水銀濃度の測定は赤血球約 0.5 g を用い cold vapor atomic absorption spectrophotometry (CVAAS)法²⁵⁾とした。原理は、サンプルを $\text{HNO}_3\text{-HClO}_4$ と H_2SO_4 で加熱分解し酸化した二価の水銀へ SnCl_2 を加えて還元し Hg^0 として吸光セルに導き測定するというものである。測定限界は 0.1 ng/g で、測定の正確さは参照物質 (DORM-2; dogfish muscle prepared by the National Research Council Canada) を測定し、推奨濃度の 4.64 ± 0.26 $\mu\text{g/g}$ に対し平均 4.53 $\mu\text{g/g}$ という値が得られている。血漿の脂肪酸分析は SRL Inc. (Tokyo, Japan)で行われた。脂質は Folch et al.²⁶⁾の方法で抽出し、エイコサトリエン酸 (C23:0) を内部標準物質として加え、0.5 M HCl で加水分解した。フリーの脂肪酸は chloroform で抽出し 0.4 M potassium methoxide-methanol solution と 14 wt% boron tri-fluoride-methanol を加えてメチル化した。脂肪酸メチルエステルはキャピラリーカラム、ガスクロマトグラフィー (GC17A, Shimadzu Co., Japan) で、標準物質と参照し (Sigma Chemical Co., Poole, UK) 同定した。脂肪酸濃度は ($\mu\text{g/ml plasma}$) で現した。

統計解析：母子のペア間の赤血球中水銀濃度は paired t-test で解析した。赤血球中水銀濃度と血漿脂肪酸間の相関は Pearson and Spearman correlation analysis で求めた。個々の母／子の脂肪酸濃度比は one-way analysis of variance (ANOVA) の後 Dunnett's multiple comparison test にかけて、飽和脂肪酸と一価不飽和脂肪酸の合計を参照値とみなして、その値と比較した。P<0.05 を統計学的に有意とみなした。

（倫理面への配慮）

研究の実施に先立って、本調査の研究デザインについて国立水俣病総合研究センター研究倫理審査委員会に申請し、研究調査の目的、方法、データの解析について説明し、母親から文書による同意を得ることで承認を得た。データ解析に当っては、個人情報は一切漏れないよう、調査で得られるデータは個人が特定されない形で、調査目的に沿って解析し、報告書・学術誌に発表する旨を明記した。

〔研究結果〕

Table 1 に対象者の特性と母児の赤血球中水銀濃度と臍帯水銀濃度及びヘマトクリット値を示す。胎児赤血球中水銀濃度の幾何平均は 13.8 ng/g で、母親の赤血球中水銀濃度 (8.61 ng/g) の 1.6 倍と有意に ($p<0.001$) 高かった。母児間のヘマトクリット値にはかなり異なり、児の値は (44.8 ± 4.1) 母親の (31.8 ± 3.1) 約 1.4 倍であった。強い相関 ($r = 0.96$, $p<0.001$; Fig. 1) が母子間の赤血球中水銀濃度に見られ、児/母の赤血球中水銀濃度比は 1.6 で、個々の比は 1.08 - 2.32 とばらついていた (Fig. 2)。

全ての血漿脂肪酸濃度は母親より児で低かった (Table 2)。飽和とモノエン酸合計の児/母の脂肪酸濃度比は 0.28 であった。n-3 と n-6 系脂肪酸の児/母の比は各脂肪酸で異なり、飽和及びモノエン酸の合計の比 (参照値) と比較した。リノール酸 (LN, C18:2n-6) とリノレン酸 (LnN, C18:3n-3) の児/母比は飽和及びモノエン酸の合計の比より有意に ($p<0.01$) 低かった。一方、アラキドン酸 (AA, C20:4n-6)、DHA 及びジホモ γ -リノール酸 (DGLA, C20:3n-6) の児/母比は参照値より有意に ($p<0.01$) 高かった。更に、母

児間の血漿 EPA ($p<0.01$, $r=0.74$) と DHA ($p<0.05$, $r=0.40$) は有意な相関を示した (Table 2)。母親の赤血球中水銀濃度は児の血漿 EPA ($p<0.01$, $r=0.42$) と DHA ($p<0.05$, $r=0.34$) と有意な相関を示した (Table 3 and Fig. 3)。

〔考察〕

本研究は妊娠後期における母親の魚介類摂取の影響を母児の赤血球中水銀濃度と脂肪酸濃度の関連で検討するために行った。

胎児はメチル水銀のハイリスクグループとして知られている¹⁾⁻³⁾。水俣における胎児性水俣病患者は母親が軽度か全く中毒症状を示さないにも拘らず脳性小児麻痺様の症状を示し、胎児がメチル水銀に対する感受性が非常に高いことを世界に知らしめた²⁷⁾⁻²⁸⁾。発達期の脳はそれ自身の感受性が高い上に³⁾⁻⁵⁾、胎児は濃度的にも母親よりも高い水銀濃度となる^{1)-3), 5), 30)}。そこで、魚介類の摂取量が多い地域の妊婦にとって、低濃度メチル水銀の胎児影響は現在でも解決すべき課題として残っている^{3), 8)-11), 31)}。

児 (臍帯) の赤血球中水銀濃度は母親の約 1.6 倍高い値を示し、母児間には有意な相関があった。このことはメチル水銀が胎盤を介し、アミノ酸トランスポート系で能動的に輸送されていること³²⁾の結果であろう。胎児が母親より高濃度の水銀を蓄積することは多くのヒトや動物を用いた研究^{1)-3), 33)-35)}で知られている。しかしながら、個々の児/母の比は 1.08 - 2.32 とかなり広くばらつき、母親から児へのメチル水銀の移動に個体差があることを示唆した。この結果は、メチル水銀による軽微な影響を評価する研究では母体側より胎児側のメチル水銀 biomarker がより利点があるであろうことを示唆している。

DHA と AA は脳の中に多量に存在し^{14)-17), 19)}、DGLA の濃度も LN、EPA 及び LnN より高いことが知られている¹⁴⁾。母乳も DHA と AA を含み^{16), 36)} 胎・乳児期の脳の発達時期には、多量のこれらの脂肪酸が母親循環から児循環へ移行し^{15), 19), 36)}、妊娠の後半 1/3 期の脳にはこれらの脂肪酸が高濃度に蓄積する^{17), 19), 37)}。DHA, AA と DGLA の児/母比が高いこと (Table 2) は、これらの脂肪酸が脳やその発達に重要な脂肪酸が優先的に母親循環から児循環へ移行していることを示していることを示すと考えられる³⁰⁾。

母児の血漿 EPA ($p<0.01$, $r=0.74$) と DHA ($p<0.05$, $r=0.40$) 濃度は相関があり (Table 2)、これらの脂肪酸の母親循環から児循環への移行が示唆された。更に、母親の赤血球中水銀濃度はこれらの EPA ($p<0.01$, $r=0.42$) と DHA ($p<0.05$, $r=0.34$) と有意な相関があり (Table 3 and Fig. 3)、メチル水銀とこれらの脂肪酸が母親循環から児循環の移行へ一定の関連を保って移行していることが示唆された。これらの結果は、脳の発達や機能に逆方向に作用すると考えられるメチル水銀と DHA が双方とも相関をもち、母親循環を児循環が反映していることを示している。それゆえ、妊娠中に日常的に食べている魚に関しては、メチル水銀濃度が低く DHA に富んでいたら児の発達に有益であろうし、逆に、メチル水銀濃度が DHA の作用を陵駕するほどに高ければ魚食は子の発達を遅滞させるという結果にもなるであろう。また、母児のメチル水銀と DHA が相関を持つということは、メチル水銀曝露の影響を検討する際に DHA を交絡因子として把握しておく必要性も示唆している。

〔結論〕

本研究の結果、魚介類摂取由来と考えられるメチル水銀と EPA や DHA は脂肪酸が母親循環から児循環の移行へ一定の関連を保って移行していることが示された。魚介類の摂取はメチル水銀と n-3 PUFA

という観点からリスクもメリットも有しているので、妊婦は魚介類摂取のメチル水銀リスクを恐れて魚を食べるのを止めるのではなく、小型の魚を食べてそのメリットを得しながらリスクを避ける手立てを取るべきであろう。

〔引用文献〕

- 1) Choi BH: The effects of methylmercury on the developing brain. *Prog. Neurobiol.* 32: 447-470, 1989.
- 2) Reuhl KR, Chang LW: Effects of methylmercury on the development of the nervous system: A review. *Neurotoxicol.* 1: 21-55, 1979.
- 3) World Health Organization (Eds): IPCS. Environmental Health Criteria 101. Methylmercury, World Health Organization, Geneva, 1990.
- 4) Sakamoto M, Nakano A, Kajiwaru Y, Naruse I, Fujisaki T: Effects of methylmercury in postnatal developing rats. *Environ Res* 61: 43-50, 1993.
- 5) Sakamoto M, Kakita A, Wakabayashi K, Nakano A, Takahashi H, Akagi H: Evaluation of changes in methylmercury accumulation in the developing rat brain and its effect: a study with consecutive and moderate exposure throughout gestation and lactation. *Brain. Res* 949: 51-59, 2002.
- 6) Vahter M, Åkesson A, Lind B, Bjors U, Schuntes A, Berglund M: Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environ. Res* 84 (2): 186-194, 2000.
- 7) Horvat M, Stegnar A, Byrne R, Dermelj M, Branica A: A study of trace elements in human placenta, blood and hair from Yugoslav central Adriatic. In: Baretter P, Schramel P. (Eds.), *Trace elements-analytical chemistry in medicine and biology*, Berlin, de Gruyter & Co., pp. 234-250, 1988.
- 8) Grandjean P, Weihe P, White RF, et al: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 19: 417-28, 1997.
- 9) Kjellström T, Kennedy P, Willis S, Mantell C: Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 1: preliminary test at age 4. Report 3080. Stockholm: National Swedish Environmental Protection Board, 1986.
- 10) Myers G J, Davidson P W, Cox C et al: Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 361: 1689-92, 2003.
- 11) Skerfving, S: Mercury in women exposed to methylmercury through fish consumption, and in their newborn babies and breast milk. *Bull. Environ Contam Toxicol.* 41: 475-482, 1988.
- 12) Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD: Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed. Pharmacother* 56(5): 215-22, 2002.
- 13) Skerrett P J, Hennekens C H: Consumption of fish and fish oils and decreased risk of stroke. *Prev Cardiol* 6 (1): 38-41, 2003.
- 14) Farquharson J, Cockburn F, Patric WA, Jamieson EC, Logan RW: Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet* 340: 810-813, 1992.
- 15) Yavin E, Glozman S, Green P: Docosahexaenoic acid sources for the developing brain during intrauterine life. *Nutr Health* 15: 219-224, 2001.

- 16) Makrides M, Neuman M, Simmer K, Pater J, Gibson R: Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet* 345: 1463-1468, 1995.
- 17) Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW: Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev.* 4: 21-129, 1980.
- 18) Dobbing J, Sands J: Comparative aspects of the brain spurts, *Early Hum. Dev.* 3: 79-83, 1979.
- 19) Carlson SE: Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant, *Semin. Neonatol.* 6: 437-449, 2001.
- 20) WHO. Inorganic mercury. Environmental Health Criteria 118, Geneva: World Health Organization, 1991.
- 21) Swedish Expert Group. Mercury in fish: A toxicological-epidemiologic evaluation of risks. *Nord Hygienisk Tidskrift, Suppl.* 4. Stockholm, Sweden, 1971.
- 22) WHO. Methylmercury. Environmental Health Criteria 101, Geneva: World Health Organization, 1990.
- 23) Svensson B-G, Schüls A, Nilsson A, Åkesson I, Åkesson B, Skerfving, S: Fish as a source of exposure to mercury and selenium. *Sci. Total Environ.* 126: 61-74, 1992.
- 24) Kreshaw TG, Clarkson TW, Dhahir PH: The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man. *Arch. Environ. Health.* 35(1): 28-36 1980.
- 25) Akagi H, Nishimura H: Speciation of mercury in the environment. In: *Advances in Mercury Toxicology* (eds. Suzuki, T., Imura, N., Clarkson, T W.) 53-76. Plenum Press, New York. 1991.
- 26) Folch J, Lees M, Sloane-Stanley GH: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 226: 497-509, 1957.
- 27) Harada M: Congenital Minamata disease: Intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology*, 18285-288 1978.
- 28) Takeuchi T: Pathology of Minamata disease. In: *Study Group of Minamata Disease (report) Minamata disease*. Kumamoto: Kumamoto University, Japan, pp 141-228, 1968.
- 29) Takeuchi T: Pathology of Minamata disease, with special reference to its pathogenesis. *Acta Pathol. Jpn.* 32 (Suppl. 1): 73-99, 1982.
- 30) Sakamoto M, Kubota M: Plasma fatty acid profiles in 37 pairs of maternal and umbilical cord blood samples. *Environ. Health Prev Med.* 2004 (in press).
- 31) Galster W A: Mercury in Alaskan Eskimo mothers and infants. *Environ. Health Perspect.* 15: 135-140, 1976.
- 32) Kajiwara Y, Yasutake A, Adachi T, and Hirayama K: Methylmercury transport across the placenta via neutral amino acid carrier. *Arch. Toxicol.* 70: 310-314, 1996.
- 33) 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.
- 34) Ask K, Åkesson A, Berglund M, Vahter M: Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women. *Environ. Health Perspect* 110: 523-526, 2002.
- 35) Sandborgh-Englund G, Ask K, Belfrage E, Ekstrand, J: Mercury exposure in utero and during infancy. *J. Toxicol. Environ Health* 63: 317-320, 2001.
- 36) Martinez M: 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, 1989.

- 37) Valenzuela A, Nieto MS: Docosahexaenoic acid (DHA) in fetal development and in infant nutrition. Rev. Med. Chil 129: 1203-1211, 2001.

〔論文発表〕

- 1) Sakamoto M, Kakita A, Wakabayashi K, et al: 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, et al: Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. Environ Res 90: 185-189, 2002.
- 3) Sakamoto M, Kubota M: Plasma fatty acid profiles in 37 pairs of maternal and umbilical cord blood samples. Environ. Health Prev. Med. 2004 (in press).

〔学会発表〕

- 1) Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, et al: Exposure assessment during gestation and lactation: Declining risk in human during lactation. International workshop on “Health and environmental effects of mercury” Nov. 2002, Tanzania.

Table 1. Descriptive summary values for the subjects, including maternal and fetal mercury concentrations in red blood cells and hematocrit values

Category	Mean (Geomean)	SD	Min	Max
Subjects (n=48 pairs)				
Maternal age (Years)	29.3	4.25	21	41
Maternal RBCs Hg (ng/g)	9.5 (8.61)	4.02	3.76	20.86
Maternal Hct value	31.8	3.14	23.9	38.4
Fetal RBCs Hg (ng/g)	15.3 (13.8)	7.63	4.92	48.38
Umbilical cord Hg (ng/g)	7.10 (6.14)	4.32	1.72	28.9
Fetal Hct value	44.8	4.11	31.8	53.7
Fetus/Mother RBCs Hg ratio	1.6	0.30	1.02	2.32

Table2. Comparison of maternal and plasma fatty acid concentrations and correlation coefficient between maternal and fetal plasma fatty acid concentrations

Fatty acid	Mother		Fetus		Fetus/Mother	Correlation coefficients
	$\mu\text{g/ml}$	(%)	$\mu\text{g/ml}$	(%)		
Saturated and mono-unsaturated	2370 (505)	61.6	638 (167)	65.0	0.279 (0.08)	
Linoleic (C18:2n-6)	1023 (183)	26.6	122 (36)	12.4	0.121 (0.04) **	0.18
Linolenic (C18:3n-3)	30 (9)	0.8	2.1 (1.3)	0.2	0.074 (0.05) **	0.22
Dihomo γ-linolenic (C20:3n-6)	58 (18)	1.5	35 (8.9)	3.6	0.655 (0.21) **	0.28
Arachidonic (C20:4n-6)	184 (41)	4.8	118 (30)	12.0	0.659 (0.17) **	0.25
Eicosapentaenoic (C20:5n-3)	34 (20)	0.9	7.0 (3.5)	0.7	0.229 (0.10)	0.74 **
Docosaheptaenoic (C22:6n-3)	147 (39)	3.8	61 (17)	6.2	0.432 (0.13) **	0.39*

Saturated = Palmitic (C16:0) and Stearic (C:18:0), Mono saturated = Palmitoleic (C16: 1n-n7) and Oleic (C:18:1n-9)
Values are mean (SD).

Fetal/mother plasma fatty acids concentration rate for n-3 and n-6 series against saturated and mono-unsaturated fatty acids as reference values. Data represent mean and SE for 37 fetus and mother pairs. Data from this study were analyzed by a one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Dunnett's multiple comparison test. ** $p<0.01$, significantly different compared with value for the saturated and mono-unsaturated assumed as reference values.

The associations between maternal and fetal fatty acids were studied by correlation analysis. ** $p<0.01$ and * $p<0.05$.

Table 3. Correlation coefficient between mercury concentrations in red blood cells and fatty acids in both mothers and fetuses

			Maternal mercury	Fetal mercury
Maternal	Linoleic (C18:2n-6)		-0.03	-0.07
	Linolenic (C18:3n-3)		0.25	0.15
	Dihomo γ-linolenic (C20:3n-6)		-0.22	-0.15
	Arachidonic (C20:4n-6)		-0.19	-0.14
	Eicosapentaenoic (C20:5n-3)		0.25	0.26
	Docosaheptaenoic (C22:6n-3)		0.26	0.21
Fetal	Linoleic (C18:2n-6)		-0.01	-0.02
	Linolenic (C18:3n-3)		0.13	0.09
	Dihomo γ-linolenic (C20:3n-6)		-0.10	-0.01
	Arachidonic (C20:4n-6)		-0.24	-0.20
	Eicosapentaenoic (C20:5n-3)		0.42 **	0.36*
	Docosaheptaenoic (C22:6n-3)		0.34 *	0.29

The associations between maternal and fetal fatty acids were studied by correlation analysis. ** $p<0.01$ and * $p<0.05$.

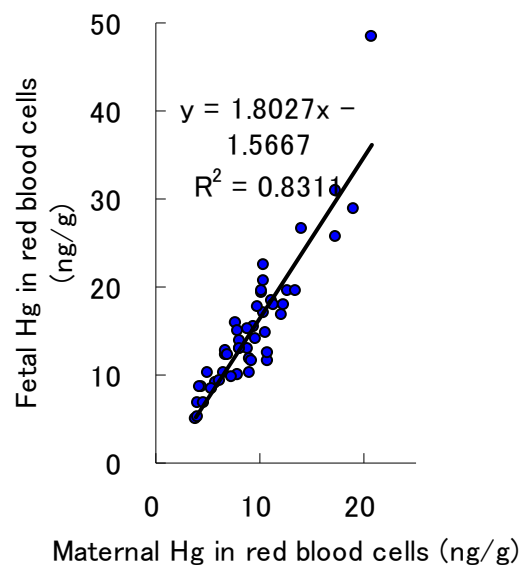


Fig.1. Correlation between maternal and fetal mercury concentrations in red blood cells

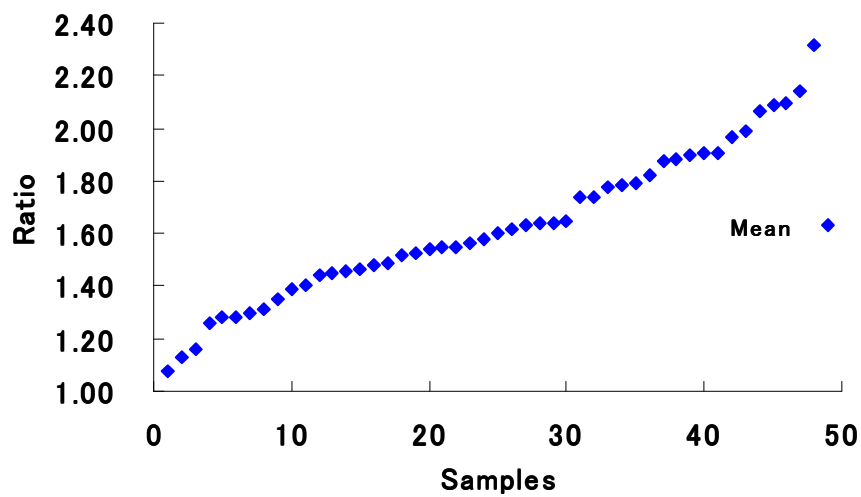


Fig. 2. Individual fetus/mother ratio of Hg concentrations in red blood cells

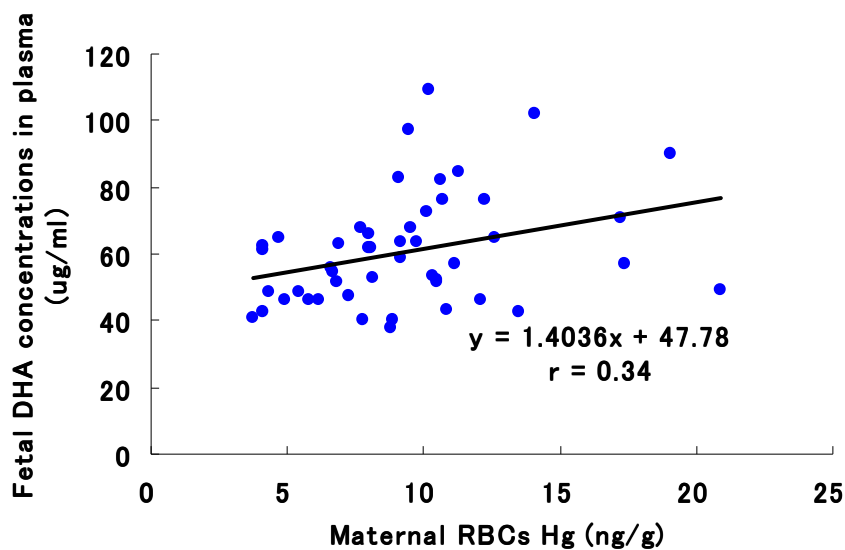


Fig. 3. Correlation between maternal RBCs Hg and fetal plasma docosahexaenoic acid concentrations

3) 胎児・新生児脳のメ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

－胎児期から出生後の各発達期に於ける脳へのメチル水銀取り込み経時変化－

研究者担当者 坂本 峰至（疫学研究部）

潘 煥生（熊本大・医薬）

劉 曉潔（疫学研究部）

中野 篤浩（基礎・疫学研究部）

柿田 明美（新潟大・脳研）

〔研究目的〕

胎児並びに新生児期の脳は、メチル水銀に対する感受性が高いことが知られており、日本及びイラクにおけるメチル水銀汚染では胎児性水俣病が発生した。メチル水銀は、生体内でシステインのチオール基と結合し、メチオニンと類似の構造を持つメチル水銀－システイン抱合体として、アミノ酸輸送系 L を介して細胞膜を透過することが動物実験やヒトの細胞を用いた実験で証明されている。また、脳や胎児へのメチル水銀移行も同様なメカニズムによると考えられる。脳におけるこのアミノ酸の要求性は脳の発達の初期ほど高いことが推察され、結果として、脳へのメチル水銀の移行も脳の発達の初期ほど速く且つ濃度的にも高くなると仮定される。今回は、メチル水銀曝露の各発達期の脳へのリスク評価のために胎児期及び出生後の各脳の発達時期に於ける脳へのメチル水銀の取り込みを経時的に観察した。

〔研究方法〕

Scheme に示した様に、新生、離乳直後及び成獣ラット雄へ、体重減少や脳への障害を生じさせないレベルである 0.1 mg/kg のメチル水銀（水銀として 0.08 mg/kg）を頸部皮下投与し、投与後、1, 2, 3, 4, 5 及び 6 日後に解剖して、血液、脳、肝臓及び腎臓中水銀濃度を測定した。更に、妊娠ラットに同量の 0.1 mg/kg のメチル水銀を出生予定前日の 1, 1.5, 2, 2.5, 3 及び 4 日前に投与して出産予定前日に解剖して血液、脳、肝臓及び腎臓中水銀濃度を測定した。胎児期の解剖を出産前日に固定し、出産前日までの投与期間を変動させたのは、胎児の血液や臓器の採取が胎生中期は困難なためによるもので、ヒトで脳の感受性が高いといわれる妊娠後期のメチル水銀の移行を外挿する。更に、胎児期を含め、出生後から成獣までの各時期の血液から脳へのメチル水銀の取り込みを比較するために、メチル水銀投与後 24 時間（1 日）における各時期の脳/血液の水銀濃度の比を求めた。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヒトを対象としたものではなく、遺伝子解析を行うものでもない。ヒトの各脳の発達時期におけるメチル水銀曝露量の評価を実験用に生産されているラットを用いて外挿するものである。使用に当たっては、完全なネンブタール麻酔下で操作を行い、試験動物を扱う上での苦痛回避等に十分な配慮を行った。

〔研究結果〕

Fig. 1~4 に新生期及び離乳直後、成獣のラット雄へ、ラットの体重や脳への障害が生じないレベルである水銀として 0.1 mg/kg のメチル水銀を頸部皮下投与し、投与後、1, 2, 3, 4, 5 及び 6 日後における血液、脳、肝臓及び腎臓中水銀濃度を示した。血液中水銀濃度は各群のラットで投与後翌日にピークを示し、成獣が最も高い濃度を示した(Fig. 1)。一方、脳中水銀濃度は新生児ラットでは投与後 3~4 日でピークを迎え、その後低下した。離乳直後、成獣のラットでは投与後 4~5 日がピークであった。ピーク時点の脳中水銀濃度は新生児ラットが他の約 1.5 倍の高い濃度を示した(Fig. 2)。肝臓中水銀濃度は投与翌日が最も高く、特に、離乳直後ラットで 3 日後まで他の群より濃度が高かったが 4 日目以後は他の群と同様に漸減した(Fig. 3)。腎臓中水銀濃度は 3 群で明らかな差が見られ幼弱なものほど低かったが、各期間で濃度はほぼ同じ値であった (Fig. 4)。

Fig. 5~8 に妊娠ラットに出産予定前日の解剖の 1, 1.5, 2, 2.5, 3 及び 4 日前に同量の 0.1 mg/kg のメチル水銀を投与した母親及び胎児の血液、脳、肝臓及び腎臓中水銀濃度を示した。母親の血中水銀濃度は投与後翌日にピークを示し 1.5 日まで母親が胎児より高い濃度であった。胎児の血液中水銀濃度は投与 1, 1.5, 2, 2.5 日後とほぼ同じ値を示し、2 日以降は胎児の血液水銀濃度が母親より高い値を示した(Fig. 5)。胎児脳では、投与 1 日後からの水銀濃度が母親より高く、2 日でピークとなり 2.5 日、3 日と高値が持続したが、4 日後に低下した。母親の脳中水銀濃度は投与後 2.5 日にピークとなり、以後殆ど同じ値を示した(Fig. 6)。肝臓中水銀濃度は母親が 1.5 日後に胎児より高い値を示したが、以後は母児共に同様な値を示して低下した(Fig. 7)。腎臓中水銀濃度は母親が胎児の約 10 倍高く値を示したが、各期間でほぼ同じ値で変化しなかった(Fig. 8)。

Fig. 9 に胎児、新生児、離乳直後、母親、成獣のメチル水銀投与 24 時間後における脳/血液の水銀濃度比を示した。特に胎児が最も高い値を示し、成獣や離乳後の約 4 倍、新生児の約 3 倍で、脳の発達期の

若い時、特に胎児期に高く、以降出生後成長につれて減少していった。

〔考察〕

今回は、メチル水銀曝露の発達期の脳へのリスク評価のために胎児期及び出生後の各脳の発達時期に於ける主に脳へのメチル水銀の取り込みを経時的に観察を行った。

胎児はメチル水銀のハイリスクグループとして知られている^{1)~3)}。水俣における胎児性水俣病患者は母親が軽度か全く中毒症状が出現していないにも拘らず脳性小児麻痺様の症状を示し、胎児がメチル水銀に対する感受性が高いことを世界に知らしめた^{4)~6)}。発達期の脳はそれ自身の感受性が高い上に^{3), 7)}、胎児は濃度的にも母親よりも高い水銀濃度となる^{3), 7), 8)}。そこで、特に魚介類の摂取量が多い地域の妊婦にとっては、低濃度メチル水銀の胎児影響は現在でも解決すべき課題として残っている^{3), 9)~11)}。

新生期及び離乳直後、成獣のラット雄へ、体重や脳への障害が生じないレベルである 0.1 mg/kg のメチル水銀を頸部皮下投与して、新生時期は血液から脳へのメチル水銀の移行が比較的短期間に且つ高濃度に行なわれることが明らかになった。更に、妊娠期間の場合、母親の血中水銀濃度は投与後翌日にピークを示し 1.5 日まで母親の水銀濃度は胎児より高い値であった。それにも拘らず、胎児脳水銀濃度は、投与 1 日目から母親の約 1.8 倍高く、2 日後にはピークを示し、3 日後までほとんど同じ値で、新生時期以上に、血液から脳へのメチル水銀の以降が短期間に、高濃度に行なわれることが明らかになった。更に、胎児期から成獣までの各時期の血液から脳へのメチル水銀取り込みを比較するために、各時期の脳/血液の水銀濃度のピーク値を求めところ、明らかに胎児が最も高い値を示し、その後、脳の発達期に応じて漸減していった。

胎児の血液や脳の水銀濃度が母親より高くなることは、メチル水銀が胎盤を介し、アミノ酸トランスポート系で能動的に輸送されていること^{13), 14)}の結果であろう。胎児が母親より高濃度の水銀を蓄積することは多くのヒトや動物を用いた研究^{3), 7), 8)}で知られている。また、母体と胎児とのメチル水銀動態に関する研究も多くなされている^{15)~17)}。しかしながら、胎児期から成獣にいたるまでの脳の発達の各期間を通して、メチル水銀の脳への取り込みを経時的に追いかけた研究はなされていない。本研究における、一連経時的観察で胎児期の脳の極端なメチル水銀取り込みの高さを際立たせる結果となり、胎児期に母体から胎児への移行のみでなく血液から脳へのメチル水銀移行も加速的に高いことを示した。また、新生児期には血液から脳への取り込みの高さが、胎児期ほどではないが残っていることも示唆された。

脳/血液の水銀濃度の 24 時間値が、明らかに胎児が最も高い値を示し、その後、脳の発達期に応じて漸減していった。このことは、妊娠後期における発達期の脳ほど血液からのメチル水銀の移行が高いことを示しており、妊娠初期や中期のデータは得られなかったが、脳の感受性自身が妊娠後期に最も高いであろうことと、本実験で得られた妊娠後期の脳の発達時期に特に血液から脳へのメチル水銀の取り込みが高い結果を考えると、一般に言われているように、メチル水銀曝露に於けるリスクは胎児期に非常に高く、以降、そのリスクが漸減していくであろうことがラットを使った胎児期、新生時期、離乳期及び成獣期のメチル水銀動態を追跡することで実証された。一方、肝臓については、ほぼ血液の水銀濃度を反映し、腎臓は脳とは全く逆に成獣になるほど取り込みが増加していくことが明らかになった。

〔結論〕

メチル水銀曝露の発達期の脳へのリスク評価のために胎児期及び出生後の各脳の発達時期に於ける脳へ

のメチル水銀の取り込みに関する経時観察を行った結果、妊娠後期のメチル水銀に対する脳の感受性が最も高いと考えられている時期に、血液から脳へのメチル水銀の移行性が極端に高く且つ短期間で行なわれ、以降、出生後漸減していくことが明らかになった。このことから、メチル水銀動態的にも、妊娠後期の脳の発達時期が特にメチル水銀曝露に於けるリスクが非常に高く、そのリスクは出生後に減少していくであろうことが示唆された。

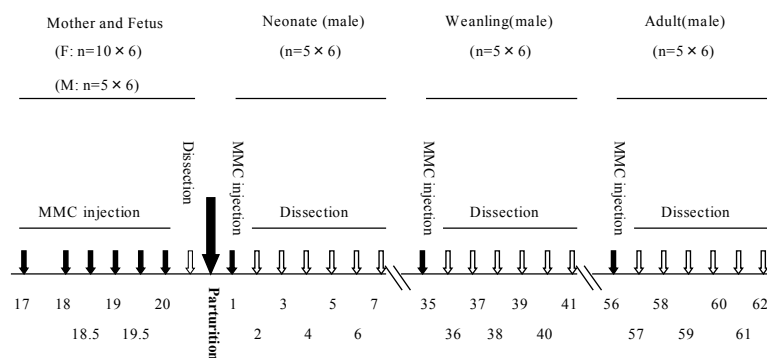
〔引用文献〕

- 1) Choi BH: The effects of methylmercury on the developing brain. *Prog Neurobiol* 32: 447-470, 1989.
- 2) Reuhl KR, Chang LW: Effects of methylmercury on the development of the nervous system: A review. *Neurotoxicol* 1: 21-55, 1979.
- 3) World Health Organization (Eds): IPCS. Environmental Health Criteria 101. Methylmercury, World Health Organization, Geneva, 1990.
- 4) Harada M: Congenital Minamata disease: Intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology* 18:285-288, 1978.
- 5) Takeuchi T: Pathology of Minamata disease. In: Study Group of Minamata Disease (report) Minamata disease. Kumamoto: Kumamoto University, Japan, pp 141-228, 1968.
- 6) Takeuchi T: Pathology of Minamata disease, with special reference to its pathogenesis. *Acta Pathol. Jpn* 32 (Suppl. 1): 73-99, 1982.
- 7) Sakamoto M, Kakita A, Wakabayashi K, Nakano A, Takahashi H, Akagi H: Evaluation of changes in methylmercury accumulation in the developing rat brain and its effect: a study with consecutive and moderate exposure throughout gestation and lactation. *Brain. Res.* 949: 51-59, 2002.
- 8) Vahter M, Åkesson A, Lind B, Bjors U, Schuntes A, Berglund M: Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environ. Res.* 84 (2): 186-194, 2000.
- 9) Horvat M, Stegnar A, Byrne R, Dermelj M, Branica A: A study of trace elements in human placenta, blood and hair from Yugoslav central Adriatic. In: Baretter P, Schramel P. (Eds.), Trace elements—analytical chemistry in medicine and biology, Berlin, de Gruyter & Co., pp. 234-250, 1988.
- 10) Grandjean P, Weihe P, White RF, et al: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 19: 417-28, 1997.
- 11) Kjellström T, Kennedy P, Willis S, Mantell C: Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 1: preliminary test at age 4. Report 3080. Stockholm: National Swedish Environmental Protection Board, 1986.
- 12) Kajiwara Y, Yasutake A, Adachi T, and Hirayama K: Methylmercury transport across the placenta via neutral amino acid carrier. *Arch. Toxicol.* 70: 310-314, 1996.
- 13) Ashner, M., and Clarkson T. W: Distribution of mercury 203 in pregnant rats and their fetuses following systematic infusion with thiol-containing amino acids and glutathione during late gestation. *Teratology* 38: 145-155, 1988

- 14) Aaseth J, Wannag A, Norseth T: The effect of N-acetylated DL-penicillamine and DL-homocysteine thiolactone on the mercury distribution in adult rats, rat fetuses and Macaca monkeys after exposure to methyl mercury chloride. *Acta Pharm. Toxicol.* 39: 302-311, 1976.
- 15) Lewandowsky TA, Pierce CH, Pingree SD, Hong S and Faustman E M: Methylmercury distribution in the pregnant rat and embryo during early midbrain organogenesis. *Teratology* 66: 235-241, 2002.
- 16) Lee JH, and Han DH: Maternal and fetal toxicity of methylmercuric chloride administered to pregnant Fisher 344 rats. *J Toxicol. Environ. Health* 45: 415-425, 1995.
- 17) Mansour MM, Dyer NC, Hoffman LH, Davis J, and Brill AB: Placental transfer of mercuric nitrate and methyl mercury in the rat. *Am. J Obstet. Gynecol.* 119: 557-562, 1974.

〔論文発表〕

- 1) Sakamoto M, Nakano A, Kajiwara Y, et al: Effects of methylmercury in postnatal developing rats. In: Akagi S (ed), *Neurobehavioral methods and effects in occupational and environmental health*. Academic Press, San Diego, pp829-836, 1994.
- 2) Sakamoto M, Nakano A: 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, 1995.
- 3) Wakabayashi K, Kakita A, Sakamoto M, et al: Variability of brain lesions in rats administered methylmercury at various postnatal phases. *Brain Res* 705: 267-272, 1995.
- 4) Sakamoto M, Wakabayashi K, Kakita A, et al: 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, 1998.
- 5) Sakamoto M, Nakano A, Akagi H: Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ Res Sec A* 87: 92-98, 2001.
- 6) Sakamoto M, Kakita A, Wakabayashi K, et al: 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.
- 7) Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, et al: Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environ Res* 90: 185-189, 2002.



Scheme Methylmercury (0.1mg/kg body wet) treatment and dissection

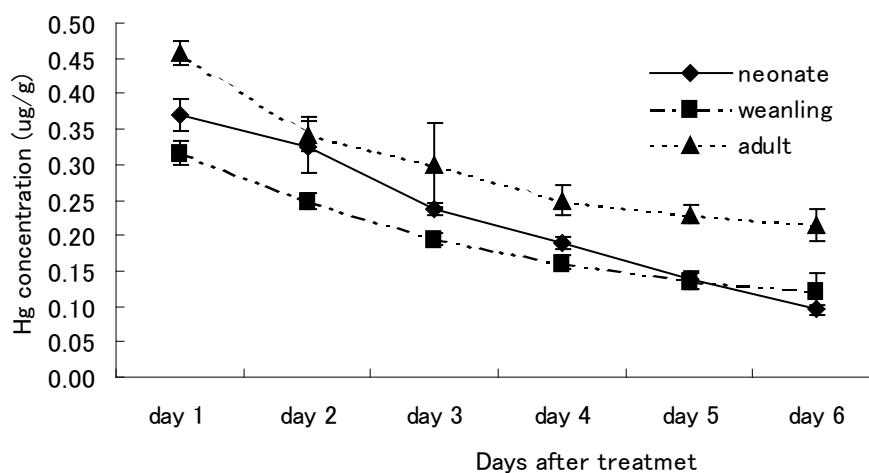


Fig. 1. Time course changes in Hg concentrations in blood of male rats at various postnatal growth phases after a injection of 0.1mg/kg MMC. Value are mean ± SD. (n=5)

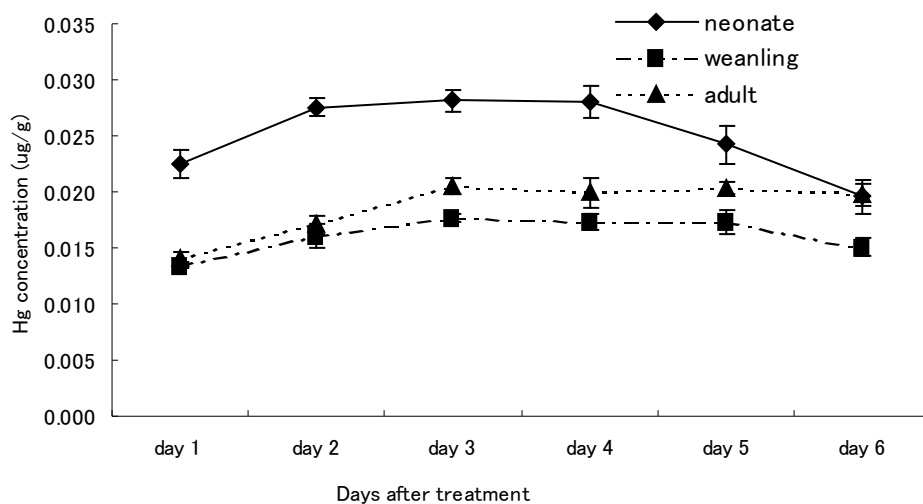


Fig. 2. Time course changes in Hg concentrations in the brain of male rats at various postnatal growth phases after a injection of 0.1/mg/kg methylmercury. Value are mean $\pm$ SD. (n = 5).

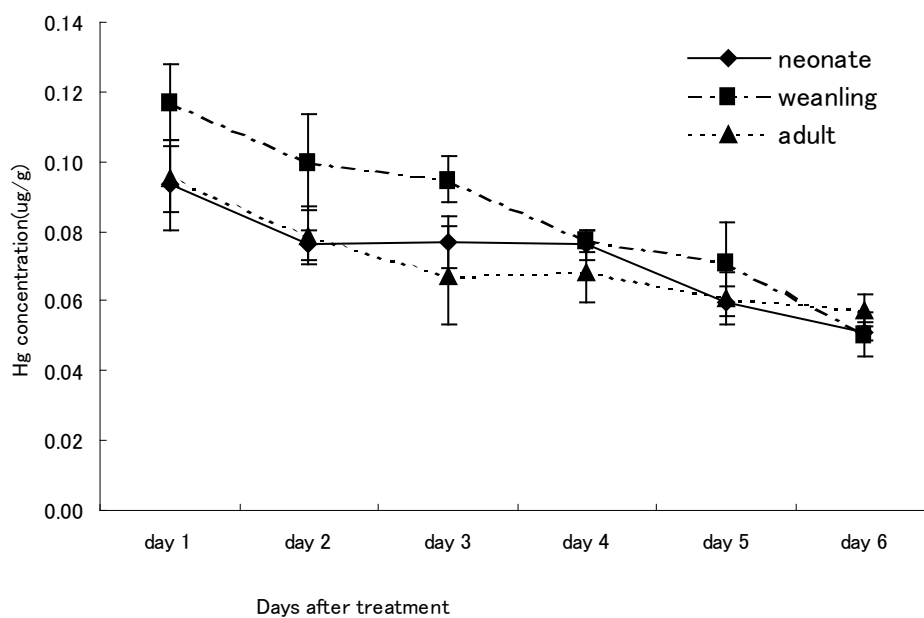


Fig. 3. Time course changes in Hg concentrations in liver of male rats at various postnatal growth phases after a injection of 0.1mg/kg methylmercury. Value are mean $\pm$ SD. (n=5).

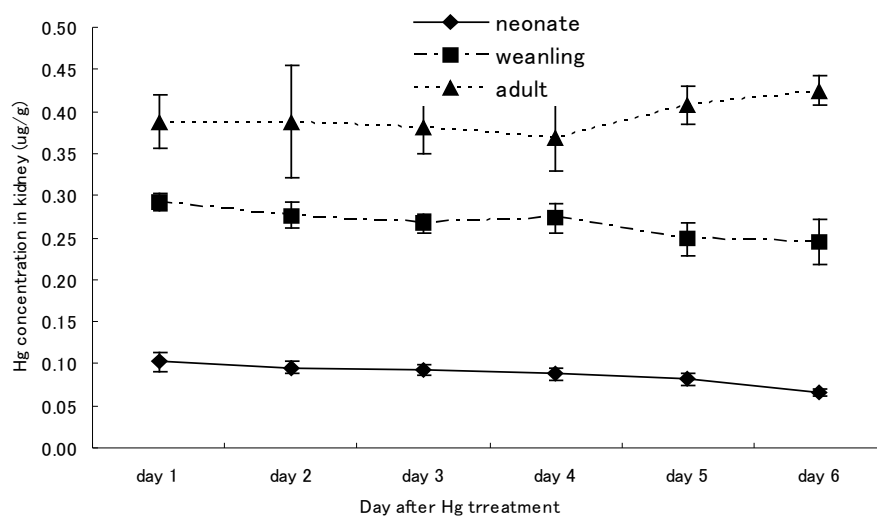


Fig.4. Time course Changes in Hg concentration in kidney of male rat at various postnatal phases after a injection 0.1mg/kg methylmercury. Value are mean $\pm$ SD. (n = 5).

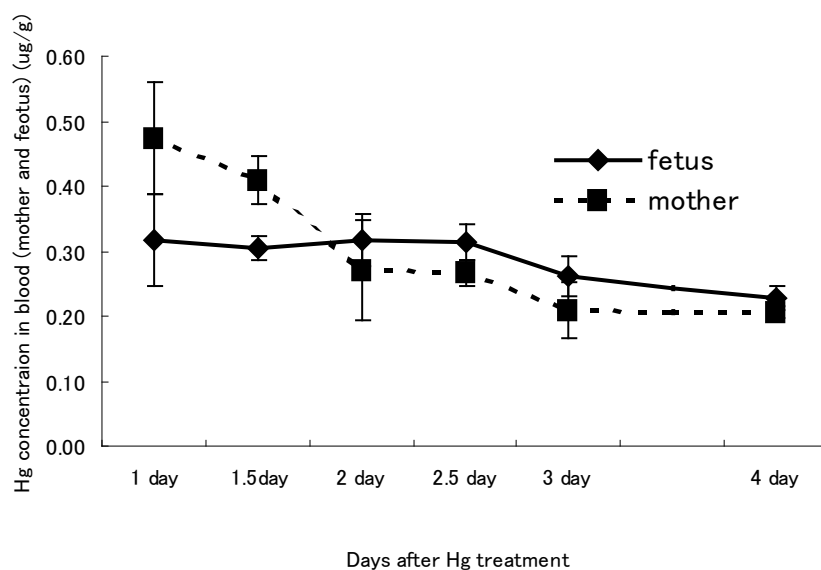


Fig. 5 Time course changes in Hg concentration in blood of mother and fetus rats after a injection of 0.1mg/kg methylmercury. (M: n=5; F:n=10)

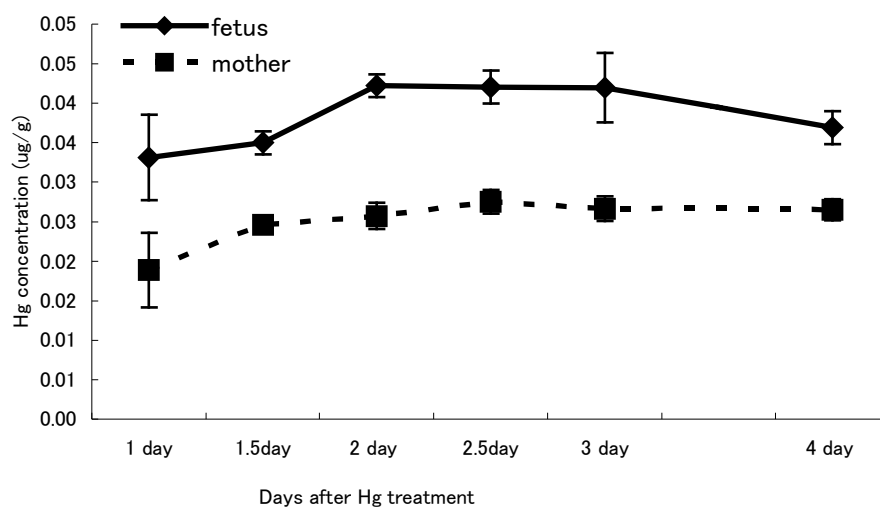


Fig. 6 Time course changes in Hg concentrations in the brain of mother and fetus rats after injection of 0.1mg/kg methylmercury. (M: n=5, F: n=10).

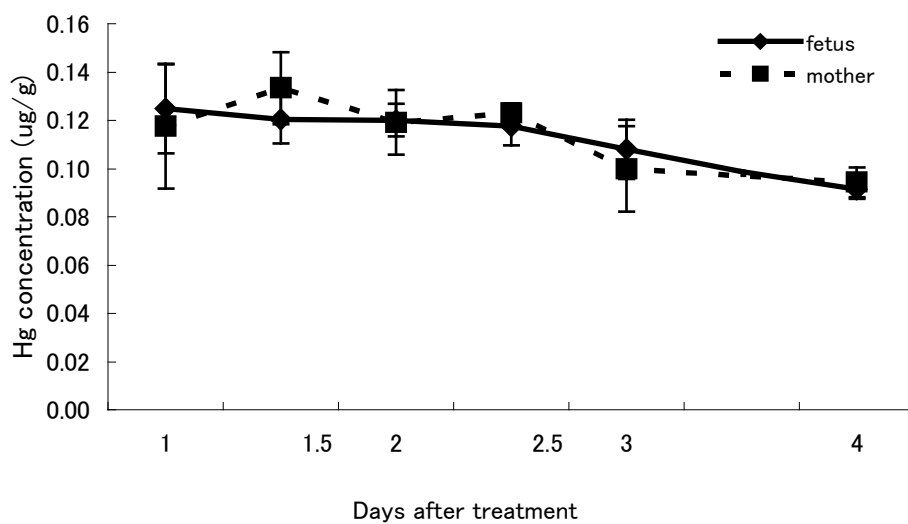


Fig. 7 Time course changes in Hg concentrations in liver of mother and fetus rats after a injection 0.1mg/kg methylmercury. (M: n=5, F: n=10).

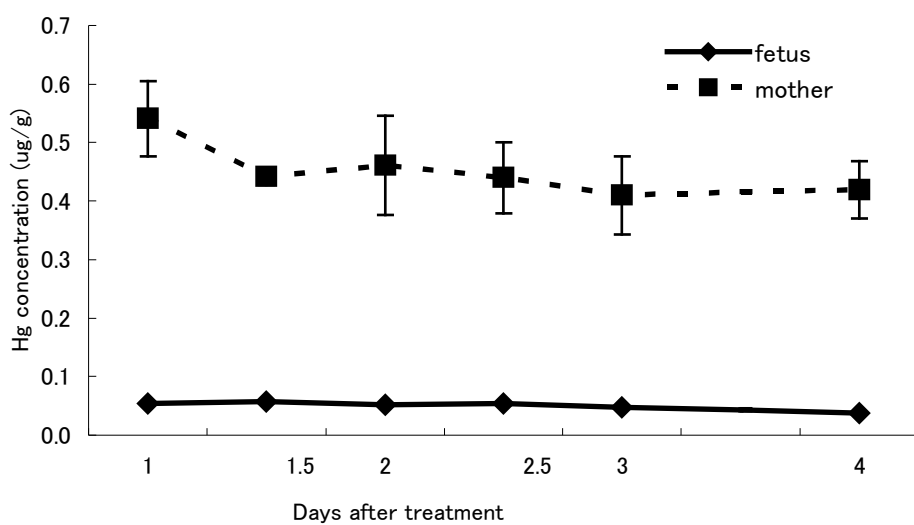


Fig. 8 Time course changes in Hg concentration in kidney of mother and fetus rats after a injection of 0.1mg/kg merthylmercury. Rats were sacrificed 1 day before parturition. (F: n=10; M: n=5)

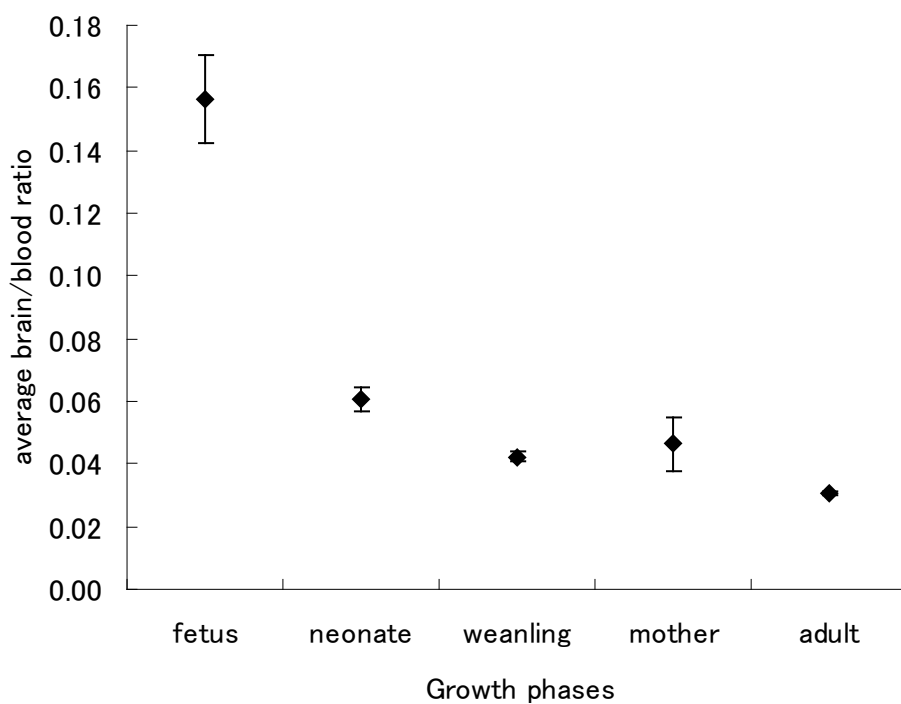


Fig. 9 Changes in brain/blood ratios of mercury concentratins of rats at 24 hours after a injection of 0.1mg/kg MMC during groth phases. Values are mean $\pm$ SD. (mother and postnatal:

4) 魚介類摂食に伴うメチル水銀低濃度曝露におけるリスク評価に関する研究

＝一般成人における基礎的検討＝

研究者担当者	坂本 峰至 (疫学研究部)
系数	公 (沖縄県北部福祉保健所)
金城	芳秀 (沖縄県立沖縄看護大)
知名由紀子	(沖縄県北部福祉保健所)
劉	暁潔 (疫学研究部)
中野	篤浩 (基礎・疫学研究部)
赤木	洋勝 (国際・総合研究部)
村田	勝敬 (秋田大・医)
仲井	邦彦 (東北大・医)

〔研究目的〕

メチル水銀のヒトへの生体影響を考える場合、その主たる標的器官が脳であることから、脳中メチル水銀濃度を反映する理想的な生体指標が必要となってくる。血液中のメチル水銀はメチル水銀－システイン包合体として中性アミノ酸輸送系に依存して脳内に容易に移行する。そして、ある一定量のメチル水銀を摂取し続けると血液－脳及び毛髪－血液の水銀濃度比は一定値となることが動物実験で示されており、血液や毛髪中の水銀濃度は脳中水銀濃度を知るための良い指標とされる。本研究では、健康日本 21 事業の一環として行なわれた沖縄における県民健康栄養調査に参加し、沖縄県北部地区住民の魚介類由来のメチル水銀および脂肪酸濃度調査を行い、一般成人における水銀曝露指標としてのバイオマーカー間の相関の再確認及びメチル水銀曝露指標と血漿脂肪酸との相関の検討を行った。更に、再生産年齢女性の現在の日本におけるメチル水銀曝露状況の把握のため、健康日本 21 事業等との連携の可能性についての検討を加えた。

〔研究方法〕

血液及び毛髪の採取は、沖縄県が行う県民栄養調査の対象者で、メチル水銀および脂肪酸の検査に同意が得られた、男 26 人 (平均 63.4±17.6 歳)、女 42 人 (平均 58.2±19.7 歳) 計 68 人から行った。毛髪は根元からハサミで切り取り毛根部から 2cm を試料とした。血液は 2 ml のヘパリン処理ベネジエクト真空管で採取し、約 0.6 ml の全血を取り出した後、3,000 rpm 10 分間の遠心を行い、赤血球と血漿に分けた。更に、アンケート調査でよく食べる魚種、摂取頻度、パーマメント等の情報を得た。

毛髪、全血、赤血球、血漿に関しては Cold vapor atomic absorption spectrophotometry (CVAAS) 法で総水銀濃度を測定した¹⁾。血漿は 400 mg 以上のサンプル量があった場合のみ総水銀測定を行なった。方法は、サンプルを HNO₃-HClO₄ と H₂SO₄ で加熱分解し、酸化されて二価になった水銀へ、SnCl₂ を加えて還元し Hg⁰ として吸光セルに導き測定するというものである。測定限界は 0.1 ng/g で、測定の正確さは参照物質 (DORM-2; dogfish muscle prepared by the National Research Council Canada) を測定し、推奨濃度の 4.64 ± 0.26 µg/g に対し平均 4.53 µg/g という値が得られている。赤血球に関してはメチル水銀も測定した。方法は、アルキル水銀のジチゾンがガスクロマトグラフ装置に注入と同時にカラム中の Cl⁻ と反応し、塩化アルキル水銀として定量的に検出されるという原理に基づき、ジチゾン抽出後クリーンアップし、ECD ガスクロマトグ

ラフィー(G3800 Yanco Co., Japan)により定量した¹⁾。

脂肪酸分析はSRL Inc. (Tokyo, Japan)で行われた。脂質はFolch et al.²⁾の方法で抽出し、エイコサトリエン酸(C23:0)を内部標準物質として加え、0.5 M HClで加水分解した。フリーの脂肪酸はクロロホルムで抽出し0.4 M potassium methoxide-methanol solution と14wt% boron tri-fluoride-methanolを加えてメチル化した。脂肪酸メチルエステルはキャピラリーカラム、ガスクロマトグラフィー(GC17A, Shimadzu Co., Japan)で標準物質と参照し(Sigma Chemical Co., Poole, UK)同定した。脂肪酸濃度は(μg/ml plasma)で現した。

解析は、サンプルサイズが小さかったこともあり性・年齢での層別解析ではなく、全例を用いてそれぞれのバイオマーカー間の相関を調べた。2ヶ月以内にパーマメントをしたと答えた女(1人)は、解析から除外した。脂肪酸との関係も同様に性・年齢での層別解析ではなく、全例で各メチル水銀曝露量指標と各脂肪酸との相関を求めた。

(倫理面への配慮)

研究の実施に先立って、本調査の研究デザインについて国立水俣病総合研究センター研究倫理審査委員会に申請し、研究調査の目的、方法、データの解析について説明し、被験者から文書による同意を得ることで承認を得た。データ解析に当たっては、個人情報は一切漏れないよう、調査で得られるデータは個人が特定されない形で、調査目的に沿って解析し、報告書・学術誌に発表する旨を明記した。

[研究結果]

参加者68名の総水銀濃度は幾何平均で毛髪 2.9 μg/g (0.7-6.4 ng/g)、全血 10.2 ng/g (3.0-21.9 ng/g)、赤血球 22.1 ng/g (8.1-48.1 ng/g)、血漿 1.94 ng/g (0.79-3.71 ng/g)で、赤血球のメチル水銀濃度 18.7 ng/g (6.3-52.4 ng/g)であった。血液試料の採取は合計で2 mlを目指したが、十分な量のサンプル量が得られなかった試料についての水銀測定値は欠損もある。特に、血漿は脂肪酸測定之余りを用いており、400 mg以上のサンプル量があった場合のみ水銀測定を行なった。それぞれの、バイオマーカー間の相関図はFig.1-4で、回帰直線式は以下の様にであった。

$$y \text{ (毛髪 T-Hg)} = 259 x \text{ (全血 T-Hg)} \quad r=0.86 \text{ (n=67)} \quad (\text{Fig. 1})$$

$$y \text{ (赤血球 T-Hg)} = 2.05 x \text{ (赤血球 T-Hg)} \quad r=0.96 \text{ (n=67)} \quad (\text{Fig. 2})$$

$$y \text{ (血漿 T-Hg)} = 0.08 x \text{ (赤血球 T-Hg)} \quad r=0.74 \text{ (n=29)} \quad (\text{Fig. 3})$$

$$y \text{ (赤血球 MeHg)} = 0.92 x \text{ (赤血球 T-Hg)} \quad r=0.92 \text{ (n=49)} \quad (\text{Fig. 4})$$

それぞれの指標の間には有意な強い相関があり、濃度比は全血を1とすると大まかに、毛髪250、赤血球2、血漿0.2という値が得られた。赤血球中水銀に占めるメチル水銀の割合は約95%であった。

各水銀曝露バイオマーカーと血漿脂肪酸との関係を調べると、赤血球中水銀濃度が特にEPAとDHAと比較的高い相関があった。赤血球中総水銀濃度とEPAとDHAの相関は有意では無いが、その他の脂肪酸と比較し高い正の値が得られた (Fig. 5, 6)。

回帰直線式は以下の様にであった。

$$y \text{ (血漿 EPA)} = 0.0006 x \text{ (赤血球 T-Hg)} + 30.9 \quad r=0.16 \text{ (n=68)} \quad (\text{Fig. 5})$$

$$y \text{ (血漿 DHA)} = 1.01 x \text{ (赤血球 T-Hg)} + 91 \quad r=0.24 \text{ (n=68)} \quad (\text{Fig. 6})$$

〔考察〕

一般の日本人における水銀の取り込みは殆どが食物由来であると考えられる。無機水銀の腸管吸収率がせいぜい数%であるのに対し有機水銀の殆どを占めるメチル水銀の吸収率は95～100%と高い。それは、摂取されたメチル水銀がシステインと結合してアミノ酸の輸送系に依存して容易に吸収されるためと考えられている。食品の中では魚介類の可食部の水銀は殆どがメチル水銀（95～100%）で、魚介類及びその加工品が日本人のメチル水銀の主な曝露源である。メチル水銀のヒトへの生体影響を考える場合、その主たる標的器官が脳であることから、脳中メチル水銀濃度を反映する理想的な生体指標が必要となってくる。ある一定量のメチル水銀を摂取し続けると血液—脳及び毛髪—血液の水銀濃度比は一定値となることが動物実験で示されており、血液や毛髪中の水銀濃度は脳中水銀濃度を知るための良い指標とされる。

近年、デンマーク領フェロー諸島やセイシェル諸島での魚介類や鯨由来のメチル水銀曝露による胎児の神経発達に関する研究等の発表^{3)・5)}や欧米のメチル水銀摂取規制の強化を受けて、昨年、厚生労働省も、魚のメカジキやキンメダイに含まれる微量の水銀が胎児に悪影響を及ぼす可能性があるとして、妊婦は食べるのを制限するように注意を呼びかけた。メチル水銀の曝露指標としてのバイオマーカーの意義やそれぞれの関連については既に、1970～1990 年台にかけて鈴木らを始めとする研究者^{6)・9)}によって詳細な検討がなされているが、昨今の情勢に鑑み、一般成人における水銀曝露指標としてのバイオマーカー間の相関関係の再確認及びメチル水銀曝露指標と血漿脂肪酸との相関関係の検討を行った。結果に示したように、それぞれのバイオマーカー間には有意な相関があり、濃度比は全血を1とすると大まかに、毛髪250、赤血球2、血漿0.2という値が得られた。赤血球中水銀に占めるメチル水銀の割合は約95%であった。これらの事実は、何ら新知見ではないが、これらの相互関連を一般日本成人に関して纏めての発表は見当たらない。魚介類より比較的多量のメチル水銀に曝露されている日本人一般成人における、これらバイオマーカー間の関連は、メチル水銀曝露評価の際の指標選びや水銀の化学形態別定量の必要性に関しての基礎知識として重用である。

また、脂肪酸に関してはEPAやDHAのn-3多価不飽和脂肪酸は魚介類由来の脂肪酸であることが知られており、これらの脂肪酸は血中コレステロールを低下させ、動脈硬化心筋梗塞を予防する作用もあるとして注目を浴びている。DHAは脳や目の脂肪酸としても重要であり、特に、胎児期や乳児期におけるその重要性が注目されてきている¹⁰⁻¹³⁾。日本でも、環境省事業として行われている児の神経発達に及ぼすメチル水銀の影響に関する研究で、同じく魚介類摂取由来であるメチル水銀やDHAに関しては、それらの作用が相反するものであることも示唆されている物質として、それらの相関についての検討は疫学研究上重要なことである¹⁴⁾。今回の調査では、各バイオマーカー間で赤血球中水銀濃度とEPAとDHAは有意では無いが、その他のバイオマーカーや脂肪酸と比較し高い正の相関を示した。これらの相関係数が大きなサンプルサイズでも保たれるなら、有意（ $p<0.05$ ）な相関として検出するために必要なサンプルサイズはEPAで約500、DHAで約300となる。

現在、魚介類由来のメチル水銀曝露のリスクが最も高いのは妊婦（胎児）であると考えられている。今回のような栄養調査等への参加は、曝露指標としての毛髪、血液に加え、血液生化学値、食物摂取量等の重要なデータも同時に得られるという意味で非常に有益な手段である。しかし、妊娠可能な年齢層女性のデータが集中して得られないというのが欠点であった。

〔結論〕

水銀曝露指標それぞれの間には強い有意な相関があり、濃度比は全血を 1 とすると大まかに、毛髪 250、赤血球 2、血漿 0.2 という値が得られた。赤血球中水銀に占めるメチル水銀の割合は約 95%であった。赤血球中総水銀と魚介類摂取由来である EPA（エイコサペンタエン酸、C20:5n-3）と DHA（ドコサヘキサエン酸、C22:6n-3）は有意では無いが、その他のバイオマーカーや脂肪酸と比較し高い正の相関が得られた。

〔引用文献〕

- 1) Akagi H, Nishimura H: “Advance in Mercury Toxicology” Suzuki T, Imura N and Clarkson TW ed., Plenum Press, New York, 1991.
- 2) Folch J, Lees M, Sloane-Stanley GH: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. Biol. Chem. 226: 497-509, 1957.
- 3) Grandjean P, Weihe P, White RF, et al: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. Neurotoxicol Teratol 19: 417-28, 1997.
- 4) Kjellström T, Kennedy P, Willis S, Mantell C: Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 1: preliminary test at age 4. Report 3080. Stockholm: National Swedish Environmental Protection Board, 1986.
- 5) Myers G J, Davidson P W, Cox C et al: Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. Lancet 361: 1689-92, 2003.
- 6) 鈴木継美: “人の毛髪中水銀濃度とその意味: 環境 その生物学的評価” (鈴木継美、大塚柳太郎編)、篠原出版、pp 28-34, 1980.
- 7) 坂本峰至、中野篤浩、赤木洋勝: 赤血球中水銀濃度の意味-メチル水銀汚染指標から魚介類摂取指標へ-. FFI Journal 167: 109-115, 1996.
- 8) World Health Organization (eds.): IPCS. Environmental Health Criteria 101. Methylmercury, World Health Organization, Geneva, 1990.
- 9) Sakamoto M, Nakano N: Present mercury levels in red blood cells of nearby inhabitants about 30 years after the outbreak of Minamata Disease. Ecotoxicol. Environ. Safety. 22: 58-66, 1991.
- 10) Farquharson J, Cockburn F, Patric WA, Jamieson EC, Logan RW: Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. Lancet 340: 810-813, 1992.
- 11) Yavin E, Glozman S, Green P: Docosahexaenoic acid sources for the developing brain during intrauterine life. Nutr Health 15: 219-224, 2001.
- 12) Makides M, Neuman M, Simmer K, Pater J, Gibson R: Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? Lancet 345: 1463-1468, 1995.
- 13) Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW: Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. Early Hum. Dev. 4: 121-129, 1980.
- 14) Sakamoto M, Kubota M: Plasma fatty acid profiles in 37 pairs of maternal and umbilical cord blood samples. Environ. Health Prev. Med. 2004 (in press).

〔論文発表〕

- 1) Sakamoto M, Kakita A, Wakabayashi K, et al: 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, et al: Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. Environ Res 90: 185-189, 2002.
- 3) Sakamoto M, Kubota M. Plasma fatty acid profiles in 37 pairs of maternal and umbilical cord blood samples. Environ. Health Prev. Med. 2004 (in press).

〔学会発表〕

- 1) Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, et al: Exposure assessment during gestation and lactation: Declining risk in human during lactation. International workshop on “Health and environmental effects of mercury” Nov. 2002, Tanzania.

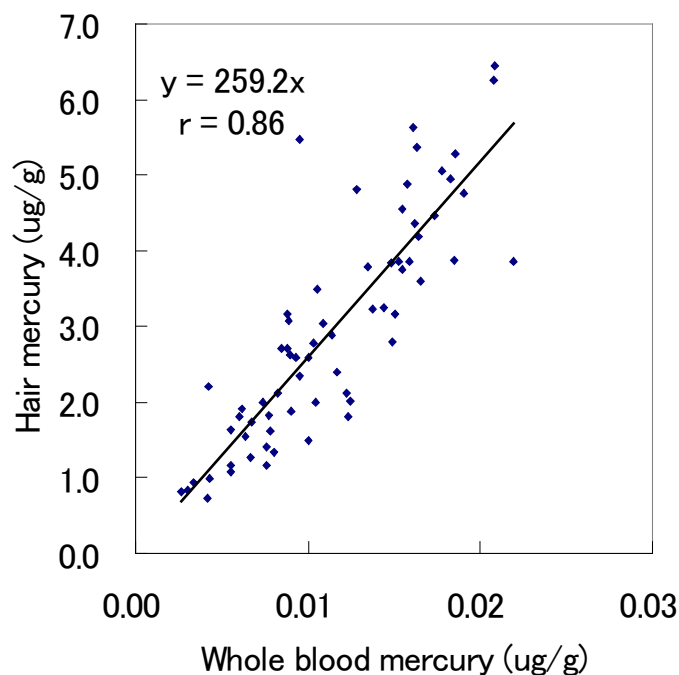


Fig. 1. Correlation between whole blood and hair mercury concentrations

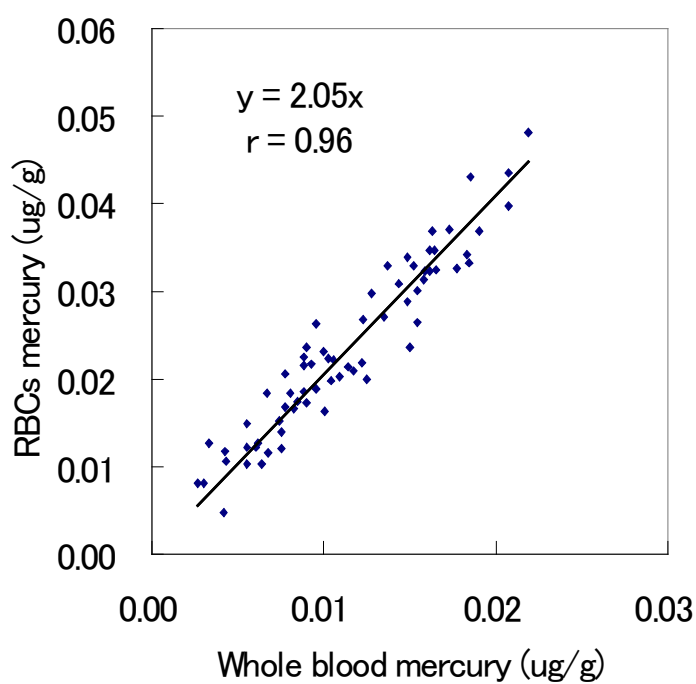


Fig. 2. Correlation between whole blood and RBCs mercury concentrations

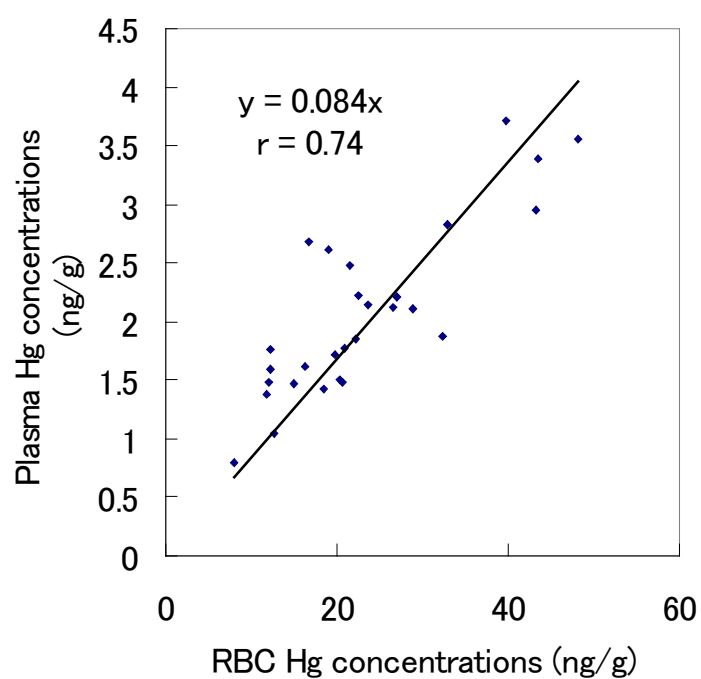


Fig. 3. Correlation between RBCs and plasma mercury concentrations

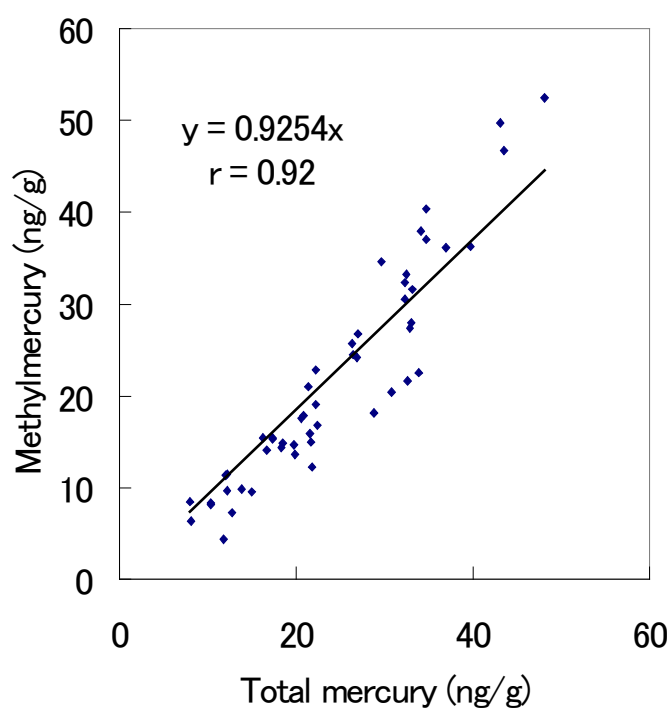


Fig. 4. Correlation between total and methyl mercury concentrations in RBCs

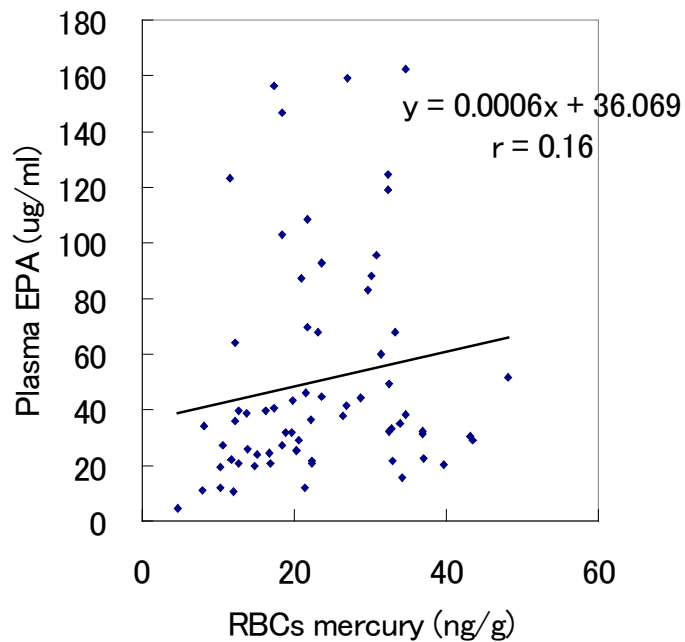


Fig. 5. Correlation between RBCs mercury and plasma EPA concentrations

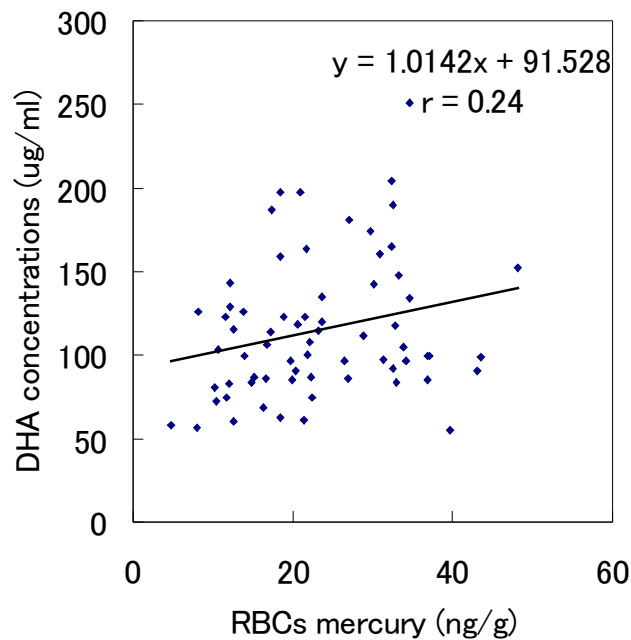


Fig. 6. Correlation between RBCs mercury and plasma DHA concentrations

5) 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・疫学研究部)
 坂本 峰至 (疫学研究部)
 宮本謙一郎 (臨床部)
 金 一和 (中国医科大)

〔研究目的〕

セレンは生体内でメチル水銀に最も強い親和性を示す元素であり、ヨードは神経機能の維持や胎児期脳の発達に非常に重要な役割を演じている元素である。また、この両者の間には、甲状腺ホルモンの活性化即ち T_4 を T_3 に脱ヨード化する酵素がセレン酵素であるという関係もある。このようなことから、この両元素はメチル水銀毒性に対して大きく関与しているものと思われる。また、地球レベルで眺めてみると、中国大陸や南米大陸等の内陸部には広大なセレンやヨードの欠乏地帯が存在している。これらの地域における水銀汚染では、水銀毒性の健康リスクは増大しているものと思われる。そこで、このような生態学的な観点も加味した健康リスク評価を可能にする為に、人体研究としてセレンとヨードの欠乏している可能性のある地域住民の頭髮や血液等の元素分析と、実験的研究としてメチル水銀の神経毒性や胎児毒性に及ぼすセレンとヨードの影響を検討する。

〔平成 15 年度研究成果概要〕

1) 実験的研究

これまで、メチル水銀毒性に対するセレンの減毒作用を明らかにする事を目的としてセレンの高濃

度投与の影響を検討してきた。ラット（雄性、10 週齢）に 5 mg Hg/Kg/day の割合でメチル水銀を 12 日間投与（合計 60 mg Hg/Kg）するパターンを土台にし、セレンメチオニンを 1 mg 又は 5 mg Se/Kg/day の割合で併用投与して、メチル水銀毒性に対するセレンの減毒効果を検討してきた。メチル水銀単独で 12 日間に 60 mg Hg/Kg の投与がなされると、2 週間以内にすべて死ぬが、セレンメチオニンを 1 mg 又は 5 mg Se/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。生存に対してセレン投与が非常に有効であることは明らかである。セレンの併用投与で食欲が維持されるので、体重減少も軽微であった。また、投与終了時における甲状腺ホルモン活性にも変化はなかった。そこで、何がしかの差異を求めて、投与終了時の大脳、小脳、肝臓、腎臓において、Cu, Zn, Mn, Co などの微量元素分析を行った。大脳では Cu, Zn, Mn が低下し Co は変化なし、小脳では Cu, Zn, Mn, Co とも変化なし、肝臓では Cu, Zn, Mn, Co とも低下し、腎臓では Cu が上昇し Zn, Mn は変化なく Co は低下した。大脳と肝臓が類似の低下傾向を示した。

セレンとヨードの欠乏下のメチル水銀毒性実験として、Se 欠、I 欠、Se-I 欠、コントロール（正常）の 4 種の特殊試料を調製し、3 週齢の雄性ラット（各群 12 匹）に 5 週間給餌し、8 週齢に達した時から 5 mg Hg/Kg/day の割合でメチル水銀を 10 日間経口投与して影響を観察した。8 週齢までの成長（体重増加）では欠乏の影響は全く見られなかった。メチル水銀投与に対して、コントロール食群は体重減少も軽微で、6 匹中 2 匹が軽度の後肢交差を起こしただけで総て生存した。Se-I 欠食群はメチル水銀投与の 2 日目から体重減少が始まり、投与終了後 2 日目から後肢交差が始まり、そして 6 日目で総て死んだ。Se 欠食群と I 欠食群は現在メチル水銀投与中である。Se 欠食群の体重減少が 4～5 日から始まっている。

2) ヒトを対象とした研究

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（今年度はハルビン市）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。

6) 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・疫学研究部）
	坂本 峰至（疫学研究部）
	宮本謙一郎（臨床部）
	山元 恵（国立環境研）
	安藤 哲夫（鹿児島大・医歯）

〔研究目的〕

ヒトの出産時に臍帯血、胎盤、臍帯を、乳幼児期に母乳や頭髮を採取し、それらの試料における水銀等重金属元素の分析法を確立し、この確立された分析法で測定された各元素の濃度分布により胎児期から乳幼児期における微量元素代謝を明らかにする。これらの結果により曝露状況をよりよく反映する指標試料を選定し、モニタリング指標とする。また、この課題は分析技術等の手法の開発が終了しモニタ

リング指標の選定が終われば、長期のモニタリングを続ける為に、行政研究に移す。

〔平成 15 年度研究成果概要〕

今年度も以下のような分析法の検討に終わった。

- 1) 生体試中ヨードの ICP-MS 分析の前処理法を検討し、過酸化水素が有用である事が明らかになった。
頭髪、ツメ、動物の餌などの処理法を検討している。
- 2) 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（頭髪、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、シスチン—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方法を検討した。測定値が想定値より低値を示しかつ変動した。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。これらの事から、ビス硫化メチル水銀 ($\text{CH}_3\text{Hg-S-HgCH}_3$) の生成を想定し、塩化銅 (CuCl_2) を使用する事により修正できた。更に、血液や魚肉のように脂肪成分の多い試料において、水酸化ナトリウムで可溶化された試料溶液を 1N-NaOH の濃度になるまで中和し、クロロホルムで脱脂することにより、頭髪等と同様に容易に測定することが可能になった。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なっている。しかしながら、試験溶液の酸度が強くなると、可溶化していた試料成分が析出固化してくる場合が多い。そこで、臭化ナトリウムと臭素酸を組み合わせ、pH 4 ぐらいで臭化メチル水銀をトルエン抽出する方法を検討している。
- 3) 還元気化法によるメチル水銀分析の検討

Magos 法は、生体試料を酸化性酸による湿式分解する事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した方法であるが、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ろう。そこで、苛性ソーダで可溶化された試料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確立した。微量の硫化ナトリウム添加した 0.1N-NaOH 溶液で抽出したビス硫化メチル水銀を SnCl_2 と CdCl_2 の混液で還元気化すれば、操作は非常に簡単に終わることが出来る。しかしながら、環境への負荷を考慮すればカドミウムの使用は好ましくない。そこで、カドミウムの使用を止め、古典的ではあるが、飲料水などの水の水銀分析法を応用する事にした。方法の骨子は、水試料を硫酸酸性下で過マンガン酸カリウムを作用させて易分解性成分を酸化分解し、強力な酸化剤である過硫酸カリウムを加えてメチル水銀を無機化するものである。この方法は脱脂された試料溶液の総水銀の分析にも容易に適用できた。

7) 日本人の毛髪中水銀濃度の調査

研究担当者 山口 雅子（基礎研究部）
 蜂谷 紀之（国際・総合研究部）
 安武 章（基礎研究部）

〔研究目的〕

水銀の人体への曝露を評価する際に毛髪水銀値は有力な指標となる。しかし日本人の一般的な毛髪水銀濃度について全国的な調査を実施した例はこれまでなかった。そこで、全国各地の1数地点程度で毛髪水銀濃度の調査を行い、毛髪水銀濃度と性・年齢、魚介類摂取状況などとの関連性やこれらに関する地域差について明らかにする。

〔平成15年度研究成果概要〕

平成14年度に報告した全国7地域（宮城県、千葉県、和歌山県、鳥取県、福岡県、熊本県2地域）に加えて、北海道2地域、埼玉県、長野県、広島県、沖縄県において調査を実施し、このうち北海道と埼玉県を除く10地域についての集計が完了した。この結果、平均水銀濃度（幾何平均、n=8665）は男2.42 ppm、女1.37 ppmであった。地域ごとの結果を表に示す。また、パーマをかけているものは全体の31.5%あり、これを除いたときの幾何平均（n=5933）は男2.46 ppm、女1.63 ppmであった。

地域	性別	人数	幾何平均	min	max
宮城	女	624	1.77	0.05	10.14
	男	561	3.31	0.25	26.57
千葉	女	232	2.29	0.14	25.75
	男	253	4.75	0.26	26.76
長野	女	311	1.76	0.10	7.05
	男	342	2.97	0.28	21.36
和歌山	女	299	1.46	0.09	8.09
	男	413	2.37	0.10	20.66
広島	女	561	1.07	0.07	7.47
	男	440	2.02	0.34	29.37
鳥取	女	207	1.40	0.26	12.52
	男	611	2.32	0.28	10.21
福岡	女	570	1.09	0.02	8.67
	男	474	1.67	0.17	10.35
熊本 (熊本)	女	326	1.33	0.14	6.20
	男	385	2.23	0.20	19.18
熊本 (水俣)	女	648	1.24	0.09	7.33
	男	389	2.17	0.22	10.56
沖縄	女	613	1.29	0.08	7.16
	男	406	2.14	0.26	15.50
総計	女	4391	1.37	0.02	25.75
	男	4274	2.42	0.10	29.37

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。その挙動には化学形態の転換が関わっている。すなわち、安定であるはずの硫化水銀（水銀鉱山産出物）や、産業用に利用されたあと自然界へ流出した金属水銀などからいくつかの経路で有機水銀が生じ、それが食物連鎖網に取り込まれて濃縮されていくという経過がある。

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している。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などを実施中である。また、応用分野として、低温度加熱処理による水銀回収や放射線を利用した水銀の脱メチル化に関する研究が行なわれ、実用化の目処のたったものもある。

今年度報告する4点の要点は以下のとおりである。この内1)と2)は環境中の水銀挙動に関するテーマであり、あとの3)と4)は環境修復ないし廃棄物からの水銀回収に関する実用技術の研究である。

1) (ア) 水俣湾における水銀の動態

これまでに採用した11ヶ所の調査地域の底質の総水銀値は、水俣湾と他の地域とで1,000倍の開きがあった。また、間隙水についても水俣湾は特に高い値を示した（詳細後述、P.60~61）。

(イ) 潮間帯無脊椎動物の群集構造とその地域差

潮間帯底質の粒状分布をステーションごとに測定し、比較した。その結果、個体数から算出した構成種の類似度とは違った類型分布が得られ、粒状分布は種の構成に目立った貢献をしていないことがわかった（詳細後述、P.62~63）。

2) 淡水中および海水中の魚類における水銀動態

ウナギの水銀摂取には、環境水よりも体液中の塩素イオンの方がより大きな影響力を持つ。淡水中および海水中の水銀摂取量の違いは、その環境中での塩素イオン輸送機構の変化に由来するように見受けられる（詳細後述、P.64~66）。

3) 低温度燃焼法による汚染土壌／底質および水銀含有廃棄物の浄化处理とその水銀回収技術の開発

低温加熱による水銀の回収には硫化鉄の添加が有効であるが、副次的生成物として硫化水銀が生じるようである。この残留水銀量を低下させる目的でいくつかの補助添加剤を検討したが、鉄粉を添加した場合の成績が比較的良かった（詳細後述、P.67~69）。

4) 放射線を利用したメチル水銀の脱メチル化の開発

自然界のメチル水銀を放射線の照射で無機化し、結果として毒性を減弱させることを目指している。X線を用いると、用量依存的に水溶液中のメチル水銀が無機化し、計算上、1 kGy の照射で数 ppm のメチル水銀を分解できる。この反応はリン酸塩などの存在下で促進され、一方フタル酸などの有機酸により阻害される。この技術は、水銀汚染環境でのリスク低下の目的で実用化は可能であると判断できた（詳細後述、P70~73）。

1) (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 (基礎研究部)
森 敬介 (九州大・天草臨海)

〔研究の背景および目的〕

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 36 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価を示す。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。

〔研究対象および研究方法〕

水俣湾潮間帯底生生物個体群を研究対象とし、比較のために西日本各地にある内海の潮間帯についても調査を実施した。調査地は、水俣湾内外各 2 ヶ所、御所浦町(江の口)、新和町(乗田)、上五島 (郷の首および針木)、甌島 (浦内湾)、能登島、および小豆島の合計 11 ヶ所である。なお、水俣湾については、平成 7 年より隔年で定点調査を実施しており、過去に九州大学が実施した平成 4 年のデータを加えて、経年変化を観察している。

これらの各地点で、定量採集を行うとともに、種を定めて必要数だけ採取する、ランダムサンプリングも適宜実施した。

さらに、底生生物の生息環境に関する情報を入手する目的で低潮帯の底質および間隙水を採取し、水銀分析を行った。最干潮時に、上記の採集場所を水際に沿ってほぼ 3 等分しそれぞれ 1 ヶ所ずつ穴を掘り、深さ 20cm の位置の底質と、そこに沁み出してきた水(間隙水と呼ぶ)を採取した。それぞれについて水銀分析を実施した。

〔平成 15 年度研究成果〕

生物中の水銀含量については既報の通りであるが、まとめると、食物連鎖網の上位にあるものほどメチル水銀濃度が高く、また、九州西海岸の各調査地においては水俣湾を頂点として、距離が離れるほど、総水銀およびメチル水銀共に濃度が低下する傾向が明瞭に得られた。水俣湾では、特に恋路島湾内の調査地のものが最も高い数値を示した。

底質については、測定器に障害があつてメチル水銀値がまだ揃っていないが、総水銀値でいうと、水俣湾と他の調査地とでは約 1000 倍の開きがある(付表参照)。また、間隙水についても傾向は同様であった。

	THg ppb			MeHg ppb		
	1	2	3	1	2	3
st K	3452.2	3708.3	3953.3	2.95	2.28	4.27
st G	540.6	1039	1101.6			
st J	344.4	374.4	314.3			
st S	307.8	305.7	327.6	0.84	0.48	0.69
江の口	11.1	7.8	9.9	0.38	0.32	0.56
乗田	2.1	2.4	2.3	0.17	0.33	0.22
北浦	10	9.1	8.2	0.18	0.08	0.12
甌島	4.8	5.6	5.2			
郷の首	13.7	5.4	4.8		0.10	0.08
針木	5.9	5	4.4			
能登島	57.1	18.2	13	1.08	1.05	1.37

この結果を見ると、海岸に棲息する底生生物の水銀濃度の水準は底質中のそれと対応しているが、その差をそのまま反映しているわけではない。自然界において水銀イオンがメチル化したあとの程度生物に取り込まれるかの指標（Bioavailability）がどのような因子によっているかについての統括的な知見が必要である。

1) (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（基礎研究部）
保田 叔昭（国際・総合研究部）
森 敬介（九州大・天草臨海）

〔研究の背景と目的〕

経済活動に起因する海洋汚染が海岸で発生する場合、排水による沿岸の汚染はもとより、陸上の汚染が雨水や地下水によって運ばれ、海岸を経由して海洋へといった経路にも注意を払うべきである。

海岸は砂質、岩礁そして転石が主体となるが、生物への汚染拡大を考えると、あとの2者が特に重要となる。そのうち、岩礁海岸の生態系については従来多くの研究成果が蓄積しているが、転石海岸についてはあまり重要視されず、組織立った研究も数える程しか行なわれてこなかった。しかし実際には岩礁や砂質の海岸に比較しても同等かそれ以上の生物生産量があり、また沿岸の魚類の食物連鎖網の出発点となる餌生物を生産する重要な役割を果たしているため、早急に知見を蓄積しておく必要がある。

水俣湾では岩礁より転石海岸の総延長の方が長く（砂浜は消滅し護岸となった）、生存する底生生物は豊富である。すでに水産庁および九州大学により、昭和59年から平成6年にかけて、沿岸の魚類と海岸の生態系との食物連鎖の研究が実施されているが、本研究はそれを継続する形で、これらの生物群集構造の特性について調査を実施してきた。

〔研究対象および方法〕

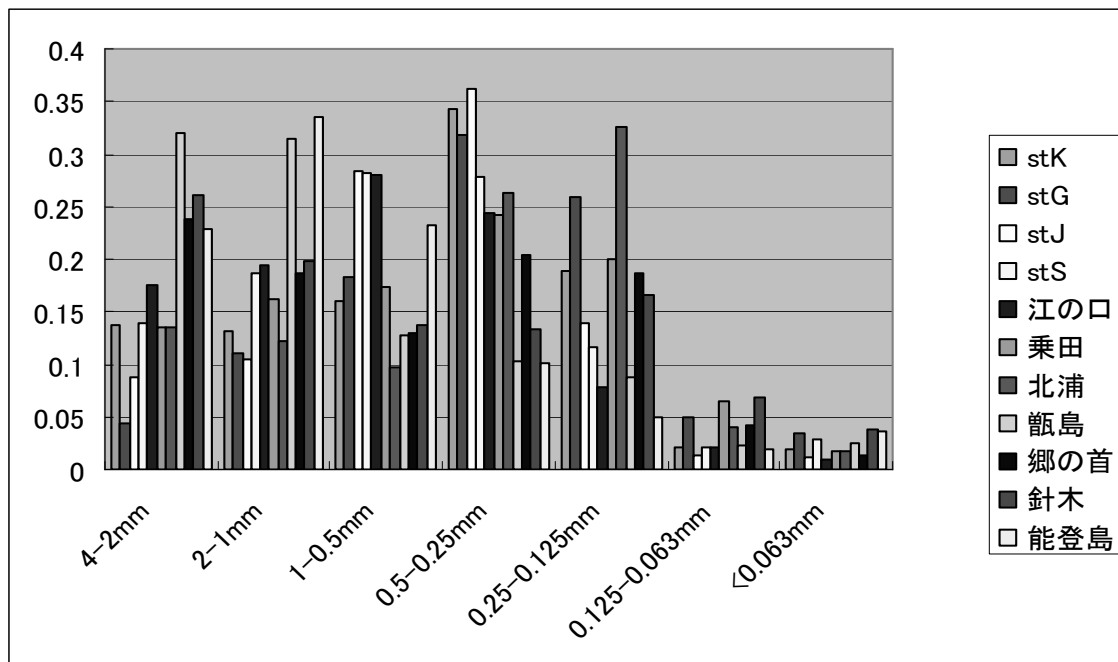
水俣湾では、九州大学の調査地点を引き継ぐ形で、西の浦半島および恋路島でそれぞれ湾内と湾外に計4ヶ所の調査地点(stG, stS, stK, stJ)を設け、定点としている。転石地および岩礁地の双方で海岸を低潮帯、中潮帯、高潮帯の三つのゾーンに分け、一辺50cmあるいは25cmの枠を4、ないし16個ランダムにおいてその中のマクロベントスを残らず採集して分類・計数・計量を行なった。内海の転石海岸の底生生物群集構造に関する知見がほとんどないため、結果の意味あいを考察するために、平成10年度より、他の地域の内海にも対象を広げ、同様の調査を実施した。平成12年度からの3年間は、水俣湾の定点調査に加え、能登島および小豆島の2地点を、ともに過去の汚染が疑われる地域として選び調査した。

その解析結果を受けて、平成14年から15年にかけて、各調査地点の底質を採取し、その粒状分布をJIS規格のふるい（2.0～0.06mm 6段階）を用いて計測した。60℃で3日間乾燥した底質の一定量をよく分散させた後、自動篩機にかけ、各々の篩に残った粒子の重量を測定し各分画の割合を算出した。

〔研究成果〕

前年度において、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、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した。用いたのは、ランダムに抽出した個体が同じ種となる確率（ C_d ）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。その結果はすでに前年度に報告済みであるが、転石海岸の類似性にモザイク構造が出現し、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）の影響を調査する必要があった。

そこで底質の粒度分布グラフに示す。



各地点間の類似性を検討する目的で、この値を用い PS_2 を算出すると、下表のようになった

PS2	st G	st J	st S	江の口	乗田	北浦	甑島	郷の首	針木	能登島
st K	0.862	0.857	0.837	0.779	0.898	0.846	0.628	0.823	0.745	0.616
st G		0.813	0.757	0.689	0.840	0.831	0.521	0.730	0.674	0.541
st J			0.867	0.814	0.774	0.716	0.534	0.689	0.625	0.598
st S				0.929	0.844	0.746	0.663	0.782	0.735	0.730
江の口					0.823	0.705	0.708	0.804	0.748	0.779
乗田						0.854	0.658	0.875	0.817	0.659
北浦							0.585	0.797	0.708	0.540
甑島								0.779	0.825	0.863
郷の首									0.907	0.724
針木										0.767

この表を見るかぎり、個体群の解析で見られたような、能登島と水俣湾 st S との類似性に相当する数値は得られなかった。すなわち、個体群の種構成の類似性と、底質の粒状分布とはこれといった関連が認められなかった。

2) 淡水中および海水中の魚類における水銀の動態

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

〔研究目的〕

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。

〔研究対象および方法〕

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・腸管を溶液中で通気しながら培養する。粘膜側の溶液に 0.1ppm メチル水銀を添加して、90 分間での水銀摂取量および漿膜側への透過量を測定する。

前年度までの研究で、ウナギの鰓・腸における水銀摂取量は淡水適応時よりも海水適応時のほうが多いこと、また、水銀摂取に対して DIDS が促進効果を持つことが明らかになった。DIDS は $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換系の阻害剤であることから、塩素イオンが何らかの関与をもつと考えられる。この点についてさらに追求するために、粘膜側、漿膜側溶液中の塩素イオンをそれぞれ硫酸イオンで置換した場合の水銀摂取量を測定した。

〔研究成果〕

海水適応ウナギでは、粘膜側溶液中の塩素イオンの置換によっては水銀摂取量・透過量とも有意差は見られなかった。一方、漿膜側溶液中の塩素イオンを置換した場合には、すべての臓器で水銀摂取量の増加傾向が見られ、このうち鰓および腸前部ではこの差が有意であった。また、透過量も腸後部以外では増加傾向が見られ、鰓および腸前部では有意であった。淡水適応ウナギでは漿膜側塩素イオンの置換による有意差は見られなかったが、概ね水銀濃度の増加傾向が観察された（図）。

海水中における水銀摂取量が多い原因として、海水中では中性分子である塩化メチル水銀の濃度が高く、生体膜を通過しやすいということも考えられたが、今回の結果からは、粘膜側（環境水中）よりもむしろ漿膜側（体内）の塩素イオン濃度の方が影響が大きいといえる。淡水中と海水中での水銀摂取の違いは、それぞれの環境中での塩素イオン輸送機構の変化に由来すると考察される。

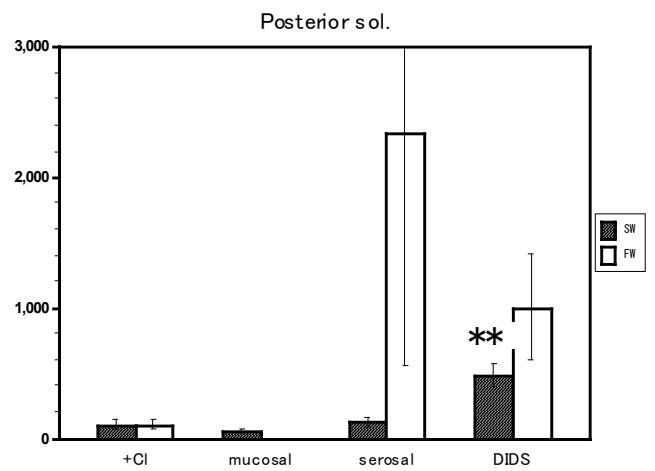
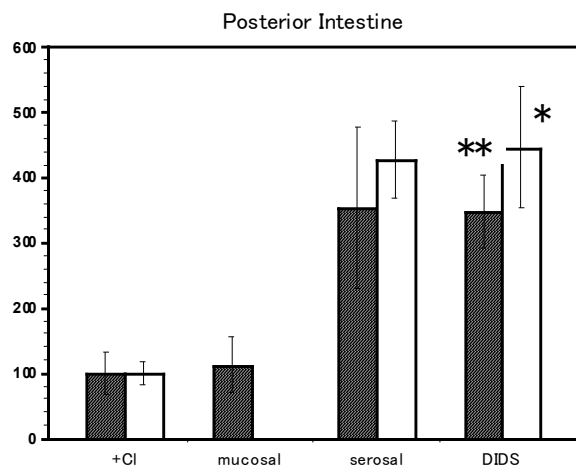
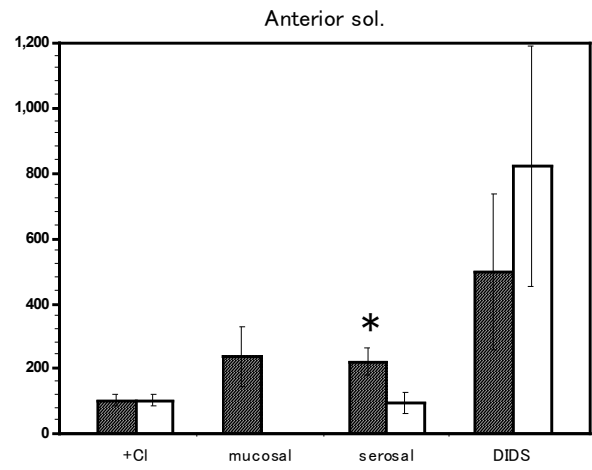
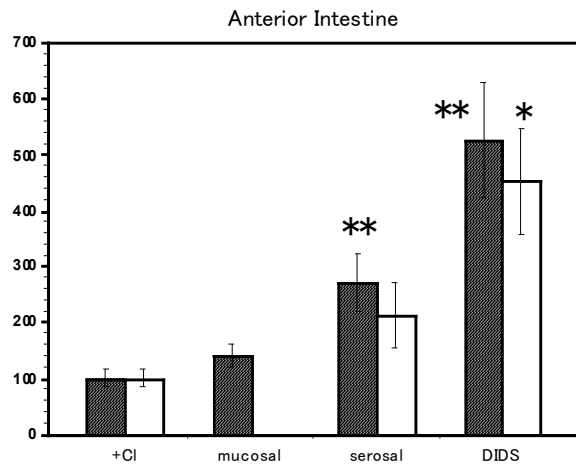
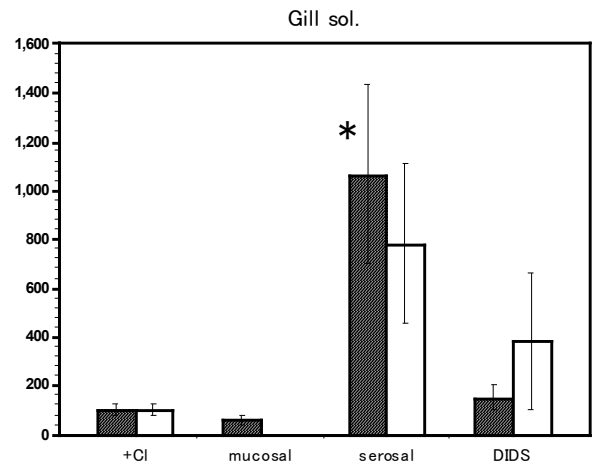
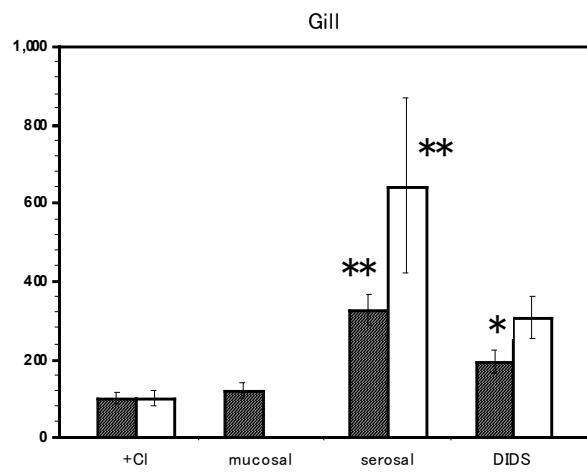


図 各臓器における水銀の蓄積量（左列）および透過量（右列）への塩素イオンの影響

斜線は海水群、白抜きは淡水群を示す。また、+Cl:通常溶液 mucosal:粘膜側溶液から塩素イオン除去 serosal:漿膜側溶液から塩素イオン除去であり、通常溶液を用いた場合の結果を 100 とした相対値を示す。参考として、通常溶液中で DIDS を加えた場合の結果をともに示す。なお、淡水群では、粘膜側溶液には DW を用いているので、粘膜側溶液からの塩素イオン除去実験は行っていない。

〔参考文献〕

Yamaguchi M, Yasutake A, Nagano M and Yasuda Y: Accumulation and Distribution of Methylmercury in Freshwater-and Seawater- Adapted Eels. Bull. Environ. Contam. Toxicol 2004 (in press).

3) 低温加熱処理による汚染土壌／底質および水銀含有廃棄物の浄化処理とその水銀の回収技術の開発

研究担当者 松山 明人 (国際・総合研究部)

赤木 洋勝 (国際・総合研究部)

江口 朋美 (国際・総合研究部)

〔研究の背景と目的〕

本研究では低温加熱処理技術を応用して、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管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的としている。昨年度（平成 14 年度）の研究報告では、廃蛍光管の粉砕物に硫化鉄を添加剤として加え低温加熱処理を実施した場合における実験結果について報告した。結果として、水銀除去率 95%以上、水銀溶出試験の結果も 0.0005mg/L を下回り土壌環境基準を満足する結果を得られた。しかし一方で同様の実験を複数回繰り返すと、水銀含有量は 95%以上除去されるものの一部水銀の溶出が認められ、その数値は土壌環境基準を満足しなかった例もあり、本技術の処理安定性を更に高める必要があった。そこで今回は、加熱処理物からの水銀溶出を抑制し、廃蛍光管処理技術としての確実性を高めるために各種実験検討を行い、硫化鉄に加え新しい添加剤について模索したのでその結果について簡単に報告する。

〔研究の対象と方法〕

1 供試物質

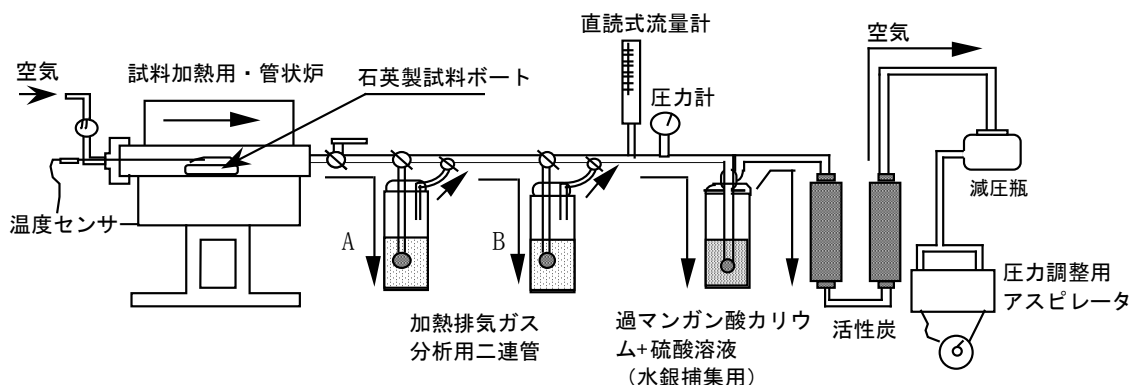
実験に用いた廃蛍光管は、水俣市より提供されたものを用いた。提供された廃蛍光管は既に粉砕されており、内容としては一般によく使用される直管だけでなくサークラインなど様々な種類の蛍光灯が粉砕され一部金属片や樹脂状の塊も含まれていた。

2 添加剤

添加剤検討に関しては、加熱処理後の水銀溶出を抑制する目的で添加剤量（硫化鉄）を段階的に増量した加熱処理実験を行った。一方硫化鉄の添加効果をさらに高めるため、鉄とアルミニウムを補助的に添加し加熱処理実験を行った。実験検討用に用いた添加剤は全て試薬を用いた。実験検討に用いた試薬は、硫化鉄、鉄粉、アルミニウム粉、還元鉄 酸化鉄の計 5 種類とした。

3 加熱実験系

添加剤検討に用いた加熱実験系を図－1 に示す。基本的な構造は全て昨年と同様である。



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 硫化鉄他 3 種類、全て重量比で添加混合。

上記の加熱実験系および実験条件を用い、硫化鉄を添加した低温加熱処理に対する補助添加剤および添加剤を増量したことによる水銀の溶出抑制効果把握を目的として室内実験をおこなった。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加え過剰の酸化剤を還元した後、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 に実験結果をまとめる。この結果より、添加剤量を 1 %～3 %に段階的に増加させても、水銀の溶出量は大きく改善されない。むしろ添加剤量を増量するにつれて、加熱処理後にまだ一部残留する水銀の濃度が上昇する傾向が見られた。これは硫化鉄を空気中で加熱すると酸化されて酸化鉄に変化するが、その際、硫化鉄に含まれる硫黄成分が遊離するため、この遊離した硫黄と蒸発している水銀が化学的に反応し硫化水銀（HgS）を形成したためと考えられる。一方、反応補助剤として今回用いた試験材料の中では、鉄粉の添加効果が最も大きく、溶出試験の結果、水銀の土壤環境基準である 0.0005mg/Lこそ満足できていないが 0.0006mg/L とほぼ満足できる値を示した。今後、この知見を基礎として、さらに実験検討を進め、より安定な水銀含有廃棄物処理システム確立を目指す。

表 1 実験結果一覧

処理番号	ろ過時フィルター	実 験 条 件				実験結果	
		空気流量 ml/min	加熱温度 (°C)	添加剤		含有量 (mg /kg)	溶出量 (mg /L)
				添加剤名	添加剤量 (重量比)		
①	0.45 μ	800	300	硫化鉄	1%	2.9	0.0022
②	0.45 μ	800	300	硫化鉄	2%	6.03	0.0012
③	0.45 μ	800	300	硫化鉄	3%	7.84	0.0034
④	0.45 μ	800	300	硫化鉄、鉄粉	双方 1%	3	0.0006
⑤	0.45 μ	800	300	硫化鉄、還元鉄	1%	2.84	0.013
⑥	0.45 μ	800	300	硫化鉄、アルミ粉	1%	10.67	0.005
⑦	0.45 μ	800	300	酸化鉄(Fe_2O_3)	1%	2	0.0023

4) 放射線を利用したメチル水銀の脱メチル化の開発

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 (基礎研究部)
蔵 忍 (九州大・医)

〔緒言〕

水銀は生態系を含む自然環境に広く分布する汚染物質であり、自然界では金属水銀 (Hg^0)、無機水銀 (Hg^{2+})、およびメチル水銀 (MeHg) の3通りの形態で存在し、環境に応じて相互変換する。このうちメチル水銀は、血液－脳関門を通過して神経組織へも移行するため、曝露量によっては神経症状をきたす。自然界のメチル水銀は水環境中で特殊な微生物の作用により生成し、水棲動物の食物連鎖により魚介類や水棲哺乳動物に蓄積される。ヒトへの MeHg の曝露は魚介類の摂取によっておこるが、それによって健康が障害される可能性はほとんどないと考えられる。しかしながら、人為的に多量のメチル水銀が水環境中に放出されると、そこに生息する魚介類に高濃度に蓄積し、それがヒトの神経系に傷害をもたらすこともある。仮にメチル水銀によって、結果的にヒトへの影響が懸念されるほどに環境が汚染された場合、それを速やかに無機水銀に変換することができると、被害を大きく減少させることができる。自然環境でメチル水銀は特殊な微生物や紫外線 (Suda et al. 1993) により無機水銀に変わる。また無機水銀は別の微生物の作用によりメチル水銀に変化するが、その変化の速度は決して速いものではなく、無機水銀による汚染がヒトの健康に影響してくる可能性はそれほど大きくはない。X線はエネルギー的に紫外線よりも強く、かつ透過性も高いため、もしその照射によってメチル水銀が効率よく無機水銀に変化するならば、メチル水銀汚染環境の有効なレメディエーションのひとつの手法となりうる。本研究ではその可能性を探るために、メチル水銀水溶液をX線照射し、脱メチル化反応について検討した。

〔研究方法〕

メチル水銀は東京化成の塩化メチル水銀を生理的りん酸緩衝液 (PBS、pH 7.40) に溶解し、10 mM (2000 ppm Hg) のL-シス테인抱合体ストック液として -80°C に保存し、X線照射に先立って500倍に希釈した (最終濃度4 ppm Hg)。希釈には、精製水、PBS、ホウ酸緩衝液 (pH 9.0)、フタル酸緩衝液 (pH 4.0)、Sorensen 緩衝液 (pH 4.5~9.2)、フタル酸ナトリウム (pH 7.4)、食塩水 (0.05~1 M)、天然海水 (2種)、人工海水、および人工海水中から各塩成分を除去した溶液それぞれ1 mlを用いた。人工海水の組成は精製水1 L中に、NaCl (27 g), KCl (0.7 g), CaCl_2 (1.2 g), MgCl_2 (4.6 g) and NaHCO_3 (0.5 g) を溶解して調整した。天然海水は国立水俣病総合研究センター近辺の2ヶ所 (A: 漁港およびB: 自然海岸) から採取し、 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ のフィルターでろ過したものを用いた。X線照射にはPantak-Shimadzu社製の高エネルギー照射装置 (200 kVp; 0.3 mm Cu/1.0 mm Al filters; HVL = 0.92 mm Cu) を用い、1 Gy/minの条件で行った。照射時間は10分間 (10 Gy) とし、用量依存性を調べるに当たっては50分間 (50 Gy) まで行った。照射前後の反応溶液中の総水銀および無機水銀濃度を酸化燃焼－金アマルガム法で分析し、脱メチル化反応を評価した。無機水銀試料は従来の方法 (Yasutake and Hirayama, 1990) に若干の改良を加えて調製した。反応液の一部 (0.25 ml) を2 mlの遠心チューブにとり、6N HCl (0.1 ml) を加え、トルエン (1 ml) 抽出を5回繰り返

した。次いで石油エーテル（1 ml）で洗浄することにより残留するトルエンを除去した後、4 N NaOH（0.15 ml）で中和し、無機水銀試料とした。

〔研究結果と考察〕

メチル水銀の水溶液およびPBS溶液をX線照射すると、50 Gyの照射線量まで用量依存的に脱メチル化反応のおこり、PBS中では30%程度高いことから（Fig. 1）、塩成分による反応の促進が示唆される。また、50 Gyの照射で7.7%（水溶液）あるいは10.2%（PBS）の分解が起こっていることから、1 kGy以下の線量でほとんどのメチル水銀が無機水銀に変化することが推定される。

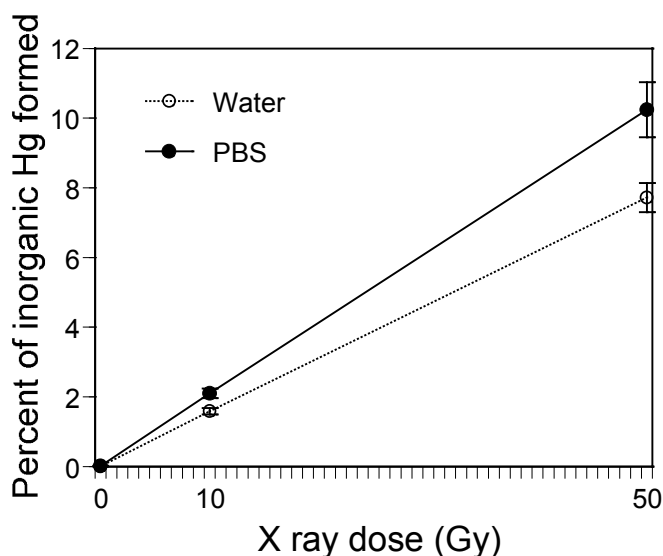


Fig. 1. X ray-induced demethylation of methylmercury in water and PBS. Methylmercury -L-cysteine (4 ppm Hg) in water and PBS were irradiated by X ray at dose levels up to 50 Gy. Total and inorganic mercury levels in the solutions were determined by oxygen combustion-gold amalgamation method.

反応へのpHの影響を検討するために、2種のpH標準緩衝液、フタル酸緩衝液（pH 4.0）およびホウ酸緩衝液（pH 9.0）中でX線照射すると、ホウ酸緩衝液中では、PBSに比べて多少低い値を示すものの、フタル酸緩衝液中ではほとんど脱メチル化反応が観察されない（Table 1）。その理由として、pHに依存した酸性領域での阻害、あるいは溶存成分による阻害が考えられる。

Table 1 MeHg demethylation in pH standard buffers by X ray irradiation

Medium	PBS	Phthalate buffer (pH 4.0)	Borate buffer (pH 9.0)
Inorganic Hg formed (ng)	80.7 ± 0.4	0.8 ± 0.2	57.1 ± 0.1

One milliliter of MeHg-L-cysteine solutions in PBS, phthalate buffer (pH 4.0) and borate buffer (pH 9.0) were irradiated by X ray at a dose level of 10 Gy. Inorganic mercury formed were determined by oxygen combustion-gold amalgamation method.

フタル酸緩衝液中での阻害の原因を検討するために、 KH_2PO_4 と Na_2HPO_4 の混合物からなるSorensen緩衝液（pH 4.5～9.2）および中性領域のフタル酸ナトリウム（pH 7.4）中での反応について検討してみた。Table 2に示すように、Sorensen緩衝液中では全てのpH領域において顕著な脱メチル化反応が観察されるのに対して、中性のフタル酸ナトリウム中では全く反応が起こらない。つまり、フタル酸の存在が脱メチル化反応を強く阻害していることがわかる。また、Sorensen 緩衝液では、pHの上昇と共に徐々に反応性が高まっていることから、塩基性領域でより早く反応の進むことがわかる。

Table 2. MeHg demethylation in Sorensen buffer and sodium phthalate by X ray irradiation (10 Gy)

Medium	$\text{KH}_2\text{PO}_4 : \text{Na}_2\text{HPO}_4$			Phthalate + NaOH (pH 7.4)
	10:0 (pH 4.5)	5:5 (pH 6.8)	0:10 (pH 9.2)	
Inorganic Hg formed (ng)	67.0 ± 2.0	74.4 ± 4.4	101.8 ± 3.0	4.4 ± 0.6

One milliliter of MeHg-L-cysteine solutions in mixtures of KH_2PO_4 and Na_2HPO_4 at different ratios and sodium phthalate (pH 7.4) were irradiated by X ray (10 Gy), and inorganic Hg formed were determined.

次いで、塩濃度の影響を0.05～1M のNaCl で検討してみると、水溶液に比べて44～57% の反応の促進がおり、0.1M～0.5M付近で最大になることが観察される（Table 3）。このことから、海水には0.55MのNaClが溶存しているが、それが少なくとも反応を阻害している可能性は考えられない。実際に天然海水中でも顕著な脱メチル化反応がおこるが、水溶液中よりも多少低い値が得られる（Table 4）。ところが人工海水中では水溶液よりも高い値を示すことから、天然海水中では、人工海水には含まれない未知の溶存成分による阻害作用のあることが推定される。また、人工海水に含まれる5種の塩成分を一つひとつ除いた溶液では、いずれも全成分を含むものよりも高い値を示し、中でも NaHCO_3 を除いた溶液が最も高い脱メチル化（人工海水の138%）を示す（Table 5）。 NaHCO_3 が人工海水の構成塩中では最少成分であるにもかかわらず、その除去によって顕著に反応の上昇がおこったことは、重炭酸イオンが前述のフタル酸と類似の阻害作用をもつ可能性を示唆する。

Table 3. MeHg demethylation in NaCl solution by X ray irradiation

Medium	H_2O	0.05M NaCl	0.1M NaCl	0.5M NaCl	1M NaCl
Inorganic Hg formed (ng)	51.6 ± 5.2	74.5 ± 2.8	80.9 ± 2.4	79.7 ± 6.8	77.4 ± 1.9

One milliliter of MeHg-L-cysteine solutions in 0 to 1M NaCl were irradiated by X ray (10 Gy), and inorganic Hg formed were determined.

Table 4. MeHg demethylation in seawater by X ray irradiation (10 Gy)

Medium	H_2O	Seawater A	Seawater B	Artificial seawater
Inorganic Hg formed (ng)	59.4 ± 7.4	47.4 ± 6.4	50.8 ± 3.8	74.4 ± 3.2

One milliliter of MeHg-L-cysteine solutions (4 ppm Hg) in natural and artificial seawaters were irradiated by X ray (10 Gy), and inorganic Hg formed were determined.

Table 5. Effect of salt component on MeHg demethylation in artificial seawater by X ray irradiation (10 Gy)

Medium	Full	- NaCl	- KCl	- NaHCO ₃	- MgCl ₂	- CaCl ₂
Inorganic Hg formed (ng)	66.6 ± 1.1	69.2 ± 7.6	82.1 ± 6.9	91.6 ± 13.0	86.8 ± 5.1	77.9 ± 4.3

One milliliter of MeHg-L-cysteine solutions in artificial seawater lacking one of the salt components were irradiated by X ray (10 Gy), and inorganic Hg formed were determined.

〔まとめ〕

本研究により、自然環境中のメチル水銀を速やかに無機水銀に変換するのにX線照射が有効な手段である可能性が示唆された。ここでは水溶液中における反応について検討したが、X線の透過性を考えると土壤中でも同様の反応は十分に可能である。仮にメチル水銀による土壤汚染が生じた場合、一次的にX線照射で速やかに無機水銀に変えることができる。環境中の無機水銀は、メチル化されない限り食物連鎖で生体内に蓄積される可能性は低く、ヒトへの曝露の恐れも少ない。そして、次の過程で客土あるいは加熱処理等により水銀を除去することにより、ヒトへの被害を最小限に抑えたレメディエーションの遂行が可能と考えられる。

〔参考文献〕

Suda I, Suda M, Hirayama K: Degradation of methyl and ethyl mercury by singlet oxygen generated from sea water exposed to sunlight or ultraviolet light. Arch Toxicol 67: 365-368, 1993.

Yasutake A, Hirayama K: Selective quantification of inorganic mercury in tissues of methylmercury-treated rats. Bull Environ Contam Toxicol 45: 662-666, 1990.

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期間を通じて、水俣をはじめとする八代海沿岸の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、それらの関連要因についての検証・考察を行う。水俣病に関する社会科学研究会は平成 11 年に「水俣病の悲劇を繰り返さないために―水俣病の経験から学ぶもの」を発表し、昭和 43（1968）年までの水俣病問題をめぐる地域ならびに行政等の問題点について明らかにした。一方、地域社会に対する様々な影響は、政府の公式発見以降に問題となってきたものも多く、これらについての検証等を通じて問題点を明らかにすることが重要で、ここで得られた教訓は実際の環境問題の対策等においても役立てられるようにしなければならない。また水俣病の歴史においても、情報が正しく十分に公表・伝達されなかったことが被害や影響を拡大させた要因の一つであったことも明らかである。この教訓も踏まえ、今日の低濃度メチル水銀の環境問題については、リスクコミュニケーション推進のための調査研究を行う。

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）

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、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されている。本研究はこのような患者・被害者をめぐる社会的影響とその発生に関わる要因を明らかにする目的で企画したものである。

水俣病の発生による地域住民への社会的影響については、間接的な被害として水俣病患者に対する差別・偏見の発生とそれに関連して生じた地域社会の分断・対立、地域全体に対する影響があげられる。これらの問題について、文献・資料調査ならびに関係者への聴き取り調査を行った。このうち、平成 15 年度にお関係者に対する聞き取り調査は、行政関係者 3 名、研究者および医療関係者 4 名、患者および家族 9 名、患者支援者 1 名、その他 1 名の合計 18 名について面接、聴き取りを行い、記録を収集した。

2) 低濃度メチル水銀曝露に関するリスクコミュニケーションの研究

研究担当者 蜂谷 紀之（国際・総合研究部）

安武 章（基礎研究部）

山口 雅子（基礎研究部）

宮本 清香（臨床部）

黒木 静香（臨床部）

衛藤 光明（所長）

われわれは魚介類摂取を通じて、おもに自然界由来の微量メチル水銀にたえず曝露している。海産物への栄養依存度が大きく魚介類摂取量が高い日本ではメチル水銀曝露量もほかの主要国に比べて高い。

世界的にはこの低濃度メチル水銀による胎児発達影響の可能性が指摘されてきている。平成 15 年 6 月厚生労働省も妊婦等を対象に、特定海産物の摂取指針を発表するに至っている。一方人体におけるメチル水銀の生物学的半減期は 50～70 日とそれほど長くなく、毛髪水銀値により過去 2～3 か月など一定期間のメチル水銀摂取状況を知ることができる。メチル水銀の曝露源は魚などの摂取に限られるが、メチル水銀は水系環境の食物連鎖によって蓄積しているため、魚種ごとの濃度はその食性に依存する。例えば、刺身用によく用いられるメバチマグロは、サケなどに比べ平均水銀濃度は 80 倍近く高くなっている。先行研究によると、日本の一般集団ではマグロやカツオの摂取傾向が毛髪水銀濃度の主要規定因子の一つとなっていることが明らかにされている。

この低濃度メチル水銀問題に対するリスクアプローチとして、一般消費者を対象に毛髪水銀値の告知を含むリスクコミュニケーション推進のための調査研究を実施した。2004 年 1 月～2 月には、川崎市で開催された「水俣・川崎展」の参加者を対象に毛髪水銀測定コーナーを設け、測定申込み時ならびに測定結果送付時に 2 回の意識調査などを実施した。最初の意識調査では厚労省が発表した妊婦らを対象とする魚介類等の摂取制限勧告や魚介類に含まれる水銀についての認知度などを調査し、2 回目は自分の毛髪水銀濃度を知ったあとの反応や安全規制値等に対する意識などを調べた。その結果によると、首都圏の一般消費者における平均的メチル水銀曝露量は全国平均よりも高く、これはマグロ等の消費傾向と密接に関連していた一方、低濃度メチル水銀についてのリスク認知状況は内容・浸透度ともに不十分な状況にあることがわかった。

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 宮本 清香（臨床部）
黒木 静香（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及び患者訪問

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及び患者訪問を今年度も引き続き行った。3月に作業療法士の松本が退職した後を、9月に赴任した黒木が引き継いだ。今年度の外来リハビリで特記すべきは、不随意運動（ジストニー）を伴っている胎児性患者で巧緻動作に改善がみられた点である。本例は、平成5年より毎週2回センターへ通っていて、現在は車椅子レベルであるが、運動療法（関節可動域訓練、筋力維持・強化訓練、起立訓練）、作業療法（皮細工、玉のれんづくり）を続けてきた。一昨年12月から取り組んできた玉のれんづくりが最近完成し、数年前に取り組んだことのある皮細工を最近また再開したが、以前と比べ皮細工の刻印を木槌でうつ作業が安定してきて作業がやりやすく早くなったことが、作品の出来ばえと完成速度にはっきり認められた。継続的なリハビリ、内服治療、生活習慣など要因はいろいろ考えられるが、本人にとっても、スタッフにとっても励みになるものであった。また、家庭の事情で明水園に入院となった胎児性患者で、家族の希望と明水園の配慮もあり、一名が週2回明水園よりセンターへ通い作業療法に取り組んだ。

今年度の新しい取り組みとして、センターでの患者リハビリテーションの様子を家族や関係者、一般の方々へ知ってもらうために、また健康問題や介護に関する情報を患者や家族へ発信するために「外来リハビリ便り」を作成し、今年度は3回配布した。センターでのリハビリの様子や作品に関しては家族にも伝わっていない例が多く、情報発信に役立てばと考えている。

患者訪問としては、3、4年前まで外来リハビリにみえていた85才の成人型水俣病患者（平成15年6—9月に左片麻痺で入院）の退院後の自宅でのリハビリを週1回行った。杖歩行レベルにまで回復しての退院であったが、ケアや自宅改修の相談指導もあわせて行った。

2. 水俣病健康相談室

(1) 健康相談

北九州市や横浜市から電話による水銀と健康に関する問い合わせがあった。また、情報センターを訪れた後、水俣病認定に関する質問や健康相談室で作成した「水銀と健康」に関するパンフレットの内容（毛髪水銀値と症状、水俣病の原因としてのメチル水銀の由来など）に関する質問が手紙でよせられ、回答返信した。

(2) 毛髪水銀値測定

今年度も生化学室安武室長の協力をえながら、情報センター来館者の中で日本人1,140名、外国人53名の毛髪水銀値測定を行った。今年度6月に厚生労働省がメチル水銀に関する魚摂取について妊婦への

注意を発表しマスコミにとりあげられたことで、毛髪水銀値測定に対して大きな関心がよせられた。魚と水銀に関する問題にも大きな反響があり、健康相談室で作成した「水銀と健康」のパンフレットにも配布依頼の希望が寄せられた。「水銀と健康」のパンフレットは、水俣保健所や水俣市役所、保健センターなど公共施設にも置かせていただいているが、今年度は水俣市の母親学級や、東京都健康局食品安全部の情報係から情報提供の資料にしたいとの連絡があり、配布した。また、横浜市立大学産婦人科講師（日本産婦人科医会幹事）の方より、ラジオ短波放送の日産婦医会アワーで「妊婦と水銀中毒」について話すときの資料として使いたいという要望も寄せられた。平成15年2月に1万部初版発行したパンフレットはすでに在庫薄になっており、現在新しい情報を加え改訂版を作成しているところである。

(3) 水銀に関する質問

毛髪採取の際に実施しているアンケートには今年度も下記のような質問が寄せられた。回答は例年と同じように水銀値の結果とともに郵送した。

[質問内容]

・毛髪水銀値の基準値及び健康影響について	35 件
・毛髪測定や毛髪と水銀の関係について	14 件
・水銀に関する一般的なこと	8 件
・水銀中毒の対処法・治療・予防	7 件
・その他（魚と水銀値の関係、体内の水銀の動きなど）	17 件

水俣病患者及びその家族も高齢化し、介護や住宅改修に関する情報提供は必須になっている。住宅改修には、それぞれの患者に適した工夫と専門的な知識が必要とされるが、今後、外来リハビリ便りや情報センター健康相談室を通して介護や住宅改修に関する情報をさらに発信していく予定である。

2. 水俣病発生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・医薬）
	北野 隆雄（熊本大・医薬）
	秋葉 澄伯（鹿児島大・医歯）
	安藤 哲夫（鹿児島大・医歯）

〔研究成果および進捗状況〕

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、水俣病発生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、対照者が水俣病発生地区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を選択し、データを入手した。つぎに、データフォーマットを揃え終えた。来年度、水俣病発生地区住民とコントロール地区住民について各種検査、問診内容を比較検討する予定である。

3. 国水研の情報発信のためのデータベース作成

担当者 渡邊 正夫（疫学研究部）
若宮 純司（臨床部）

〔研究成果及び進捗状況〕

図書データベースは、大きく分けて2つのファイルに分かれている。1つは、書名、著者名、出版社、発行年（これらは、書誌事項とよばれている）を格納するファイルであり、もう1つは、個々の図書に添付されたバーコード番号、図書がどの位置に配架されているかを示す分類番号、受入日など（これらは所蔵事項とよばれている）図書を整理するための情報を格納したファイルである。図書の管理は、受付番号、分類番号、バーコードによってなされる。受付番号は、機械が払い出す番号であって、データベースの中の個々の図書について、唯1つに定まり、ユーザー側で変更することは出来ない。これに対して、バーコードは、実物の図書に添付される小票でありユーザー側で変更することが可能である。当研究センターは、調査研究業務に沿った独自の分類番号を採用している。本の背に添付される分類票は3段に分かれ、最初の段は大分類で12分類となっている。2段目は中分類で10に分かれ、3段目は本を配架する際のキーとなる2文字が印字されている。本年度は書誌について、実物の本とデータベースの内容と再度の照合を行った。また、出版社名が同一の出版社であっても、時間を経るうちに入力者によって若干入力形式が違うものがあったので、各々の出版社についてすべて同一の形式に整理した。同一系統の本でありながら異なった分類票が添付され、異なった場所に配架されていた本については、同じラベル形式とし、同一系統の本は同じ場所に配架されるようにした。分類番号未入力のものについては入力を行い、修正が必要なものは修正した。

現在の和書・洋書の所蔵件数は、和書3,020冊、洋書839冊である。購入している雑誌は、和雑誌20種類、洋雑誌34種類である。

当研究センターには、水銀に関する研究で数十年前に発表された数多くの論文の書誌事項が散逸することなく整理して保管され、それらはデータベースのなかに入力されている。また、それに対応する論文があるものについては、そのコピーを収集し整理して保管し、その一部は画像として文献の書誌事項とリンク（結合）される形で格納されている。本年度は、データベースの内容と紙媒体で保管されている書誌事項とを照合するにさきだって、つきあわせる際のキーの有無（紙媒体の整理番号とデータベース内で機械が使用するキーは異なっている）およびデータベース内の項目と紙媒体の書誌事項の項目の対応を調べた。

4. 水俣病関連資料整備並びに情報発信のためのシステムの開発

担当者 中村 邦彦（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ところである。

平成 15 年度は、前年度に引き続き、水俣病情報センターとして、水俣病関連資料、情報の収集に努め、「水俣病関連資料総合調査事業」を本格的に展開し、研究者、行政、患者団体等の水俣病関係団体との話し合いにより、「情報源情報」の一元化に向けて取り組みを進めるとともに、「水俣病患者、関係者聴き取り調査」に着手した。

また、「水俣病関連資料整備検討会」を開催し、「水俣病関連資料総合調査事業」を推進していく上で、資料整備のあり方についての検討を進めるとともに、自主事業の一環として国立水俣病総合研究センターによる「公開セミナー」、「健康セミナー」及び微量成分研究会による「微量成分ワークショップ」を講堂で開催したほか、展示室で公開している「水俣病関連新聞記事データベース」拡充のための作業、水俣病関連書籍等の寄贈及び購入等を行い、「水俣病関連文献目録情報データベース」の充実及び文献デジタル化を図る等、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提供を図るため、「水俣病関連文献目録情報データベース」に、水俣病関係団体の情報源情報を加え、「水俣病関連文献所蔵目録検索システム」を確立し、国立水俣病総合研究センターホームページにより公開を始めた。

〔参考〕

平成 15 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 16 年 1 月末現在、本年度 28,824 名、延べ 83,529 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によるセミナーの開催の他、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 16 年 1 月末現在、本年度 97 回、延べ 268 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 16 年 1 月末現在、本年度 664 冊、延べ 2,184 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	中村 邦彦（国際・総合研究部）
	衛藤 光明（所長）
	坂本 峰至（疫学研究部）
	安武 章（基礎研究部）
	蜂谷 紀之（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）

〔研究成果及び進捗状況〕

当研究センターでは毎年、国際協力事業団（現：国際協力機構）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 15 年度においては、中国、フィリピン、ブラジル、エジプトなどから 137 名、18 集団研修コースを受け入れ、衛藤光明所長（8 回）、中村邦彦国際・総合研究部長（12 回）、蜂谷紀之国際・総合研究部社会科学室長（1 回）、安武章基礎研究部生化学室長（2 回）、坂本峰至疫学研究部調査室長（3 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。

平成15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
スロベニア共和国 リュブリャナ市	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝	「第7回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」運営委員会出席	「地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」の組織委員会委員長を務め、平成16年6月27日～7月2日に開催予定の「第7回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」においても運営委員会の委員を務める事となった。 今回は、その第1回運営委員会へ出席し会議の運営や進行に関する討議を行った。	H15.4.9-4.18
スウェーデン王国 ウプサラ市	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝	「放射化分析及びその他の化学分析技術による汚染地域の水銀環境動態と人体影響評価に関する研究プロジェクトー第3（最終）回研究企画調整会議」 出席	「放射化分析及びその他の化学分析技術による汚染地域の水銀環境動態と人体影響評価に関する研究プロジェクト」の企画の段階からコンサルタントとしての任務を負って参画しており、今回も研究者代表兼コンサルタントとして、その最終会議出席のため招聘された。	H15.6.20-6.29
ポーランド共和国 ワルシャワ市	基礎研究部病理室長 桑名 貴	環境試料タイムカプセル化事業に関する打合せ及び調査	環境試料タイムカプセル事業に今後必要となる野生鳥類の繁殖への環境外圧の解析に有用な手法に関する研究所法を収集し、今後の共同研究に関する打ち合わせを行った。	H15.9.15-9.26
スロベニア共和国 リュブリャナ市	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝	閉鎖性内湾における残留水銀動態予測に関する共同研究	スロベニア共和国リュブリャナ大学及びジョセフ・ステファン研究所、長崎大学、九州大学との共同研究により、閉鎖性内湾である水俣湾における浚渫・埋立事業後の底泥中残留水銀の長期的動態について、現場観測によるデータを利用した3次元数値シミュレーションから、将来の安全性について高精度な検証を行った。	H15.9.19-9.30
ニカラグア共和国 マナグア市	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭 国際・総合研究部自然科学室主任研究員 松山 明人	ニカラグア、マナグア湖水銀対策に関する事前調査	米州開発銀行は、1999年日本の公害経験を生かして環境問題へ効率的な援助を実施すべくジャパンプログラムという部局を開設した。その事業の一環として実施されるニカラグア・マナグア湖の環境改善事業の先行プロジェクトとして水銀汚染状況調査を実施するにあたり、調査を担当するニカラグア自治大学の水銀解析体制の充実に関する協力要請を受け、現地において事前調査を実施した。	H15.9.21-9.26
スロベニア共和国 リュブリャナ市	国際・総合研究部自然科学室主任研究員 松山 明人	スロベニア・イドリア川水銀汚染調査(鹿児島大学との共同研究)	現地の土壌、底質、植物、水など環境指標となる試料を多く採取し、現地の汚染状況を把握する。分析データの相互評価等を行い、今後の相互研究活動に関する意見を交換し来年度以降の研究活動プランを策定した。	H15.10.14-10.24

用務地・機関	派遣者	用務名	用務	派遣期間
セイシェル共和国 マヘ島	所長 衛藤 光明 疫学研究部調査室長 坂本 峰至	“International Invitational Conference Child Development and the Environment” 国際会議 及びワークショップ出席	ロチェスター大学の研究グループがセイシェルで行ってきた、胎児期メチル水銀曝露影響コホート調査の結果を、神経行動科学、栄養化学的知見から取りまとめた発表が行われた。	H15.10.30-11.9
アメリカ合衆国 ニューオリンズ	基礎研究部病理室 主任研究員 足立 達美	「第 33 回神経科学学会」出席	神経系細胞の分化・発達に関する研究に取り組んでいる分子生物学、生化学、病理学の各分野の各国研究者との討議により、グリア細胞の文化・発達に関する最新の情報と知見を収集した。	H15.11.7-11.16
カザフスタン共和国 アルマティー市	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝 国際・総合研究部自然科学室 主任研究員 松山 明人	カザフスタン国個別案件短期派遣専門家 (水質モニタリング及び沈殿物浄化)	カザフスタン政府機関がヌラ川流域の水銀汚染状況把握のために必要な水銀モニタリング技術の移転および指導。	H15.11.4-11.30
中華人民共和国 浙江省上海市、舟山市	疫学研究部調査室主任研究員 劉 曉潔	中国舟山における魚摂取と毛髪中水銀濃度 に関するフィールド調査	食事に関するアンケートと共に地域住民の毛髪 100 検体を目標として採取。その水銀濃度を測定し、日本の魚介類多食地域との比較を行う。	H15.11.24-11.29
ブラジル連邦共和国 ベレン市 イタイツーパー市	国際・総合研究部長 中村 邦彦 基礎研究部長 中野 篤浩 国際・総合研究部社会科学室長 蜂谷 紀之 臨床部検査室長 宮本 謙一郎 国際・総合研究部国際係長 永井 克博	「水銀の健康と環境への影響に関するワークショップー中南米における水銀の影響ー」出席等	ワークショップにおいて水銀分析技術、モニタリング技術、臨床診断技術等に関する最新の知見を発表し、現地研究者と討議を行った。 また、現地の金採掘工場での調査も行った。	H15.11.29-12.11
ラオス人民民主共和国 ルアンブラバン	国際・総合研究部長 中村 邦彦 疫学研究部調査室長 坂本 峰至	「国連工業開発機構（UNIDO）水銀汚染対策プロジェクト総合的特別作業班会議」出席	UNIDO 水銀汚染プロジェクトの対象国研究官より各国の汚染の概要について説明及びそれぞれに対する質疑応答が行われ、今後の本件プロジェクトの進め方に関する戦略について討議が行われた。	H15.12.15-12.21

用務地・機関	派遣者	用務名	用務	派遣期間
ニカラグア共和国 マナグア市	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭 国際・総合研究部自然科学室 主任研究員 松山 明人	ニカラグア、マナグア湖水銀汚染対策に関する事前調査 その2	ニカラグア共和国、マナグア市近郊マナグア湖畔にある苛性ソーダ製造工場跡地および周辺土壌・底質の水銀汚染対策を目的とした調査計画作成のための環境試料採取。	H16.1.19-1.26
アメリカ合衆国 ハワイ州 ホノルル市	基礎研究部生理学室長 荒巻 亮二 基礎研究部生化学室長 安武 章 臨床部理学診療室長 臼杵 扶佐子	「第21回国際神経学会(幼児および子供の神経毒性に関する研究: 微量物質の長期曝露影響)」国際会議出席	メチル水銀をはじめとする環境由来神経毒素の胎児及び子供への低濃度長期曝露影響に関する知見の収集を行った。	H16.2.10-2.15
スロベニア共和国 リュブリャナ市	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝 疫学研究部調査室長 坂本 峰至	「第7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」第2回運営委員会出席	「地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」の組織委員会委員長を務め、平成16年6月27日～7月2日に開催予定の「第7回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」においても運営委員会の委員を務める事となった。 今回は、その第2回運営委員会へ出席し会議の運営や進行に関する討議を行った。	H16.2.24-3.2

平成15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
Milena Horvat	Dept. of Environmental Sciences Institute Jozef Stefan ジョセフ・ステファン研究所 環境科学部	Head 部長	15.7.10～7.19	生態系における水銀分析の品質管理・保証 燃焼プロセスにおける水銀を含む微量成分の生成とその制御に関する共同研究	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝 国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭
Joseph J. Helble	University of Connecticut Dept. of Chemical Engineering コネチカット大学 科学技術部	Professor / Head 教授・部長	15.7.12～7.19	燃焼プロセスにおける水銀を含む微量成分の生成とその制御に関する共同研究	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭
Lesley Sloss	IEA Clean Coal Centre 国際エネルギー機関	Senior Environmental Consultant 環境コンサルタント	15.7.12～7.19	燃焼プロセスにおける水銀を含む微量成分の生成とその制御に関する共同研究	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭
Shindy A. Mohamed	Egyptian Environmental Affairs Agency エジプト環境庁	Coastal water monitoring manager 海岸水質調査監督官	15.7.15～7.31	エジプト沿岸ベントスの水銀濃度調査に関する共同研究	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭
Ray Bright Voegborlo	Kwame Nkrumah University of Science and Technology Kwame Nkrumah 科学技術大学	Technical Instructor 技術講師	15.8.8～9.5	ガーナ南西部における金採掘に伴う水銀汚染とその影響に関する共同研究	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝
Charles Wilson Messo	University of Dar-es-Salaam Dept of Geology ダル・エス・サラーム大学 地質学科	Laboratory Scientist 研究所研究員	15.8.8～9.5	タンザニアにおける金採掘に伴う水銀汚染とその影響に関する共同研究	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝
Zandong Li	China Agricultural University 中国農業大学生物学院	Professor 教授	15.9.26～10.7	鳥類性分化と環境因子の影響	基礎研究部病理室長 桑名 貴
Elizaveta Emanuilovna Graevskaya	Dept. of Biophysics, Faculty of Biology Moscow State University モスクワ大学 生物学部	Senior Researcher 主任研究員	15.9.29～10.22	メチル水銀のラット肥満細胞機能に及ぼす影響	基礎研究部生理室長 荒巻 亮二 基礎研究部生化学室長 安武 章
Ma Jian	Environmental Protection Science Institute of Hei- long-jiang Province 中国黒龍江省環境保護科学研究所	Director of Analysis Center / Engineer 分析テストセンター主任	15.11.3.～11.22.	水銀分析に関する質管理	疫学研究部調査室長 坂本 峰至
Loi Duc Vu	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	15.11.3～11.21	水銀分析に関する共同研究	疫学研究部調査室長 坂本 峰至
Philippe A. Grandjean	University of Southern Denmark Environmental Medicine 南デンマーク大学 環境医学部	Professor / Chair 教授・部主任	15・11・15～11.24	メチル水銀の胎児期曝露と児の発達に関する共同研究および NIMD フォーラム出席等	疫学研究部調査室長 坂本 峰至
Pal Magni Weihe	The Faroese Hospital System Department of Occupational Medical and Public Health フェロー諸島医療機関 労働医学及び 公衆衛生部	Chief Physician / Chair 内科医長・部主任	15.11.15～11.25	メチル水銀の胎児期曝露と児の発達に関する共同研究および NIMD フォーラム出席等	疫学研究部調査室長 坂本 峰至

氏名	所属機関	職名	招聘期間	研究テーマ	受入担当者
Nikolay Mashyanov	Institute of the Earth Crust of St.-Petersburg State University サンクトペテルブルグ大学 地球科学研究所	Head of Laboratory 研究施設長	16.1.18～2.5	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・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝
Ana Trinidad Francisco- Rivera	Occupational Health Division Dept. of Health 保健省労働保健部	Environmental and Occupational Health Cluster 環境・労働保健技士	16.1.25～2.22	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・総合研究部特別研究員 赤木洋勝
Jin Yi He	College of Public Health China Medical University 中国医科大学公衆衛生学院	Assistant Professor 助教授	16.1.29～2.15	中国大陸内陸部住民における出産時臍帯血中水銀 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
Markus Talintukan Lasut	University of Sam Ratulangi サム・ラトゥランギ大学	Senior Lecturer 講師	16.2.10～2.29	インドネシアセレベス島北部地区における金鉱山鉱滓 海洋投棄の海洋生物および人の健康に与える影響	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭
Wang Wen Hua	School of Environmental Sciences and Engineering Shanghai jiao tong University 上海交通大学環境科学与工程学院	Vice President/Professor 副院長・教授	16.3.8～3.12	中国舟山における魚摂取と毛髪中水銀濃度に関する フィールド調査について	疫学研究部調査室長 坂本 峰至

6. 世界の水銀汚染地域住民の毛髪中の水銀量調査

担当者 中村 邦彦（国際・総合研究部）
蜂谷 紀之（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）
中野 篤浩（基礎・疫学研究部）
衛藤 光明（所長）

〔目的〕

本調査の目的は、開発途上国の水銀汚染が疑われる地域住民の毛髪の水銀濃度を調査し、世界の水銀汚染の現状を把握することにある。このことにより、調査地区の住民の水銀汚染に対する不安を払拭するとともに、毛髪中の水銀濃度（総水銀およびメチル水銀）の高い地域に対しては、現地に出向き、疫学的調査等を行い水銀汚染に対処する。

〔結果〕

本年度は、国水研のホームページに開発途上国から毛髪の提供を呼びかけるページの作成や海外からの見学者に水銀汚染地域の住民の毛髪の提供を呼びかけた。また、中国（上海、北京）、インドネシア、およびカザフスタンの3カ国から、毛髪の提供があり、これらの毛髪の水銀値を測定した。4地域の住民の毛髪中の水銀量は、以下の通りであった。

北京（試料数：154 男；78 女；76 ）

総水銀量は、特に水銀量が高い3試料を除いた151試料では、平均で0.4 ppm（0.1—1.2ppm）であった。総水銀値の高い毛髪では、その水銀値はそれぞれ4.1, 2.6 および 5.7 であった。

上海（試料数：100 男；56 女；44 ）

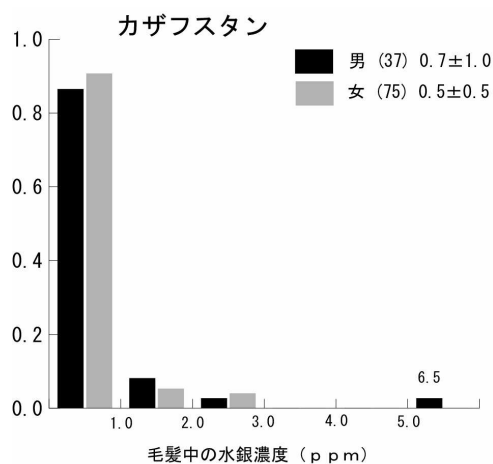
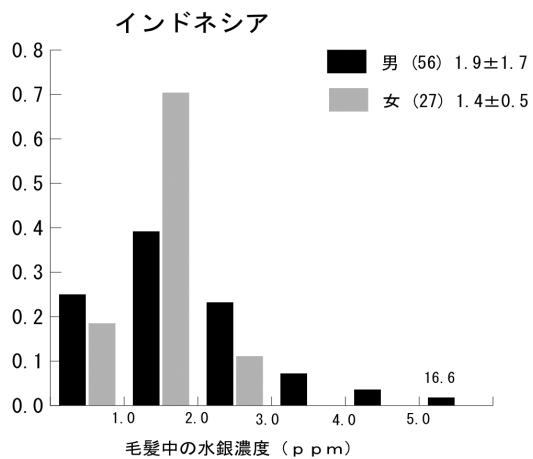
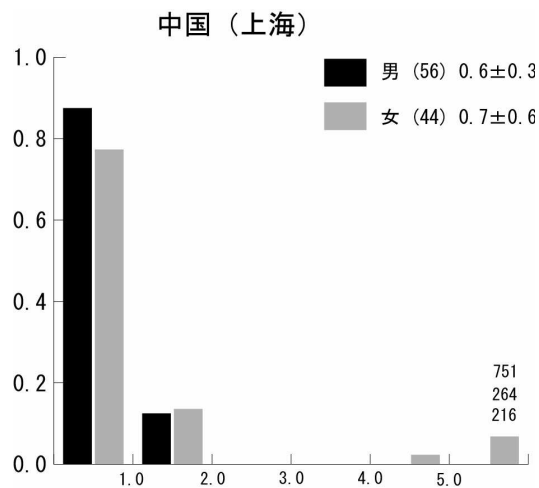
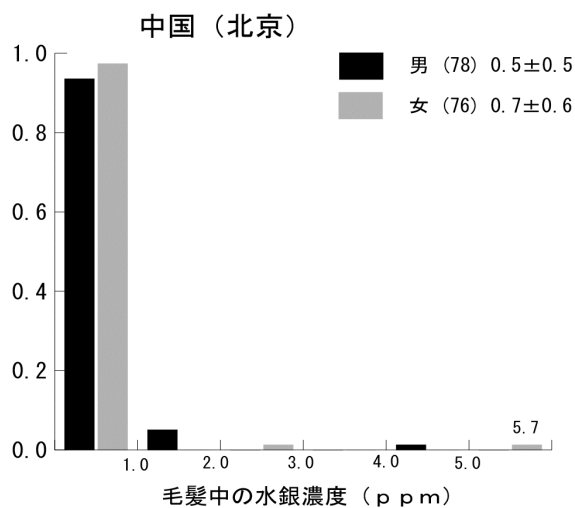
総水銀量は、特に水銀量が高い4試料を除いた96試料では、平均で0.6 ppm（0.2—1.4 ppm）であった。総水銀値の高い毛髪は、いずれも女性から採取したものであり、その値はそれぞれ4.3, 751, 264, および 216 であった。これらの異常に高い水銀値は、女性の毛髪だけで、観察された。中国では、無機水銀の入った化粧品を使うことが知られているが、これらの毛髪は、この化粧品による、汚染と考えられる。これらの毛髪について更に、メチル水銀量を測定した結果はそれぞれ、0.4, 1.3, 0.5 および 1.2 と低い値であることが判明した。

インドネシア（試料数：91 男；56 女；27 子供；8）

総水銀量は、特に水銀量が高い9試料を除いた試料では、平均で1.5 ppm（0.2—4.3ppm）であった。総水銀値の高い毛髪の水銀値はそれぞれ3.0, 3.3, 3.7, 16.6, 2.7, 2.5, 3.3, 3.9 および 2.6 であった。これらの毛髪について更に、メチル水銀量を測定した結果はそれぞれ、2.7, 0.8, 0.7, 1.1, 0.4, 2.5, 3.2, 3.4 および 2.4 であることが判明した。

カザフスタン（試料数：112 男；75 女；37）

総水銀量は、特に水銀量が高い1試料を除いた試料では、平均で0.5ppm（0.1—2.7ppm）であった。総水銀値の高い毛髪の水銀値は、6.5であった。これらの毛髪について更に、メチル水銀量を測定した結果は5.8であることが判明した。



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) Yasuda Y, Matsuyama A, Yasutake A, Yamaguchi M, Aramaki R, Liu X, Jian P, An Yumin, Liu L, Li M, Chen W, Qu L

Mercury distribution in farmlands downstream from an acetaldehyde producing chemical company in Qingzhen City, Guizhou, People's Republic of China.

Bull Environ Contam Toxicol **72**, 445-451, 2004.

(3) Ikingura JR, Akagi H

Total mercury and methylmercury levels in fish from hydroelectric reservoirs in Tanzania.

Sci Total Environ, **304**, 355-368, 2003.

(4) Ikingura JR, Akagi H

Methylation and bioaccumulation of mercury in areas impacted by mercury pollution from goldmining.

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.

(5) Rivera ATF, Cortes-Maramba NP, Akagi H

Health and environmental impact of mercury: Past and present experience.

J Phys. IV France, **107**, 1139-1144, 2003.

(6) 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(主任研究者：豊田正武)

厚生科学特別研究補助金

平成 13 年度研究報告書 pp. 49-54, 2003.

(7) 蜂谷紀之

既存の難分解性化学物質の曝露経年変化に関する研究—メチル水銀

POP s のリスク評価に向けてのヒト曝露長期モニタリングのための試料バンクの創設に関する研究

厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業

平成 15 年度総括・分担研究報告書 pp. 114-126, 2004.

(8) 世良耕一郎、赤木洋勝、松山明人、山崎美恵、山本真司、Ikingura JR, Mutakyahwa, MKD. Mujumba JK.

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.

(9) 矢野真一郎, 多田彰秀, 押川英夫, 中村武弘, 赤木洋勝, 松山明人, 富安卓滋, Rajar R, Horvat M
水俣湾における底泥動態の現地観測
海岸工学論文集 **50**, 1006 - 1010, 2003.

(10) 吉田 稔、赤木洋勝

タンザニア・ビクトリア湖周辺の金採掘地域における環境問題

公衆衛生 **67**, 795 - 798, 2003.

2) 学術研究会における発表

(1) Nakamura K

Mercury-pollution and the occurrences of mercury-resistant bacteria in Minamata Bay, Japan.
International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury
Dec 2003, Belem, Brazil.

(2) Hachiya N, Yamaguchi M, Matsumoto M, Yasutake A

Methylmercury exposure level in current Japanese population through ordinal fish consumption.
International Workshop on Health and Environmental Effects on Mercury
Dec 2003, Belem, Brazil.

(3) Cetina M, Rajar R, Yano S, Tada A, Nakamura T and Akagi H.

Hydrodynamic simulation of Yatsushiro sea, Japan.
30th Congress of IAHR
Aug 2003, Thessaloniki, Greece.

(4) 蜂谷紀之

「今日的な環境問題としての低濃度メチル水銀問題の取り組みに向けて」
環境社会学会第 27 回セミナー
平成 15 年 6 月（水俣）

(5) 蜂谷紀之

「魚介類を介した低濃度メチル水銀曝露のリスク対応についてーリスクコミュニケーションの推進に向けて」
日本予防医学リスクマネジメント学会電子シンポジウム
平成 15 年 6 月

(6) 蜂谷紀之, 安武 章, 山口 雅子, 宮本清香, 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(2) 日本人集団の曝露状況」
日本リスク研究学会第 16 回研究発表会
平成 15 年 11 月（東海村）

(7) 蜂谷紀之

「低濃度メチル水銀問題とどうつき合うか」
国立水俣病総合研究センター第 2 回公開セミナー：魚の水銀と健康
平成 16 年 2 月（水俣）

2. 臨床部

1) 学術刊行物による発表

- (1) Takeshita Y, Sasagawa N, Usuki F, Ishiura S
Decreased expression of alpha-B-crystallin in C2C12 cells that express human DMPK/160CTG repeats.
Basic Appl Myol **13**, 305-308, 2003.
- (2) Uehara-Ishibashi T, Oyama Y, Naoko H, Umebayashi C, Nishizaki Y, Tatsuishi T, Iwase K, Murao K, Seo H
Effect of thimerosal, a preservative in vaccines, on intracellular Ca²⁺ concentration of rat cerebellar neurons.
Toxicology **195**, 77-84, 2004.

2) 学術研究会による発表

- (1) Eto K, Yasutake A, Takeya M, Akima M
Pathology of Minamata disease (methylmercury poisoning)-special reference to the peripheral nerves.
JSTP/IFSTP (IATP)
Feb 2004, Kobe, Japan.
- (2) Miyamoto K, Wakamiya J
Investigation of health effect in fishing village inhabitant of the Amazon river mercury pollution area.
The International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury
Dec 2003, Federal University of Pará, Brazil.
- (3) Usuki F, Sasagawa N, Takeshita Y, Yasutake A, Momoi T
Early and late cellular responses following the exposure to methylmercury.
21th International Neurotoxicology Conference
Feb 2004, Honolulu.
- (4) Kawamura Y, Maruyama K, Saito Y, Usuki F
Neuroprotective effects of alpha-tocopherol transfer protein on oxidative stress.
第 76 回日本生化学会大会
平成 15 年 10 月 (横浜)
- (5) 臼杵扶佐子、山下暁朗、樋口逸郎、大野茂男
「mRNA 監視機構を標的とした Ullrich 病の治療に関する基礎研究」
第 44 回日本神経学会総会
平成 15 年 5 月 (横浜)

- (6) 臼杵扶佐子
「NMD の応用例」
薬剤による遺伝子発現調節ワークショップ
平成 15 年 7 月（東京）
- (7) 臼杵扶佐子、山下暁朗、樋口逸郎、大野茂男
「Nonsense-mediated mRNA decay の抑制は Ullrich 病（collagen VI 欠損症）の細胞機能を改善する」
第 26 回日本分子生物学会年会
平成 15 年 12 月（神戸）
- (8) 衛藤光明、秋間道夫、徳永英博
「コモン・マーマセットにおけるメチル水銀中毒脳病変の電顕的観察」
第 92 回日本病理学会総会
平成 15 年 4 月（福岡）
- (9) 衛藤光明、竹屋元裕、秋間道夫、下関敏江、徳永英博
「水俣病（メチル水銀中毒症）患者末梢神経の免疫組織化学的研究」
第 44 回日本神経病理学会総会学術研究会
平成 15 年 5 月（名古屋）
- (10) 宮本謙一郎、岩下眞一、若宮純司
「健常者における磁気刺激後皮膚温測定の日差再現性の検討」
日本サーモロジー学会 第 20 回大会
平成 15 年 6 月（東京）
- (11) 宮本謙一郎、岩下眞一、山田聡子、浅山 滉
「腰部脊柱管狭窄症の自律神経機能における磁気刺激後の皮膚温測定の有用性」
第 33 回日本臨床神経生理学会学術大会
平成 15 年 10 月（旭川）
- (12) 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：水俣病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 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 2 月（東京）

- (13) 有村公良、劉 暁潔、坂本峰至、加藤たけ子、岡元美和子、赤木洋勝、若宮純司、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 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 2 月（東京）
- (14) 内野 誠、平野照之、佐藤 宏、若宮純司、有村公良
「水俣病の神経症候と ADL に関する研究」
平成 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 2 月（東京）
- (15) 川村 勇樹、丸山 敬、斉藤祐見子、臼杵扶佐子
「 α -トコフェロール輸送蛋白質の酸化ストレスに対する神経細胞防御効果」
第 77 回日本薬理学会年会
平成16年3月（大阪）
- (16) 笹川 昇、臼杵扶佐子、竹下裕也、石浦章一
「(CTG) トリプレット・リピート伸長モデル細胞を用いたマイクロアレイ解析」
第 26 回日本分子生物学会年会
平成 15 年 12 月（神戸）
- (17) 中川正法、有村公良、若宮純司、秋葉澄伯、北野隆雄、二塚 信、納 光弘
「水俣病発生地域住民の健康状態に関する研究」
平成 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 2 月（東京）
- (18) 二塚 信、北野隆雄、庄野昌博、若宮純司
「水俣病発生地域の循環器患者のリスクファクターに関する解析」
平成 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 2 月（東京）

3. 基礎研究部

1) 学術刊行物による発表

- (1) Sakaue M, Takanaga H, Adachi T, Hara S, Kunimoto M
Selective disappearance of an axonal protein, 440-kDa ankyrinB, associated with neuronal degeneration induced by methylmercury.
J Neurosci Res **73**, 831-839, 2003.
- (2) Graevskaya EE, Yasutake A, Aramaki R, Rubin AB
Effect of methylmercury on the rat mast cell degranulation.
J Phys IV France **107**, 565-568, 2003.
- (3) Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi Y, Hachiya N
Current hair mercury levels in Japanese for estimation of methylmercury exposure.
J Health Sci **50**, 120-125, 2004.

2) 学術研究会による発表

- (1) Adachi T, Takanaga H, Kunimoto M, Asou H
Astrocyte-inducing factors indirectly affect oligodendrocyte differentiation via platelet-derived growth factor in primary cultures of embryonic cerebral hemisphere.
Neuroscience 2003 (Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting)
Nov 2003, New Orleans, USA.
- (2) Nakano A, Miyamoto K
Development of analytical method of methylmercury by atomic absorption photometry.
The International Workshop on Health and Environmental Effects of mercury.
Dec 2003, Federal University of Para, Brazil.
- (3) 足立達美、高永博実、国本 学、阿相皓晃
「ラット大脳半球初代培養系におけるグリア細胞の分化・発達に及ぼす dibutyl cyclic AMP の影響」
第 46 回日本神経化学会
平成 15 年 9 月（新潟）

- (4) 足立達美、平山紀美子
「ラットにおけるメチル水銀動態およびラット腎刷子縁膜における中性アミノ酸輸送に及ぼす食餌性タンパク質量の影響」
日本薬学会第 124 年会
平成 16 年 3 月（大阪）
- (5) 安武 章、松本美由紀、山口雅子、蜂谷紀之
「毛髪水銀からみた日本におけるメチル水銀摂取の現状」
フォーラム 2003：衛生薬学・環境トキシコロジー
平成 15 年 10 月（仙台）
- (6) 島田秀昭、高群泰隆、安武 章、今村順茂
「ラットにおけるカドミウムの肝臓および腎臓への蓄積：系統差について」
フォーラム 2003：衛生薬学・環境トキシコロジー
平成 15 年 10 月（仙台）
- (7) 安武 章、佐藤雅彦、遠山千春
「水銀蒸気長期曝露マウスにおける脳メタロチオネインの動き」
メタロチオネイン 2003
平成 15 年 11 月（岐阜）
- (8) 堀江和輝、吉田 稔、佐藤雅彦、渡辺知保、澤田倍美、安武 章、遠山千春
「胎生期における水銀蒸気曝露による行動への影響」
メタロチオネイン 2003
平成 15 年 11 月（岐阜）
- (9) 岸本真美、吉田 稔、佐藤雅彦、渡辺知保、澤田倍美、安武 章、遠山千春
「長期低濃度水銀蒸気曝露によるメタロチオネイン遺伝子欠損マウスの行動観察」
メタロチオネイン 2003
平成 15 年 11 月（岐阜）
- (10) 安武 章、高群泰隆、島田秀昭、今村順茂
「ラットにおけるカドミウムの毒性発現と組織分布の系統差」
メタロチオネイン 2003
平成 15 年 11 月（岐阜）

4. 疫学研究部

1) 学術刊行物による発表

- (1) Sakamoto M, Kubota M
Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus.
In: Proceedings of NIMD FORUM 2003 -The study of fetal methylmercury exposure and children development- Nov. 2003 Niigata Learning Center for Humans and the Environment Niigata Prefecture, Japan.
pp. 51-63.
- (2) Sakamoto M, Kubota M
Plasma fatty acid profiles in 37 pairs of maternal and umbilical cord blood samples.
Environmental Health and Preventive Medicine **9(2)**, 67-69, March 2004.
- (3) Iwasaki Y, Sakamoto M, Nakai K, Oka T, Dakeishi M, Iwata T, Satoh H, Murata K
Estimation of daily mercury intake from seafood in Japanese women: Akita Cross-Sectional Study.
Tohoku J Exp Med **200**, 67-73, 2003.
- (4) Kakita A, Inenaga C, Sakamoto M, Takahashi H
Disruption of postnatal progenitor migration and consequent abnormal pattern of glial distribution in the cerebrum following administration of methylmercury.
Neuropathol and Exp Neurol **62 (8)**, 835-847, 2003.
- (5) Kakita A, Sakamoto M, Ikuta F, Takahashi H
Effects of methylmercury on developing rat brain –Neuropathological aspects-
In: Proceedings of NIMD FORUM 2003 -The study of fetal methylmercury exposure and children development- Nov. 2003 Niigata Learning Center for Humans and the Environment Niigata Prefecture, Japan.
pp. 64-89.
- (6) Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Weihe P, Dakeisi M, Iwata T, Liu X J, Ohno T, Kurosawa T, Kamiya K, Satoh H
Effects of prenatal methylmercury exposure on child neurodevelopment in Japan in relation on madeiran Study
In: Proceedings of NIMD FORUM 2003 -The study of fetal methylmercury exposure and children development- Nov. 2003 Niigata Learning Center for Humans and the Environment Niigata Prefecture, Japan.
pp. 29-50.

- (7) Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Saito Y, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H
The Tohoku study of child development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children
Tohoku J Exp Med **202**, 227-237, 2004.
- (8) Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Saito Y, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H
The Tohoku study of child development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children
In: Proceedings of NIMD FORUM 2003 -The study of fetal methylmercury exposure and children development- Nov. 2003 Niigata Learning Center for Humans and the Environment Niigata Prefecture, Japan.
pp. 18-28.
- (9) 坂本峰至、劉 曉潔、赤木洋勝、平野裕司
厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業
魚類等のメチル及び総水銀濃度に関する調査研究
平成 15 年度総括研究報告書

2) 学術研究会における発表

- (1) Sakamoto M, Kubota M
Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus.
NIMD FORUM 2003 -The study of fetal methylmercury exposure and children development-
Nov 2003, Niigata Learning Center for Humans and the Environment Niigata Prefecture, Japan.
- (2) 坂本峰至
「メチル水銀の胎児影響」
第 4 回微量成分ワークショップ
平成 15 年 7 月 (水俣)
- (3) 坂本峰至
「メチル水銀による地球レベルでの環境汚染とその現状」
フォーラム 2003 : 衛生薬学・環境トキシコロジー
平成 15 年 10 月 (仙台)

- (4) 有澤孝吉、齋藤 寛、中野篤浩、渡辺孝男、高橋達也、劉 暁潔、中込 治、大城昌平、横尾 美智代
「カドミウム汚染地域における疫学的研究」
平成 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 3 月（東京）
- (5) 有村公良、劉 暁潔、坂本峰至、加藤たけ子、岡元美和子、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 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 3 月（東京）
- (6) 岡 知子、鈴木恵太、仲井邦彦、村田勝敬、坂本峰至、菅原典夫、亀尾聡美、佐藤 洋
「重金属ならびに内分泌攪乱化学物質の周産期曝露が出生後の発達に及ぼす影響に関するコホート研究：母親の魚摂取調査による水銀曝露評価」
第 74 回日本公衆衛生学会総会
平成 16 年 3 月（東京）
- (7) 齋藤 寛、有澤孝吉、中野篤浩、劉 暁潔、宮崎正信、永田康浩、横尾美智代、佐久間正、谷村賢治、門司和彦、高橋達也、渡辺孝男、西原 純、堤 研二、山本勇次、早島 理、志柿光浩
「環境カドミウム暴露軽減後におこる血液および頭髮中カドミウム濃度の環境中カドミウム曝露標としての意義に関する研究」
平成 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 3 月（東京）
- (8) 佐藤 洋、坂本峰至、糸数 公、金城芳秀、知名由紀子、劉 暁潔、中野篤浩、赤木洋勝、村田勝敬、仲井邦彦
「メチル水銀低濃度曝露に関する研究 1) 一般成人における基礎的検討」
平成 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 3 月（東京）
- (9) 佐藤 洋、坂本峰至、窪田真知、劉 暁潔、中野篤浩、赤木洋勝、村田勝敬、仲井邦彦
「メチル水銀低濃度曝露に関する研究 2) 胎児期における基礎的検討」
平成 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 3 月（東京）

- (10) 高橋 均、柿田明美、譚 春鳳、稲永親憲、豊島靖子、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 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 3 月（東京）
- (11) 高橋 均、坂本峰至、潘 煥生、劉 曉潔、中野篤浩、柿田明美
「胎児期から出生後の各発達期に於ける脳へのメチル水銀取り込み経時変化」
平成 15 年度重金属等の健康影響に関する総合研究
平成 16 年 3 月（東京）
- (12) 仲井邦彦、岡 知子、鈴木恵太、岡村州博、安武 章、坂本峰至、村田勝敬、亀尾聡美、佐藤 洋
「妊婦を対象とした毛髪総水銀濃度の調査」
第 74 回日本公衆衛生学会総会
平成 16 年 3 月（東京）

5. 所内セミナー記録

1. 化学物質とリスク対応

保健医療科学院
顧問 横山 栄二
(平成 15 年 4 月 24 日)

1) リスク対応：

健康リスクは「一定の因子への曝露により生じる望まざる影響の発生確率、又は頻度」と定義される。発癌性物質を対象とするならば、リスクアセスメントは「現在或いは将来予測される曝露条件下に人における発癌影響を確率論的に推測する評価過程」であり、リスクマネジメントは「リスクアセスメントの結果と社会経済的、又技術的要因を考慮して最も適切と判断される規制手段を選択する意志決定過程」である。筆者は両過程は一連であるべきと考え、リスク対応と命名している。

有害性、特に発癌性化学物質に対してはリスク対応を以て対応する事は国際的に一般的な流れとなっており、我が国大気環境行政においても平成 8 年度の大気汚染防止法改正によってリスク対応が導入された。

2) 何故リスク対応なのか？

発癌率、特に肺癌発生率の持続的増加と大気内における多様な発癌性物質の確認は、大気中発癌性物質の適切な管理を求めている。一般の化学物質の作用に対しては閾値を持つという二分的評価が可能であり、この評価に基づいて ADI、或いは TDI が設定される。一方、その物質の作用に閾値が無い場合は如何か？ 二分的評価は成立せず、従って TDI は設定し得ず、可能、または必要であるのはリスク評価であり、リスク対応である。そして発癌性物質、少なくとも遺伝障害性のそれは閾値を持たないと考えられている。

3) リスク対応は従来の対応と異なるか？

(1) 従来の食品添加物、或いは大気汚染への対応は今日的に発生している健康障害の防止を目的としたが、リスク対応はいずれかの将来起こるかも知れない確率的事象に対する予測と管理である。

(2) リスク対応が対象とするの現実の環境条件下における 10 万人当たりせいぜい数人程度の発生リスクであり、そのレベルは通常の疫学調査による確認、或いは動物曝露実験による再現は困難な範囲にある。従ってリスクアセスメントはより高用量下での疫学（通常は職場における）、或いは動物曝露実験のデータの現実条件での低用量下への外挿を必要とする。

4) リスク対応における問題点は？

(1) リスクアセスメント：本過程は一般に、a) 有害性の確認、b) 量反応アセスメント、c) 曝露アセスメント、d) リスク特定の作業を通じて行われるが、各作業にはそれぞれ機構等が unknown である事による不確実性がある。例えば、量反応アセスメントにおいて、高用量から低用量への外挿は必須であり、またデータによっては動物から人への外挿も必要となるが、これらのプロセスには大きな不確実性がある事は言うまでもない。この不確実性に対しては科学的知見を最大限活用すべきであるが、最終的には

expert judgment が求められる。

(2) リスクマネジメント：大きな問題は、管理すべきリスクレベルの決定である。一つの選択はリスクゼロ、即ち曝露をゼロにする事である（例えば、労働安全衛生法における発癌性物質の生産、使用の禁止、米国食品医薬品化粧品法における Delany 条項）。他の選択は便益との対比から一定のリスクは受け入れ（許容レベル）、そのレベルに相当する曝露は実質上安全として受け入れる（VSD, 実質安全量）という選択である。この選択においては、次に如何なるレベルという決定が求められる。この許容レベルの決定は国民の合意によるべきである。

我が国改正大気汚染防止法は有害大気汚染物質の環境基準の設定に当たっては、閾値が有ると考えられる物質については TDI 対応を、閾値が無いと考えられる物質については VSD 対応、即ち生涯発癌リスク 10⁻⁵ に相当する大気濃度を当てるとしており、ベンゼンに対しては 3 μg/m³（年平均値）が設定されている。

5) 環境基準設定に与って：

有害大気汚染物質 234 物質、内優先取組物質 22 物質のうち、ベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、デクロロメタン、及びダイオキシン類について大気環境基準が設定されている。またディーゼル排気微粒子のリスク評価が平成 14 年 3 月に報告されている。これらの作業に与った専門家の一人として、リスク対応をより科学的に充実するために今後緊急に必要な研究として、1) 職場における量反応関係をおさえた疫学調査、2) 発癌機構、3) 年令、人種による感受性、4) 動物から人への外挿方法を挙げたい。1) に関しては、上記基準設定やリスク評価において量－反応関係の評価に使用されたデータは職場での疫学調査結果であるが、その殆どは外国におけるものであり、我が国にはその種のデータが少ない事、2) に関しては、ディーゼル微粒子の長期曝露実験によりラットにおいて肺癌発生が観察され、しかも多くに量反応関係が認められ低濃度外挿も試みられたが、その発癌機構が“overload exposure” によると疑われ、人への外挿は不可とされた事、3) 特に、外国人データを使用時には人種やライフスタイルの相違について如何に考慮するか、等について論じた。

2. 水俣病患者支援運動に携わって

水俣病市民会議

日吉 フミ子

（平成 15 年 5 月 13 日）

・水俣病患者との出会い

1963 年（昭和 38 年）3 月、水俣市立病院に入院中の児童を見舞つての帰り、玄関でスズランの花束を抱えた三人の女子高校生と出会った。札幌から水俣病患者を見舞いに訪れていた北星学園女子高等学校の代表であった。水俣に住み教育者でありながら無関心でいた自分を恥じつつ彼女たちと一緒に病室へ入った。初めて見る胎児性患者の言葉に表せない惨状に大きな衝撃を受け、「自分があの子たちの母親だったら」と眠れぬ夜を過ごした。ちょうど、熊本県教職員組合から教育の現状改革のため市議選立候補を要請されていたときであった。「あの子たちのために何かできるかも」と立候補を決意して当選。以後

4期16年の間、水俣病をタブーとする周囲の圧力や、誹謗・中傷にも会いながらそれに屈することなく、患者救済と水俣病の原因究明に全力を尽くした。胎児性の患者が「一言でも話せるように、一歩でも歩けるように」との願いは、後に市立病院附属湯之見病院（リハビリテーションセンター）の開院と、そこで患者らが学べる小学校の分室の開設という形で結実した。

・市民会議の結成

『水俣病対策市民会議』（現水俣病市民会議）の設立は、市議2期目の1968年（昭和43年）のこと。新潟水俣病の患者と支援団体が来水するのを機に、水俣でも患者支援の市民組織を作ろうと、松本勉さん（当時地区労務局長）らと準備を進め、1月12日発足にこぎつけた。会長は日吉フミコ、事務局長に松本勉を選任した。①政府に水俣病の原因を確認させ、第三、四の水俣病の発生を防止させる運動を行う。②患者家族の救済措置を要求し、被害者を物心両面から支援する。この二つの目的を掲げ、関係省庁への請願や陳情、労働組合への支援要請などの活動を展開した。市民会議結成6日後の1月18日、厚生大臣に就任した園田直代議員（天草出身、2区選出）がお国入りした。市・県を通じて申し入れた面会要求が受け入れられなかった日吉は、視察先の松橋療護園で大臣との接触に成功し直訴した。患者家族7人とともに水俣病患者の窮状を訴え、水俣病の原因の早期発表を陳情した。「水俣病が発生して14年にもなるが、患者と市民の方が一体となって、このような陳情にこられたのは初めてだ。水俣病の原因についてはすでにはっきりしている。必ず公式発表するのではばらく待ってほしい。」大臣は私の手を取り、固く握り締めた。この後も園田厚生大臣とは何回もお会いし、9月26日の政府の公害認定へとつながった。

1969年（昭和44年）6月14日には、チッソを相手に慰謝料を請求して熊本地裁に提訴する29世帯、112人の患者・家族に同行。市民会議は県下及び全国の労働団体、各地の告発の会や心ある人の協力を得て全力を挙げてこの訴訟を支援した結果、1973年（昭和48年）3月20日に勝訴した。判決後、上京してチッソ東京本社交渉団に参加。同年7月9日締結の補償協定書には、三木武夫環境庁長官、沢田一精熊本県知事、馬場昇社会党代議員と並んで、日吉フミコ水俣病市民会議会長も立会人として調印した。

現在88歳。判決（一次）30周年を迎えるに当たり、有志と計って乙女塚に水俣病の悲劇を産業公害の「忘れまじき人類の負の遺産として」世界に向かって訴える記念碑と“不知火海の水銀汚染を悼む”碑とを建立。今も水俣病から離れることなく、独り暮らしの患者の訪問や公害関係の集会への参加、平和運動などの活動を続けている。

3. 福祉・公衆衛生の立場から発展途上国の人口問題を考える

労働福祉事業団・茨城産業保健推進センター

所長 村上 正孝

（平成15年5月15日）

人口問題とは、まさに人口を構成する個人個人の生存、生活、健康を確保するために限りある地球、地域の資源を、いかにして公平に分配し、活用できるような状況をつくるかということである。例えば、2億3千万の人口をかかえる中等度の開発途上国インドネシアは、その人口構造、人口動態統計、疾病・

死亡構造をみるかぎり、1950年のわが国の状況（健康水準）とよく似ている。すでに感染症、栄養不良による死亡から成人病による死亡構造に転換し、平均寿命は66歳だ。しかし、国民所得は2700ドル、保健医療費は国家予算の0.7%という状況である。ちなみに到達目標を現在の日本とすれば、その国民所得は23000ドル、国民医療費は国民総所得の8%にまで経済的水準を引き上げねばなるまい。さらに、サハラ以南の最貧の国々は、1950年頃の水準であり、全地球の人口が豊かな生活を確保できる見通しは全くない。しかし、わが国の憲法にあるように「国民は健康で文化的な最低限度の生活を営む権利を有する。国は全ての生活面について、社会福祉、社会保障および公衆衛生の向上及び増進に努めなければならない。」発展途上国は、それぞれ独自の社会・文化・政治・宗教などを背景に、社会・経済的活動を展開している。限りある地球資源の有効利用と環境破壊防止のために、先進国は使命感をもって、資金拠出（援助ではない）と産業、環境保全、教育などあらゆる分野にわたる技術移転を行う義務がある。人口開発計画では「貧困は単なる所得の貧困にとどまらない。人間らしい生活のための機会が奪われている状態だ。」とある。環境保健の課題は死亡、疾病、障害から、さらに生活の質（QOL）にまで広げられ、環境の変動に伴う人口集団の健康リスクを把握する技術の開発が強く求められている。そのために環境保健にかかわる現場のスタッフ、行政、研究者は知恵をしばり働くべきであろう。

4. 化学的 (Cd, Dioxines) 環境要因の曝露評価と健康影響評価、並びに生物学的 (HTLV-1) 環境要因の感染と健康影響評価

長崎大学医学部
助教授 有澤 孝吉
(平成15年6月12日)

演者らは、長崎県の離島部などをフィールドとして、化学的環境要因（カドミウム、ダイオキシン類）の曝露評価／健康影響評価、および生物的環境要因（ヒトT細胞白血病I型ウイルス[HTLV-I]感染）の健康影響評価を行ってきた。カドミウムに関しては、対馬での15年間のコホート研究により、(1) カドミウムによる尿細管障害は、尿中 β 2-マイクログロブリン濃度が約1000 mg/g クレアチニンを超えると非可逆になること、(2) カドミウムによる尿細管および糸球体機能の低下が寿命短縮と密接に関連していること、(3) しかし、尿細管障害を起こさない程度の軽度の曝露が死亡率およびがん罹患率の低下と関連している可能性があることを報告してきた。ダイオキシン類については、5県6地域での調査から、(1) 日本人においては魚、とくに近海魚、刺身の摂取および血液中エイコサペンタエン酸濃度が血液中ダイオキシン類と関連していること、(2) しかし、日本人の血液中ダイオキシン類濃度の総毒性等量は約18pgTEQ/g 脂肪であり、国際的にみて高いとは言えないことを報告した。

HTLV-I に関しては、対馬および放射線影響研究所コホートの調査から、HTLV-I が死亡率、とくに非腫瘍性疾患死亡率と関連していることを明らかにした。また、長崎県がん登録資料などを用いて成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)およびその他の悪性腫瘍の罹患に関する記述疫学調査を行い、地域レベルでATLと胆道系悪性腫瘍の罹患率の間に正の相関が見られることを報告した。また、国立がんセンターと共同でコホート調査を行い、HTLV-I と ATL 以外の悪性腫瘍との間に有意な正の関連は認められない

ことを明らかにした。さらに、2万4千人の保存血清を用いてコホート内患者対照研究を行い、血漿中可溶性 IL-2 受容体および HTLV-I 抗体価の高値が ATL の強い予測因子となることを報告した。

5. 市販鯨肉の水銀汚染と毒性

北海道医療大学薬学部

講師 遠藤 哲也

(平成 15 年 6 月 17 日)

歯鯨は海の世界食物連鎖の頂点に位置し、寿命が比較的長いため、その体内には多くの環境汚染物質を高濃度に蓄積している。特に水銀汚染は著しく、食品として販売されている歯鯨食品のすべては旧厚生省が 1973 年に定めた魚介類の水銀の規制値（総水銀として 0.4 ppm、メチル水銀として 0.3 ppm）を越えている。しかし、その消費量が少ないことから、また水銀の毒性を軽減するセレンも高濃度に含まれていることから、なんの規制も受けずに自由に販売されている。

近年我々が行った歯鯨食品の調査で、予想をはるかに越えた水銀汚染が明らかとなった。肝臓の“ゆでもの”からは最高で規制値の約 5,000 倍に相当する総水銀（1,980ppm）が、赤身肉からも約 200 倍に相当する総水銀（81ppm）が検出された。DNA 分析の結果、9 種類の歯鯨赤身肉の販売が確認され、水銀汚染には明らかな種差が認められた。また捕獲地による水銀汚染の違いも認められたが、これらには無表示や不正表示のものが多かった。

総水銀濃度の一番高かった肝臓の“ゆでもの”（総水銀: 1,980ppm、メチル水銀: 23.5ppm、セレン: 656ppm）をラットに一回経口投与した（2g/kg）。この投与により肝臓と腎臓の水銀濃度は有意に増加した。特に腎臓の水銀濃度の増加は顕著で、無機水銀中毒（腎毒性）の指標である NAG の尿中排泄が認められた。わずか一回の経口投与で、セレンを多く含んでいるにもかかわらず、無機水銀による急性腎毒性が惹起された。フェロー諸島では、ゴンドウ鯨の肝臓と腎臓は絶対に食べないようにと勧告している。歯鯨の内臓肉の摂食は大変危険である。

最も総水銀濃度の高かったオキゴンドウの赤身肉（総水銀: 81ppm、メチル水銀: 13.4ppm、セレン: 15.2ppm）をラットに 7 日間連続経口投与した（0.5/kg/day）。赤身肉の投与により、肝臓、腎臓、大脳皮質および赤血球中の水銀濃度は有意に増加したが、血清中の水銀濃度は極めて低く、メチル水銀の特徴的な分布パターンを示した。NAG の尿中排泄も認められなかった。歯鯨の赤身肉の摂食は、妊婦のみならず、健常人も控えたほうが賢明である。

6. 環境・中毒と骨格筋

鹿児島大学神経内科
講師 樋口 逸郎
(平成 15 年 8 月 29 日)

運動や重力により骨格筋は大きな影響を受けている。寝たきり患者の廃用性筋萎縮では著明な type 2b 線維萎縮が見られる。一方微小重力の環境下では抗重力筋といわれる type 1 線維が萎縮する。我々は NASA のスペースシャトルで 2 週間の宇宙飛行を終えたラット傍脊柱筋を検索したところ type 1 筋線萎縮とともに筋特異的転写因子である MEF2C の発現低下を認めた。また MEF2C にコントロールされている aldolase A, desmin 等も低下していた。微小重力環境は転写因子の発現低下を通じて広範な遺伝子の発現に影響を及ぼすことが明らかになった。

Germanium(Ge)は原子番号 32 の金属元素であるが、無機 germanium 中毒において腎障害、貧血、胃腸障害が見られることが知られていた。我々は健康食品摂食による germanium 中毒患者において、ミトコンドリア異常を伴うミオパチーとニューロパチーが見られることを初めて報告した。筋病理学的には組織化学染色におけるチトクローム C 酸化酵素の著明な低下と空胞変性、および電顕的にはミトコンドリア内の高電子密度物質蓄積が特徴的所見であった。germanium の神経筋に対する毒性を証明するため、ラットに 100mg/kg/day の GeO₂ を投与して実験的 germanium ニューロミオパチーの作成に成功した。投与後 4 ヶ月でチトクローム C 酸化酵素の著明な低下が出現し、投与後 8 ヶ月でミトコンドリア内の高電子密度物質蓄積が認められた。GeO₂ 経口投与ラットの 50%致死量は 3.7g/kg と急性毒性は比較的弱い物質であるが、慢性的に摂食すると不可逆的な神経筋障害が生ずることが明らかになった。

7. ダイオキシンによる哺乳類雄性生殖機能の変異

国立環境研究所環境健康領域分子細胞毒性研究室
主任研究員 大迫誠一郎
(平成 15 年 10 月 1 日)

これまで、ダイオキシン類の胎仔期曝露によりもっとも顕著な変化を示すとされる雄の外部生殖器・副生殖腺の発生影響における作用メカニズムの解明を目的に、関連する遺伝子の発現変化と、最も影響の現れやすい投与時期を検討してきた。妊娠 15 日 (GD15) のラットに TCDD を単回経口投与による、産仔の腹側前立腺内 5 α -reductase mRNA の発現上昇と androgen receptor mRNA の発現減少を報告した。また GD15、GD18、PND2 に TCDD を投与したところ、GD15 投与で、AGD と腹側前立腺の減少と androgen receptor mRNA レベルの前立腺内での減少が見られたが、他方、GD18 と PND2 投与群では変化がなかった。前立腺重量の減少は、GD15 より後の妊娠期間中における曝露では引き起こされないこと、すなわちクリティカルウィンドウの存在が示された。また、TCDD によるこの現象が AhR 遺伝子依存性であるか検討するため、AhR 遺伝子ヘテロマウス(+/-)雌雄を交配し、GD13 に 10 mg TCDD/kg を投与、PND14

の雄を解析したところ、AhR(+/+)および(+/-)の TCDD 投与群のみに AGD の短縮が生じ、一方、probasin, mp25, PSP94 などの前立腺分泌タンパク遺伝子群の発現が見られなかったことから、ダイオキシンによる雄性生殖器発生影響は AhR 依存的事であることが判明した。さらに、この現象を起こす AhR-ダイオキシン依存性の胎仔遺伝子を探索するため、野生型マウス GD13 および GD17 に 10 mgTCDD/kg および Vehicle を投与し、24 時間後に雄胎仔の全 RNA を回収し、各群任意に 5 個体を混合し、GD13-TCDD 投与群対 GD13-Vehicle 投与群、GD17-TCDD 投与群対 GD17-Vehicle 投与群にて、マイクロアレイ解析 (Atlas Mouse Glass Array 3.8I, Clontech) を行った。その結果、3,756 の全遺伝子中、822 遺伝子がいずれか 4 つの投与群で有意なスポットとして検出された。そのうち、132 遺伝子および 239 遺伝子が GD13-TCDD 投与群で up (ratio > 1.5)あるいは down (ratio < 0.67) -regulation されることがわかった。面白いことに、そのうち GD17-TCDD 投与群でも up あるいは down-regulation される遺伝子は、それぞれわずか 14 と 38 遺伝子のみであった。以上の結果は、GD13 のマウス胎仔が GD17 胎仔とは異なる TCDD 応答性遺伝子のセットを発現していることを意味している。GD17 胎仔への TCDD 曝露は上記前立腺の発育遅延を起こさないことが報告されており、今回 GD13 で検出した遺伝子の中に AhR-ダイオキシン依存性の原因遺伝子がある可能性がある。

8. 胎児期および授乳期のダイオキシン曝露が甲状腺機能に及ぼす影響

国立環境研究所環境ホルモン＝ダイオキシンプロジェクト健康影響研究室

主任研究員 西村 典子

(平成 15 年 10 月 1 日)

ダイオキシン類及びポリ塩素化ビフェニール (PCB) は、生殖機能・脳機能・免疫機能などへの毒性影響を示すことが知られている。私たちは、低用量 2,3,7,8-四塩素化ジベンゾ-p-ジオキシン (TCDD) を単回経口投与した妊娠ラットから生まれた子ラットにおいて、UDP-glucuronosyltransferase-1 (UGT-1) の遺伝子発現の上昇、甲状腺ホルモン濃度の減少や甲状腺刺激ホルモン濃度の上昇など、甲状腺ホルモン系がかく乱され、結果として甲状腺の過形成が生じることを見いだした。この作用は胎仔期の経胎盤曝露よりは母乳を介した曝露によることをクロスフォスタリング実験により明らかにした。さらに、アリール炭化水素受容体 (AhR) 欠損マウスに TCDD を投与すると、UGT-1、甲状腺ホルモンなどへの影響は生じないことから、この甲状腺機能のかく乱も他の毒性同様、AhR を介していることが判明した。他方、齧歯類において甲状腺ホルモンの輸送に関わるトランスチレチンを欠損したマウスに TCDD と PCB 異性体を投与した実験結果は、TCDD 及び PCB の異性体による甲状腺ホルモン系のかく乱作用のメカニズムが異なることを示唆した。

9. メチル水銀汚染地区住民の追跡調査

熊本大学大学院医学薬学研究部公衆衛生医療科学分野

教授 二塚 信

(平成 16 年 2 月 21 日)

昭和 46 年の環境庁事務次官通知および化学物質の安全性に関する国際プログラム (IPCS) (1990) によれば、水俣病とは「魚介類に蓄積された有機水銀を経口摂取することにより起こる神経疾患」とされている。しかし、メチル水銀の標的臓器である神経系以外の影響について、加齢に伴う影響も加わり、危惧する声があることも事実である。すなわち、水俣病患者の病理所見に基づき、動脈硬化性病変や腓ランゲルハンス島の病変による糖代謝異常、メチル水銀の生体内代謝に重要な役割を果たす肝・腎の病変が指摘されている。私どもは、疫学的に水俣病患者の死因解析により、男性の慢性肝炎、肝硬変、肝癌、女性の慢性腎炎、ネフローゼ症候群の標準化死亡比 (SRM) が非汚染近隣地域住民のそれに比し有意に高いことを明らかにした。その後の同様の研究により脳梗塞の SMR 値の高いことが報告されている。実験的には、メチル水銀の投与により肝・腎病変、膵β細胞の変性、さらには内分泌 (甲状腺) の異常に関する報告がある。

私どもは、メチル水銀汚染の事実が確認され、水俣病認定患者が多発した A 町において、昭和 59 年以来、40 歳以上の住民約 3,200 名を対象に総合的な健康調査によるフォローアップを継続して今日に至っている。

先ず、肝疾患、腎疾患、糖代謝異常の有病率と発病要因について、各疾患にターゲットを絞ったスクリーニング・精密検査及び症例・対照研究によって解析した。その結果、A 町のこれら疾患の有病率は既報告例に比し高くはなく、水俣病認定患者が多発している漁村部が、他地域に比して有病率が高いという事実は確認されなかった。また、発病要因として、肝疾患ではアルコール摂取 (男)、肥満 (女)、糖代謝異常では家族歴が寄与しており、メチル水銀曝露指標としての漁村地域居住歴の寄与は認められなかった。このように、死亡統計や実験的研究で示唆された特定の臨床疾患の多発傾向はなかった。

他方、A 町の特に漁村部では、水俣病患者に広汎にみられる神経症状を中心とする各種の自覚症状の有訴率が一貫して高い。これについて多変量解析を行ったところ、第 1 主成分 (不定愁訴)、第 2 主成分 (知覚障害)、第 3 主成分 (関節障害)、第 4 主成分 (脱力) が抽出され、何れの因子得点も漁村部に有意に高かった。但し、汚染当時から年余を経た調査時における魚介類摂取量や、赤血球水銀濃度のような直接的なメチル水銀曝露指標との相関関係は認められなかった。

このようにメチル水銀汚染地域住民は多様な愁訴を持ちながらも、これからの生活をいかに生きるかということに関心が移ってきている。そこで、その精神不安の構造や特性を明らかにすることを試みた。GHQ 30 による質問調査の結果、地域住民の精神不安度は高く、長崎の原爆被爆や島原の普賢岳噴火災害事例の得点を上回っていた。精神不安を形成している最も主要な因子は「抑うつ」と「社会的無能力・不適応」であった。これらの精神不安は、身体症状が悪くなるほど高くなる傾向があり、また、水俣病問題に対して、積極的に関与していった経験があるものほど不安は低下する傾向があった。これは、水俣病問題に対して積極的に行動することにより、同じ目的をもち、そして同じ苦しみをもった仲間が形成されたことによる、一種の社会的ネットワークによるものと考えられた。私どもの研究は、顕在的な

臨床的異常のレベルでは把握できない **subclinical** な機能異常あるいは生活障害に焦点を当てた綿密なフィールドワークの必要性を、ここ水俣の経験からも示唆しているといえよう。何れにせよ、水俣病の発生は身体的のみならず、精神的、社会的な地域住民の **well-being** を、破壊していることをこれら一連の研究は示しているといえよう。従って、その解決に際しては、精神心理学的な配慮を含む総合的な視点からの地域づくり政策が必要である。

6. 客員研究員指導記録

1. メチル水銀の胎児期リスク評価

窪田 真知 (宗像水光会総合病院産婦人科 医師)

メチル水銀は中枢神経毒性を有する地球規模環境汚染物質で、一般にヒトへの曝露は魚介類の摂取を介して起こり、海洋等の自然界では、食物連鎖の頂点に近い鯨、サメやマグロのメチル水銀濃度が高いことが知られている。ヒトでは、発達期の脳がメチル水銀に対する感受性が高いことや、メチル水銀が母体よりも胎児に高濃度に蓄積することから、胎児が最もリスクの高いグループである。それゆえ、魚介類等の消費の高い日本などの集団においては、妊婦への魚介類摂取によるメチル水銀曝露の影響は解明しなければならない公衆衛生上の重要問題である。一方、エイコサペンタエン酸 (EPA, C20:5n-3) やドコサヘキサエン酸 (DHA, C22:6n-3) 等の n-3 多価不飽和脂肪酸 (n-3PUFA) も魚介類摂取由来で、これらの脂肪酸はヒトの健康に有益であることが知られている。DHA は特に正常な脳の発達や機能に重要な脂肪酸で、妊娠後期の急激な胎児の脳の発達期には、脳中の DHA 濃度も劇的に増加する。その時期は、脳がメチル水銀の毒性に最も感受性が高い時期で、メチル水銀の胎児脳への蓄積も最も高まる時期でもある。メチル水銀曝露に関しては赤血球中水銀濃度が最も優れた biomarker で、日本人のような魚介類多集団では赤血球中水銀の 90%以上がメチル水銀であることから、本研究は赤血球中総水銀濃度を母体や胎児のメチル水銀レベルを現す指標として用い、母子の赤血球中水銀濃度と血漿脂肪酸濃度の関係を調べ、魚介類摂食のリスクとベネフィットについて有益な情報が得られると期待する。

2. 有害化学物質に対する曝露指標と感受性要因に関する研究

平野靖史郎 (国立環境研究所環境健康研究領域健康指標研究室 室長)

ヒ素化合物の曝露指標

有害物質の健康リスク評価を行うためには、まず対象とする有害物質の曝露量を可能な限り正確に把握する必要がある。ヒ素は海産物にも多く含まれているが、それらの多くはアルセノベタインと呼ばれるほとんど無毒のヒ素化合物である。一方、和歌山カレー事件で問題となった亜ヒ酸 (3 価の無機ヒ素) や、中国、インド、バングラディッシュや南米で環境汚染を起こし、途上国最大の環境問題の一つにもなっているヒ酸 (5 価の無機ヒ素) は、発癌も含む多臓器疾患を起こすことが知られている毒物である。生体内に吸収された 3 価や 5 価の無機ヒ素はメチル化され、主としてジメチルアルシン酸として体外に排泄される。モノメチルアルソン酸やジメチルアルシン酸など、メチル化された 5 価のヒ素は毒性が低く、メチル化は生体における解毒機構と考えられてきた。ところが、それらの中間体でもある 3 価のヒ素のメチル、あるいはジメチル体が非常に低濃度で DNA 傷害などを起こすことから、最近では、メチル化は無機ヒ素のメチル化は無機ヒ素の解毒というよりは、むしろ代謝活性化のプロセスと考えられ始

めている。我々は、慢性ヒ素中毒症が多発している中国ヒ素汚染地区における尿や毛髪のスAMPLINGを実施し、ヒ素の形態分析を実施している。汚染地区住民の尿中ヒ素を高速液体クロマトグラフを装着したプラズマ発光質量分析計を用いて分析したところ、無機ヒ素の曝露指標であるジメチルアルシン酸が主たる尿中代謝物であったが、私自身の尿中ヒ素の分析結果は、全ヒ素濃度は汚染地区住民の値と大きく変わらないものの、尿中のヒ素は主として海産物由来と考えられる無毒のアルセノベタインであった。従って、尿中のジメチルアルシン酸は、有害である無機ヒ素の曝露バイオマーカーとなる。しかし、生体内においてどの様にヒ素がメチル化されるか、また、3価のメチル化ヒ素がなぜヒ素の毒性の本態と考えられるほどの強い生体作用を持つかなど不明な点が多く、基礎的研究も含め、ヒ素の代謝物に関して精力的に仕事を進めているところである。

7. 所内研究発表会記録

平成 15 年 6 月 23 日

「今後の研究センターの発展を願って」	野村 瞭
「水俣湾の水銀耐性菌に水銀揮発化遺伝子」	中村 邦彦
「水銀蓄積の理論式について」	渡邊 正夫

平成 15 年 7 月 15 日

「水俣病（メチル水銀中毒）患者末梢神経の免疫組織化学的研究」	衛藤 光明
「Risks and benefits of fish consumption for fetus: relationship between maternal mercury in red blood cells and fetal plasma fatty acid concentrations」	坂本 峰至
「低濃度メチル水銀のリスクコミュニケーション」	蜂谷 紀之

平成 15 年 9 月 16 日

「放射線照射によるメチル水銀の無機化」	荒巻 亮二
「市販鯨、鮪など魚類の総水銀とメチル水銀濃度」	劉 暁潔
「魚類水銀摂取におけるイオン交換系の役割」	山口 雅子

平成 15 年 10 月 21 日

「元素分析について」	中野 篤浩
「胎児性水俣病モデルラットの脳機能に及ぼす ω 3 系不飽和脂肪酸摂取の影響」	宮本謙一郎

平成 15 年 11 月 25 日

「環境汚染指標としての鳥類羽毛の解析」	桑名 貴
「毛髪水銀のはなし」	安武 章

平成 15 年 12 月 25 日

「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の影響」	足立 達美
「メチル水銀毒性発現の分子メカニズム —マイクロアレイによる遺伝子発現解析—」	臼杵扶佐子

平成 16 年 1 月 30 日

「西日本各地潮間帯における底質の粒状分布と水銀含量の比較」
「平成 16 年度予算について」

保田 叔昭
三橋 英夫

平成 16 年 2 月 24 日

「低温加熱処理による廃蛍光管リサイクルシステム」
「外来リハビリの現状と今後」
「カニクイザルの認知機能測定法」

松山 明人
宮本 清香
村尾 光治

8. 客員研究記録

- (1) 和光大学経済学部教授 三浦 郷子
(基礎研究部 荒巻 亮二)
「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」
- (2) 宗像水光会総合病院医師 窪田 真知
(疫学研究部 坂本 峰至)
「メチル水銀暴露における児の胎・乳児期別リスク評価」
- (3) 熊本大学大学院自然科学科研究科物質・生命学専攻科長、教授 安部 眞一
(基礎研究部 桑名 貴)
「次世代影響に関する生殖学的実験研究」
- (4) 九州大学医学部附属病院第一外科講師 水元 一博
(基礎研究部 荒巻 亮二)
「メチル水銀の細胞種依存性についての放射線生物学的研究」
- (5) 独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域健康指標研究室室長 平野 靖史郎
(基礎研究部 中野 篤浩)
「有害重金属の暴露指標と感受性要因に関する研究」

9. 共同研究記録

- (1) 九州大学大学院理学府助手 森 敬介
(国際・総合研究部 保田 叔昭)
「水俣湾底生生物群集調査」

- (2) 愛媛大学沿岸環境科学研究センター生態環境計測分野大学院生 池本 徳孝
(基礎研究部 安武 章)
「メチル水銀の生体内無機化反応：海洋哺乳類組織における反応」

- (3) 摂南大学薬学部衛生薬学科助手 清野 正子
(国際・総合研究部 中村 邦彦)
「水俣湾の水銀揮発化細菌の分子生態学的研究」

- (4) 北海道医療大学薬学部中毒代謝学教室講師 遠藤 哲也
(国際・総合研究部 蜂谷 紀之)
「鯨肉消費地域における毛髪中水銀濃度調査」

- (5) 志水 恒雄
(国際・総合研究部 蜂谷 紀之)
「水俣病に関連する聞き取り調査（水俣病被害の拡大・存続要因と地域再生に関する研究）」

- (6) 鹿児島大学理学部地球環境科学科助教授 富安 卓滋
(国際・総合研究部 松山 明人)
「八代海・水俣湾における残留水銀動態予測に関する研究」

- (7) 九州大学大学院工学研究院環境都市部門助手 押川 英夫
(国際・総合研究部 松山 明人)
「八代海・水俣湾における残留水銀動態予測に関する研究」

- (8) 九州大学大学院工学研究院環境都市部門非常勤学術研究員 矢野 真一郎
(国際・総合研究部 松山 明人)
「八代海・水俣湾における残留水銀動態予測に関する研究」

- (9) 長崎大学環境科学部環境科学科 中村 武弘
(国際・総合研究部 松山 明人)
「八代海・水俣湾における残留水銀動態予測に関する研究」

- (10) 長崎大学工学部社会開発工学科助教授 埴田 彰秀
(国際・総合研究部 松山 明人)
「八代海・水俣湾における残留水銀動態予測に関する研究」
- (11) 国立環境研究所環境健康研究領域健康指標研究室主任研究員 山元 恵
(基礎研究部 中野 篤浩)
「生体内における水銀と必須元素との相互作用に関する研究」
- (12) 東京大学大学病院総合文化研究科生命環境科学系助手 笹川 昇
(臨床部 臼杵 扶佐子)
「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」
- (13) 東京大学大学病院総合文化研究科生命環境科学専攻博士課程1年 竹下 裕也
(臨床部 臼杵 扶佐子)
「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」
- (14) 鹿児島大学医学部附属難治ウイルス病態制御センター分子病理病態研究分野教授 出雲 周二
(臨床部 臼杵 扶佐子)
「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」
- (15) 新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野 高橋 均
(所長 衛藤 光明)
「新潟水俣病全剖検例の生化学的・病理学的研究」
- (16) 新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野技術員 江川 重公
(所長 衛藤 光明)
「新潟水俣病全剖検例の生化学的・病理学的研究」
- (17) 財団法人電力中央研究所狛江研究所大気科学部環境化学主任研究員 丸本 孝治
(国際・総合研究部 松山 明人)
「東京湾、水俣湾等閉鎖系海域における水銀動態に関する研究」
- (18) 東京大学大学院工学系研究科附属水環境制御センター教授 矢木 修身
(国際・総合研究部 中村 邦彦)
「水俣湾の水銀揮発化細菌の分子生態学的研究」

(19) 鹿児島大学医学部保健学科作業療法学専攻助手 柳田 信彦

(臨床部 黒木 静香)

「社会的要因が胎児生水俣病患者に与えた心理的影響に対する臨床的アプローチ」

(20) 熊本大学医学部附属病院病理部主任臨床検査技師 徳永 英博

(所長 衛藤 光明)

「1) 霊長類における微量メチル水銀の慢性曝露影響—コモン・マーモセットにおける微量メチル水銀経世代曝露の影響— 2) 低濃度メチル水銀曝露における剖検脳の神経病理学的研究」

10. 委員会名簿

各委員会名簿（平成 15 年度）

平成 15 年 4 月 1 日

	総務課	主任研究 企画官	国際・総合 研究部	臨床部	基礎研究部 疫学研究部	施設長等
医療廃棄物管理 委員会	三橋 英夫		松山 明人	◎若宮 純司	中野 篤浩	
放射線実験棟運営 委員会	三橋 英夫		中村 邦彦	臼杵扶佐子	◎荒巻 亮二 足立 達美	中野 篤浩
放射線安全委員会	三橋 英夫		中村 邦彦	村尾 光治	◎中野 篤浩 荒巻 亮二	
学術委員会	山内 義雄		◎蜂谷 紀之	宮本 清香	劉 曉潔	
図書・文献委員会	須貝 一春		山崎 学	若宮 純司	◎渡邊 正夫	
機器整備委員会	奥山 英史		中村 邦彦	宮本謙一郎	◎中野 篤浩	
動物実験施設 委員会	須貝 一春		保田 叔昭	◎村尾 光治	足立 達美	中野 篤浩
動物倫理 安全委員会	奥山 英史		蜂谷 紀之	◎宮本謙一郎	山口 雅子	
研究倫理 審査委員会	三橋 英夫	中野 篤浩	蜂谷 紀之	宮本 清香	荒巻 亮二	◎衛藤 光明
組換え DNA 実験安全委員会	三橋 英夫			◎臼杵扶佐子	足立 達美	中村 邦彦
リサーチ・リソー ス・バンク運営 委員会	山内 義雄		永井 克博	宮本 清香		◎衛藤 光明
国際研究協力棟 運営委員会	山内 義雄		永井 克博	宮本謙一郎	中野 篤浩	◎中村 邦彦

コンピューター 環境整備委員会	奥山 英史		山崎 学	◎若宮 純司		渡辺 正夫
定期刊行物編集 委員会	山内 義雄	◎中野 篤浩	手塚 英明 蜂谷 紀之	村尾 光治	山口 雅子	
化学物質及び 廃棄物管理委員会	奥山 英史		松山 明人	臼杵扶佐子	◎安武 章	
情報センター 運営委員会	山内 義雄		手塚 英明	宮本 清香	劉 曉潔	◎中村 邦彦
海外フォーラム プロジェクトチーム	奥山 英史		蜂谷 紀之 保田 叔昭	宮本謙一郎	坂本 峰至	◎中村 邦彦
国内フォーラム プロジェクトチーム	山内 義雄		蜂谷 紀之 松山 明人	若宮 純司	◎坂本 峰至	
国際共同研究 推進室		中野 篤浩	保田 叔昭 手塚 英明 永井 克博	村尾 光治	安武 章	◎中村 邦彦
研究企画室	三橋 英夫	◎中野 篤浩	保田 叔昭 蜂谷 紀之	臼杵扶佐子	安武 章 坂本 峰至	

※ ◎は委員長及び室長

※ 任期は平成 16 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

(単位：千円)

区 分	平成 11 年度	平成 12 年度	平成 13 年度	平成 14 年度	平成 15 年度
人 件 費	(250,313) 255,931	(251,691) 257,656	(250,977) 260,226	(254,760) 264,965	(76,256) 79,832
事 務 費	(120,203) 100,818	(114,176) 101,401	(97,319) 104,899	(90,750) 97,162	(95,474) 101,740
研 究 費	(242,572) 253,471	(276,382) 278,702	(268,666) 282,560	(281,778) 293,991	(304,044) 318,271
施 設 整 備 費	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(297,793) 298,148
計	(613,088) 610,220	(642,249) 637,759	(616,962) 647,685	(627,288) 656,118	(773,567) 797,991

上段 () 書きは補正後予算額

※平成 15 年度の人件費については、平成 15 年 7 月分より環境調査研修所において計上されているため、6 月(3 ヶ月分)までの予算額を記載

2. 定 員

区 分	平成 11 年度	平成 12 年度	平成 13 年度	平成 14 年度	平成 15 年度
総 務 課	4	4	4	4	4
国際・総合研究部	7	7	7	7	8
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	3
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	1,808.94	平成 13 年 3 月竣工

※施設配置図

附 1. 人事異動

年月日	新 職 名	氏 名	異動事由	備 考
15. 4. 1	国際・総合研究部自然科学室主任研究員	松山 明人	採 用	
15. 4. 1	国際・総合研究部主任研究員	赤木 洋勝	再任用	国際・総合研究部長
15. 4. 1	国際・総合研究部長	中村 邦彦	配置換	基礎研究部生理室長
15. 4. 1	基礎研究部生理室長	荒巻 亮二	配置換	基礎研究部病理室主任研究員
15. 4. 1	独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域健康指標研究室主任研究員	山元 恵	出 向	基礎研究部生理室主任研究員
15. 4. 1	疫学研究部長	中野 篤浩	併 任	基礎研究部長
15. 4. 1	主任研究企画官	二塚 信	併 任	熊本大学医学部教授
15. 4. 1	研究企画官	有村 公良	併 任	鹿児島大学医学部助教授
15. 4. 1	研究企画官	永沼 章	併 任	東北大学薬学部教授
15. 4. 1	研究企画官	岩崎 容子	併 任	環境省環境保健部
15. 6. 30		野村 瞭	辞 職	所長
15. 7. 1	所長	衛藤 光明	配置換	臨床部長
15. 7. 1	臨床部長	若宮 純司	配置換	臨床部総合臨床室長
15. 9. 1	臨床部作業療法士	黒木 静香	採 用	
15.10.1	基礎研究部病理室主任研究員	足立 達美	配置換	基礎研究部生化学室主任研究員
15.10.1	基礎研究部生理室研究員	山口 雅子	配置換	疫学研究部調査室研究員
15.10.1		岩崎 容子	併任解除	研究企画官
15.10.1	研究企画官	堀 裕行	併 任	環境省環境保健部
15.12.1	独立行政法人国立環境研究所環境研究基盤技術ラボトリー環境生物資源研究室長	桑名 貴	出 向	基礎研究部病理室長
16. 1. 1	基礎研究部研究部生化学室主任研究員	永野 匡昭	採 用	
16. 3. 31		荒巻 亮二	定年退職	基礎研究部病理室長
16. 3. 31		赤木 洋勝	退 職	国際・総合研究部主任研究員

附 2. 主な来訪者（敬称は省略させて頂きました）

平成 15 年 5 月	20 日	公害等調整委員会委員長他 3 名	4 名
6 月	9 日	第 5 回環境負荷物質の分析技術及びリスク評価コース(JICA)	10 名
	19 日	JICA 集団研修「有害金属汚染対策コース」	8 名
	20 日	JICA 集団研修第 18 回「産業環境対策研修コース」	9 名
	26 日	JICA 国別特設第 5 回「フィリピン環境管理コース」	12 名
8 月	6 日	環境教育職員研修（水俣高校）	32 名
	25 日	カザフスタン共和国水文気象庁長官 他 1 名	2 名
	29 日	第 1 回「産業廃水処理技術研修コース」	10 名
9 月	8 日	フランス国立保健・医学研究所部長	1 名
	18 日	JICA「草の根技術協力事業」	4 名
	26 日	JICA 産業医学集団研修コース	13 名
10 月	14 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）」	13 名
	17 日	JICA チリ共和国カウンターパート研修	4 名
	28 日	JICA 集団研修第 11 回「環境行政コース」	21 名
11 月	7 日	JICA 第 4 回「農作業に伴う健康障害予防対策セミナー」	9 名
	12 日	JICA 第 4 回「生活排水対策コース」	9 名
	14 日	水環境モニタリング	12 名
1 月	15 日	米国環境保護庁（EPA）副長官代行他 6 名	7 名
2 月	3 日	JICA 神奈川国際水産研修センター「平成 15 年度環境と水産開発コース」	13 名
	5 日	環境行政実務研修	17 名
	6 日	マレーシアプロジェクトカウンターパート研修（中央労災防止協会）	2 名
	20 日	JICA 研修平成 15 年度「中・東欧産業環境対策コース」	12 名
3 月	3 日	JICA「環境と開発と女性セミナー」	11 名
	15 日	平成 15 年度水俣病経験の普及啓発セミナー	14 名

平成15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
Milena Horvat	Dept. of Environmental Sciences Institute Jozef Stefan ジョセフ・ステファン研究所 環境科学部	Head 部長	15.7.10～7.19	生態系における水銀分析の品質管理・保証 燃焼プロセスにおける水銀を含む微量成分の生成 とその制御に関する共同研究	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝 国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭
Joseph J. Helble	University of Connecticut Dept. of Chemical Engineering コネチカット大学 科学技術部	Professor / Head 教授・部長	15.7.12～7.19	燃焼プロセスにおける水銀を含む微量成分の生成 とその制御に関する共同研究	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭
Lesley Sloss	IEA Clean Coal Centre 国際エネルギー機関	Senior Environmental Consultant 環境コンサルタント	15.7.12～7.19	燃焼プロセスにおける水銀を含む微量成分の生成 とその制御に関する共同研究	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭
Shindy A. Mohamed	Egyptian Environmental Affairs Agency エジプト環境庁	Coastal water monitoring manager 海岸水質調査監督官	15.7.15～7.31	エジプト沿岸ベントスの水銀濃度調査に関する共 同研究	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭
Ray Bright Voegborlo	Kwame Nkrumah University of Science and Technology Kwame Nkrumah 科学技術大学	Technical Instructor 技術講師	15.8.8～9.5	ガーナ南西部における金採掘に伴う水銀汚染とその 影響に関する共同研究	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝
Charles Wilson Messo	University of Dar-es-Salaam Dept of Geology ダル・エス・サラーム大学 地質学科	Laboratory Scientist 研究所研究員	15.8.8～9.5	タンザニアにおける金採掘に伴う水銀汚染とその影響 に関する共同研究	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝
Zandong Li	China Agricultural University 中国農業大学生物学院	Professor 教授	15.9.26～10.7	鳥類性分化と環境因子の影響	基礎研究部病理室長 桑名 貴
Elizaveta Emanuilovna Graevskaya	Dept. of Biophysics, Faculty of Biology Moscow State University モスクワ大学 生物学部	Senior Researcher 主任研究員	15.9.29～10.22	メチル水銀のラット肥満細胞機能に及ぼす影響	基礎研究部生理室長 荒巻 亮二 基礎研究部生化学室長 安武 章
Ma Jian	Environmental Protection Science Institute of Hei- long-jiang Province 中国黒龍江省環境保護科学研究所	Director of Analysis Center / Engineer 分析測試センター主任	15.11.3.～11.22.	水銀分析に関する質管理	疫学研究部調査室長 坂本 峰至
Loi Duc Vu	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	15.11.3～11.21	水銀分析に関する共同研究	疫学研究部調査室長 坂本 峰至
Philippe A. Grandjean	University of Southern Denmark Environmental Medicine 南デンマーク大学 環境医学部	Professor / Chair 教授・部主任	15・11・15～11.24	メチル水銀の胎児期曝露と児の発達に関する共同研 究および NIMD フォーラム出席等	疫学研究部調査室長 坂本 峰至
Pal Magni Weihe	The Faroese Hospital System Department of Occupational Medical and Public Health フェロー諸島医療機関 労働医学及び 公衆衛生部	Chief Physician / Chair 内科医長・部主任	15.11.15～11.25	メチル水銀の胎児期曝露と児の発達に関する共同研 究および NIMD フォーラム出席等	疫学研究部調査室長 坂本 峰至

氏名	所属機関	職名	招聘期間	研究テーマ	受入担当者
Nikolay Mashyanov	Institute of the Earth Crust of St.-Petersburg State University サンクトペテルブルグ大学 地球科学研究所	Head of Laboratory 研究施設長	16.1.18～2.5	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・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝
Ana Trinidad Francisco- Rivera	Occupational Health Division Dept. of Health 保健省労働保健部	Environmental and Occupational Health Cluster 環境・労働保健技士	16.1.25～2.22	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・総合研究部特別研究員 赤木洋勝
Jin Yi He	College of Public Health China Medical University 中国医科大学公衆衛生学院	Assistant Professor 助教授	16.1.29～2.15	中国大陸内陸部住民における出産時臍帯血中水銀 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
Markus Talintukan Lasut	University of Sam Ratulangi サム・ラトゥランギ大学	Senior Lecturer 講師	16.2.10～2.29	インドネシアセレベス島北部地区における金鉱山鉱滓 海洋投棄の海洋生物および人の健康に与える影響	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭
Wang Wen Hua	School of Environmental Sciences and Engineering Shanghai jiao tong University 上海交通大学環境科学与工程学院	Vice President/Professor 副院長・教授	16.3.8～3.12	中国舟山における魚摂取と毛髪中水銀濃度に関する フィールド調査について	疫学研究部調査室長 坂本 峰至

平成15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
スロベニア共和国 リュブリャナ市	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝	「第7回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」運営委員会出席	「地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」の組織委員会委員長を務め、平成16年6月27日～7月2日に開催予定の「第7回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」においても運営委員会の委員を務める事となった。 今回は、その第1回運営委員会へ出席し会議の運営や進行に関する討議を行った。	H15.4.9-4.18
スウェーデン王国 ウプサラ市	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝	「放射化分析及びその他の化学分析技術による汚染地域の水銀環境動態と人体影響評価に関する研究プロジェクトー第3（最終）回研究企画調整会議」 出席	「放射化分析及びその他の化学分析技術による汚染地域の水銀環境動態と人体影響評価に関する研究プロジェクト」の企画の段階からコンサルタントとしての任務を負って参画しており、今回も研究者代表兼コンサルタントとして、その最終会議出席のため招聘された。	H15.6.20-6.29
ポーランド共和国 ワルシャワ市	基礎研究部病理室長 桑名 貴	環境試料タイムカプセル化事業に関する打合せ及び調査	環境試料タイムカプセル事業に今後必要となる野生鳥類の繁殖への環境外圧の解析に有用な手法に関する研究所法を収集し、今後の共同研究に関する打ち合わせを行った。	H15.9.15-9.26
スロベニア共和国 リュブリャナ市	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝	閉鎖性内湾における残留水銀動態予測に関する共同研究	スロベニア共和国リュブリャナ大学及びジョセフ・ステファン研究所、長崎大学、九州大学との共同研究により、閉鎖性内湾である水俣湾における浚渫・埋立事業後の底泥中残留水銀の長期的動態について、現場観測によるデータを利用した3次元数値シミュレーションから、将来の安全性について高精度な検証を行った。	H15.9.19-9.30
ニカラグア共和国 マナグア市	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭 国際・総合研究部自然科学室主任研究員 松山 明人	ニカラグア、マナグア湖水銀対策に関する事前調査	米州開発銀行は、1999年日本の公害経験を生かして環境問題へ効率的な援助を実施すべくジャパンプログラムという部局を開設した。その事業の一環として実施されるニカラグア・マナグア湖の環境改善事業の先行プロジェクトとして水銀汚染状況調査を実施するにあたり、調査を担当するニカラグア自治大学の水銀解析体制の充実に関する協力要請を受け、現地において事前調査を実施した。	H15.9.21-9.26
スロベニア共和国 リュブリャナ市	国際・総合研究部自然科学室主任研究員 松山 明人	スロベニア・イドリア川水銀汚染調査(鹿児島大学との共同研究)	現地の土壌、底質、植物、水など環境指標となる試料を多く採取し、現地の汚染状況を把握する。分析データの相互評価等を行い、今後の相互研究活動に関する意見を交換し来年度以降の研究活動プランを策定した。	H15.10.14-10.24

用務地・機関	派遣者	用務名	用務	派遣期間
セイシェル共和国 マヘ島	所長 衛藤 光明 疫学研究部調査室長 坂本 峰至	“International Invitational Conference Child Development and the Environment” 国際会議 及びワークショップ出席	ロチェスター大学の研究グループがセイシェルで行ってきた、胎児期メチル水銀曝露影響コホート調査の結果を、神経行動科学、栄養化学的知見から取りまとめた発表が行われた。	H15.10.30-11.9
アメリカ合衆国 ニューオリンズ	基礎研究部病理室 主任研究員 足立 達美	「第 33 回神経科学学会」出席	神経系細胞の分化・発達に関する研究に取り組んでいる分子生物学、生化学、病理学の各分野の各国研究者との討議により、グリア細胞の文化・発達に関する最新の情報と知見を収集した。	H15.11.7-11.16
カザフスタン共和国 アルマティー市	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝 国際・総合研究部自然科学室 主任研究員 松山 明人	カザフスタン国個別案件短期派遣専門家 (水質モニタリング及び沈殿物浄化)	カザフスタン政府機関がヌラ川流域の水銀汚染状況把握のために必要な水銀モニタリング技術の移転および指導。	H15.11.4-11.30
中華人民共和国 浙江省上海市、舟山市	疫学研究部調査室主任研究員 劉 曉潔	中国舟山における魚摂取と毛髪中水銀濃度 に関するフィールド調査	食事に関するアンケートと共に地域住民の毛髪 100 検体を目標として採取。その水銀濃度を測定し、日本の魚介類多食地域との比較を行う。	H15.11.24-11.29
ブラジル連邦共和国 ベレン市 イタイツーパー市	国際・総合研究部長 中村 邦彦 基礎研究部長 中野 篤浩 国際・総合研究部社会科学室長 蜂谷 紀之 臨床部検査室長 宮本 謙一郎 国際・総合研究部国際係長 永井 克博	「水銀の健康と環境への影響に関するワークショップー中南米における水銀の影響ー」出席等	ワークショップにおいて水銀分析技術、モニタリング技術、臨床診断技術等に関する最新の知見を発表し、現地研究者と討議を行った。 また、現地の金採掘工場での調査も行った。	H15.11.29-12.11
ラオス人民民主共和国 ルアンブラバン	国際・総合研究部長 中村 邦彦 疫学研究部調査室長 坂本 峰至	「国連工業開発機構（UNIDO）水銀汚染対策プロジェクト総合的特別作業班会議」出席	UNIDO 水銀汚染プロジェクトの対象国研究官より各国の汚染の概要について説明及びそれぞれに対する質疑応答が行われ、今後の本件プロジェクトの進め方に関する戦略について討議が行われた。	H15.12.15-12.21

用務地・機関	派遣者	用務名	用務	派遣期間
ニカラグア共和国 マナグア市	国際・総合研究部自然科学室長 保田 叔昭 国際・総合研究部自然科学室 主任研究員 松山 明人	ニカラグア、マナグア湖水銀汚染対策に関する事前調査 その2	ニカラグア共和国、マナグア市近郊マナグア湖畔にある苛性ソーダ製造工場跡地および周辺土壌・底質の水銀汚染対策を目的とした調査計画作成のための環境試料採取。	H16.1.19-1.26
アメリカ合衆国 ハワイ州 ホノルル市	基礎研究部生理学室長 荒巻 亮二 基礎研究部生化学室長 安武 章 臨床部理学診療室長 臼杵 扶佐子	「第21回国際神経学会(幼児および子供の神経毒性に関する研究: 微量物質の長期曝露影響)」国際会議出席	メチル水銀をはじめとする環境由来神経毒素の胎児及び子供への低濃度長期曝露影響に関する知見の収集を行った。	H16.2.10-2.15
スロベニア共和国 リュブリャナ市	国際・総合研究部特別研究員 赤木 洋勝 疫学研究部調査室長 坂本 峰至	「第7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」第2回運営委員会出席	「地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」の組織委員会委員長を務め、平成16年6月27日～7月2日に開催予定の「第7回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」においても運営委員会の委員を務める事となった。 今回は、その第2回運営委員会へ出席し会議の運営や進行に関する討議を行った。	H16.2.24-3.2