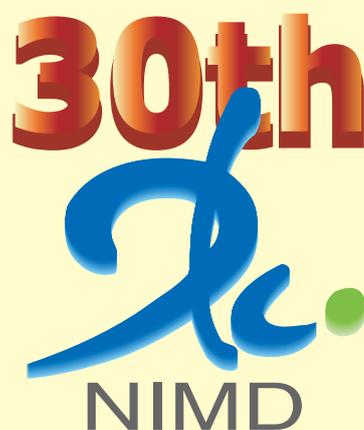


平成19年度
国立水俣病総合研究センター年報
第28号

30周年記念特別号



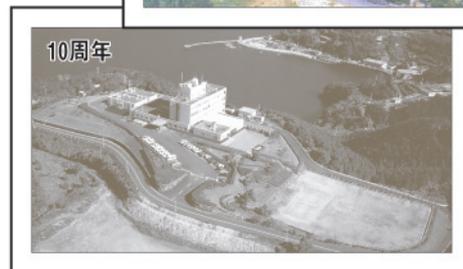
平成20年10月



30周年記念特集



国立水俣病総合研究センター全景



創立当時の写真
(年報第1号より)

センター30年のあゆみ

1978



国立水俣病総合研究センター開所式
(1979年7月25日)

1986



WHO協カセンター開所式
(1986年10月11日)

1997



国際研究協力棟開設

2001



水俣病情報センター開館

2005



共同研究実習棟開設



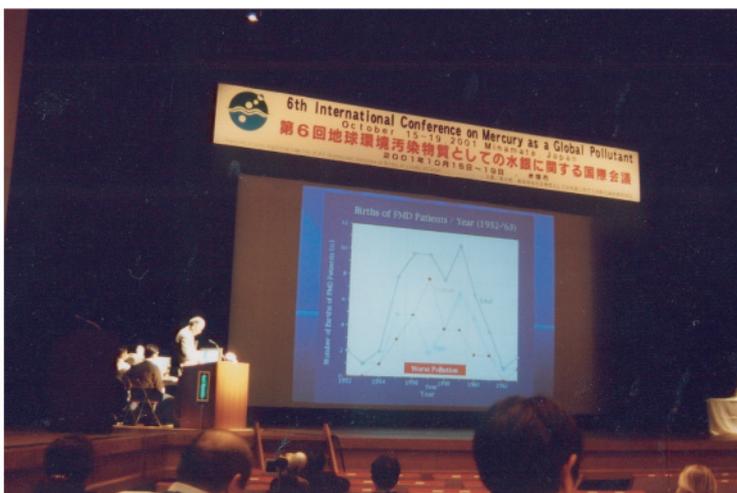
開会式



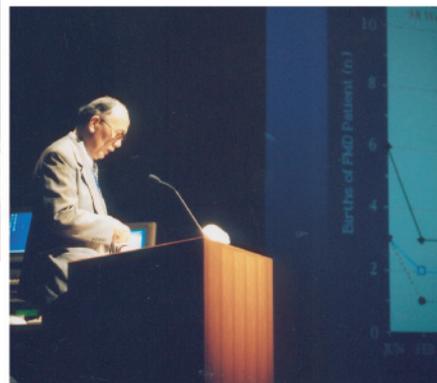
開催記念タイル

2001年
10月

会場 水俣市文化会館
水俣市総合もやい直しセンター



分科会





インフォメーション 



アジア初の国際水銀会議を
水俣で開催

国際水銀
会議



レセプション
&
夕食会 

国水研一般公開

地域に根ざした国水研を目指して

2006



研究者と話そう



毛髪水銀測定

2007



健康的な生活について



pH実験



リハビリ体験



顕微鏡の観察

2008

【立体図&体験マップ】

2008年度

「学びのコース」

- *バンク棟1F
研究者と話そう
- *休養室
エコバック作り



リサーチ
リソース
バンク棟

1F

管理研究棟

4F

3F

2F

1F

リハビリ棟



「いろいろ体験コース」

ミクロの世界も体験できるよ!

*管理研究棟 1F~4F

1F 毛髪水銀値は?

血管年齢は?

2F ミクロの世界

3F お口の環境調べ

4F 放射線のこと分かるよ

屋上 360度のパノラマ風景

が見られるよ

「リハビリ体験コース」

*リハビリ棟

手工芸体験、介助体験

「体を動かすコース」

*リハビリ棟前の駐車場

ストラックアウト

バッティング



健康セミナー

2003



第12回 5周年記念特別講演
「最後まで自分らしく生きるために」
講師:岡原 仁志氏



「健康セミナー5周年記念」ジョイントライブ

2007

医師会とともに 市民講座を主催



緒方医師会会長あいさつ



第13回「息切れを起こす肺の生活習慣病」
講師:木田 厚瑞氏



2008

第15回「ヒトは血管とともに老いる」
講師:山口 武典氏

2006~

地域との連携、 支援環境の整備

介護予防等在宅支援 モデル事業

■ 芦北町あそびRe(リ)パーク事業



■ 水俣市地域リビング

茂道公民館改修



出月公民館改修



■ 出水リハビリテーションセンター



開所式(2008年3月8日)



出版物

年次報告書



NIMDフォーラム



評価報告書
(2008年)



国水研広報誌「とんとん峠」
(2007年～)



Ministry of the Environment
National Institute for Minamata Disease

0029767

環境省
国立水俣病総合研究センター

30th
NIMD
国水研30周年

0203414

日本語/ENGLISH

トップ サイトマップ サイト内: AND OR 検索

トップ

国水研を知る ▼ 組織の案内 ▼ 施設の案内 ▼ 情報センター ▼ 沿革 ▼ アクセスマップ	国水研のイベント ▼ 健康セミナー ▼ 一般公開 ▼ 水俣病資料館企画展	▼ 水銀と健康を 考える ▼ 水銀と健康 ▼ ニュース解説 ▼ 水俣病Q&A
研究成果を讀む ▼ 年報 ▼ 報告・発表一覧 ▼ 水銀分析マニュアル ▼ 水銀研究レビュー ▼ 社会科学研究会報告書	研究企画と評価 ▼ 研究評価及び研究企画 ▼ 機関評価	研究者の皆様へ ▼ 共同研究について ▼ 座談会セミナー ▼ 医師会共催学術講演会 ▼ NIMDフォーラム ▼ 職員募集

サラダたまねぎの歌 (歌・作詞・作曲マウンテンマウス: 健康セミナー出演デュオ。)

2007年12月19日

再生

最新情報

介護予防等在宅支援モデル事業報告書のご案内	掲載日
第9回国際水銀会議 (2009年6月、中国貴陽開催) への協力について	2008年9月30日
「外資リハ通信8月号」を掲載しました。(PDF)	2008年8月26日
8月9日に開催した「第15回健康セミナー」の模様	2008年8月23日

目 次

30 周年記念特別号の刊行にあたって.....	5
特別寄稿 国立水俣病総合研究センター創立 30 周年に寄せて	
環境事務次官 西尾哲茂.....	6
1. この 10 年間のあゆみ.....	8
(1) 年 表.....	10
(2) 予算・組織・定員の変遷.....	11
・「第 6 回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」を振りかえって	
赤木洋勝（元国立水俣病総合研究センター国際・総合研究部）.....	12
国際水銀会議の概要.....	13
2. この 10 年間の業績（平成 10 年度～平成 19 年度 ※平成 19 年度はⅡに掲載）	
(1) 各部のあゆみと研究業績一覧.....	16
(2) この 10 年間の研究・業務課題.....	48
(3) 国際協力一覧.....	58
3. 中長期目標および中期計画	
中長期目標について（平成 19 年 9 月）.....	60
中期計画（平成 20 年 1 月）.....	65
4. 機関評価.....	74
平成 20 年機関評価報告書.....	77

I. 平成 19 年度国立水俣病総合研究センター概要

1. 組織・運営	90
2. 予算・定員	92

II. 平成 19 年度研究及び業務報告

1. 地球に貢献する研究・業務

(1) 水俣病に係る社会・疫学的調査グループ	98
1) 水俣病発生の社会的影響と地域再生に関する研究	100
2) 公害発生地域の社会史に関する研究	102
3) 水俣病患者の生活状況調査	103
4) 胎児性水俣病患者の自覚症状に関するフォローアップ業務	104
(2) 八代海地域研究グループ	105
1) 海洋生態系における水銀の動態	107
2) 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回収技術の開発	109
3) 水俣湾、水俣川等に残留する浚渫対象外水銀含有底質（25ppm 以下）および 埋設水銀含有底質が水圏環境に与える影響について	111
4) メチル水銀の超高感度分析法の開発と大気中水銀のメチル化・脱メチル化反応過程の解明	113
5) 水俣病発生時期に生まれた不知火海沿岸住民保存へその緒メチル水銀濃度調査	116
6) メチル水銀中毒における脳機能の客観的評価法の開発	117
(3) 八代海地域業務グループ	119
1) 水俣病患者のリハビリテーションと介護支援	
a. 水俣病患者のリハビリテーション	121
b. 介護予防等在宅支援モデル	124
c. メチル水銀汚染地域住民の健康増進への取り組み（健康相談、毛髪測定等）	126
2) 健康セミナー	127
3) 一般公開	128

2. ヒトの健康に貢献する研究・業務

(1) 水銀の作用メカニズムグループ（分子機構）	129
1) メチル水銀毒性発現の分子経路の解明とその臨床応用に関する研究	
a. 培養細胞を用いたメチル水銀毒性発現の分子基盤の解明とその臨床応用に関する研究	131
b. モデル動物を用いたメチル水銀毒性発現の分子経路の解明と治療に関する研究	133

2) 神経再生（神経細胞の増殖および突起形成／伸展）に対するメチル水銀の作用およびその薬剤治療に関する研究.....	135
3) 腸内細菌叢によるメチル水銀のリスク軽減方法の探索.....	137
4) 水銀曝露に対する生体応答に関する研究	
a. メチル水銀の中枢神経毒性における脈絡叢の関与に関する研究.....	138
b. 水銀毒性に対する生体防御機構に関する研究.....	140
(2) 水銀の作用メカニズムグループ（動物モデル）.....	142
1) Tau 蛋白リン酸化に起因する神経変性におけるメチル水銀の作用に関する研究.....	144
2) メチル水銀曝露によるマウス中枢神経系に対する影響.....	146
3) 環境レベルメチル水銀の生体影響に関する研究.....	148
4) 無機水銀の神経毒性作用に関する研究.....	151
5) 環境エンリッチがラットの脳発達期のメチル水銀投与で起こした神経行動学的障害に及ぼす効果に関する研究.....	153
6) 新たなメチル水銀胎内曝露モデル：トゲマウスにおけるメチル水銀毒性.....	154
(3) リスク認知・情報提供グループ.....	156
1) 日本人の毛髪水銀分析.....	158
2) 世界における水銀汚染地域の水銀汚染地域の毛髪水銀調査.....	159
3) 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.....	160
4) 魚介類摂食に伴う妊婦・出産年齢女性のメチル水銀曝露評価に関する研究.....	162
5) 妊娠中生活習慣および出生後発育と臍帯血水銀濃度に関する研究.....	164
6) 胎児性水俣病患者の生活と神経系運動機能に関する調査.....	166
7) 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.....	167
8) 研修受け入れ活動.....	168
3. 地球環境に貢献する研究・業務	
(1) 地球環境フィールド研究グループ.....	169
1) カザフスタン共和国ヌラ川水銀モニタリングに係わる技術移転.....	171
2) フレンチギアナ河川汚染による人体への健康影響に関する実験的研究.....	173
3) タンチョウヅルにおける水銀の体内分布.....	175
(2) 国際業務グループ.....	180
1) 国際共同研究事業の推進.....	181
2) 開発途上国からの来訪者の研修指導.....	182
3) JICA タパジヨス河流域メチル水銀に関する保健監視システム強化プロジェクト.....	183

4. 平成 19 年度終了研究・業務	
(1) 水俣病に関する研究	
1) 水俣病患者の病像調査.....	184
2) メチル水銀の神経障害機序に関する研究.....	188
3) メチル水銀の認知機能におよぼす影響に関する研究.....	190
4) 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究.....	192
(2) 低濃度メチル水銀のリスク評価に関する研究	
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.....	194
2) 胎児性水俣病患者に関する研究～メチル水銀の動脈硬化に与える影響.....	196
(3) メチル水銀による生体影響の解明とその臨床応用に関する研究	
1) 培養細胞を用いたメチル水銀の生体内無機化および排出機構の解明.....	199
2) メチル水銀中毒の治療法に関する研究.....	202
3) 霊長類 ES 細胞を用いた環境有害物質の毒性評価法の開発.....	203
4) メチル水銀による蛋白質成熟系～特に PDI への作用と神経細胞死に関する研究.....	205
(4) 水銀の環境科学に関する研究	
1) 水俣湾の水銀耐性菌の遺伝学的研究.....	209
2) 水銀揮発化細菌を利用した水銀汚染物処理技術の開発に関する基盤研究.....	211
(5) 行政研究・業務	
1) ニカラグア・マナグア湖の水銀汚染に起因する環境汚染および健康影響調査.....	213
5. その他研究	
mRNA 監視機構を標的とした遺伝性神経疾患の治療に関する基盤研究.....	216
水銀廃棄物に関する環境適正管理ガイドラインの作成.....	218
国際共同研究	
水銀およびヒ素の分子細胞毒性メカニズム.....	220
6. 平成 19 年度共同研究者一覧.....	221
7. 平成 19 年度報告・発表一覧.....	222
8. 国水研セミナー2007.....	230
9. 所内研究発表会.....	235
10. NIMD フォーラム 2008.....	236
資 料	
1. 平成 19 年度研究評価報告書／平成 19 年度研究評価委員会評価を受けて着手した対応.....	238
2. 平成 19 年度研究企画官会議／平成 20 年度研究企画について／平成 20 年度研究・業務企画一覧.....	245
3. 平成 19 年度人事異動.....	253

30 周年記念特別号の刊行にあたって

国立水俣病総合研究センター(以下、『国水研』)は、昭和 53(1978)年 10 月に創立されて以来、ことし、平成 20 年 10 月で 30 年を迎えます。20 周年までの業績は記念誌にすでにまとめられていますので、最近の 10 年間にふりかえってみます。

平成 13(2001)年 6 月、水俣病情報センターが開館しました。同年 10 月には水俣市で『第 6 回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議(国際水銀会議)』が開催され、成功裡に終了しました。開催にあたっては、赤木洋勝国際・総合研究部長(当時)が組織委員長を、また、多くの所員が組織委員会事務局を務めました。平成 15(2003)年からは、水俣市葦北郡医師会と共催で市民向けの健康セミナーを開催しています。また、同年の環境省の組織改革によって、環境調査研修所に組織統合されたことを契機に、国内での研修にも力を入れることとなり、平成 17(2005)年には共同研究実習棟が完成しました。平成 18(2006)年の水俣病公式確認 50 年事業実行委員会には所員が参画し、50 年事業を契機として、同年から、介護予防モデル事業に着手しています。

この間、歴代所長をはじめ、研究者、事務職員、嘱託職員等、170 余名の方々が国水研に勤務し、評価の高い専門誌への論文発表など、高い成果をあげてきました。また、海外からも 1,500 名以上の研修者を受け入れ、国際共同研究や JICA の協力事業等を通じておよそ 110 件の海外での協力調査なども実施してきました。

しかしながら、これまでの国水研は、地元のみなさまに成果を十分お伝えしているか、専門性を背景にした地域貢献は十分果たしてきたか、と振り返ると、まだまだ残念ながら「『丘の上の研究所』であって、市民からは遠い存在」といわれています(平成 19 年度機関評価委員会委員指摘より)。

一方、国際的には、新興工業国の生産性向上が目覚ましい中、わが国の 1960 年代に匹敵するような環境問題の懸念がある中で、国水研の国際貢献は一層重要性を増して来ています。

多くの国立試験研究機関が独立行政法人化されたなかで今も環境省直轄の機関である国水研には、研究成果を挙げるだけでなく、地元地域に、そして世界に貢献する使命が課せられています。

30 周年のことし、本年報でこの 10 年を振り返ったら、ただちに次の 10 年に向けて飛躍したい、これが所員一同の今の気持ちです。

皆様には、本センターの活動に一層のご理解をいただきますとともに、ご教示ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

平成 20 年 10 月

環境省 国立水俣病総合研究センター所長
上家 和子

特別寄稿 国立水俣病総合研究センター創立 30 周年に寄せて

環境省 環境事務次官 西尾哲茂



国立水俣病総合研究センター設立 30 周年を迎えて、日本の環境行政史の核心とも言える水俣病に関し、水俣病に関する研究の推進はもちろん、地域の方々との連携、海外への情報発信に、着実な歩みを続けていくことができましたことを有り難く思っています。

そしてこれはなにより、国立水俣病総合研究センターの歴代所長、各分野の研究者、職員の皆様のたゆまぬ努力によるものであると同時に、熊本県、鹿児島県、水俣市を始めとする関係自治体の皆様、熊本大学、鹿児島大学を始めとする大学や研究機関の皆様、関係の団体の皆様、そして足を運んでくださった患者さんや住民の皆様のご支援、ご協力がなければできなかったことと、心から感謝しております。

環境庁が発足して、水俣病を始めとする公害病の救済によりやく取り組みを始めたとき、国立水俣病研究センター設立(当時:平成 8 年国立水俣病総合研究センターに名称変更)を約束されたのは、当時環境庁長官であった三木武夫先生でありました。私も、就職したばかりで、公害健康被害補償法の立案作業に関わらせていただきまして、毎日てんてこ舞いをしておりましたが、これを受けてセンターの設置に向けて予備的な検討に着手し、やがて、三木武夫先生が総理大臣となられる頃、ようやく計画が煮詰まっていたことを覚えておりまして、思いの深いものがあります。

国立水俣病総合研究センターの仕事は、水俣病の臨床像の明確化、客観的診断法の開発、メカニズムの解明、治療法の開発に関する研究といった臨床研究、水銀化合物の生体影響やそのメカニズムの解明を目的に動物や組織培養を用いた実験などの基礎研究、メチル水銀の毒性、特に胎児への影響に関する疫学的研究、更には水俣病や水銀汚染に関する国際的、社会科学のおよび自然科学的研究などにも広がるもので、水俣病に関連する諸分野を網羅した世界で唯一の研究機関であります。

これに加え、水俣病のような悲劇を二度と繰り返さないで欲しいというメッセージを国内、海外に発信していく

情報発信機関としての役割、また、研究以外に、患者さんのリハビリテーションや地域住民の健康相談を行うなど、地域に生きるセンターとして様々な役割を担ってきました。

付属施設として平成 13 年に発足しました水俣病情報センターは、情報の収集提供や、展示解説により水俣病の理解の促進を図り、また、環境教育にも資する活動を展開し、今では年間 3 万人を越える来訪をいただくまでになりました。

こうした実績を踏まえて、これからは、上家所長が常々申しておりますように、環境行政のいわば原点である水俣にあること、環境省直轄機関であることの意味を忘れることなく、地域に貢献し、広く世界に貢献する水俣研究の拠点となり、市民に情報を発信する機関、専門集団として、一層充実した役割を果たして欲しいと思っています。

ただ、それは国立水俣病総合研究センター独りでできることではありません。地域の皆様と一緒に、明日への希望を育んでいく中でこそ達成されると思います。その意味で、水俣市が、水俣病の悲劇を乗り越えて、環境問題に取り組む都市として発展を目指されていること、本年は並み居る応募の中から、政府の環境モデル都市として選定され未来に向かって努力をされていることは、大変素晴らしく、心から敬意を表するところです。

その一方で、平成 16 年の最高裁判決以来、新たに救済を求める方々への解決を図り得ていないことは、環境行政に携わるものとして誠に申し訳なく思っております。水俣病の歴史は一口に言えない苦渋に満ち、たくさんの人々が傷つけられましたが、今日にいたって、なお救済を求める方々がいらっしゃることを深く心に刻み、関係各位のご指導とご協力の下に、何としても、速やかに救済策を実現し、最終的な解決を図りたいと思っております。

そうして一日も早く、地域と一緒に、明日に向かって歩み始めたい、心からの願いを申し上げ、これからも一層の関係の方のご理解とご協力をお願い申し上げまして、国立水俣病総合研究センター 30 周年に寄せたこの稿を締めくくりたいと思います。

1. この 10 年間のあゆみ

国立水俣病総合研究センターのこの 10 年を、研究を支える体制を中心にふりかえるとともに、現在とこれからの課題についてまとめてみよう。

【組織・定員】

組織・定員において、この 10 年での大きな出来事は、平成 13 年 6 月に「水俣病情報センター」が新設されたことである。

「水俣病情報センター」は、国立水俣病総合研究センターの付属施設として、水俣病に関する資料、情報を一元的に収集、保管、整理し、広く提供し、水俣病に関する研究を実施することを目的に、水俣市明神に設置された。

明神には、既に「熊本県環境センター」と「水俣市立水俣病資料館」が設立されていたので、水俣病情報センターの新設によって、国・県・市の環境関係の 3 つの施設が同じ場所にあるという、全国でも希な「環境学習施設地域」となった。

3 施設は、水俣湾のヘドロを浚渫し埋め立てた「エコパーク」に隣接しており、水俣病の起こった現地を間近に見ながら、水俣病や環境についての学習ができるよう、それぞれの施設の特長をいかながら協力して活動している。

「水俣病情報センター」は、平成 20 年度中に展示のリニューアルを行う予定で、水俣病の原因物質のメチル水銀を含む「水銀」に関する科学的な情報を発信すること、水俣病の経験を活かし、環境に配慮した先進的な市として「環境モデル都市」に選定されるまでになった「現在の水俣市の情報」を発信することを新たな課題として、体験型の展示等を取り入れることを中心に展示内容を検討中である。

本体の国立水俣病総合研究センターについては、平成 15 年の省庁再編に伴い、「環境調査研修所」に組織統合された。これにより所掌事務の一つに「研修機能」が加わり、国内外の水銀研究者の研修も積極的に実施している。今後は、「環境調査研修所」の組織の一つとして、環境調査研修所の研修計画に基づく組織的な研修の実施を課題として検討を進める予定である。

当センターは定員 30 名、うち研究者 20 名という小所帯である。水銀研究について積極的に国内外で活動しているが、20 名の研究者で行えることは限られている。今後は、国内の大学や地方公共団体で水銀を研究する研究者への支援と、水銀研究関連組織のネットワーク化を課題とし、水銀研究に特化した世界で唯一の研究機関として、水銀研究拠点の機能をより強化し、関係機関と協力しながら、世界の水銀問題の解決により貢献できる体制をつくる必要があると考えている。

併せて、独立行政法人国立環境研究所との人事交流及び、熊本大学や鹿児島大学を初めとする国立大学法人やその他の大学との連携大学院構想も積極的に進める予定で、既に実施に向けて準備を始めている。

【予算】

当センターの業務である研究に関する予算「研究費」は、ここ 10 年、有り難いことに多少ではあるが増加してきている。独立行政法人の研究所や各種大学に比べれば、研究者 20 名の研究所としては大変恵まれているといえる。

今後はよりコスト意識を徹底し、費用対効果をより意識することは勿論のこと、効率的な予算の執行を課題として、組織・定員の欄で述べた「水銀研究への支援と

水銀研究機関のネットワーク化」を目的に、例えば公募による調査・研究の実施などに予算を使用できるように検討していく予定である。

【施設整備】

この 10 年の施設整備の状況は、平成 9 年度に「国際研究協力棟」新設、平成 12 年度に「廃液処理棟」完成、平成 17 年度「共同研究実習棟」新設、平成 19 年度「グリーン改修」完了、平成 19 年度から本館管理棟の「耐震工事」開始となっている。

「国際研究協力棟」と「共同研究実習棟」は、国内外の研究者との共同研究や、水銀分析等の研修受け入れのために大いに役立っている。

また、水銀を使用した研究を実施しているため、実験廃液の処理については、細心の注意を払っており、専門の処理施設として「廃液処理棟」を設置できたことは大変有意義であった。今では、その廃液処理能力を見込んで、他の研究所からも水銀の実験を依頼されることもあり、水銀研究への貢献を一部担っているとも言えよう。

設立から 30 年を迎え、建物は古くなっているが、環境へ配慮するための仕組みを取り入れた「グリーン改修」も完了し、また、平成 19 年度から 3 年間の予定で、耐震工事も始まっている。今後も、修繕をしながら有効かつ大切に施設を使用していきたい。

【これまで、そしてこれから】

ここ 10 年の当センターの業務で注目すべきものは、何といても、平成 13 年 10 月に水俣市で開催された通称「国際水銀会議」であろう。

当センターの赤木国際・総合研究部長(当時)が組織委員長を務め、国立水俣病総合研究センターも組織を挙げて協力した。この会議は、当センターや水俣市の職員だけでなく、広く市民の皆さんがボランティアとし

て参加され、大成功を収めた。開催にあたっては、受け入れ側の市民の皆さんにもいろいろとご苦労があったと思うが、今でも、市内のいたる所で、様々な立場の方から、その思い出話を伺うことがあり、水俣市民の方々にとって、この「国際水銀会議」を水俣市民一丸となって開催し成功させたことは、大変インパクトある出来事であるとともに、いかに楽しい出来事であったかと想像できる。

もう一つ大きな出来事として、平成 18 年度の「水俣病公式確認 50 年事業」を挙げたい。水俣病が公式に確認され半世紀がたつことを受け、水俣病患者の皆さんを含む様々な立場の方々が、実行委員会に参加し、やはり一丸となって様々な行事を実施した。当センターも実行委員会に参加しお手伝いできたことは幸いであった。

この二つの出来事は、水俣市に住む様々な立場の方々が、その立場を乗り越えて、共に働くことの素晴らしさを教えていると感じる。

当センターも設立から 30 年を経て、研究の目的や、水俣にある国直轄の研究所としてのあり方を模索している。平成 19 年度には、自発的に「中長期目標」とそれを実現するための「中期計画」を策定した。また、外部有識者による研究評価と機関評価も受け、厳しいご意見を頂いた。機関評価委員会からは「今後の国水研のあり方」についての提言も頂いている。今後は、これらのご意見を、研究や業務、組織等に確実に反映させることを課題とし、着実に実施して参りたい。

また、水俣市の一員として、いろいろな場面で国立水俣病総合研究センターの研究成果を活かせるよう、水俣市の様々な立場の方々と協力して水俣市の未来に貢献できるよう、所員一同力を合わせて進んでいきたい。

(総務課長 池田りか)

国水研年表

1973 (S48) 年	5月	三木武夫長官が設立の談話発表(水俣市) 3段階の検討会を経て
1978 (S53) 年	10月	国立水俣病研究センター設立(水俣市浜4058番18号、本館3,505.14㎡および 小動物棟196.98㎡)臨床部、基礎研究部、総務課で発足
1979 (S54) 年		疫学研究部を新設
1980 (S55) 年		SPF(特殊病原菌非汚染)動物実験棟(146.38㎡)完成
1986 (S61) 年		世界保健機関(WHO)研究協力センター指定 中大動物実験棟(231.65㎡)完成
1988 (S63) 年		アイトープ実験棟(305.80㎡)完成
1995 (H7) 年		与党3党による政治的解決
1996 (H8) 年		リサーチ・リソース・バンク棟(496.78㎡)完成 国立水俣病総合研究センターに改組 国際・総合研究部を新設
1997 (H9) 年		国際研究協力棟(806.95㎡)完成
2000 (H12) 年		廃液処理棟(299.10㎡)完成
2001 (H13) 年		水俣病情報センター(水俣市明神町55-10、1,808.94㎡)開館 国際水銀会議2001事務局を務める
2003 (H15) 年		環境調査研修所に組織統合
2005 (H17) 年		共同研究実習棟(894.50㎡)完成
2006 (H18) 年		水俣病公式発見50年(50年事業実行委員会に参加) 介護予防等在宅支援モデル事業開始
2007 (H19) 年		グリーン改修完成 中長期目標策定および中期計画策定 中長期目標・中期計画策定後初めての「外部研究評価」を受ける 「出水リハビリテーションセンター」開所
2008 (H20) 年		中長期目標・中期計画策定後初めての「外部機関評価」を受け、「今後の国水研 のあり方」について提言を受ける

この 10 年間の予算・組織・定員の変遷

(1) 予算

(単位:千円)

区 分	人件費	事務費	研究費	施設整備費	計
平成 10 年度	(258,970) 258,636	(98,982) 105,324	(303,297) 265,502	(1,802,000) 0	(2,463,249) 629,462
平成 11 年度	(250,313) 255,931	(120,203) 100,818	(242,572) 253,471	(0) 0	(613,088) 610,220
平成 12 年度	(251,691) 257,656	(114,176) 101,401	(276,382) 278,702	(0) 0	(642,249) 637,759
平成 13 年度	(250,977) 260,226	(97,319) 104,899	(268,666) 282,560	(0) 0	(616,962) 647,685
平成 14 年度	(254,760) 264,965	(90,750) 97,162	(281,778) 293,991	(0) 0	(627,288) 656,118
平成 15 年度	(76,256) 79,832	(95,474) 101,740	(304,044) 318,271	(297,793) 298,148	(773,567) 797,991
平成 16 年度	— —	(102,455) 108,716	(312,448) 329,138	(291,311) 291,853	(706,214) 729,707
平成 17 年度	— —	(112,619) 118,520	(380,255) 401,525	(121,770) 122,047	(614,644) 642,092
平成 18 年度	— —	(111,537) 116,295	(448,671) 463,338	(285,320) 285,752	(845,528) 865,385
平成 19 年度	— —	(74,297) 74,442	(496,926) 496,926	(186,217) 186,217	(757,440) 757,585

※下段は当初予算額、上段()書は補正後予算額。

※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 月までの 3 か月分の予算額を記載。

(2) 組織・定員

	所 長	総務課	国際・総合 研究部	臨床部	基 礎 研究部	疫 学 研究部	合 計	備 考
平成10年度	1	3	7*	7	7	4	29	
平成11年度	1	3	7	7	7	4	29	
平成12年度	1	3	7	7	7	4	29	
平成13年度	1	3	7	7	7	4	29	
平成14年度	1	3	7	7	7	4	29	
平成15年度	1	3	8*	7	7	3 [#]	29	自然科学室
平成16年度	1	3	8	7	7	3	29	
平成17年度	1	3	8	7	7	3	29	
平成18年度	1	3	8	7	7	3	29	
平成19年度	1	3	8	7	7	3	29	
平成20年度	1	3	8	8*	7	3	30	臨床部

(* 増員、# 減員)

「第 6 回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議」を振りかえって



有限会社国際水銀ラボ 取締役所長
赤木洋勝(元国立水俣病総合研究センター国際・総合研究部)

「第 6 回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議(国際水銀会議)」が、2001 年 10 月 15-19 日の 5 日間にわたり、水俣市において開催されました。同年 9 月 11 日の同時多発テロ事件直後だったにもかかわらず 41 カ国から 430 名余(内途上国から 38 名招聘)の参加を得ました。

この会議は、一つの化学物質である水銀をテーマとする会議としては世界最大規模のものであり、1990 年のスウェーデンにおける第 1 回の開催以来、米国、カナダ、ドイツ、ブラジルで開かれた後、アジア地域で初めて開催されたものでした。会議では、水銀の健康影響、毒性学、分析技術、生物地球化学、大気における挙動、汚染地域の実態とその対策、汚染環境の浄化方法、水銀汚染問題の社会科学的側面等、水銀に関するあらゆる分野の研究者が一堂に集い、最新の研究成果を発表するとともに、専門分野を超えて互いに討論し、今後の水銀研究の方向性を探りました。このことは、わが国はもとより、世界各国の研究者にとってアジア地域における水銀をめぐる諸問題に目を向ける機会となりました。

さらに、この水俣市での開催は、海外の研究者にとって、改めて特別な意味を持つものとなりました。これまでの我が国における水銀健康影響や毒性に関する長年にわたる研究成果をはじめ、水俣病の歴史とその後の取組み、そこから得られた教訓等を学び、認識を深める絶好の機会となったのです。

さて、ここに特筆すべきことがあります。この水俣の地においてこれだけ大規模な国際会議が成功した大きな要因の一つは、開催地水俣市の市を挙げてのバックアップをいただいたことです。水俣市

職員のほか、水俣市が募集、養成したボランティア通訳、水俣市が斡旋したホームステイのホストファミリーなど、多くの市民に様々な場所でご活躍いただき、お世話になりました。特に海外からの参加者からは、会合そのものに加えて市民との触れ合いなど、とても思い出深い会議になったとの称賛の言葉を、7 年経った今もなお数多くいただいています。

あの時の興奮が蘇る吉井正澄氏(当時の水俣市長)の「随想」(01'10.27.朝日新聞)を、ここに今一度ひもといてみます。

「市発展へ大きな一歩に」

国際水銀会議を終えて

吉井正澄

——前略——

会議には一般人は参加できずその詳細はわからないが、きっと今後の水俣病の解明や微量汚染の対策など環境行政にも大きな前進をもたらすだろう。そうなった時、大きな成果を収めたと言える。水俣市がこの会議にかけたもうひとつの目的は、世界の多くの研究者が市民との交流を通して、水俣市は公害の原点であるとともに、世界のモデルになる環境都市でもあることを認知してもらいたいということでもあった。

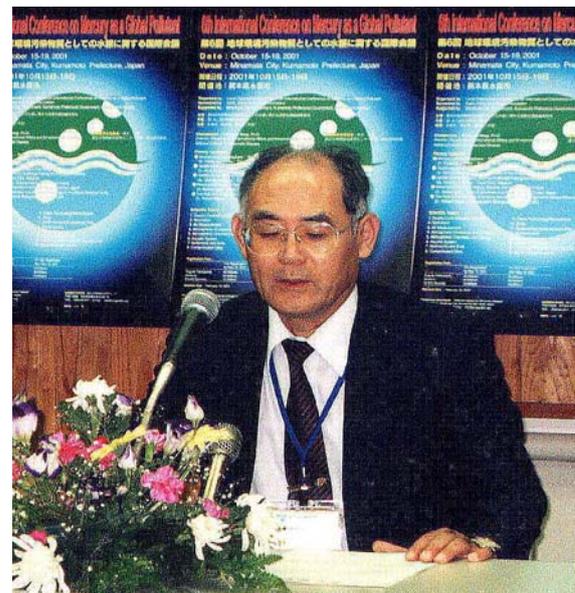
——中略——

大規模な国際会議を成功させることで、市民に誇りと自信が生まれることをねがった。まちづくりは住民の自信と郷土愛によってうみだされるものだからである。市民の積極的な参加で、この目的はほぼ達成されたと思う。

——中略——

水俣市の内面社会は、それぞれに多様な思いを抱いている人々が混在するデリケートな社会であり——中略——これらの深い傷を癒しながら、水俣病の真相の究明、悲惨な実態の発信、市民の環境モデル都市づくり促進など、バランスのとれたまちづくりが大切だとつくづく思った。今回の国際会議は「21 世紀は水俣の世紀」への大きなステップになるだろう。

あの高揚した国際会議が、学術的側面の専念に終るのではなく、人々の暮らしに活かされることが求められています。水俣市民の大きな期待をも背負っている国立水俣病総合研究センターであることを、吉井氏の「随想」に触れるたびに再認識させられています。



全日程を終えて記者会見する
赤木組織委員長

国際水銀会議の概要

国際水銀会議は、水銀問題に関する幅広い分野の研究者が一堂に会し、最新の研究成果を発表する世界最大規模の国際学術会議として、1990 年にスウェーデンで第 1 回会議が開催されて以来、概ね 2 年ごとに開催されています。水俣での本会議は第 6 回会議でした。

サブテーマを「過去の教訓を将来に生かすために」として、水俣病という水銀による環境汚染が地域社会にもたらした影響はどのようなものだったのか、環境汚染に直面した際、研究者、行政、企業はどのようにあるべきかなどの社会科学的研究成果の発表が特に注目されました。

組織委員長は赤木洋勝国際・総合研究部長が務め、最新の研究成果の発表とディスカッションが行われました。

開催までの経緯

第 1 回	1990年	スウェーデン
第 2 回	1992年	米国
第 3 回	1994年	カナダ
第 4 回	1996年	ドイツ
第 5 回	1999年	ブラジル

1998 年 3 月、水俣市、熊本県、環境庁、国水研が水銀国際会議連絡会を結成し招致活動開始

1999 年 5 月、第 5 回会議（ブラジル）に連絡会として日本招致団を派遣、水俣開催が正式に決定

1999 年 8 月、会議運営国内組織として組織委員会発足（委員長：赤木洋勝国際・総合研究部長）

同年 10 月、本会議の国際組織として運営委員会発足

1. 基調講演

- (1) 國頭 恭(日本)
「海洋哺乳類と海棲鳥類の体内水銀:組織および細胞内分布とセレンとの相互作用」
- (2) 佐藤 洋(日本)
「水銀およびその化合物の行動奇形学」
- (3) フィリップ・W・デビッドソン(米国)
「セイシェル諸島における児童の発達研究:研究の背景、デザインおよび生後 66 ヶ月までの結果」
- (4) ゲイリー・J・マイヤーズ(米国)
「セイシェル諸島における児童の発達研究:生後 107 ヶ月における検査とその結果」
- (5) 矢澤吉邦(日本)
「水銀で汚染された水俣湾の環境復元の概略:水俣湾海底に蓄積した底質の浄化作業」
- (6) キャスリン・R・マハフィー(米国)
「環境問題としての水銀:健康影響とリスク管理への展望」
- (7) 井村伸正(日本)
「メチル水銀毒性メカニズムへのアプローチ」

2. 招待講演

- (1) 井形昭弘(日本)
「水俣病:その歴史、臨床的多様性およびその対策と将来への教訓」
- (2) ヴェロニク・ガーニー(ベルギー)
「ヨーロッパの塩素工業における水銀浄化への取組の現状」
- (3) フランク・R・アンスコンブ(米国)
「生物圏と水銀:リスクと政策上の見通し」
- (4) ロバート・P・メイソン(米国)
「地球上の水銀循環における大気化学と大気-水圏交換過程の役割」
- (5) ネリア・P・コルテス-マランバ(フィリピン)
「アジア諸国の非近代的金鉱山における健康影響」

3. 分野別・発表形態別演題数

分野	合計	口頭発表	ポスター
招待講演	5	5	
基調講演	7	7	
生物地球化学	1	1	
汚染地域	1	1	
健康	5	5	
一般発表	523	214	309
大気	82	46	36
分析化学	56	16	40
生物地球化学	173	78	95
汚染地域	46	30	16
健康	166	44	122
合計	535	226	309

4. 会議参加国

日本	米国	カナダ	スウェーデン
ブラジル	フランス	ロシア	スロヴェニア
ドイツ	ノルウェー	フィンランド	スペイン
インドネシア	ベトナム	中国	インド
フィリピン	ベルギー	イタリア	スイス
タンザニア	コロンビア	クロアチア	デンマーク
韓国	ペルー	ポルトガル	タイ
イギリス	ベネズエラ	アルバニア	オーストラリア
オーストリア	エジプト	ボリビア	ガーナ
モンゴル	ネパール	オランダ	ポーランド
シンガポール		合計	41ヶ国

会 期

2001 年 10 月 15 日(月)～19 日(金)

場 所

水俣市文化会館
水俣市総合もやい直しセンター

会議での使用言語

英語

発表形態

口頭発表(15 分)
ポスター口頭発表(5 分)

10月15日(月)		10月16日(火)			
ホールA	ホールB	ホールA	ホールB	ホールC	ホールD
9.00		口頭発表			
10.00		休憩			
		口頭発表			
		昼食			
		招待講演			
14.00		休憩			
16.40		ポスター口頭説明			
17.00		ポスターセッション			
17.20		水銀汚染対策マニュアルセミナー(環境省)			
18.00		レセプション(環境省)			
18.30					
20.00					

10月17日(水)				
ホールA	ホールB	ホールC	ホールD	
9.00 口頭発表				
10.30 休憩				
11.00 口頭発表				
12.30 昼食				
13.30	招待講演			
14.10	招待講演			
14.50 休憩				
15.00 口頭発表				
16.30 休憩				
17.00 ポスター口頭説明				
18.00 ポスターセッション				
19.30				

10月18日(木)				
ホールA	ホールB	ホールC	ホールD	
9.00 口頭発表				
10.30 休憩				
11.00 口頭発表				
12.30 昼食				
13.30	講演			
14.10	招待講演			
14.50 休憩				
15.00	ポスター口頭説明	口頭発表		
16.00				
16.30 ポスターセッション				
18.00				
19.00 夕食会				
21.00				

10月19日(金)				
ホールA	ホールB	ホールC	ホールD	
9.00 口頭発表				
10.30 休憩				
11.00 口頭発表				
12.30 昼食				
14.00 口頭発表				
15.00				
15.15 閉会式				
15.45				
16.00 記者会見				
16.30				

(注) 斜体字は関連行事

2. この 10 年間の業績

(1) 各部のあゆみと研究業績一覧

国際・総合研究部

国際・総合研究部は、平成 8 年に国水研が「国立水俣病総合研究センター」へ改組された際、国際協力事業の一層の充実と水俣病に関する国際的な調査・研究、社会科学的、自然科学的な調査・研究および水俣病に関する国内外の情報の収集・整理・提供を図るために新設された。部内は国際・情報室、社会科学室、自然科学室の三室体制である。

国際・情報室では、国際研究協力棟を活用して、各国の研究者を招聘し、水銀分析技術、モニタリング技術、臨床診断技術等の共同研究を外国人研究者招聘制度及び所属研究者海外派遣制度を活用して実施してきた。また、国際会議も活発に行っており、水俣（一部県外）において実施する「NIMDフォーラム」を 7 回にわたって行っているほか、海外においても「国際ワークショップ」を 2 回（タンザニア、ブラジル）実施している。また、平成 13 年 10 月には、水俣市、熊本県と協力して、「第 6 回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際会議（国際水銀会議）」において運営の中心的役割を果たした。情報系では、平成 9 年度以来続けていた「水俣病関連資料整備検討会」等の議論も踏まえ、平成 13 年 6 月に水俣病情報センターを開設し、ここを拠点に「水俣病関連資料総合調査事業」や展示室の開設、ホームページの整備などをはじめとする様々な情報発信を積極的に行っている。

社会科学室は、「水俣病に関する社会科学的研究会」の成果を「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（橋本道夫編）」として平成 12 年に刊行した。これは、水俣病の発生初期から昭和 43 年

の水俣病に関する政府統一見解に至る期間について、住民健康被害の拡大防止の重要性などの観点から、歴史的にその問題点等を整理・考察したものである。現在の研究においては、水俣病の発生やその歴史的展開を通じて、とくに地域社会に及ぼした影響に付いての研究で、関係者の聞き取りや写真などの資料の収集を通じ、地域内の差別・偏見・対立の発生や実態、その社会的背景についての実態究明および地域再生への貢献を目的としている。さらに、高齢化が進む水俣病被害者、とくに胎児性・小児性患者らの現在の生活状況についてその抱えている問題点を明らかにし、地域の医療・福祉の向上に資するための研究を実施している。魚介類摂取を中心とした低濃度メチル水銀の健康リスクの問題については、一般社会のリスク認知やリスク対応のための支援や情報提供のありかたなどを含むリスクコミュニケーションについての研究を実施し、合わせて、わが国の一般集団や妊婦を対象とした疫学調査なども行っている。

自然科学室では、水俣湾潮間帯底生生物を対照とした水銀動態調査を展開しており、新設以後隔年で、湾内外に設けた 4 ヶ所のステーションにおける生物群集調査および採集を行い、優占種の水銀分布を調べた。同時に水俣湾の水銀レベルの評価を目的として西日本各地の内湾の潮間帯底生生物調査も 7 ヶ所にわたって実施した。その結果、水俣湾潮間帯の生物量は他の地域と同等かより豊富な種数と個体数を産出していたが、水銀濃度に関しては、充分低下してはいるもののいまだに他の地域より高い値を示していることがわかった。

このことは、環境中の水銀動態の研究に都合の良い結果であり、研究対象として水俣湾を選ぶ価値は高い。

これらの調査・研究の傍ら、その成果を応用する形で、海外の、主として開発途上国における水銀による環境汚染の問題にも、他の部と共同で取り組んでいる。対象国は、中国、インドネシア、ニカラグア等であり、環境調査と技術移転を実施している。なお、平成 17 年からは大気中の水銀分析を業務とする新スタッフを迎え、以後は大気中水銀の動態に関する研究も進行中である。

今後の国際・総合研究部は、更なる国際的な水銀対策への積極的な関与、国際学会や国際会議への研究成果の積極的な反映を促進する。加えて社会学的アプローチによって、水俣病患者の疫学調査、水銀のリスクコミュニケーションに関する研究、自然科学的生態系における水銀の動態解明を進め、国際・総合研究部のみならず、基礎研究部、臨床部および疫学研究部の協力を仰ぎ、一体となって研究を推進していきたい。

水銀分析法：赤木法について

国水研が誇るこれまでの業績の筆頭に水銀分析法の開発が挙げられる。赤木法は赤木洋勝初代国際・総合研究部長によって開発され、国際的に高い評価を受け、現在では広く国際協力事業に供している手法である。

30 周年特集にあたって、国際・総合研究部として、赤木初代部長の功績である赤木法について特筆しておきたい。

赤木先生は、昭和 56 年に疫学研究部調査室長として国立公衆衛生院から赴任された。以来、海水、底泥質、魚介類の環境試料や毛髪、血液、尿等の生体試料における総水銀及びメチル水銀の新しい測定法を開発された。そして、水圏、生態系および生体における水銀の動態に関する研究等を実施、加えて、ブラジル・アマゾン川流域、インドネシア、タンザニアにおける金採掘に伴う金属水銀の放出による環境汚染問題に関する研究に従事され、海外でも高い評価を受けられている。こうしたなかで赤木先生は、新設された国際・総合研究部の初代部長に就任され、それまでの国際的なご活躍を背景に、アジア初の国際水銀会議を水俣に招致し、運営す

る中心的役割を担われた。このように、赤木先生は国水研における中核的な研究・業務を担ってこられたと言っても過言ではない。赤木洋勝部長は平成 15 年 3 月定年退官された。

平成 16 年赤木先生の水銀分析法(赤木法)は「水銀分析マニュアル」として環境省によって取りまとめられた(図 1,2)。

(国際・総合研究部長 坂本峰至)

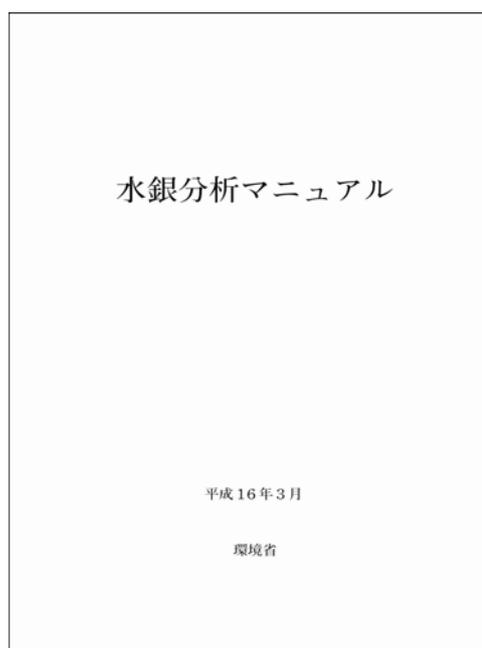


図 1: 水銀分析マニュアル(日本語版、全 64 頁)

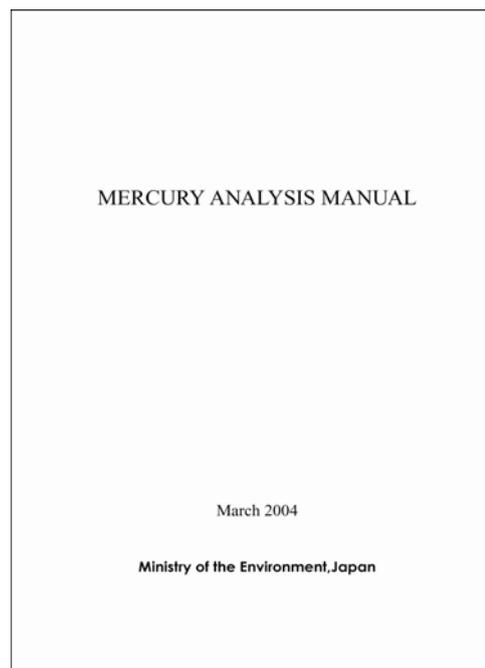


図 2: 水銀分析マニュアル(英語版、全106頁)

■国際・総合研究部の 10 年間の研究業績

平成 10 年度

Matsuyama A, Iwasaki H, Higaki H, Yabuta H., Sano and Akagi H: Basic study on the remediation technology mercury contaminated soil low temperature thermal treatment. Mercury Contaminated Sites, Environmental Sciences(R.Ebinghouse et al.ed.s.) . pp.421-440, 1998.

松山明人, 岡田和夫, 赤木洋勝: 低温加熱処理による水銀汚染土壌浄化技術に関する基礎的研究. 水環境学会議 22, 109-117,1999.

平成 11 年度

松山明人, 岡田和夫, 赤木洋勝: 低温加熱処理による水銀汚染土壌浄化技術に関する基礎的研究. 水環境会誌 22 (2), 109-117, 1999.

保田叔昭, 赤木洋勝: 水俣湾. 日本の水環境行政 (社) 日本水環境学会 pp. 178-191, 1999.

平成 12 年度

Akagi H, Ikingura JR, Guimarães J. R. D: A simple and sensitive radiochemical technique for evaluating mercury transformation and distribution in the aquatic environments. Proceedings of NIMD Forum'99 pp.161-172, 2000.

Akagi H, Ikingura JR: Analytical technique in evaluation of the environmental factors influencing the dynamics of mercury in aquatic systems with particular emphasis on tropical areas. Proceedings of the NIMD Forum 2001 pp. 1-11, 2001.

Takizawa Y, Hachiya N: Mercury analysis in Japan Understanding on Minamata Disease - Methylmercury poisoning in Minamata and Niigata, Japan (eds.: Takizawa, Y. and Osame, M.). Japan Public Health

Association, 2001.

Guimarães J.R..D, Ikingura JR, Akagi H: Methylmercury production and distribution in river water - Sediment systems investigated through radiochemical techniques. Water, Air, and Soil Pollution 124 (1-2): 113-124, 2000.

Haraguchi K, Ando T, Sato M, Kawaguchi C, Tomiyasu T, Horvat M, Akagi H: Detection of localized methylmercury contamination by use of the mussel adductor muscle in Minamata Bay and Kagoshima Bay, Japan. The Science of the Total Environment 261, 75-89, 2000.

Ikingura JR., Akagi H, Guimarães J.R.D: Evaluation of mercury methylation in fresh and pre-dried sediments using 203-Hg radioisotope. Journal of Environmental Sciences, 12, Supplement, 66-75, 2000.

Rajar R., Agar D, Sirca A, Akagi H, Yano S, Tomiyasu T, Ohki K, Horvat M: Use of modeling in mercury pollution studies with two case studies: Gulf of Trieste and Yatsushiro Sea: Proceedings of the NIMD Forum 2001 pp. 123-135, 2001.

Satoh M., Haraguchi K, Ando T, Kawaguchi C, Tomiyasu T, Horvat M, Akagi H: Levels of mercury contamination in Minamata Bay and Kagoshima Bay, Japan: Mussel adductor muscle as a bioindicator for methylmercury contamination. Proceedings of NIMD Forum'99 pp.139, 2000.

Tomiyasu T, Nagano A, Yonehara N, Sakamoto H, Rifardi, Ohki K, Akagi H: Mercury contamination in the Yatsushiro Sea, southwestern Japan: Spatial variations of mercury in sediment. The Science of the Total Environment. 257, 121-132, 2000.

赤木洋勝：水銀による生態影響—アマゾン流域における水銀汚染を中心に— 燃焼プロセスにおける微量成分ワークショップ—Trace Element 2001. pp. 15-23, 2001.

保田叔昭：水俣湾 日本の水環境、7 九州・沖縄 編 4 章 開発と水環境 (日本水環境学会編) 技報堂出版 pp. 115-125, 2000.

平成 13 年度

Akagi H, Ikingura JR: Analytical technique in evaluation of the environmental factors influencing the dynamics of mercury in aquatic systems with particular emphasis on tropical areas. Proceedings of the NIMD Forum 2001 – Mercury research: Today and Tomorrow – pp.1-11,2001.

Ikingura JR, Akagi H: Lichens as a good indicator of air pollution by mercury in small-scale gold mining areas, Tanzania. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, v. 68, 699-704, 2002.

Logar M, Horvat M, Akagi H, Ando T, Tomiyasu T, Fajon V: Determination of total mercury and monomethylmercury compounds in water samples from Minamata Bay, Japan: an inter-laboratory comparative study of different analytical techniques. Applied Organometallic Chemistry, 15, 515-526, 2001.

Rajar R, Agar D, Sirca A, Akagi H, Yano S, Tomiyasu T, Ohki K, Horvat M: Use of modeling in mercury pollution studies with two case studies: Gulf of Trieste and Yatsushiro Sea. Proceedings of the NIMD Forum 2001– Mercury research: Today and Tomorrow – pp.123-135,2001.

Tutshku S, Schantz M.M, Horvat M, Logar M, Akagi H, Emons H, Levenson M., Wise, SA: Certification of the methylmercury content in SRM 2977 Mussel

Tissue (organic contaminants and trace elements) and SRM 1566b Oyster Tissue. Fresenius' Journal Analytical Chemistry, 369, 364-369,2001.

平成 14 年度

Akagi H: Human exposure to methylmercury due to small-scale gold mining in the Amazon, Brazil. 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.

Akagi H, Sakamoto M, Ikingura JR: Quantitative evaluation of environmental factors influencing the dynamics of mercury in the aquatic systems. Report on the Second Research Co-ordination Meeting on Health Impacts of Mercury Cycling in Contaminated Environments Studied by Nuclear. Techniques, NAHRES-69, IAEA, Vienna. pp. 67-74, 2002.

Cortes-Maramba N, Reyes JP, Suplido ML, Panganiban LCP, Francisco-Rivera AT, Akagi H: Health and environmental impacts of mercury in the Philippines using nuclear Techniques. Report on the Second Research Co-ordination Meeting on Health Impacts of Mercury Cycling in Contaminated Environments Studied by Nuclear Techniques. NAHRES-69, IAEA, Vienna pp. 75-90, 2002.

Ikingura JR, Akagi H: Lichens as a good indicator of air pollution by mercury in small-scale gold mining areas, Tanzania. Bull Environ Contam Toxicol 68, 699-704, 2002.

Ikingura JR, Akagi H: Total mercury and methylmercury levels in fish from hydroelectric reservoirs in Tanzania. Sci Total Environ 304, 355-368, 2003.

Ikingura JR, Akagi H: Methylation and bioaccumulation of mercury in areas impacted by mercury pollution from gold mining. 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.

Logar M, Horvat M, Akagi H, Pihlar B: Simultaneous determination of inorganic mercury and methylmercury compounds in natural waters. Anal Bioanal Chem 374(6), 1015-1021, 2002.

赤木洋勝：開発途上国の環境問題—ブラジル・アマゾン流域の水銀汚染 地球環境ハンドブック 第2版、分担執筆（不破敬一郎・森田昌敏編著）pp.842-849, 2002.

赤木洋勝：第6回地球環境汚染物質としての水銀に関する国際学術会議：レビュー 燃焼プロセスにおける微量成分ワークショップ—Trace Element 2002, pp. 15-23, 2002.

赤木洋勝, 坂本峰至：鯨由来食品の有害化学物質によるヒト健康に及ぼす影響に関する研究 食品衛生上の問題点の整理—水銀に関するリスク評価 平成13年度厚生科学特別研究事業 研究報告書（主任研究者：豊田正武）pp. 49-54, 2003.

赤木洋勝, 松山明人, 山崎美恵, 山本真司, Ikingura JR, Mutakyahwa M K D, Mujumba J K：ゴールドラッシュ地域における環境管理、環境計画およびリスクコミュニケーションに関する学際的研究—水銀汚染の実態調査とリスクコミュニケーション試行、地球環境研究総合推進費 平成13年度研究成果—中間成果報告集—（IV/全4分冊）人間・社会・経済的側面からの地球環境研究 pp. 107-113, 2003.

岸 玲子, 佐々木成子, 蜂谷紀之, 安武 章, 佐田文宏, 玉置淳子, 西条泰明, 加藤静恵, 中島そのみ, 鶴飼安希子：内分泌攪乱化学物質の次世代への影響に関する前向きコホート研究 5) 水銀曝露と小児発達、ダイオキシンなど環境化学物質による次世代影響—特に増加する小児疾患メカニズムの解明とリスク評価、厚生労働科学研究費補助金 食品・化学物質安全総合研究事業 平成14年度総括・分担研究報告書 pp. 39-40, 2003.

平成 15 年度

Akagi H: Human exposure to methylmercury due to small-scale gold mining in the Amazon, Brazil. 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.

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.

Ikingura JR, Akagi H: Total mercury and methylmercury levels in fish from hydroelectric reservoirs in Tanzania. Sci Total Environ 304, 355-368, 2003.

Ikingura JR, Akagi H: Methylation and bioaccumulation of mercury in areas impacted by mercury pollution from gold mining. 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

平成 16 年度

Nakamura K: Mercury-pollution and the occurrences of mercury-resistant bacteria in Minamata Bay, Japan. Proceedings of the International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury -Impacts of

Mercury in South and Central America- pp. 46-57, 2003.

Matsuyama A, Qu L, Yasutake A, Yamaguchi M, Aramaki R, Liu X, Jian P, Lie L, Li M, An Y, Yasuda Y: Distribution of Methylmercury in an area polluted by mercury containing wastewater from an organic chemical factory in China. Bull Environ Contam Toxicol. 5, 846-852, 2004.

Hachiya N, Yasutake A, Kuroki S, Nagano M, Miyamoto K, Eto K: Safety margin and risk perception is insufficient on exposure to methylmercury among Japanese consumers. Proceedings of NIMD Forum 2005 Current Problems in Risk Evaluation and Risk Management of Methylmercury and Cadmium pp. 79-83, 2005.

Hachiya N, Yamaguchi M, Matsumoto M, Yasutake A: Methylmercury exposure level in current Japanese population through ordinal fish consumption. Proceedings of the International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury -Impacts of Mercury in South and Central America- pp.111-119,2003.

蜂谷紀之: リスクコミュニケーションツールとしての毛髪水銀. 公衆衛生 68, 528, 2004.

中村邦彦: 細菌を利用した水銀のバイオレメディエーション. 水環境学会誌 28, 58-62, 2005.

平成 17 年度

Hachiya N: The history and the present of Minamata disease -Entering the second half a century- Japan Med Assoc J, 49, 112-118, 2006.

Sakamoto M, Murata K, Nakai K, Satoh H: Difference in methylmercury exposure to fetus and breast-feeding offspring: a mini-review. Kor J Env Hlth 31, 179-186,

2005.

Sakamoto M, Yasutake A, Satoh H: Methylmercury exposure in general populations of Japan, Asia and Oceania. Dynamics of mercury pollution on regional and global scales: atmospheric processes and human exposures around the world. N Pirrone & KR Mahaffey (Eds) Springer, 125-146, 2005.

Eslami B, Koizumi A, Ohta S, Inoue K, Aozasa O, Harada K, Yoshinga T, Date C, Fujii S, Fujimine Y, Hachiya N, Hirose I, Koda S, Kusaka Y, Murata K, Nakatsuka H, Omae K, Saito N, Shimbo S, Takenaka K, Takeshita T, Todoriki H, Wada Y, Watanabe T, Ikeda M: Large-Scale Evaluation of the Current Level of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in Breast Milk from 13 Regions of Japan. Chemosphere 63, 554-561, 2006.

Dakeishi M, Nakai K, Sakamoto M, Iwata T, Suzuki K, Liu XJ, Ohno T, Kurosawa T, Satoh H, Murata K: Effects of hair treatment on hair mercury - the best biomarker of methylmercury exposure. Environ Health Prev Med 10(4), 208-212, 2005.

Iwata T, Nakai K, Sakamoto M, Dakeishi M, Satoh H, Murata K: Factor affecting hand tremor and postural sway in children. Environ Health Prev Med 11(1), 17-23, 2006.

Koizumi A, Yoshinaga T, Harada K, Inoue K, Morikawa A, Muroi J, Inoue S, Eslami B, Fujii S, Fujimine Y, Hachiya N, Koda S, Kusaka Y, Murata K, Nakatsuka H, Omae K, Saito N, Shimbo S, Takenaka K, Takeshita T, Todoriki H, Wada Y, Watanabe T, Ikeda M: Assessment of human exposure to polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in Japan using archived samples from the early 1980s and mid-1990s. Environ Res 99, 31-39, 2005.

Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Dakeishi M, Iwata T, Liu XJ, Satoh H: Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. Int Arch Occup Environ Health 79, 379-386, 2006.

Pan HS, Sakamoto M, Liu XJ, Futatsuka M: Deficits in rat brain growth induced by methylmercury treatment during the brain growth spurt. J Health Sci 51(1), 1-7, 2005.

Wada Y, Koizumi A, Yoshinaga T, Harada K, Inoue K, Morikawa A, Muroi J, Inoue S, Eslami B, Hirose I, Hirose A, Fujii S, Fujimine Y, Hachiya N, Koda S, Kusaka Y, Murata K, Nakatsuka H, Omae K, Saito N, Shimbo S, Takenaka K, Takeshita T, Todoriki H, Watanabe T, Ikeda M.: Secular Trends and Geographical Variations in the Dietary Intake of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) Using Archived Samples from the Early 1980s and 1990s in Japan. J Occup Health 47, 236-241, 2005.

坂本峰至、赤木洋勝：水銀の毒性と健康影響
廃棄物学会誌 16, 185-190, 2005.

平成 18 年度

蜂谷紀之：科学と社会のかかわりについて考える。
水俣病の 50 年（水俣病公式確認五十年誌編集委員会編 海鳥社）. pp. 155-158, 2006.

その他刊行物

水銀分析マニュアル法（環境省）2004.

MERCURY ANALYSIS MANUAL (Ministry of the Environment, Japan) . 2004.

臨 床 部

平成 8 年 7 月 1 日に水俣病発生地域としての特性を生かした研究機能の充実を図ることを目的とした組織改正がおこなわれて以来、現行の総合臨床室、理学診療科、検査室、薬剤室の 4 室 7 人体制となった。以後、メチル水銀中毒の臨床医学的解明という将来展望と水俣病問題解決、IPCS 環境保健クライテリアであげられた問題点や国際的問題の解決といった社会貢献を目的として下記の研究課題に基づいて研究を行ってきた。

1. 水俣病患者の追跡調査
2. 不知火海沿岸および周辺地区住民における有機水銀の影響に関する調査研究
3. 水俣病患者の QOL 向上に関する研究
4. 水俣病症候の客観的評価に関する研究
5. 水俣病の治療法の開発に関する研究
6. 水俣病症候の発症機構に関する研究
7. 水俣病の臨床病理学的研究

具体的に研究成果の一部を紹介する。まず、総合臨床室が中心となり、水俣病の特徴である感覚障害や自律神経異常を客観的かつ定量化するための方法を開発した。また、水俣病では神経症状は改善するが、加齢とともに悪化する症状が加わっていることを明確にした。また、熊本、鹿児島、新潟の神経症状の相違を明確にするとともに水俣病発生初期では熊本でも新潟同様、脳血管障害を起こす可能性があることを明確にした。

さらに、時系列解析をおこない、認定者は徐々に軽くなり、認定者との区別がつきにくくなっていること、慢性例は急性例と症状はほぼ同じで、程度が軽い可能性があること、熊本と新潟では発症様式が異なることを明確にした。また、水俣病発生地区では手袋・靴下型感覚障害の有症率は通常の神経診察では高いが、半客観的方法では対象地区と同じである可能性を指摘した。また、胎児期メチル水銀の影響が国際的に問題となっているが、これに対して臍帯水銀が 600ppb までの低濃度でも知能検査結果と有意な相関があることを示した。最近では動物実験で髄液中の発現蛋白が 5 つの型にわけられることからバイオマーカーの可能性を検討している。つぎに、理学診療科が中心となり、水俣病患者は健康に不安をいだいているものが多く、生活の質を高める必要があることを明らかにした。胎児性・小児性患者は自己評価が低く、鬱傾向が高いことを明らかにした。成人性水俣病患者では心理的に負の因子が大きいこと、ストレスが主観的満足度を下げている可能性を明確にした。また、メチル水銀中毒ではミトコンドリア障害がおこること、メチル水銀はアポトーシスを引き起こすことが臨床部の中村(昭)らにより世界で初めて明確にされていたが、このアポトーシスのシグナル伝達系について検討をすすめ、詳細にわたり明確にした。また、メチル水銀は筋原性変化を起こし、易疲労性、こむらがえりの原因となる可能性を指摘した。つぎに、検査室が中心となり、動物実験で幼弱ラットにおいて

NMDA 受容体が関与すること、成熟ラットについてグルタメートニューロンが関与することを明確にして毒性機構解明に寄与した。また、胎児期曝露による知能障害を不飽和脂肪酸が抑制することを明確にした。つぎに、薬剤室が中心となり、細胞内と細胞外水銀排泄剤の併用投与が水銀排泄効果を高くすることを明確にした。また、カニクイザルを用いて胎児期曝露の影響のモデルを作成した。この他、衛藤先生(部長、後に所長)は、新潟水俣病患者の病理所見を検討し、その病理像を明確にした。また、大脳の選択的病巣の発生が浮腫による血管の圧迫による可能性や感覚障害に末梢神経障害が関与している可能性、さらには、臨床的に感覚障害があるのみで水俣病と判断することが困難である可能性が高いことを病理学的に示すなど病像にとって重要な研究をおこなった。

こうした研究活動とは別に、重症な胎児性患者を中心としたリハビリテーションや水俣病患者への訪問指導、健康相談をおこなうとともに、医師会共催の被害者地域住民に対する健康セミナー開催、健康管理事業の推進、健康管理事業評価委員会への協力、水俣病審査のための検診業務の協力といった地元住民や自治体への協力をおこなってきた。

水俣病発生から50年が経過し、現在までに、水俣病認定は、熊本県 1,778 名、鹿児島県 490 名、新潟県 692 名にのぼっているが、高齢化するとともにその多くは亡くなられていて生存されている方は、熊本県440名、鹿児島県170名、新潟県231名と少なくなっている。また、水俣病に見られる一定の神経症状を有するものに対して(医療・保健)手帳を配布しており、現在、熊本県 15、

686 名、鹿児島県 6,186 名、新潟県 245 名が交付されているが、この制度による政治的・全面的解決の動きが活発となり、臨床部もこれにあわせた地元への貢献度の高い活動をおこなうこととなった。具体的には、リハビリテーションを主体として療養法・治療法の指導を強化し、水俣病発生地区の自治体を中心として水俣病被害者やその家族に有効な在宅支援を目的とした介護予防事業をはじめた。また、従来から行ってきた健康セミナーの充実とともに地元医師への学術講演会をはじめた。さらに、水俣病審査に必要な検診業務への協力、水俣病発生地域環境福祉推進室やふれあいまちづくり推進委員会や健康調査分析検討事業検討委員会への協力など従来おこなってきた地方自治体への協力を強化した。このように、地元住民や機関を対象とした業務を臨床活動の中心として着実に成果を上げつつある。今後、医療・保健・福祉の連携を強化するとともにネットワークを充実させるためのシステム作りをおこなってゆく必要も出てくるであろう。設立 30 周年を迎えた現在、臨床部は、水俣病患者をはじめとした市民や関係機関の要望に答え、真摯かつ積極的に活動をおこなって、水俣病問題の解決に努力してゆくつもりである。

(臨床部長 若宮純司)

■臨床部の 10 年間の研究業績

平成 10 年度

Usuki F, Yasutake A, Matumoto M, Umehara F, Higuchi I: The effect of methylmercury on skeletal muscle: a histopathological study. *Toxicol. Lett.*, 94, 227-232, 1998.

Usuki F, and Ishiura S: Expanded CTG repeats in myotonin protein kinase increase susceptibility to oxidative stress. *NewroReport* 9, 2291-2296, 1998.

Wakamiya J, Mabuchi K, Fujimasa I, Nakagawa S, Miyake H, Arimura K, Osame M, Igata A and Takizawa Y: The development of a program to transform thermograms to a same shape. *Biomed Thermol*, 18, 176-180, 1998.

Akiba S, Wakamiya J, Andoh T, Yamamoto M, Shiraishi T and Kinjo Y: Glove-and-stocking type sensory disturbances in a general population — a preliminary report of a study in Amami islands, Japan. *Environ Sci*, 6, 93-97, 1998.

Arima K, Ogawa M, Sunohara N, Nishino T, Shimomura Y, Hirai S and Eto K: Immunohistochemical and ultrastructural characterization of ubiquitinated eosinophilic fibrillary neuronal inclusions in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.*, 96, 75-85, 1998.

Kameda N, Ueda H, Ohno S, Shimikawa M, Usuki F, Ishiura S, Kobayashi T: Developmental regulation of myotonic dystrophy protein kinase in human muscle cells in vitro. *Neuroscience*, 85, 311-322, 1998.

Korogi Y, Takahashi M, Okajima and Eto K: MR findings of Minamata disease — Organic mercury poisoning-. *JMRI*, 8, 308-316, 1998.

Saitho N, Usuki F, Sasagawa N, Koike H, Sorimachi H, Yabe I, Ishiura S, and Suzuki K: Myotonin protein kinase (MtPK) affects the chloride permeability of C2C12 myogenic cells. *Biomed. Res.*, 19, 191-198, 1998

衛藤光明: 中毒と神経疾患: a. 水俣病. 病理と臨床 (臨時増刊, 日本人の病気と病理学) 17, 207-212, 1999

臼杵扶佐子: 酸性マルターゼ欠損のないリソソームグリコーゲン蓄積症(Danon 病). 日本臨床 先天代謝異常症候群(下) 353-355, 1998.

平成 11 年度

Eto K, Takizawa Y, Akagi H, Haraguchi K, Asano S, Takahata N and Tokunaga H: Differential diagnosis between organic and inorganic mercury poisoning in human cases—The pathologic point of view—. *Toxicologic Pathology*, 27: 664-671, 1999.

Eto K, Yasutake A, Kuwana T, Korogi Y, Akima M, Shimozeki T, Tokunaga H and Kaneko Y: Clinical and pathologic studies of methylmercury poisoning in common marmosets. *Proceedings of NIMD forum '99*, pp. 198-211, 1999.

Murao K, Wakamiya J, Miyamoto K, Yasutake A, Nakano A and Eto K: Prenatal methylmercury exposure in macaca fascicularis. *Proceeding of NIMD Forum '99*, pp. 223-227, 1999.

Usuki F, Takahashi N, Sasagawa N and Ishiura S: Differential signaling pathways following oxidative stress in mutant myotonin protein kinase cDNA-transfected C2C12 cell lines. *Biochem Biophys Res Comm* 267: 739-743, 2000.

Wakamiya J, Mabuchi K, Fujimasa I, Miyake H, Arimura K, Osame M, Igata A and Takizawa Y: Study

on standardization of analytical method in thermography. *Biomed Therm* 19(1), 74-80, 1999.

Asano S, Eto K, Kurisaki E, Gunji H, Hiraiwa K, Sato M, Sato H, Hausike M, Hagiwara M. and Wakasa H: Acute inorganic mercury vapor inhalation poisoning. *Pathol International* 50 (3), 169-174, 2000.

Kitajima M, Koroji Y, Okuda T, Shiraiishi S, Ikeda O, Morishita S, Takahashi M and Eto K: Hyperintensities of the optic radiation on T2-weighted MR images of elderly subjects. *Am J Neuroradiol* 20, 1009-1014, 1999.

Sasagawa N, Watanabe T, Usuki F, Saitoh N, Ito M, Koike, Suzuki K and Ishiura S: A novel gene that is activated by Myotonin protein kinase (MtPK). *Biomedical Research* 20, 99-108, 1999.

Watanabe T, Sasagawa N, Usuki F, Koike H, Saitoh N, Sorimachi H, Maruyama K, Nakase H, Takagi A, Ishiura S and Suzuki K: Overexpression of myotonic dystrophy protein kinase in C2C12 myogenic culture involved in the expression of ferritin heavy chain and interleukin-1 alpha mRNAs. *J Neurol Sci* 167, 26-33, 1999.

若宮純司, 満洲邦彦, 藤正 巖, 中川伸一, 三宅 仁, 有村公良, 納 光弘, 井形昭弘, 滝澤行雄: 画像定型化処理ソフトの開発. *Biomedical Thermology* 18 (3), 176-180, 1998.

若宮純司: 神経疾患のサーモグラフィ. 最新医用サーモグラフィ -熱画像診断テキスト- 日本サーモロジー学会 pp. 88-100, 1999.

秋葉澄伯, 安藤哲夫, 若宮純司, 児玉知子, 有村公良, 中川正法, 納 光弘: 一般住民における血球総水銀レベルと神経学的所見との関係. 平成 11 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会議 -有機水銀の健康影響に関する研究-

(財) 日本公衆衛生協会 pp. 55-59, 2000.

有村公良, 若宮純司, 臼杵扶佐子, 納 光弘, 中川正法, 児玉知子, 秋葉澄伯, 二塚 信, 濱田陸三, 井形昭弘: 水俣病認定患者および汚染地区住民の神経所見の推移. 平成 11 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会議 -有機水銀の健康影響に関する研究- (財) 日本公衆衛生協会 pp. 43-48, 2000.

二塚 信, 北野隆雄, 牛島佳代, 稲岡 司, 永野 恵, 滝澤行雄, 若宮純司: メチル水銀汚染地区住民の QOL とソーシャルサポートに関する調査研究. 平成 11 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会議 -有機水銀の健康影響に関する研究- (財) 日本公衆衛生協会 pp. 48-54, 2000.

中川正法, 有村公良, 納 光弘, 秋葉澄伯, 児玉知子, 若宮純司, 二塚 信, 北野隆雄: 水俣病認定患者の臨床疫学に関する研究 -臨床症状の多変量解析と有機水銀汚染地区住民の神経所見の検討-. 平成 11 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会議 -有機水銀の健康影響に関する研究- (財) 日本公衆衛生協会 pp. 39-42, 2000.

内野 誠, 蓑田修治, 若宮純司, 秋葉澄伯, 児玉知子: 水俣病認定患者の追跡調査 -熊本県の認定患者における神経症候の多変量解析-. 平成 11 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会議 -有機水銀の健康影響に関する研究- (財) 日本公衆衛生協会 pp. 33-38, 2000.

平成 12 年度

Eto K: Minamata disease. *Neuropathol.* 20: S14-S19, 2000.

Usuki F and Maruyama K: Ataxia caused by mutations in the α -tocopherol transfer protein gene. *J Neurol.*

Neurosurg Psychiatry 69, 254-256, 2000.

Wakamiya J, Mabuchi K, Fujimasa I, Nakagawa S, Miyake H, Arimura K, Osame M, Igata A, Takizawa Y: Data-processing method for standardization of thermographic diagnosis. The Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 5168-89731(CDNo.), 2000.

Nishioku T, Takai N, Miyamoto K, Murao K, Hara C, Yamamoto K, Nakanishi H: Involvement of caspase 3-like protease in methylmercury-induced apoptosis of primary cultured rat cerebral microglia. Brain Research 871, 160-164, 2000.

若宮純司, 満洲邦彦, 藤正 巖, 宮本謙一郎, 村尾光治, 有村公良, 納 光弘, 井形昭弘: サーモグラフィ診断の基準化に関する研究. 医学・生物学サーモロジー 20 (2), 59-63, 2000.

若宮純司, 宮本謙一郎, 城之園 学, 肥後克郎, 光増武彦, 鈴木利明, 森 英俊, 満洲邦彦, 藤正 巖, 有村公良, 納 光弘, 井形昭弘: 正常画像の算出に関する研究. 医学・生物学サーモロジー 20 (3): 91-95, 2000.

内野 誠, 箕田修治, 有馬寿之, 木村 円, 原 暁生, 中村政明, 平野照之, 宇山栄一郎, 安東由喜雄, 若宮純司: 水俣病認定患者の追跡調査—施設入所中の水俣病認定患者の神経症候の推移—. 平成 12 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会—有機水銀の健康影響に関する研究— (財) 日本公衆衛生協会 pp. 44-49, 2001.

中川正法, 有村公良, 納 光弘, 平田圭子, 秋葉澄伯, 児玉知子, 若宮純司, 二塚 信, 北野隆雄: 水俣病患者の臨床疫学に関する研究 —計

量診断モデルによる頸椎症, 末梢神経障害患者との比較検討—. 平成 12 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会—有機水銀の健康影響に関する研究— (財) 日本公衆衛生協会 pp 50-53, 2001

内野 誠, 二塚 信, 有村公良, 中川正法, 箕田修治, 宇山栄一郎, 平野照之, 原 暁生, 中村政明, 安東由喜雄, 佐藤 洋, 若宮純司: 指定研究: 水俣病認定患者追跡調査—臨床像の推移を中心に—. 平成 12 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会—有機水銀の健康影響に関する研究— (財) 日本公衆衛生協会. pp. 86-94, 2001.

有村公良, 滝澤行雄, 赤木洋勝, 衛藤光明, 中野篤浩, 若宮純司, 久保恒男, 永井克博, 佐藤邦子, 佐藤 洋, 永沼 章, 遠山千春, 二塚 信, 秋葉澄伯, 内野 誠, 吉井正澄, 吉本哲郎, 水本 二, 原 徳壽, 高城 亮: 有機水銀問題に関する国際研究・協力のあり方に関する研究. 平成 12 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会, 2001, 東京—有機水銀の健康影響に関する研究— (財) 日本公衆衛生協会. pp. 86-88, 2001.

平成 13 年度

Eto K, Yasutake A, Nakano A, Akagi H, Tokunaga H, Kojima T: Reappraisal of the historic 1959 cat experiment in Minamata by the Chisso Factory. Tohoku J Exp Med 194, 197-203, 2001.

Eto K, Yasutake A, Kuwana T, Korogi Y, Akima M, Shimozeki T, Tokunaga H, Kaneko Y: Methylmercury poisoning in common marmosets—A study of selective vulnerability within the cerebral cortex. Toxicol Pathol 29, 1-9, 2001.

Miyamoto K, Nakanishi H, Moriguchi S, Fukuyama N, Eto K, Wakamiya J, Murao K, Arimura K., Osame

M: Involvement of enhanced sensitivity of N-methyl-D-aspartate receptors in vulnerability of developing cortical neurons to methylmercury neurotoxicity. *Brain Res.* 901, 252-258, 2001.

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.

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. *Neuroscience Letters* 304, 199-203, 2001.

Takahashi N, Sasagawa N, Usuki F, Kino Y, Kawahara H, Sorimachi H, Maeda T, Suzuki K, Ishiura S: Coexpression of the CUG-binding protein reduces DM protein kinase expression in COS cells. *J Biochem* 130, 581-587, 2001.

Arimura K, Wakamiya J, Nakagawa M, Osame M, Akiba S, Futatsuka M: The effects of aging on the neurological findings of Minamata disease patients and inhabitants of methylmercury polluted and non-polluted areas. *Proceedings of NIMD Forum 2001 – Mercury research: Today and tomorrow.* pp. 92-105, 2001.

Uchino M, Mita S, Satoh H, Hirano T, Arimura K, Nakagawa M., Nakamura M, Uyama E, Ando Y, Wakamiya J, Futatsuka M: Clinical investigation of the lesions-Responsible for sensory disturbance of Minamata disease. *Tohoku J Exp Med.* 195, 181-189, 2001.

松本美由紀, 宮本清香, 臼杵扶佐子: PGC モデル・スケールを用いた水俣病患者の主観的満足

度についての検討 総合リハビリテーション 30 (1): 81-85, 2002.

芝田宏美, 若宮純司, 井垣 歩, 戌角幸治, 谷脇清助: 顔面サーモグラムの標準化に関する検討—体位別馴化過程およびパターン分類と循環機能との相関について—. *Biomed Thermol* 21, 55-59, 2001.

平成 14 年度

Eto K: An autopsy case of Minamata disease (Methylmercury poisoning)-Pathological viewpoints of peripheral nerves. *Toxicol Pathol* 30 (6), 714-722, 2002.

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

Zhang J, Miyamoto K, Hashioka S, Hao HP, Murao K, Saido TC, Nakanishi H: Activation of μ -calpain in developing cortical neurons following methylmercury treatment. *Dev Brain Res* 142 (1), 105-110, 2003.

衛藤光明: 水俣病 (メチル水銀中毒症) の病因について—最新の知見に基づいての考察—. *最新医学* 57 (10), 144-149, 2002.

平成 15 年度

Takeshita Y, Sasagawa N, Usuki F, Ishiura S: ecreased expression of alpha-B-crystallin in C2C12 cells that express human DMPK/160CTG repeats. *Basic Appl Myol* 13, 305-308, 2003.

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.

平成 16 年度

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* 108, 1-9, 2004.

Usuki F, Yamashita A, Higuchi I, Ohnishi T, Shiraishi T, Osame M, Ohno S: Inhibition of nonsense-mediated mRNA decay rescues the mutant phenotype in collagen VI-deficient Ullrich's disease. *Ann Neurol* 55, 740-744, 2004.

Miyamoto K, Wakamiya J: Health survey of inhabitants of fishing villages in a mercury-polluted area of the amazon. In : *Proceedings of the International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury-Impacts of Mercury in South and Central America*- pp. 113-136, 2003.

岩下眞一, 鳥居 勇, 山田聡子, 坂口里美, 谷川富夫, 宮本謙一郎, 浅山 滉: 手根管症候群における感覚神経の順・逆行法による障害部位の検討. *臨床脳波* 46, 345-350, 2004

衛藤光明, 竹屋元裕, 秋間道夫: 水俣病(メチル水銀中毒)の感覚障害に関する考察—末梢神経の病理学的所見を踏まえて. *最新医学* 59, 150-156, 2004.

宮本清香, 黒木静香, 安武 章, 臼杵扶佐子: 毛髪を試料とした水銀値測定と情報提供. *保健の科学* 47, 313-317, 2005.

平成 17 年度

Nakamura M, Ando Y, Sasada K, Haraoka K, Ueda M, Okabe H, Motomiya Y: Role of extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) in patients under maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 101, c109-c115, 2005.

Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, Obayashi K, MD, Sato T, Ikeda T, Washimi Y, Hirai T, Kuwahara Y, Yamamoto T, Uchino M, Ando Y: Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 65, 1051-1056, 2005.

Ando Y, Nakamura M, Araki S: Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 62, 1057-1062, 2005.

Araki-Sasaki K, Ando Y, Nakamura M, Kitagawa K, Ikemizu S, Kawaji T, Yamashita T, Ueda M, Hirano K, Yamada M, Matsumoto K, Kinoshita S, Tanihara H: Lactoferrin Glu561 Asp facilitates secondary amyloidosis in the cornea. *Br J Ophthalmol* 89, 684-688, 2005.

Futatsuka M, Kitano T, Shono M, Nagano M, Wakamiya J, Miyamoto K, Ushijima K, Inaoka T, Fukuda Y, Nakagawa M, Arimura K, Osame M: Long-Term Follow-Up Study of health Status in Methylmercury-Polluted Area. *Environ Sci* 12, 239-282, 2005.

Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamamoto K, Ando E, Takano A, Inomata Y, Hirata A, Tanihara H: Transthyretin synthesis in rabbit ciliary pigment epithelium. *Exp Eye Res* 81, 306-312, 2005.

Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Wakita M, Ando E, Hirata A, Tanihara T: Ocular amyloid angiopathy associated with familial amyloidotic polyneuropathy ATTR Y114C. *Ophthalmology* 112, 2212, 2005.

Nakamura T, Watanabe H, Hirayama M, Inukai A, Kabasawa H, Matsubara M, Mitake S, Nakamura M, Ando Y, Uchino M, Sobue G: CADASIL with NOTCH3 S180C presenting anticipation of onset age and hallucinations. *J Neurol Sci* 238, 87-91, 2005.

Obayashi K, Hanyu O, Miida T, Ando Y, Nakamura M, Zhu Y, Okada M: Circadian rhythm of protein C in human plasma: Useful marker of autonomic function in liver. *Clin Auton Res* 15, 57-58, 2005.

Saito S, Ando Y, Nakamura M, Ueda M, Kim J, Ishima Y, Akaike T, Otagiri M: Effect of Nitric Oxide in Amyloid Fibril Formation on Transthyretin-Related Amyloidosis. *Biochemistry* 44, 11122-11129, 2005.

Sato T, Ando Y, Susuki S, Mikami F, Ikemizu S, Nakamura M, Suhr O, Anraku M, Kai T, Suico MA, Shuto T, Mizuguchi M, Yamagata Y, Kai H: Chromium (III) ion and thyroxine cooperate to stabilize the transthyretin tetramer and suppress in vitro amyloid fibril formation. *FEBS Lett* 580, 491-496, 2006.

Yamashita T, Ando Y, Katsuragi S, Nakamura M, Obayashi K, Haraoka K, Ueda M, Xuguo S, Okamoto S, Uchino M: Muscular amyloid angiopathy with amyloidogenic transthyretin Ser50Ile and Tyr114Cys. *Muscle Nerve* 31, 41-45, 2005.

衛藤光明 : 神経病理学より見た水俣病 精神神経誌 108, 10-23, 2006.

中村政明, 安東由喜雄 : 診療現場における遺伝子検査の最前線 生物試料分析 28, 385-391, 2005.

安東由喜雄, 中村政明 : 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) と髄液 臨床検査 49, 415-418, 2005.

岩下眞一, 鳥居 勇, 山田聡子, 坂口里美, 藤岡豊泰, 谷川富夫, 宮本謙一郎, 浅山 滉 : 手根管症候群の電気生理検査 - 感覚神経の順行・逆行法による障害部位の検討 検査と技術 33(6), 507-513, 2005.

立石多貴子, 中村政明, 植田光晴, 姫野真悟, 山下太郎, 山内露子, 西 一彦, 森 邦子, 阿曾沼弘, 猪俣裕紀洋, 安東由喜雄 : 栄養サポートチーム (NST) における栄養アセスメント蛋白と炎症マーカーの活用法の実際 臨床病理 53, 825-831, 2005.

本宮善恢, 今井康樹, 中村政明, 安東由喜雄 : 酸化ストレス-貧血-そして“透析ライフ”. 医薬ジャーナル 41, 2275-2280, 2005.

平成 18 年度

臼杵扶佐子 : メチル水銀による酸化ストレスと神経細胞死. 医学のあゆみ 別冊 酸化ストレス Ver. 2 フリーラジカル医学生物学の最前線 (吉川敏一編集) pp. 431-434, 2006.

Sakashita N, Ando Y, Haraoka K, Terazaki H, Yamashita T, Nakamura M, Takeya M: Severe congestive heart failure with cardiac liver cirrhosis 10 years after orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Pathol Int* 56(7), 408-412, 2006.

Sako Y, Usuki F, Suga H: A novel therapeutic approach for genetic diseases by introduction of suppressor tRNA. *Nucleic Acids Symposium Ser (Oxf)* 50, 239-240, 2006.

Tabata H, Anwar M, Horai S, Nakano A, Wakamiya J, Nakagawa M, Yamada K: Toenail Arsenic Levels among Residents in Amami-Oshima Island, Japan. *Environmental Sciences* 13(3), 149-160, 2006.

Ueda M, Ando Y, Hakamata Y, Nakamura M, Yamashita T, Obayashi K, Himeno S, Inoue S, Sato Y, Kaneko T, Takamune N, Misumi S, Shoji S, Uchino M, Kobayashi E: A transgenic rat with the human ATTR V30M: a novel tool for analyses of ATTR metabolisms. *Biochem Biophys Res Commun* 352(2), 299-304, 2007.

Ueda M, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Himeno S, Kim J, Sun X, Saito S, Tateishi T, Bergström J, Uchino M: FK506 inhibits murine AA amyloidosis: possible involvement of T cells in amyloidogenesis. J Rheumatol 33(11), 2260-2270, 2006.

Usuki F, Yamashita A, Kashima I, Higuchi I, Osame M, Ohno S: Specific inhibition of nonsense-mediated mRNA decay components, SMG-1 or Upf1, rescues the phenotype of Ullrich's disease fibroblasts. Molecular Therapy 14, 351-360, 2006.

臼杵扶佐子: Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) を標的とした治療の可能性. 臨床神経 46, 939-941, 2006.

基礎研究部

基礎研究部は、病理室、生化学室および生理室から構成され、この 10 年間、水銀化合物の生体内における毒性発現に関する研究と環境中における動態に関する研究を進めてきた。

病理室では、メチル水銀の始原生殖細胞を始めとする生殖細胞への影響検討を重ね、次世代(遺伝的)影響の評価法を開発した。また、動物実験結果のヒトへの正確な外挿を目指して、ヒト培養細胞と動物細胞を用いてメチル水銀による細胞毒性の比較検討を行った。さらに、最近ではメチル水銀の主な標的器官は脳神経系であることから、メチル水銀による神経機能障害に着目し、その病因と特性を分子レベル(遺伝子、蛋白質)、細胞レベル(培養細胞)、個体レベル(実験動物)、そして人体レベル(病理組織)から総合的に解明し、その研究成果を診断と治療へ応用する研究を進めている。

現在のヒトへのメチル水銀曝露は慢性微量曝露である。生化学室ではそれを考慮して、それまで行ってきたある程度高用量を用いての生体影響ならびに毒性発現機構の検討に関する動物実験に加えて、顕著な毒性効果の観察されない低用量の慢性曝露における生体影響についても検討を続けている。また、現代日本人における正確なメチル水銀摂取状況を知るために、社会科学室と共同で毛髪水銀の全国調査を行い、一つのデータバンクを作成した。このデータバンクには現在もデータが追加されている。

生理室では、主として、水俣湾に生息する水銀耐性微生物の生態学、および、その特性を利用した生物学的な水銀汚染環境浄化法の開発に関する研究を行ってきた。調査の結果、年月の経過とともに、水俣湾に生息する水銀耐性微生物の割合が減少していることが明らかになった。また、モデル実験により、水環境中の可溶性水銀が、水銀耐性微生物の存在下において減少することを示した。現在は、水銀の次世代影響の評価法の開

発の一環として、動物実験等では検出が困難なレベルの微量水銀の生体影響を、分子細胞生物学的な手法を用いることにより明らかにすることを目的として、幹細胞を用いた発生毒性スクリーニング法の開発に関する研究を行っている。

この 10 年間、2 名の基礎研究部長が定年退官された。平成 17 年 3 月には、セレン等の元素とメチル水銀の毒性との関連に関する研究、生体試料中のメチル水銀の分析法の開発、メチル水銀の胎児影響に関する環境衛生学的研究を行われてきた中野篤浩部長が退官された。また、平成 20 年 3 月には、水俣湾に生息する水銀耐性微生物の生態学、および、その特性を利用した生物学的な水銀汚染環境浄化法の開発に関する研究を行われてきた中村邦彦部長が退官された。中村部長の水俣湾における水銀耐性微生物に関する業績は、テレビ朝日系の「素敵な宇宙船地球号」という番組で、「死の海からの復活」—マイクロ生命体が奇跡を起こす—と題して、平成 20 年 6 月、全国に向けて放送された。

今後は基礎研究部では、現在の一般環境からの曝露レベルを想定した、水銀の毒性メカニズムの解明、毒性発現回避、さらには治療に関して、分子レベル、細胞レベルならびに生体レベルでの研究の推進、また水俣病患者の組織切片保存管理のための熊本大学所有の病理標本のアトラス化、そして研究成果の国内外へのタイムリーかつ信頼性高く情報を発信することを中期目標としている。さらに、国水研が水俣病発生地域である水俣市に設置されていることを踏まえ、他部署および外部研究機関との密接な連携を保ちながら、ヒトの健康だけでなく自然、生物にも配慮して、水俣病研究および水銀研究を効果的・効率的に推進してゆきたい。

(基礎研究部長 佐々木眞敬)

■基礎研究部の 10 年間の研究業績

平成 10 年度

Hirayama K and Yasutake A: Effects of reactive oxygen modulators on in vivo demethylation of methylmercury. *J Health Sci* 45, 24-27, 1999.

Naito M, Tajima A, Yasuda Y and Kuwana T: Donor primordial germ cell-derived offspring from recipient germline chimaeric chickens: absence of long term immune rejection and effects on sex ratios. *British Poult Sci* 39, 20-23, 1998.

Naito M., Sakurai M. and Kuwana T: Expression of exogenous DNA in the gonads of chimaeric chicken embryos produced by transfer of primordial germ cells transfected in vitro and subsequent fate of the introduced DNA. *J Reprod. Fertil* 113, 137-143, 1998.

Tajima, A., Naito, M., Yasuda, Y. and Kuwana, T: Production of germ-line chimeras by transfer of cryopreserved gonadal primordial germ cells (gPGCs) in chicken. *J Exp Zool* 280, 265-267, 1998.

Yoshida M. Satho M., Shimada S, Yasutake A, Sumi Y and Tohyama C: Pulmonary toxicity caused by acute exposure to mercury vapor is enhanced in metallothionein-null mice. *Life Sci.* 64, 1861-1867, 1999.

桑名 貴: 鳥類の始原生殖細胞形成と移動. 蛋白質核酸酵素 43, 390-396, 1998.

郭 錦秋, 水元一博, 荒巻亮二, 楠本正博, 末原伸泰, 小川尚洋, 田中雅夫: 大線量 X 線照射によるヒト膵・胆嚢癌培養細胞株のアポトーシス: 術中照射モデルにおける細胞死の機序. 膵臓 13, 17-24, 1998.

平成 11 年度

Kuwana T and Rogulska T: Migratory mechanisms of chick primordial germ cells toward gonadal anlage. *Cell mol Biol* 45, 725-736, 1999.

Naito M, Matsubara Y, Harumi T, Tagami T, Kagami H, Sakurai M and Kuwana T: Differentiation of donor primordial germ cells into functional gametes in the gonads of mixed-sex germline chimaeric chickens produced by transfer of primordial germ cells isolated from embryonic blood. *J Reprod Fertil* 117, 291-298, 1999.

Tajima A, Hayashi H, Kamizumi A, Ogata J, Kuwana T and Chikamune T: Study on the concentration of circulating primordial germ cells (cPGCs) in early chick embryos. *J Exp Zool* 284, 759-764, 1999.

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, 129-136, 1999.

Yasutake A, Satoh M, Tohyama C and Hirayama K: Selective quantification of metallothionein III in mouse brain. *J Health Sci* 45, 222-225, 1999.

Taniguchi M, Yasutake A, Takedomi K and Inoue K. Effects of N-nitrosodimethylamine (NDMA) on the oxidative status of rat liver. *Arch Toxicol* 73, 141-146, 1999.

Nakamura K, Naruse I and Takizawa Y: A new mass screening method for methylmercury poisoning using mercury-volatilizing bacteria from Minamata Bay. *Ecotoxicol. Environ Safe* 44, 100-104, 1999.

Nakamura K: Characteristics of organoamericals-volatilizing bacteria in Minamata Bay. *Core Research for Evolutional Science and*

Technology. International Aquatic Environment Workshoped. by Maekawa K, Noike T, and Yagi O CREST Project, pp.95–98, 2000.

Akiba S, Wakamiya J, Ando T, Yamamoto M, Shiraishi T and Kinjo Y: Glove and stocking type sensory disturbances in a general population – A preliminary report of a study in Amami Islands, Japan. Environ Sci, 6, 93-97, 1998.

Takeda K, Itoh H, Yoshioka I, Yamamoto M, Misaki H., Kajita S, Shirai K, Kato M, Murao S and Tsukagoshi N: Cloning of a thermostable ascorbate oxidase gene from *Acremonium sp. HI-25* and modification of the azide sensitivity of the enzyme by site-directed mutagenesis. Biochim Biophys Acta 1388: 444-456, 1998.

Jefcoate C R., Ganem L G, Alexander D L, Yamamoto M and Hanlon P R: Suppression of adipogenesis by TCDD: Potential for involvement of CYP1B1 and MAP kinase, Adipocyte Biology and Hormone Signaling, J. M. Ntambi, Ed., IOS Press, Netherlands, pp. 201-210, 2000.

有澤幸吉, 高橋達也, 中野篤浩, 劉 曉潔, 齋藤 寛, 滝澤行雄, 木場隆司: 産業廃棄物処分場周辺地区住民の無機水銀曝露調査 日本公衛誌 47, 134-143, 2000.

平成 12 年度

Aramaki R, Yasutake A, Mizumoto K: Radio and methylmercury sensitivity of cultured mammalian cells. Proceedings of NIMD Forum '99 pp.61-69, 2000.

Nakamura K, Hagimine M, Sakai M, Furukawa K: Removal of mercury sulfide from Minamata Bay sediments by a combined method of chemical and

microbial volatilization. Biodegradation 10, 443-447, 2000.

Nakamura K, Aoki J, Morishita K, Yamamoto M: Mercury volatilization by the highest concentrations of mercury-resistant bacteria from the seawater of Minamata Bay in various physiological conditions. Clean Product and Processes 3, 174-178, 2000.

Taniguchi M, Yasutake A, Takedomi K: Effects of dietary sulfur-containing amino acids on oxidative damage in rat liver caused by N-nitrosodimethylamine administration. British J of Nutrition 84, 211-217, 2000.

Naito M, Matsubara Y, Harumi T, Tagami T, Kagami H, Sakurai M, Kuwana T: Foreign gene expression in the gonads of chimaeric chicken embryos by transfer of primordial germ cells transfected in vitro by lipofection for 24 hours. Animal Sci J 71: 308-311, 2000.

Tajima A, Hayashi H, Kamizumi A, Ogura J, Kuwana T, Chikamune T: Study on the concentration of circulating primordial germ cells (cPGCs) in early chick embryos. J Exp Zool 284 (7): 759-764, 1999.

Toriya M, Yamamoto M, Saeki K, Fujii Y, Matsumoto K: Antitumor effect of photodynamic therapy with Zincphyrin, Zinc-coproporphyrin III, in mice. Biosci Biotechnol Biochem 65, 363-370, 2001.

平成 13 年度

Nakamura K, Iwahara M, Furukawa K: Screening of organomercurials-volatilizing bacteria in the mercury-polluted sediments and seawater of Minamata Bay in Japan. Clean Product and Processes 3, 104-107, 2001.

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

Tsuchiya H, Ogonuki N, Kuwana T, Sankai T, Kanayama K: Short-term preservation of mouse oocytes at 5 °C. *Exp. Anim* 50, 441-443, 2001.

Naito M, Sano A, Matsubara Y, Harumi T, Tagami T, Sakurai M, Kuwana T: Fate of donor blastodermal cells derived from the central disc, marginal zone and area opaca transferred into the recipient embryos. *Jour Poult Sci* 38, 58-61, 2001.

Naito M, Sano A, Matsubara Y, Harumi T, Tagami T, Sakurai M, Kuwana T: Localization of primordial germ cells or their precursors in stage X blastoderm of chickens and their ability to differentiate into functional gametes in opposite-sex recipient gonads. *Reproduction*, 121, 547-552, 2001.

Iohara K, Iiyama R, Nakamura K, Silver S, Sakai M, Takeshita M, Furukawa K: The mer operon of a mercury-resistant *Pseudoalteromonas haloplanktis* strain isolated from Minamata Bay, Japan. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 56, 736-741, 2001.

Shimada H, Nagano M, Yasutake A, Imamura Y: Wistar-Imamichi rats exhibit a strong resistance to cadmium toxicity. *J. Health Sci.* 48, 201-203, 2002.

Li J, Ando T, Yamamoto M, Yoshimitsu N, Akiba S: Total mercury levels of maternal hair in Kagoshima. *Environ. Sci.* 8: 533-542, 2001.

Nakamura K: Characteristics of organomercurial-volatilizing bacteria in Minamata Bay. International Symposium on new aspects of environmental biotechnology to clean up contaminated soil and groundwater. The Core Reach for Evolution

Science Technology (CREST) Project on “Fundamental Studies on Bioremediation Technologies of Contaminated Soil Environment” pp.49-55, 2001.

Yasutake A, Hirayama K: Metal toxicology. Handbook of Toxicology: second edition, Eds. Derelanko, M.J., Hollinger, M.A., CRC Press pp. 913-955, 2002.

安武 章, 衛藤光明: 「水銀」中毒学—基礎・臨床・社会医学—, 荒木俊一編集, 朝倉書店 pp. 88-93, 2002.

特許

中村邦彦: 水銀汚染物の浄化法とそれに用いる微生物. 特願 2001-295761 号 (H 13.9.27 出願)

平成 14 年度

Adachi T, Takanaga H, Sakurai Y, Ishido M, Kunimoto M, Asou H: Influence of cell density and thyroid hormone on glial cell development in primary cultures from embryonic rat cerebral hemisphere. *J Neurosci Res* 69, 61-71, 2002.

Adachi T, Yasutake A, Hirayama K: Influence of dietary levels of protein and sulfur amino acids on metabolism of glutathione and related amino acids in mice. *J Health Sci* 48, 446-450, 2002.

Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hachiya N: Current hair mercury levels in Japanese: survey in five districts. *Tohoku J Exp Med* 199, 161-169, 2003.

Yasutake A, Nagano M, Hirayama K: Alterations of metallothionein isomers in Hg⁰-exposed rat brain. *Arch Toxicol* 77, 12-16, 2003.

Yasutake A, Shimada A, Mizutani Y, Taniguchi M: Site-specific induction of metallothionein in N-nitrosodimethylamine-treated rat liver. *J Health Sci* 49, 160-165, 2003.

Ando T, Yamamoto M, Tomiyasu T, Hashimoto J, Miura T, Nakano A, Akiba S: Bioaccumulation of mercury in a Vestimentiferan Worm living in Kagoshima Bay, Japan. *Chemosphere* 49, 477-484, 2002.

Graevskaya EE, Yasutake A, Aramaki R, Rubin AB: Effect of methylmercury on histamine release from rat mast cells. *Arch Toxicol* 77, 17-21, 2003.

Yoshida M, Satoh M, Shimada A, Yamamoto E, Yasutake A, Tohyama C: Maternal-to-fetus transfer of mercury in metallothionein-null pregnant mice after exposure to mercury vapor. *Toxicology* 175, 215-222, 2002.

平成 15 年度

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.

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.

Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hachiya N: Current hair mercury levels in Japanese for estimation of methylmercury exposure. *J Health Sci* 50, 120-125, 2004.

平成 16 年度

Yamaguchi M, Yasutake A, Nagano M, Yasuda Y: Accumulation and distribution of methylmercury in freshwater- and seawater-adapted eels. *Bull Environ Contam Toxicol* 73, 257-63, 2004.

Yoshida M, Watanabe C, Satoh M, Yasutake A, Sawada M, Ohtsuka Y, Akama Y, Tohyama C:

Susceptibility of metallothionein-null mice to the behavioral alterations caused by exposure to mercury vapor at human-relevant concentration. *Toxicol Sci* 80, 69-73, 2004.

Yasutake A, Hirayama K: Effects of iron overload on hepatic and renal metallothionein levels in rats. *J Health Sci* 50, 372-378, 2004.

Yasutake A, Sawada M, Shimada A, Satoh M, Tohyama C: Mercury accumulation and its distribution to metallothionein in mouse brain after sub-chronic pulse exposure to mercury vapor. *Arch Toxicol* 78, 489-495, 2004.

Shimada H, Takamura Y, Shimada A, Yasutake A, Waalkes MP, Imamura Y: Strain difference of cadmium-induced hepatotoxicity in Wistar-Imamichi and Fisher 344 rats: involvement of cadmium accumulation. *Toxicology* 203, 189-197, 2004.

Shimada H, Takahashi M, Shimada A, Okawara T, Yasutake A, Imamura Y, Kiyozumi M: Protection from spontaneous hepatocellular damage by N-benzyl-D-glucamine dithiocarbamate in Long-Evans Cinnamon rats, an animal model of Wilson's disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 202, 59-67, 2005.

Yasutake A, Nagano M, Nakano A: Simple method for methylmercury estimation in biological samples using atomic absorption spectroscopy. *J Health Sci* 51, 220-223, 2005.

Adachi T, Takanaga H, Kunimoto M, Asou H: Influence of LIF and BMP-2 on differentiation and development of glial cells in primary cultures of embryonic rat cerebral hemisphere. *J Neurosci Res* 79, 608-615, 2005.

Nakano A, Miyamoto K: Development of analytical method for methylmercury determination by atomic absorption photometry. Proceedings of the International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury - Impacts of Mercury in South and Central America - pp. 218-128, 2003.

平成 17 年度

Cho Y, Zheng W, Yamamoto M, Liu X, Hanlon PR, Jefcoate CR: Differentiation of pluripotent C3H10T1/2 cells rapidly elevates CYP1B1 through a novel process that overcomes a loss of Ah Receptor. Arch Biochem Biophys 439, 139-53, 2005.

Hirano S, Kobayashi Y, Hayakawa T, Cui X, Yamamoto M, Kanno S, Shraim A: Accumulation and Toxicity of Monophenylarsenicals in Rat Endothelial Cells. Arch Toxicol 79, 54-61, 2005.

Shimada H, Nagano M, Funakoshi T, Imamura Y: Effects of Chelating Agents on Distribution and Excretion of Terbium in Mice. Toxicology Mechanisms and Methods 15, 181-184, 2005.

Takamura Y, Shimada H, Kiyozumi M, Yasutake A, Imamura Y: A possible mechanism of resistance to cadmium toxicity in male Long-Evans rats. Environ Toxicol Pharmacol 21, 231-234, 2006.

Yoshida M, Watanabe C, Kishimoto M, Yasutake A, Satoh M, Sawada M, Akama Y: Behavioral changes in metallothionein-null mice after the cessation of long-term, low-level exposure to mercury vapor. Toxicol Letters 161, 210-218, 2006.

中村邦彦：細菌を利用した水銀のバイオレメディエーション 水環境学会誌 28, 58-62, 2005.

平成 18 年度

衛藤光明, 高橋 均, 柿田明美, 徳永英博, 安武 章, 中野篤浩, 澤田倍美, 金城芳秀：新潟水俣病関係 30 剖検例の概要報告－病理学的・生化学的研究－. 日本衛生学雑誌 62, 70-88, 2007.

Morishita K, Nakamura K, Yuchiya K, Nishimura K, Iwahara M, Yagi O: Removal of methylmercury from a fish broth by *Alteromonas macleodii* isolated from Minamata Bay. Japanese J Wat Treat Biol 42(2) 45-51, 2006.

Imagawa T, Yamamoto E, Sawada M, Okamoto M, Uehara M: Expression of lactate dehydrogenase-A and -B messenger ribonucleic acids in chick glycogen body. Poult Sci 85(7), 1232-8, 2006.

Yamamoto M, Charoenraks T, Pan-Hou H, Nakano A, Apilux A, Tabata M: Electrochemical behaviors of sulfhydryl compounds in the presence of elemental mercury. Chemosphere 49, 477-484, 2007.

Yasutake A, Hachiya N: Accumulation of inorganic mercury in hair of rats exposed to methylmercury or mercuric chloride. Tohoku J Exp Med 210, 301-306, 2006.

衛藤光明, 高橋 均, 柿田明美, 徳永英博, 安武 章, 中野篤浩, 澤田倍美, 金城芳秀：新潟水俣病関係 30 剖検例の病理学的・生化学的研究. 日本衛生学雑誌 70-88, 2007.

疫学研究部

水俣病に関する疫学調査、低濃度メチル水銀の胎児影響、自然界における水銀の動態に関する研究を主体に疫学調査室とリスク評価室で行なってきた。さらに、世界各国、特にアジア地域を中心とする水銀汚染調査を、WHO や各国関係当局とともに国際的な疫学調査も行っている。

調査室では、これまで不知火海沿岸地域における有機水銀汚染とそれに起因する健康影響について、人体及び環境の両面から研究を行ってきており、各種疫学資料の収集・解析を進める一方、メチル水銀毒性、特に胎児、新生児期におけるリスクを明らかにするための実験疫学的研究も行っている。

メチル水銀汚染が激しかった時期に生まれた胎児性・小児性水俣病患者はすでに壮年層に入りより一層健康問題が深刻になってきている。調査室は、水俣の地にあるという特性を生かし、水俣病患者の福祉や健康保持に役立たせるための疫学調査として、患者の健康状態の追跡調査及び将来の介護問題等の非常に重要な問題課題に関する研究を進めている。また、水俣市全体で汚染が最も激しかった昭和29年から34年の5年間に、水俣市全体で男児の出生数が低下し女児の出生数が多いという研究結果を報告した。

加えて、現在の問題として低濃度メチル水銀の胎児影響に関する研究も行い厚生労働省の魚介類に関する注意の決定事項にも貢献するデータを出し、社会のニーズにも答える研究を行っている。具体的には、胎児の脳は環境汚染物質に対し感受性が高い上に、メチル水銀は胎児に母親より高く蓄積することで胎児のリスクが特に高いことを動物やヒトのデータで示した。一方、母乳からは移行が少なく、母乳によるメチル水銀曝露のリスクは非常に小さいであろう事も発表した。これらの研究成果は、厚生労働省の魚介類に関する注意でリスクの大きなグループは胎児であり、乳児は除外するという食品安全委員会の決定に貢献した。一方、魚介類は、胎児の脳の発達に重要な脂肪酸である

DHA (ドコサヘキサエン酸) を含んでおり、水銀とDHA が胎児の血液の中で正の相関を持って存在していることを見つけた。この結果により、魚からのリスクを低減させ魚からのメリットを享受するには妊婦は水銀濃度の高い大型の魚ではなく小型の魚を積極的に！というメッセージを発することが出来た。

リスク評価室は平成 17 年 4 月に、従来、疫学研究部の中に存続していた解析室を、時代のニーズに合わせて組織改変し新しく発足した。現在までおよそ 3 年あまり、人為的に自然界へ放出された水銀のリスク評価研究の一端として、自然科学と疫学を融合させた環境疫学を念頭に置き、研究活動を実践してきた。これまでの主な研究内容としては、自然界における水銀循環に関する挙動を把握するため、水俣湾を研究対象として設定し季節変化を踏まえた、海水や底質中に含まれる水銀の化学形態別濃度変化について追跡調査を実施してきた。最近の動きでは、新しく大気中に含まれる超微量水銀の観測調査を、まずこの水俣で開始する予定です。他にも、高濃度の水銀によって汚染された土壌のリスク軽減を図るため、その効率的な浄化処理方法の研究や、国内の各工場等だけでなく各家庭からも多く排出される使われなくなった廃蛍光管に含まれる水銀の効率的回収方法についても研究し、特許を取得するなど一定の成果を得てきている。一方、海外にもJICAなどの途上国に関する国際支援活動を通じて参画し、これまで中南米、中央アジアなどへ赴き、環境中の水銀汚染問題について国際協力を実施してきた。

今後は疫学研究部では、水俣病患者における福祉や健康保持に貢献する研究をより一層進めると共に、胎児期におけるリスクに係わる研究を進めていく。更に、途上国に於ける水銀汚染問題に対しても、積極的に対応していきたい。

(疫学研究部長 坂本峰至)

■疫学研究部の 10 年間の研究業績

平成 10 年度

H. A. Kehrig, O. Malm And Akagi H: Methylmercury in hair samples from different riverine groups, Amazon, Brazil. *Water, Air and Soil Pollution* 97, 17-29, 1997.

H. A. Kehrig, O. Malm., Akagi H, J. R. D. : Guimaraes. and J. P. M. Torres: Methylmercury in fish and hairs from Balbina Reservoir, Amazon, Brazil. *Environ. Res. Sec. A* 77, 84-90, 1998.

金岡 毅, 赤木洋勝, 伊藤博文, 兼子和彦, 原浩一: わが国における母児の血液中総水銀レベル—メチル水銀の世界的胎児曝露評価に関する疫学的研究の一環として—. *日本産婦人科新生児血液学会誌* 7, 112-113, 1997.

金岡 毅, 赤木洋勝, 伊藤博文, 兼子和彦, 原浩一: 血液中総水銀・メチル水銀濃度の母児相関について. *日本産婦人科新生児血液学会誌* 8, 61-62, 1998.

平成 11 年度

Ikingura JR. and Akagi H: Methylmercury production and distribution in aquatic systems. *The Science of the Total Environment* 234, 109-118, 1999.

Akagi H, Grandjean P, Takizawa Y and Weihe P: Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease. *Environmental Research Section A* 77, 98-103, 1998.

Akagi H, Ikingura JR and Guimaraes J.R.D: A simple and sensitive radiochemical technique for evaluating mercury transformation and distribution in the aquatic environments. *Proceedings of NIMD Forum '99* pp. 161-172, 1999.

Sakamoto M, Akagi H, Nakano A, Wakamiya J, Suzu Y, Mori Y and Takizawa Y: Suspected mercury contamination at sihanoukville, cambodia caused by industrial wastes from Taiwan. *Proceedings of NIMD Forum '99* pp. 125-138, 2000.

Yamaguchi M, Mori K and Yasuda Y: Study on macrobenthos in Minamata Bay. *Proceedings of NIMD Forum '99* pp. 140-144, 2000.

Harada M, Akagi H, Tsuda T, Kizaki T and Ohno H: Methylmercury levels in umbilical cords from patients with congenital Minamata disease. *The Science of the Total Environment* 243: 59-62, 1999.

Costa M, Akagi H, and Nilson Sant'Anna Jr. : Total and methylmercury levels in the hair of native coastal population in the Brazilian Northeast. *Proceedings of NIMD Forum '99* pp. 1-9, 2000.

Sato M, Haraguchi K, Ando T, Kawaguchi C, Tomiyasu T, Horvat M and Akagi H: Levels of mercury contamination in Minamata Bay and Kagoshima Bay, Japan: mussel adductor muscle as a bioindicator for methylmercury contamination. *Proceedings of NIMD Forum '99* pp. 139, 2000.

二塚 信, 北野隆雄, 赤木洋勝: 広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査 (2) —その数値をどう読むか—水銀 *日本臨床* 第 57 卷 1999 年増刊号 57, 305-307, 1999.

平成 12 年度

Akagi H, Haraguchi K, Kinjo Y, Malm O, Branches F J P, Guimarães J R D: Exposure of aboriginal people to methylmercury due to gold mining in the Amazon, Brazil. *J. of Environ. Sci.* 12, Supplement, 45-50, 2000.

Akagi H, Naganuma A: Human exposure to mercury and the accumulation of methylmercury that is associated with gold mining in the Amazon basin, Brazil. *Journal of Health Science* 46 (5) 323-328, 2000.

Akagi H and Sakamoto M: Quantitative evaluation of environmental factors influencing the dynamics of mercury in the aquatic systems. Report on the First Research Co-ordination Meeting on Health Impacts of Mercury Cycling in Contaminated Environments Studied by Nuclear Techniques, NAHRES-61, IAEA, Vienna pp. 94-101 2001.

Sakamoto M, Akagi H, Nakano A, Wakamiya J, Suzu Y, Mori Y, Takizawa Y: Suspected mercury contamination at Sihanoukville, Cambodia caused by industrial wastes from Taiwan. *Proceedings of NIMD Forum'99* pp. 125-138.

Costa M, Akagi H, Nilson Sant'Anna Jr.: Total and methylmercury levels in the hair of native coastal population in the Brazilian Northeast. *Proceedings of NIMD Forum'99* pp. 1-9.

Fukuda Y, Ushijima K, Kitano T, Sakamoto M, Futatsuka M: An analysis of subjective complaints in a population living in a methylmercury-polluted area. *Environ. Research Section A* 81, 100-107, 1999.

Kakita A, Wakabayashi K, Mud Su, Sakamoto M, Ikuta F, Takahashi H: Distinct pattern of neuronal degeneration in the fetal rat brain induced by consecutive transplacental administration of methylmercury. *Brain Research* 859, 233-239, 2000.

Kakita A, Wakabayashi K, Mud Su, Yoneoka Y, Sakamoto M, Ikuta F, Takahashi H: Intrauterine methylmercury intoxication consequence of the

inherent brain lesions and cognitive dysfunction in maturity. *Brain Research* 877, 322-330, 2000.

Sant'Ana N, Costa M, Akagi H: Níveis de mercúrio total e metilmercúrio no cabelo de uma população costeira e peixes do nordeste do Brasil. *Ecotoxicologia – Perspectivas para o século XXI* pp. 229-240. E.L.G Espíndola et al. (Editors). Rima Ed., São Carlos, SP, 2000.

平成 13 年度

Akagi H, Naganuma A: Methylmercury accumulation in Amazonian inhabitants associated with mercury pollution. *Proceedings of US EPA-Japan workshop on Human Health Effects of Low Dose Methylmercury Exposure, Minamata, Japan* pp.133-145, November 28-30, 2001.

Akagi H, Sakamoto M: Quantitative evaluation of environmental factors influencing the dynamics of mercury in the aquatic systems Report on the First Research Co-ordination Meeting on Health Impacts of Mercury Cycling in Contaminated Environments Studied by Nuclear Techniques, NAHRES-61, IAEA, Vienna pp. 94-101, 2001.

Akagi H, Akiba S, Arimura K, Satoh H, Togashi S, Naganuma A, Futatsuka M, Matsuyama A, Ando T, Sakamoto, M.: Preventive Measures against. Environmental Mercury Pollution and Its Health Effects. Japan Public Health Association, October, 2001.

Sakamoto M, Nakano A, Akagi H: Declining Minamata Male Birth Ratio Associated with Increased Male Fetal Death Due to Heavy Methylmercury Pollution. *Environmental Research Section A* 87, 92-98, 2001.

Sakamoto M, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H, Nakano A, Akagi H: Evaluation of methylmercury intoxication on the developing brain: A study with consecutive and low-dose exposure throughout gestation and lactation periods. US-Japan Workshop on Human Health Effects of Low Dose Methylmercury Exposure. Nov, 2000 (Minamata, Kumamoto, Japan).

Nilson SA. Jr., Costa M, Akagi H: Total and methylmercury levels of a coastal human population and of fish from the Brazilian Northeast. Environmental Science and Pollution Research, 8, 280-285, 2001.

赤木洋勝 : 水銀による生態影響—アマゾン流域における水銀汚染を中心に—燃焼プロセスにおける微量成分ワークショップ—Trace Element 2001, pp. 15-23, 2001.

平成 14 年度

Sakamoto M, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H, Nakano A, Akagi H: Evaluation of changes in methylmercury accumulation in the developing rat brain and its effects: a study with consecutive and moderate dose exposure throughout gestation and lactation periods. Brain Res 949, 51-59, 2002.

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.

Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, Nakano A, Akagi H: Exposure assessment during gestation lactation: declining risk in human infants during lactation. Proceedings of the International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury. Nov 2002, University of Dar es Salaam, Tanzania. pp. 126-135, 2003.

平成 15 年度

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.

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.

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.

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.

Kakita A, Sakamoto M, Ikuta F, Takahashi H: Effects of methylmercury on developing rat brain -Neuropathological aspects- 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, 2003.

Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Weihe P, Dakeishi 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. 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, 2003.

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.

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. 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, 2003.

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

平成 16 年度

Pan HS, Sakamoto M, Liu XJ, Futatsuka M: Deficits in rat brain growth induced by methylmercury treatment during the brain growth spurt. J Health Sci 51, 1-7, 2005.

Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Weihe P, Dakeishi M, Iwata T, Liu XJ, Ohno T, Kamiya K, Satoh H: Effects of methylmercury on neurodevelopment in

Japanese children in relation to Madeiran study. Int Arch Occup Environ Health 77, 571-579, 2004.

Sakamoto M, Kakita A, Oliveira RB, Pan HS, Takahashi H: Dose-dependent effects of methylmercury administered during neonatal brain spurt in rats. Dev Brain Res 152, 171-176, 2004.

Sakamoto M, Kubota M, Liu XJ, Murata K, Nakai K, Satoh H: Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. Environ Sci Technol 38, 3860-3863, 2004.

Sakamoto M, Kubota M: Plasma fatty acid profiles in 38 pairs of maternal and umbilical cord blood samples. Environ Health & Prev Med 9, 67-69, 2004.

Pan HS, Sakamoto M, Oliveira RB, Liu XJ, Kakita A, Futatsuka M: Changes in methylmercury accumulation in the brain of rat offspring throughout gestation and during suckling. Toxicol Environ Chem 86, 163-170, 2004.

Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Saitoh Y, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H: 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.

Sakamoto M, Kubota M, Pan H S, Kakita A: Changes in Methylmercury exposure to offspring throughout gestation and suckling: A mini-review. Proceedings of NIMD FORUM 2005 Current Problems in Risk Evaluation and Risk Management of methylmercury and Cadmium pp.103-115, 2005

坂本峰至, 赤木洋勝: メチル水銀 (広範囲血液・尿化学検査・免疫学的検査—その数値をどう読むか—) 日本臨床 62 巻増刊号 12, 529-532, 2004.

坂本峰至, 衛藤光明: 成人においても微量のメチル水銀は危険なのか? 医学のあゆみ 211, 1155-1156, 2004.

坂本峰至: 「不知火海沿岸住民における毛髪中水銀濃度の 1960 年以後の継時的変動」水俣病研究 3, 72-76, 2004.

平成 17 年度

Matsuyama A, Yasuda Y, Yasutake A, Liu XJ, Pin J, Li L, Mei L, Yumin A, Liya Q: Relationship Between Leached Total Mercury and Leached Methylmercury from Soil Polluted by Mercury in Wastewater from an Organic Chemical Factory in the People's Republic of China. Bull Environ Contam Toxicol 75(6), 1234-1240, 2005.

Cheng J, Hu W, Ma L, Wang W, Liu XJ, Qu L: Biological Health Effects of Mercury Pollution in Guizhou Wangshan Mercury Mine. Journal of Shanghai Jiaotong University 39(11), 1909-1912, 2005.

Cheng J, Yuan T, Yang L, Hu W, Zheng M, Wang Wa, Liu XJ, Qu L: Neurobiological disruptions induced in brains of the rats fed with mercury contaminated rice collected from experimental fields in Guizhou Province, China. Chinese Science Bulletin 50(21), 2441-2447, 2005.

平成 18 年度

劉 曉潔, 坂本峰至, 加藤たけ子, 岡元美和子, 有村公良: 胎児性水俣病患者の現在の Activity of Daily Living (ALD) 実態と 15 年前との比較及びコミュニケーション障害に関する研究. 日本衛生学雑誌 62, 905-910, 2007.

Coluccia A, Borracci P, Giustino A, Sakamoto M, Carratù MR: Effects of low dose methylmercury administration during the postnatal brain growth spurt in rats. Neurotoxicology and Teratology 29 (2), 282-287, 2007.

Mergler D, Anderson AH, Chan LHM, Mahaffey KR., Murray M, Sakamoto M, Stern AH: Methylmercury Exposure and Health Effects in Humans: A Worldwide Concern. The Panel on Health Risks and Toxicological Effects of Methylmercury. AMBIO 3-11, 2007.

Ohno T, Sakamoto M, Kurosawa T, Dakeishi M, Iwata T, Murata K: Total mercury levels in hair, toenail, and urine among women free from occupational exposure and their relations to renal tubular function. Environ Res 103(2), 191-197, 2007.

Sakamoto M, Kaneoka T, Murata K, Nakai K, Satoh H, Akagi H: Correlations between mercury concentrations in umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. Environ Res 103(1), 106-111, 2007.

坂本峰至, 赤木洋勝: 無機・有機水銀. 水環境ハンドブック, 352-355, 2006.

Matsuyama A, Yasuda Y, Yasutake A, Liu X, Jen P, Luri L, Li M, An Y, Qu L: Detailed Pollution Map of an Area Highly Contaminated by Mercury Containing Wastewater from an Organic Chemical Factory in People's Republic of China. Bull Environ Contam Toxicol 77(1), 82-87, 2006.

Honda S, Hylander L, Sakamoto M: Recent advanced in evaluation of health effects on mercury with special reference to methylmercury - A minireview. Environ Health Prev Med 11(4), 171-176, 2006.

Iwata T, Sakamoto M, Feng X, Yoshida M, Liu X, Dakeishi M, Li P, Qiu G, Jiang H, Nakamura M, Murata K: Effects of mercury vapor exposure on neuromotor function in Chinese miners and smelters. *Int Arch Occup Environ Health* 70(5), 381-387, 2007.

Li J, Tian B, Liu T, Liu H, Wen X, Honda S: Status quo of e-waste management in mainland. China. *J Mater Cycles Manag* 8(1), 13-20, 2006.

Loi V, Anh L, Duc T, Gian T, Mon P, Huy T, Thong N, Boudou A, Sakamoto M, Bay D: Contamination by cadmium and mercury of the water, sediment and biological component of hydrosystems around Hanoi. *J Chemistry* 44, 382-386, 2006.

Matsuyama A, Yasuda Y, Yasutake A, Liu X, Jen P, Luri L, Li. M, An Y, Qu L: Detailed Pollution Map of an Area Highly Contaminated by Mercury Containing Wastewater from an Organic Chemical Factory in People's Republic of China. *Bull Environ Contam Toxicol* 77(1), 82-87, 2006.

Sakamoto M, Feng X, Li O, Qiu G, Jiang H, Yoshida M, Iwata T, Liu X, Murata K: High exposure of Chinese mercury mine workers to elemental mercury vapor and increased methylmercury levels in their hair. *Environ Health Prev Med* 12(2), 66-70, 2007.

Teraoka H, Kumagai Y, Iwai H, Haraguchi K, Ohba T, Nakai K, Satoh H, Sakamoto M, Momose K, Masatomi H, Hiraga T: Heavy metals contaminations status of Japanese Cranes (*Grus Japonensis*) in east Hokkaido, Japan- Extensive mercury pollution. *Environ Toxicol Chemistry* 26, 307-312, 2007.

劉 曉潔, 坂本峰至, 加藤たけ子, 岡元美和子, 有村公良: 胎児性水俣病患者の現在の Activity of Daily Living (ALD) 実態と 15 年前との比較及びコミュニケーション障害に関する研究. *日本衛生*

学雑誌 62(3), 905-910, 2007.

■その他の刊行物

平成 10 年度

Takizawa Y: Forced behind current radioecological studies and perspectives of human effects studies.

Comparative Evaluation of Environmental Toxicants (Inaba J, and Nakamura Y, eds), Kodansha Scientific Ltd. (Tokyo) pp. 243-253, 1998.

Takizawa Y: Effects of ozone depletion on human health. *Photomed Photobiol* 20, 1-6, 1998.

Takizawa Y: Minamata disease and Niigata mercury poisoning incident. *Heavy Metal Pollution Control FY 1998*, Japan International Cooperation Agency(Osaka) pp. 1-24, 1998.

Takizawa Y: Risk assessment of environmental effects of ozone depletion. *Ozone Layer Protection and Applicable Technology*, Japan International Cooperation Agency(Tokyo) pp. 1-6, 1999.

Takizawa Y and Sekikawa A: Mercury and global health. Super course, WHO Global Health Network (<http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec0321/index.htm>), 1998.

Takizawa Y and Sekikawa A: Epidemiology of Minamata disease. Super course, WHO Global Health Network(<http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec0361/index.htm>), 1998.

Hisamatu S and Takizawa Y: Transfer of radionuclides into and their removal from agricultural products. *International Workshop Proceedings on Improvement of Environmental Transfer Models and Parameters*(Frissel, M. J. et al. eds). *Nuclear Cross – Over Research* pp. 281-289, 1996.

Hisamatsu S, Amano H, Isogai K, Atarashi M, Zhu H, Takizawa Y: Organically-bound ^3H concentration in rice around atomic energy facilities. Health Physics 74: 448-450, 1998.

Longstreth J, de Gruije FR, Kripke ML, Abseck S, Arnold F, Slaper HI, Velders G, Takizawa Y and van der Leun JC: Heal risks :Environmental Effects of Ozone Depletion: 1998 Assessment, United Nations Environment Program(UNEP) (Nairobi) pp. 28-62, 1998.

滝澤行雄 : オゾン層破壊と健康管理. 日本医師会雑誌, 121 : 701, 1999.

滝澤行雄 : ダイオキシンの発がんリスクと内分泌攪乱物質. PVC News No.27: 10-13, 1998.

滝澤行雄 : オゾン層破壊分野における世界の研究動向からみた日本における推進研究の中期プライオリティーについて. 地球環境研究展望—オゾン層の破壊, 国立環境研究所地球環境研究グループ pp. 26-28, 1998.

市川龍資, 滝澤行雄, 桜井直行, 清水 誠, 村松康行 : 食品試料の放射能水準調査. 環境放射能水準調査結果報告書, (財) 日本分析センター pp. 1-77, 1998.

平成 11 年度

Takizawa Y: Understanding Minamata disease and strategies to prevent further environmental contamination by methylmercury. Proceedings of the 3rd IWA Specialized Conference on Hazard Assessment and Control of Environmental Contaminants – ECOHAZARD'99 – (Ed. Matsui S.) pp. 199-206, 1999.

Takizawa Y: Minamata disease and Niigata methylmercury poisoning incident. Heavy Metal

Pollution Control FY 1999, Japan International Cooperation Agency (Osaka) pp. 1-24, 1999.

Takizawa Y: Risk assessment of environmental effects of ozone depletion. Ozone Layer Protection and Applicable Technology, Japan International Cooperation Agency (Tokyo) pp. 1–6, 2000.

Takizawa Y, Hisamatsu S, Abe T, and Yamashita J: Actinides and long-lived radionuclides in tissues of the Japanese population: Summary of the past 20-year studies. J. Radioanal. Nucl. Chem 243 (2), 305–312, 2000.

Longstreth J, Takizawa Y. and van der Leun JC: Health effects. Environmental Effects of Ozone Depletion: Interim Summary, September, 1999. UNEP Environmental Effects Panel. 2, 1999.

Tonouchi S, Habuki H, Igari Z, Hashimoto T and Takizawa Y: Long-lived radionuclides in sea sediments around Kashiwazaki-kariwa nuclear power station. J. Radioanal. Nucl. Chem 243(2), 433-445, 2000.

滝澤行雄 : グローバル・エコロジーの研究 環境研ニュース No.25, 1, 1999.

滝澤行雄 : オゾン層破壊に伴う環境影響の現況— UNEP 環境影響パネル委員会 1999 年討議内容を踏まえて—日本オゾン層保護対策産業協議会報告書 pp. 1–13, 2000.

市川龍資, 滝澤行雄, 鈴木 譲, 清水 誠, 村松康行 : 環境放射能水準調査結果報告書 (財) 日本分析センター pp. 1-38, 1999.

二塚 信, 北野隆雄, 内野 誠, 秋葉澄伯, 納 光弘, 滝澤行雄 : 水俣病認定患者の生活と健康の実態に関する調査研究 平成 11 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班—有機水銀の健康影

響に関する研究－（財）日本公衆衛生協会 pp. 74-79, 1999.

平成 12 年度

Takizawa Y: Minamata disease in retrospect. World Resource Review 12: 211-223, 2000.

Takizawa Y: Understanding Minamata disease and strategies to prevent further environmental contamination by methylmercury. Water Sci. Technol. 42: 139-146, 2000.

Takizawa Y: Minamata disease and Niigata methylmercury poisoning incident. Heavy Metal Pollution Control FY 2000, Japan International Cooperation Center pp. 1-24, 2000.

Takizawa Y: Mercury poisoning focus -Minamata: A poisoning disease caused by methylmercury pollution. Administration Management for Environmental Restoration and Conservation by Minamata City Government: Lesson from Minamata Disease (Mercury Poisoning) FY 2000, Japan International Cooperation Agency (Kyushu)・Minamata City pp. 1-21, 2000.

Takizawa Y: Risk assessment of environmental effects of ozone depletion. Ozone Layer Protection and Applicable depletion FY 2000, Japan Environmental Sanitation Center pp. 1-6, 2000.

Takizawa Y, Hisamatsu S, Abe T, Yamashita J: Actinides and long-lived radionuclides in tissues of the Japanese population: Summary of the past 20-year studies. J. Radioanal. Nucl. Chem 243, 305-315, 2000.

Takizawa Y and Osame M (eds): Understanding of Minamata disease -Methylmercury poisoning in

Minamata and Niigata, Japan. Japan Public Health Association, Tokyo, March 2001.

Tonouchi S, Habuki H, Igari Z, Hashimoto T, Takizawa Y: Long-lived radionuclides in sea sediments around Kashiwazaki-Kariwa nuclear power station. J Radioanal. Nucl. Chem 243: 433-445, 2000.

滝澤行雄：水銀分析法の遍遷，生体試料（魚）中メチル水銀の測定方法：アルカリ分解ジチゾネート法（赤木）の検討および水銀の分析方法。水銀分析公定書，（財）日本公衆衛生協会 pp. 8-16, pp.17-31, pp. 33-47, 1998.

滝澤行雄（監訳）：カドミウム曝露の健康評価－文献およびリスク評価レビュー(Jarup, L. ed.: Scand. J. Work Environ. Health, 24 (Suppl. 1): 52, 1998). （財）日本公衆衛生協会 pp. 1-70, 2000.

滝澤行雄：オゾン層破壊に伴う環境影響の現況－UNE P環境影響パネル委員会の1999年討議内容を踏まえて－。生活と環境 46: 59-63, 2001.

滝澤行雄：放射能・水銀禍。保健物理 36: 67-68, 2001.

二塚 信, 北野隆雄, 内野 誠, 秋葉澄伯, 納 光弘, 滝澤行雄：水俣病認定患者の生活と健康の実態に関する調査研究。平成 12 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会－有機水銀の健康影響に関する研究－（財）日本公衆衛生協会 pp. 101-106, 2001.

二塚 信, 北野隆雄, 牛島佳代, 稲岡 司, 永野 恵, 滝澤行雄, 若宮純司：メチル水銀汚染地域住民の QOL とソーシャルサポートに関する調査研究 平成 11 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会－有機水銀の健康影響に関する研

究一（財）日本公衆衛生協会 pp. 67-73, 2001.

市川龍資, 滝澤行雄, 鈴木 讓, 清水 誠, 村松
康行：平成 12 年度環境放射能水準調査結果報告
書（食品試料の放射能水準調査）（財）日本分析
センター pp. 1-43, 2001.

(2) この 10 年間の研究・業務課題

平成 10 年度

【国際・総合研究部】

1. 水俣病関連資料整備並びに情報発信のためのシステム開発
2. 水俣病被害の拡大・存続要因と地域再生に関する社会科学研究
3. 公害を経験した水俣地区住民の環境意識の変化
4. メチル水銀の拡散・沈殿と海流・地形の研究
 - 1) 水俣湾の生態系における水銀レベルの現況
 - 2) サンゴの水銀含量を指標とした、過去における水俣湾の水銀汚染レベルの推定と、今後のモニタリング
 - 3) 水俣湾の漁場としての回復過程の追跡
 - 4) 水銀による健康影響の指標となる測定系の開発
5. 水銀汚染土・底質からの水銀除去に関する基礎的研究

【臨床部】

1. 有機水銀汚染地区における神経症状の地域差に関する研究
2. 健康管理エキスパートシステムを備えた基礎整備に関する研究
3. 有機水銀の健康影響に関する研究
4. 水俣病患者の QOL 向上に関する研究
 - 1) 水俣病患者の QOL 評価法の開発に関する研究
 - 2) 水俣病患者の心理的側面とその特異性に関する研究
5. ニューロメーターによる水俣病の感覚障害の客観的定量化に関する研究
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
7. 有機水銀中毒症におけるキレート剤の効果
8. 水俣病大脳病変の選択的傷害の発生機序に関する研究～マーモセットのメチル水銀中毒の実験病理学的研究

9. 水俣病剖検例(1956 年～1973 年)の臓器水銀およびセレン濃度に関する研究
10. メチル水銀中毒脳神経細胞死の障害機序に関する研究
11. 有機水銀の知的機能に及ぼす影響に関する研究
12. 有機水銀中毒が筋肉に及ぼす影響に関する基礎的・臨床的研究
13. メチル水銀が細胞老化に及ぼす影響に関する基礎的研究
14. 長期微量メチル水銀曝露のサルへの影響～カニクイザルの胎児毒性に関する研究

【基礎研究部】

1. 生殖毒性影響に関する実験研究
 - 1) 生殖系列への毒性影響に関する基盤研究
 - 2) 生殖巣構成細胞への発生毒性影響に関する研究
2. 各種ヒト培養細胞での in vitro における有機、無機水銀の細胞内分布の検討～各種培養細胞間における水銀感受性の違いの検討
3. 脳メタロチオネインの生理的機能に関する研究
4. メチル水銀の生体内脱メチル化反応
5. メチル水銀中毒による運動障害メカニズムの検討
6. 水俣湾の水銀分解細菌の研究
7. 水銀の生体内動態と治療法に関する研究～金属水銀の酸化および水銀イオンの還元について
8. 底質と土壌の総水銀の測定法の検討

【疫学研究部】

1. 水銀汚染地域住民の死亡率および死因等に関する疫学調査研究
2. 毛髪水銀値からみた死因解析
3. 水銀汚染地域住民の出生性比に関する疫学調査研究
4. 中枢神経毒性を示す環境汚染物質のスクリーニング法開発に関する研究～メチル水銀曝露によ

- る遊離神経細胞内 Ca イオン濃度変動
5. ラットにおけるメチル水銀の間欠曝露により得られる中毒症状:水俣病モデルとして
 6. 水圏における水銀の動態に関する研究
 7. 水銀の生体および環境モニタリングに関する研究
 8. 水銀の生物濃縮および生態系の影響に関する研究
 9. 水銀の変異原性の下等脊椎動物を用いたスクリーニング

平成 11 年度

【国際・総合研究部】

1. 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
2. 水俣病被害の拡大・存続要因と地域再生に関する社会科学的研究
3. 公害を経験した水俣地区住民の環境意識の変化
4. メチル水銀の拡散・沈殿と海流・地形の研究
 - 1) 水俣湾の生態系における水銀レベルの現況
 - 2) サンゴの水銀含量を指標とした、過去における水俣湾の水銀汚染レベルの推定と今後のモニタリング
5. 水銀汚染土・底質からの水銀除去に関する基礎的研究

【臨床部】

1. 水俣病患者の症状経過
2. 熊本県水俣病における神経症候
3. 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
4. 健康管理エキスパートシステムを備えた基礎整備に関する研究
5. メチル水銀中毒脳神経細胞死の傷害機序に関する研究
6. 水俣病患者の QOL (Quality of Life) に関する基礎調査
7. 水俣病患者の主観的満足度に関する調査
8. メチル水銀が細胞老化に及ぼす影響に関する基礎的研究
9. 酸化ストレス傷害と α -tocopherol transfer protein
10. 水俣病大脳病変の選択的傷害の発生機序に関する研究～マーモセットのメチル水銀中毒の実験病理学的研究

11. H.I.液(メチル水銀)投与猫実験(No.717)の病理学的研究
12. 水俣病剖検例の臓器水銀およびセレン濃度に関する研究

【基礎研究部】

1. 生殖毒性影響に関する実験研究
 - 1) 生殖系列への毒性影響に関する基盤研究
 - 2) 生殖巣構成細胞への発生毒性影響に関する研究
2. 新しい実験動物創出に関する基盤研究～水銀分解遺伝子導入動物作成に関する研究
3. 生殖系列細胞を用いた希少動物種の維持・増殖法の開発に関する基盤研究～生殖巣キメラによる異種間個体増殖法の基盤技術開発(科学技術庁 振興調整費による総合研究)
4. 各種ヒト培養細胞での *in vitro* における有機・無機水銀の細胞内分布の相違の検討～各種培養細胞間における水銀感受性の違いの検討
5. 脳メタロチオネインの生理的機能に関する研究～水銀蒸気曝露ラット脳におけるアイソマーの変動(科学技術庁 原子力試験研究)
6. 塩化メチル水銀の亜慢性・慢性曝露による生殖器官・中枢神経系及び胎児への影響に関する基礎研究(第一報)
7. 液状バイオマス処理のための高度な微生物制御技術に関する基盤研究～微生物を利用した液状バイオマス中の重金属の除去・濃縮・回収(科学技術庁 振興調整研究)
8. メチル水銀の発生期に及ぼす影響に関する研究～細胞分化におけるシグナル伝達に及ぼす影響
9. 生体内における水銀と必須元素の相互作用に関する研究

【疫学研究部】

1. 水銀汚染地域住民の死亡率および死因等に関する疫学調査研究
2. 水銀汚染地域住民の出生性比に関する疫学調査研究～水俣病認定患者における児の出生性比についての検討
3. 水圏における水銀の動態に関する研究

4. 水銀の生体および環境モニタリングに関する研究
5. 生態系における水銀の動態及び影響に関する研究～水俣湾の生態系の解析

平成 12 年度

【開発研究】

課題 1. 水俣病の臨床医学的研究

1. 新潟水俣病剖検例と熊本水俣病剖検例の比較検討
2. 水俣病患者の症状経過に関する研究
3. 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究
4. 低濃度メチル水銀の胎児影響における臨床応用可能な曝露評価指標および生体防御方法の開発に関する研究
5. 有機水銀の知的機能に及ぼす影響に関する研究
6. メチル水銀の免疫機能に及ぼす影響に関する研究
7. サーモグラフィによる水俣病患者の客観的診断法の開発に関する研究
 - 1) サーモグラフィ診断法の開発 1
 - 2) サーモグラフィ診断法の開発 2
8. ニューロメータによる水俣病の感覚障害の客観的定量化に関する研究
9. メチル水銀の健康影響に関するサルとの対比研究
10. 水銀排泄促進剤を用いたメチル水銀中毒の治療に関する研究

課題 2. メチル水銀毒性の発生機序の解明と治療法の開発に関する研究

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
2. メチル水銀の発生前における細胞分化に及ぼす影響に関する研究
3. 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
4. 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
5. 塩化メチル水銀の亜慢性・慢性曝露による生殖器官・中枢神経系及び胎児への影響に関する基礎研究
6. 脳メタロチオネインの生理的機能に関する研究
7. メチル水銀の生体内無機化反応
8. メチル水銀中毒脳神経細胞死の傷害機序に関する研究

9. 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

10. 代謝系解析のためのモデル動物開発

課題 3. メチル水銀の次世代影響に関する実験的研究

1. 慢性曝露による経世代影響に関する基礎研究
2. 次世代影響に関する生殖学的実験研究
3. 水銀化合物の細胞内分布と感受性の検討
4. 下等脊椎動物を用いた水銀の変異原性のスクリーニング

課題 4. メチル水銀胎・乳児期曝露のリスク評価のための疫学的研究

1. メチル水銀の胎児期曝露影響の疫学的研究
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
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
4. セレンとヨード欠乏下のメチル水銀毒性発現に関する研究
5. 胎児期から乳幼児期における重金属曝露の曝露指標の開発に関する研究
6. 毛髪水銀レベルの再検討

課題 5. 水銀に関する環境科学的研究

1. 水俣湾における水銀の動態
2. 水銀循環の生物地球化学
3. 食物連鎖網における水銀挙動
4. バクテリアにおける水銀化学形変換酵素遺伝子の出現機序と自然界における役割の研究
5. 生体試料および環境試料に含まれる微量水銀の化学形分別測定法の開発
6. 低温加熱法による汚染土壌の修復と水銀回収技術の開発
7. バクテリア利用による環境中水銀蒸散技術の開発

課題 6. 水俣病に関する社会科学的研究

1. 公害を経験した水俣地区住民の環境意識の変化
2. 水俣病被害の拡大・存続要因と地域再生に関する社会科学的研究

【行政研究】

1. 水俣病患者の外来リハビリテーション
2. 有機水銀汚染地区住民の健康影響
3. 生活環境に起因する健康影響モニタリングシステムの構築および健康管理エキスパートシステムをそなえた基盤整備
4. 水俣病発生地域におけるメチル水銀による後影響の疫学的データの収集と解析
5. 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

平成 13 年度

【開発研究】

課題 1. 水俣病の臨床医学的研究

1. 新潟水俣全部検例の生化学的・病理学的検討
2. 水俣病患者の病像に関する研究
3. 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究
4. 有機水銀の知的機能に及ぼす影響に関する研究
5. 有機水銀のNMDAレセプターを介した神経細胞障害の発生機序に関する研究
6. メチル水銀の免疫機能に及ぼす影響に関する研究
7. サーモグラフィを用いた水俣病患者の客観的診断法の開発に関する研究
8. ニューロメータによる水俣病の感覚障害の客観的定量化に関する研究
9. メチル水銀中毒への不飽和脂肪酸の影響

課題 2. メチル水銀毒性の発生機序の解明と治療法の開発に関する研究

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
2. メチル水銀の発生期における細胞分化に及ぼす影響に関する研究
3. 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
4. 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
5. 塩化メチル水銀の亜慢性・慢性曝露による生殖器官・中枢神経および胎児への影響に関する基礎研究
6. 脳メタロチオネインの機能に関する研究

7. メチル水銀の生体内無機化反応
8. メチル水銀中毒脳神経細胞死の傷害機序に関する研究
9. 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
10. 代謝系解析のためのモデル動物開発

課題 3. メチル水銀の毒性検定および次世代影響に関する実験的研究

1. メチル水銀の健康影響に関するサルとの対比研究～長期微量有機水銀の胎児カニクイザルへの影響
2. 慢性曝露による経世代影響に関する基礎研究
3. 次世代影響に関する生殖学的実験研究
4. 水銀の変異原性の下等脊椎動物を用いたスクリーニング
5. 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

課題 4. メチル水銀の乳・胎児曝露におけるリスク評価

1. メチル水銀の胎児期曝露影響の疫学的研究
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
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
4. セレンとヨードの欠乏下におけるメチル水銀毒性発現に関する研究
5. 胎児期から乳幼児期における水銀等重金属曝露のモニタリング手法に関する研究
6. 毛髪水銀レベルの再検討
7. 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究

課題 5. 水銀に関する環境科学的研究

- 1.a. (ア) 現在の水俣湾における水銀の動態
 - (イ) サンゴに刻まれた過去の水銀汚染の痕跡の解読
 - b. 魚類の淡水中と海水中における水銀蓄積機構の違いに関する研究
 - c. 水俣湾の水銀揮発化細菌の分子生態学的研究
 - d. 生体試料および環境試料に含まれる微量水銀の化学形分別測定法の開発
- 2.a. 低温度燃焼法による汚染土壌の修復と水銀回収技術の開発
 - b. (ア) 水銀揮発化細菌を利用した水銀汚染物処理技術の開発に関する基盤研究
 - (イ) 液状バイオマス処理のための高度な微生物制御技術に関する基盤研究
 - c. 放射線を利用したメチル水銀の脱メチル化の開発

課題 6. 水俣病に関する社会科学研究

1. 水俣病被害の拡大・存続要因と地域再生に関する研究
2. 病名としての「水俣病」に関わる諸問題についての研究

【行政研究】

1. 水俣病患者の「リハビリテーションおよび健康相談室
2. 有機水銀汚染地区住民の健康影響
3. 生活環境に起因する健康影響モニタリングシステムの構築および健康管理エキスパートシステムをそなえた基盤整備
4. 国水研の研究情報発信のためのデータベース作成
5. 水俣病関連資料整備および情報提供のためのシステムの開発
6. 水俣病認定患者における肝疾患に関する *Feasibility Study*
7. 八代海沿岸に発生した水俣病の地域別の発生時期と脳組織病変の程度についての検討～剖検資料を参照して
8. 水俣在住の胎児性・小児性水俣病患者の生活および健康現状調査

平成 14 年度

【開発研究】

課題 1. 水俣病の臨床医学的研究

1. 新潟水俣病全部検例の生化学的・病理学的検討
2. 水俣病患者の病像に関する研究
3. 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究
4. メチル水銀の知的機能に及ぼす影響に関する研究
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
6. メチル水銀の免疫機能に及ぼす影響に関する研究
7. サーモグラフィを用いた水俣病患者の客観的診断法の開発に関する研究
8. ニューロメータによる水俣病の感覚障害の客観的定量化に関する研究
9. メチル水銀中毒への不飽和脂肪酸の影響
10. 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
11. ニューロメータによる水俣病の感覚障害の客観

的定量化に関する研究

12. メチル水銀中毒への不飽和脂肪酸の影響に関する研究
 13. 水俣病患者剖検例の末梢神経病変の再検討
- 課題 2. メチル水銀毒性の発生機序の解明と治療法の開発に関する研究
1. 水銀化合物の細胞内分布と感受性の検討
 2. メチル水銀毒性の細胞種依存性についての放射線生物学的研究
 3. メチル水銀の発生期における細胞分化に及ぼす影響に関する研究
 4. メチル水銀による酸化ストレス傷害の分子機構解明に関する研究
 5. 抗酸化剤を用いたメチル水銀中毒の病態と治療に関する研究
 6. 脳メタロチオネインの機能に関する研究
 7. メチル水銀の生体内無機化反応
 8. メチル水銀中毒脳神経細胞死の傷害機序に関する研究
 9. 性ホルモンがメチル水銀中毒におよぼす影響に関する研究
 10. 代謝系解析のためのモデル動物開発

課題 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

1. 霊長類におけるメチル水銀の胎児への慢性曝露影響に関する研究:コモンマーマセットへの影響
2. 次世代影響に関する生殖学的実験研究
3. 下等脊椎動物を用いた水銀の変異原性のスクリーニング
4. 神経系細胞の分化・発達に関する新規毒性影響評価法の研究

課題 4. メチル水銀の乳・胎児期曝露におけるリスク評価

1. メチル水銀の胎児期曝露影響の疫学的研究
2. 母体からのメチル水銀を中心とする重金属移行による胎児・乳児期別リスク評価に関する研究～n-3 及び n-6 脂肪酸におけるドコサヘキサエン酸とアラキドン酸の選択的経胎児移行
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
4. メチル水銀の毒性発現に及ぼすセレンとヨードの役割に関する研究

5. 胎児期から乳幼児期における水銀等重金属曝露のモニタリング手法の開発に関する研究
6. 毛髪水銀レベルの再検討
7. 八代海沿岸に発生した水俣病の地域別の発生時期と脳組織病変の程度についての検討～剖検資料を参照して
8. 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究

課題 5. 水銀に関する環境科学的研究

- 1.a. (P) 水俣湾における水銀の動態
 - (イ) 潮間帯無脊椎動物の群集構造とその地域差
- b. 淡水中および海水中における水銀動態
- c. 水俣湾の水銀揮発化細菌の分子生態学的研究
- d. 生体および環境試料中微量水銀の化学形別測定の開発
- 2.a. 低温加熱処理による汚染土壌の修復と水銀の回収技術の開発
- b. 水銀揮発化細菌を利用した水銀汚染物処理技術の開発に関する基盤研究
- c. 放射線を利用したメチル水銀の脱メチル化の開発

課題 6. 水俣病に関する社会科学的研究

1. 水俣病被害の拡大・存続要因と地域再生に関する研究
2. 病名としての「水俣病」に関わる諸問題についての研究

【行政研究】

1. 水俣病患者のリハビリテーション及び健康相談
2. メチル水銀汚染地区住民の健康影響
3. 国水研の研究情報発信のためのデータベース作成
4. 水俣病関連資料整備及び情報提供のためのシステムの開発

平成 15 年度

【開発研究】

課題 1. 水俣病の臨床医学的研究

1. 新潟水俣病全剖検例の生化学的・病理学的検討
2. 水俣病患者の病像に関する研究
3. 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究
4. 有機水銀の知的機能に及ぼす影響に関する研究
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
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

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
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

課題 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

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
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
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
4. 脳メタロチオネインの機能に関する研究
5. メチル水銀の生体内無機化反応
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
7. 代謝系解析のためのモデル動物開発

課題 3. メチル水銀の毒性検定および次世代影響に関する実験的研究

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
2. 次世代影響に関する生殖学的実験研究
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

課題 4. メチル水銀の乳・胎児曝露におけるリスク評価

1. 胎児性・小児性水俣病患者の疫学調査
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～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
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
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～一般人における基礎的検討
5. メチル水銀の毒性発現に及ぼすセレンとヨウ素の役割に関する研究
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

7. 日本人の毛髪中水銀濃度の調査

課題 5. 水銀に関する環境科学的研究

1. (P) 水俣湾における水銀の動態

(イ) 潮間帯無脊椎動物の群集構造とその地域差

2. 淡水中および海水中の魚類における水銀の動態
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処理とその水銀回収技術の開発
4. 放射線を利用したメチル水銀の脱メチル化の開発

課題 6. 水俣病に関する社会科学的研究

1. 水俣病被害の拡大・存続要因と地域再生に関する研究
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

【行政研究】

1. 水俣病患者のリハビリテーション及び健康相談
2. 水俣病発生地区住民の健康影響
3. 国水研の情報発信のためのデータベース作成
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
5. 国際共同研究事業の推進

平成 16 年度

【開発研究】

課題 1. 水俣病の臨床医学的研究

1. 新潟水俣病全剖検例の生化学的・病理学的検討
2. 水俣病患者の病像に関する研究
3. 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究
4. メチル水銀の知的機能に及ぼす影響に関する研究
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
6. 水俣病患者の客観的診断法における負荷サーモグラフィの有用性に関する研究
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
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
9. 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

課題 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

1. メチル水銀によるストレス傷害の分子機構解明に関する研究
2. 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
3. 脳メタロチオネインの機能に関する研究
4. メチル水銀の生体内無機化反応
5. 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
6. 水銀化合物の環境汚染指標および排泄経路としての毛の有用性に関する基礎研究
7. 培養細胞を用いたメチル水銀の無機化反応機構の解明
8. 海洋哺乳動物におけるメチル水銀の解毒機構の解明に関する研究
9. カニクイザルにおける急性メチル水銀中毒実験
10. 水俣病におけるバイオマーカーの探索
11. 神経再生(神経細胞の増殖および突起形成/伸展)に対するメチル水銀の作用およびその薬剤治療に関する研究

課題 3. メチル水銀の毒性検定および次世代影響に関する実験的研究

- 1.a. 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
- b. 長期微量有機水銀の胎児カニクイザルへの影響
2. 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
3. コモンマーモセットにおける歯科アマルガム由来水銀の生体影響

課題 4. メチル水銀の乳・胎児曝露におけるリスク評価

1. 胎児性・小児性水俣病患者の疫学調査
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～児の循環における赤血球中水銀濃度と脂肪酸濃度との関連についての検討
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～メチル水銀間欠曝露による血中メチル水銀濃度“spike”が脳への水銀蓄積と神経変成へ及ぼす影響に関する研究

4. メチル水銀の毒性発現に及ぼすセレンとヨードの役割に関する研究
 5. 胎児期から乳幼児期における水銀等重金属曝露のモニタリング手法の開発に関する研究
 6. 日本人の毛髪水銀濃度の調査
- 課題 5. 水銀に関する環境科学的研究
- 1.a. (P) 水俣湾における水銀の動態
 - (イ) 水俣湾、水俣川等に残留する浚渫対象外水銀含有底質(25ppm 以下)および埋設水銀含有底質が水圏環境に与える影響について
 - b. 自然界における生物への水銀の移行機作に関する研究
 - c. 水俣湾の水銀耐性菌の遺伝学的研究
 - d. インドネシア・セレベス島、ブイヤット湾における、金採掘鉱滓による海域汚染の実態調査
 - e. 大気中水銀蒸気のモニタリングおよび環境循環量の推定法に関する研究
- 2.a. 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
 - b. 水銀揮発化細菌を利用した水銀汚染物処理技術の開発に関する基盤研究
- 課題 6. 水俣病に関する社会科学研究
1. 水俣病発生の社会的影響と地域再生に関する研究
 2. 低濃度メチル水銀曝露の関するリスクコミュニケーションの研究
- 【行政研究】
1. 水俣病患者のリハビリテーションおよび健康相談
 2. 水俣病発生地区住民の健康影響
 3. 国水研の情報発信のためのデータベース作成
 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
- 平成 17 年度
- 【開発研究】
- 課題 1. 水俣病に関する研究
1. 新潟水俣病全剖検例の生化学的・病理学的検討
 2. 水俣病患者の病像に関する研究
3. メチル水銀中毒の遅発性発症に関する研究
 4. 胎児性・小児性水俣病患者の疫学調査
 5. メチル水銀中毒の神経細胞局在性障害に関する研究
 6. 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
 - 7.a. メチル水銀の認知機能に及ぼす影響に関する研究
 - b. Tau 蛋白リン酸化に起因する神経変性におけるメチル水銀の作用に関する研究
 8. メチル水銀の脳内モノアミン代謝に及ぼす影響に関する研究
 9. 公害発生地域の社会史に関する研究
 10. 水俣病発生の社会的影響と地域再生に関する研究
- 課題 2. 低濃度メチル水銀のリスク評価に関する研究
1. コモンマーマセットにおける微量メチル水銀経世代曝露の影響
 2. メチル水銀間欠曝露による血中メチル水銀濃度“spike”が脳への水銀蓄積と神経変成へ及ぼす影響に関する研究
 3. 魚介類摂取に伴う妊婦・出産年齢女性のメチル水銀曝露評価に関する研究～日本人におけるメチル水銀の胎児曝露バイオマーカーとしての臍帯と他組織水銀値の比較
 - 4.a. 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究
 - b. 胎児性水俣病患者に関する研究～メチル水銀の動脈硬化に与える影響
 - c. 低濃度メチル水銀胎児曝露における毒性影響評価法の開発
 5. 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
 6. 妊娠中生活習慣および出生後発育と臍帯血水銀濃度に関する研究
 7. 胎児期におけるメチル水銀曝露によるドーパミンニューロン傷害メカニズムに関する研究
- 課題 3. メチル水銀による生体影響の解明とその臨床応用に関する研究
1. 水俣病におけるバイオマーカーの探索
 2. メチル水銀毒性発現の分子基盤の解明とその臨床応用に関する研究
 3. モデル動物を用いたメチル水銀毒性発現の分子経路の解明と治療に関する研究
 4. 環境レベルメチル水銀の生体影響に関する研究

5. 培養細胞を用いたメチル水銀の生体内無機化及び排出機構の解明
6. 神経再生(神経細胞の増殖および突起形成/伸展)に対するメチル水銀の作用およびその薬剤治療に関する研究
7. メチル水銀中毒の治療方法に関する方法
8. メチル水銀排泄剤の開発に関する研究
9. 金採掘労働者の水銀中毒症の治療法の開発に関する臨床的・基礎的研究
10. 霊長類 ES 細胞を用いた環境有害物質の毒性評価法の開発
11. 水銀曝露におけるメタロチオネイン動態における研究
12. コモンマーモセットにおける歯科アマルガム由来水銀の生体影響

課題 4. 水銀の環境科学に関する研究

1. 水俣湾の水銀耐性菌の遺伝学的研究
2. 海洋生態系における水銀の動態
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
4. 水俣湾、水俣川等に残留する浚渫対象外水銀含有底質(25ppm 以下)および埋設水銀含有底質が水圏環境に与える影響について
5. 生物を用いた環境中メチル水銀の解毒機構解明に関する研究
6. 水銀揮発化細菌を利用した水銀汚染物処理技術の開発に関する基盤研究
7. メチル水銀の超高感度分析法の開発と大気中水銀のメチル化・脱メチル化反応過程の解明
8. 大気中水銀蒸気の実モニタリングおよび環境循環量の推定法に関する研究

【行政研究】

1. 水俣病患者のリハビリテーションおよび健康相談
2. 水俣病患者の症状経過・生活状況に関する研究
3. 国水研の情報発信のためのデータベース作成
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

平成 18 年度

【開発研究】

課題 1. 水俣病に関する研究

1. 新潟水俣病全部検例の生化学的・病理学的検討
2. 水俣病患者の病像に関する研究
3. メチル水銀中毒の遅発性発症に関する研究
4. 胎児性・小児性水俣病患者の疫学調査
5. メチル水銀中毒の神経細胞障害のメカニズムに関する研究
6. 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
- 7.a. メチル水銀の認知機能に及ぼす影響に関する研究
b. Tau 蛋白リン酸化に起因する神経変性におけるメチル水銀の作用に関する研究
8. 公害発生地域の社会史に関する研究
9. 水俣病発生の社会的影響と地域再生に関する研究

課題 2. 低濃度メチル水銀のリスク評価に関する研究

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
2. メチル水銀間欠曝露による血中メチル水銀濃度“spike”が脳への水銀蓄積と神経変性へ及ぼす影響に関する研究
3. 魚介類摂食に伴う妊婦・出産年齢女性のメチル水銀曝露評価に関する研究
- 4.a. 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究
b. 低濃度メチル水銀胎児曝露における毒性影響評価法の開発
5. 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
6. 妊娠中生活習慣および出生後発育と臍帯水銀濃度に関する研究

課題 3. メチル水銀による生体影響の解明とその臨床応用に関する研究

1. 水俣病におけるバイオマーカーの探索
2. メチル水銀毒性発現の分子基盤の解明とその臨床応用に関する研究
3. モデル動物を用いたメチル水銀毒性発現の分子経路の解明と治療に関する研究
4. 環境レベルメチル水銀の生体影響に関する研究

5. 培養細胞を用いたメチル水銀の生体内無機化および排出機構の解明
6. 神経再生(神経細胞の増殖および突起形成/伸展)に対するメチル水銀の作用およびその薬剤治療に関する研究
7. メチル水銀中毒の治療方法に関する研究
8. 霊長類 ES 細胞を用いた環境有害物質の毒性評価法の開発
9. 水銀曝露におけるメタロチオネイン動態における研究
10. 胎子期におけるメチル水銀曝露によるドーパミンニューロン傷害メカニズムに関する研究

課題 4. 水銀の環境科学に関する研究

1. 水俣湾の水銀耐性菌の遺伝学的研究
2. 海域生態系における水銀の動態
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回収技術の開発
4. 水俣湾、水俣川等に残留する浚渫対象外水銀含有底質(25ppm 以下)および埋設水銀含有底質が水圏環境に与える影響について
5. 水銀揮発化細菌を利用した水銀汚染物処理技術の開発に関する基盤研究
6. メチル水銀の超高感度分析法の開発と大気中水銀のメチル化・脱メチル化反応過程の解明

【その他研究】

科学研究費補助金

1. 胎児期に受けたメチル水銀の神経系及び生理的老化に及ぼす後影響に関する研究
2. mRNA 監視機構を標的とした遺伝性神経疾患の治療に関する基盤研究
3. 土壌の理化学特性変化に伴う土中水銀の形態変化とその可溶化について

国際共同研究

1. 中国における水銀鉱山労働者における高濃度水銀蒸気曝露と毛髪中メチル水銀濃度
2. ニカラグア・マナグア湖の水銀汚染に起因する環境汚染および健康影響調査
3. Bordeaux 大学および Marie Curie 大学との国際共

同研究～フレンチギアナ河川汚染による人体への健康影響に関する実験的研究

4. タンザニア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
5. 環境試料中、メチル水銀の超微量定量法に関する精度管理と相互比較
6. 中国における水銀の人為的な環境汚染及び住民の疫学的調査に関する研究
7. 長江流域の自然環境と地域住民の水銀汚染調査
8. アジア地域における水銀廃棄物及び金採掘由来水銀汚染に関する研究

業務 1 水俣病対策に関する業務

1. 水俣病患者のリハビリテーション
2. 水俣病発生地区住民の健康影響
3. 水俣病患者の症状経過・生活状況に関する研究
4. 介護予防等在宅支援モデル
5. 地方自治体への協力(検診・認定申請書類審査助言)

業務 2 水俣病対策の普及・啓発に関する業務

1. メチル水銀汚染地域住民の健康増進への取り組み(健康相談、毛髪測定等)
2. 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
3. 健康セミナー
4. 一般公開

業務 3 国際協力に関わる業務

1. 国際共同研究事業の推進
2. 開発途上国からの来訪者の研究指導
3. NIMD フォーラム 2006 II
4. 世界の水銀汚染地域住民の毛髪の水銀調査
5. カザフスタン共和国ヌラ川水銀モニタリングに係る技術移転

(3) 国際協力一覧

国立水俣病総合研究センターでは、この 10 年間、世界的な水銀による環境汚染についてモニタリングや技術移転、共同研究などの形で国際協力を積極的に進めてきた。また、現在の水銀に関するトピックを掲げた国際会議も多数開催した。

※下記カッコ内は実施年度を示す。

○ 国際協力

1. 中長期的なプロジェクト

- ①カンボジアにおける台湾から運び込まれた産業廃棄物による汚染調査(H10~H12)
- ②バングラデッシュにおける水銀電解法苛性ソーダ工場の解体処理後の周辺環境モニタリング(H10~H12)
- ③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(H10、H13~H18)
- ④中国・貴州省における水銀使用アセトアルデヒド製造工場からの排水水銀に起因する環境汚染とその影響について(H11~H14)
- ⑤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(H12~H15)
- ⑥カザフスタン・ヌラ川流域における水銀モニタリングの技術移転(H14~H15、H18~H19)
- ⑦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(H15~H16)
- ⑧スロベニア共和国・イドリヤ川水銀汚染調査(H15~H17、H19)
- ⑨インドネシア・セレベス島における金採掘鉱滓による海洋汚染の実態調査(H15~H19)
- ⑩世界の毛髪汚染地域住民の毛髪中の水銀量調査(北京・上海・韓国・インドネシア・フランス領ギアナ・ブラジル・コロンビア・ベネズエラ・ベニン・タンザ

ニア・カザフスタン)(H15~H19)

- ⑪ニカラグア共和国・マナグア湖の水銀汚染に起因する環境汚染及び健康影響調査(H15~H19)
- ⑫ブラジル・アマゾン河流域水銀汚染地域漁村住民の健康影響に関する共同研究(H16~H17)
- ⑬中国における水銀の人為的な環境汚染及び住民の疫学的調査(H17~H18)
- ⑭中国・長江流域の自然環境と地域住民の水銀汚染調査(H17~H18)
- ⑮南米・フランス領ギアナ河川汚染による人体への健康影響に関する実験的研究(H18~H19)

2. 単年度のプロジェクト

平成 10 年度

- ・中国・貴州省における環境汚染に関する水銀の測定と汚染除去に関する共同研究
- ・フィリピン・ミンダナオ島ダバオ東部地域における水銀汚染に関する研究
- ・ブラジル・アマゾン流域における金採掘に伴う水銀汚染の実態把握

平成 11 年度

- ・金採掘に伴う熱帯地域(ブラジル・アマゾン流域、タンザニア・ビクトリア湖周辺、フィリピン・ダバオ)の水銀汚染に関する研究

平成 12 年度

- ・中国・貴州省清鎮市周辺における水銀汚染土壌の解析及び健康影響の有無の監視と土壌の再生に関する基礎研究
- ・ブラジル・アマゾン・タパジヨス河流域における臨床神経学的調査

平成 15 年度

- ・エジプト沿岸ベントスにおける水銀濃度調査
- ・中国舟山における毛髪水銀濃度測定及びフィールド調査

平成 16 年度

- ・インドネシア共和国における有害化学物質汚染状況調査
- ・中国黒龍江省における水銀汚染共同研究調査
- ・デンマークフェロー諸島における低濃度メチル水銀の胎児期曝露健康影響に関する研究
- ・ベトナムにおける水銀分析に関する研究
- ・モンゴル国における小規模金採掘に伴う人体水銀曝露モニタリング

平成 18 年度

- ・中国における水銀鉱山労働者における高濃度水銀蒸気曝露調査
- ・ベトナムにおける水銀分析に関する質管理及びバッテリー工場作業従事者の水銀曝露と健康被害に関する調査
- ・モンゴル国における人体水銀曝露モニタリング

平成 19 年度

- ・インドネシアにおける環境不適切処理による有害廃棄物由来の水銀汚染調査
- ・中国貴陽州環境モデル都市案件管理ミッション参加
- ・ブラジルタパジヨス川流域メチル水銀に関する保健監視システム強化プロジェクト参加
- ・モンゴル国ホンゴル村における環境汚染に関する水銀曝露評価

○ 国際会議等の開催

a) NIMD フォーラム

水銀研究に関連してテーマを選定し、国内外の専門家を招いて開催。

- ・NIMD フォーラム'99 開催(H11)
- ・NIMD フォーラム 2001
ー水銀研究の現状と展望ー開催(H12)
- ・NIMD フォーラム 2002ー低濃度メチル水銀曝露と
児の成長についてー開催(H14)
- ・NIMD フォーラム 2003ー胎児のメチル水銀曝露と
児の成長についてー開催(H15)
- ・NIMD フォーラム 2005ーメチル水銀とカドミウムの
健康影響とリスク評価・リスク管理についてー
開催(H16)
- ・NIMD フォーラム 2006ー胎児のメチル水銀曝露と
その影響についてー開催(H17)
- ・NIMD フォーラム 2006 IIーアジア太平洋地域の
水銀汚染についてー開催(H18)
- ・NIMD フォーラム 2008ー持続可能な循環型社会
を水銀から探るー開催(H19)

b) 国際ワークショップ

水銀に関する環境問題を抱える途上国現地において情報伝達を目的としたワークショップを開催

- ・低濃度メチル水銀曝露の人体影響に関する日米
ワークショップ開催(H11)
- ・水銀の健康と環境影響に関するワークショップ
(タンザニア)ーアフリカにおける小規模金採掘
に伴う水銀の影響ー開催(H14)
- ・水銀の健康と環境への影響に関する国際ワーク
ショップ(ブラジル・ベレン)ー中南米における水
銀の影響ー(H15)

c) その他の国際会議

- ・第 6 回地球環境汚染物質としての水銀に関する
国際会議(国際水銀会議)開催(H13)

国水研の中長期目標について

平成 19 年 9 月 13 日決 定

平成 19 年 10 月 3 日確 認

平成 20 年 6 月 10 日一部改正

1. 趣 旨

国立水俣病総合研究センター（以下、「国水研」という。）は、国費を用いて運営し、研究及び業務を実施している。したがって、国水研の運営及び活動については、自ら適切に中長期目標、計画を立て、これに沿って年次計画を実行した上で、研究評価及び機関評価を実施し、国民に対して説明責任を果たさなければならない。

中長期目標は、国水研の設置目的に照らし、さらに環境行政を取り巻く状況の変化、環境問題の推移、科学技術の進展、社会経済情勢の変化などに応じて柔軟に見直していく必要がある。また、評価においては、「国の研究評価に関する大綱的指針」（平成 17 年 3 月 29 日内閣総理大臣決定）及び「環境省研究開発評価指針」（平成 18 年 10 月 19 日環境省総合環境政策局長決定）を踏まえる必要がある。

今般、改めて、国水研としての長期目標及び中期目標を確認する必要がある。

2. 設置目的について

国立水俣病総合研究センターは、環境省設置法、環境省組織令及び環境調査研修所組織規則に設置及び所掌が示されており、当然のことながらこれらに則って運営されなければならない。

環境調査研修所組織規則（平成十五年六月十八日環境省令第十七号）より抜粋

環境省組織令（平成十二年政令第二百五十六号）第四十四条第三項の規定に基づき、及び同令を実施するため、環境調査研修所組織規則を次のように定める。

第一条～第六条 （略）

第七条 国立水俣病総合研究センターは、熊本県に置く。

第八条 国立水俣病総合研究センターは、次に掲げる事務をつかさどる。

- 一 環境省の所掌事務に関する調査及び研究並びに統計その他の情報の収集及び整理に関する事務のうち、水俣病に関する総合的な調査及び研究並びに国内及び国外の情報の収集、整理及び提供を行うこと。
- 二 前号に掲げる事務に関連する研修の実施に関すること。

第九条 （略）

第十条 国立水俣病総合研究センターに、総務課及び次の四部を置く。

国際・総合研究部

臨床部

基礎研究部

疫学研究部

2 疫学研究部長は、関係のある他の職を占める者をもって充てる。

第十一条 (略)

第十二条 国際・総合研究部は、次に掲げる事務をつかさどる。

- 一 水俣病に関する国際的な調査及び研究の企画及び立案並びに調整に関すること。
- 二 水俣病に関する社会科学的及び自然科学的な調査及び研究に関すること（他の部の所掌に属するものを除く。）。
- 三 水俣病に関する国内及び国外の情報の収集及び整理（疫学研究部の所掌に属するものを除く。）並びに提供に関すること。

第十三条 臨床部は、水俣病の臨床医学的調査及び研究並びにこれらに必要な範囲内の診療に関する事務をつかさどる。

第十四条 基礎研究部は、水俣病の基礎医学的調査及び研究に関する事務をつかさどる。

第十五条 疫学研究部は、次に掲げる事務をつかさどる。

- 一 水俣病の疫学的調査及び研究に関すること。
- 二 水俣病に関する医学的調査及び研究に必要な情報の収集及び整理に関すること。

第十六条 (略)

附 則

1 この省令は、平成十五年七月一日から施行する。

2 (略)

以上より、国水研の設置目的は次のように要約することができる。

「国水研は、水俣病に関する総合的な調査及び研究並びに国内及び国外の情報の収集、整理及び提供を行うこと及びこれらに関連する研修の実施を目的として設置されている。」

具体的には「水俣病に関する、国際的な調査・研究、社会科学的調査・研究、自然科学的調査・研究、国内外の情報の収集、整理、提供、臨床医学的な調査・研究、基礎医学的な調査・研究、疫学的調査・研究及び医学的調査・研究に必要な情報の収集整理を行う機関」である。

3. 長期目標について

国水研の活動は研究においても機関運営においても設置目的に照らし、かつ、熊本県水俣市に設置された趣旨に基づかなければならない。さらに、環境行政を取り巻く状況の変化、環境問題の推移、科学技術の進展、社会経済情勢の変化などを考慮し、現在の活動実態に鑑みて、国水研の長期目標を整理しておかなければならない。

国水研の長期目標は、現時点では、

「わが国の公害の原点といえる水俣病とその原因となったメチル水銀に関する総合的な調査・研究、情報の収集・整理・研究成果や情報の提供を行うことにより、国内外の公害の再発を防止し、被害地域の福祉に貢献すること」

と表現することが可能である。

4. 中期目標について

(1) 中期目標の期間

国水研の活動は研究においても機関運営においても中期的な目標とこれに沿った計画によって適切に実施する必要がある。一方、研究活動については、1 年単位では完成しない場合が多く、一律に期間を定めることは不可能であるが、概ね 3～5 年単位で評価し検証することが求められている。

このため、中期的な研究計画を 5 年と定め、5 年単位で研究課題を見直すこととする。これにより、中期計画における研究課題に沿って個別研究を推進するとともに、組織体制についても研究課題に即して柔軟にかつ責任体制を明確にしておく必要がある。

現在の研究は概ね平成 17 年度から開始されたものが多いことから、暫定的に今年度を 3 年目即ち中間評価年であると確認し、平成 21 年度を今期の終期として、最終評価を行うこととする。

なお、機関評価については、中期的な研究計画と敢えて連動することなく、環境行政を取り巻く状況の変化、環境問題の推移、科学技術の進展、社会経済情勢の変化などに呼応した機関となっているかどうかの評価も含め、3 年単位での実施が適当である。従来の機関評価周期にあわせると昨年度実施すべきであったが、水俣病公式確認 50 年事業の実施に注力したため、今年度実施となっている。次回の機関評価は今年度実施を基点として、平成 22 年度に実施、以後 3 年毎に実施することとする。

(2) 平成 17 年から現在までの水俣病及び水俣病対策ならびにメチル水銀に関する研究をとりまく状況

水俣病認定患者については、高齢化に伴い、とくに重症の胎児性患者については加齢に伴う著しい ADL の低下をみる場合もあり、認定患者として補償を受けているとしても将来的な健康不安、生活不安は増大している現状がある。

一方で、地域社会においては平成 8 年の政治解決以降ほぼ落ち着いた状態でもやい直しがすすめられていたが、平成 16 年の関西訴訟最高裁判決後、あらたに新保健手帳の受付開始などの対策が実施されているものの、水俣病対策に対する被害者団体等の活動状況は一変し、現在、認定申請者及び新保健手帳申請者が急増するとともに、被害者団体によっては訴訟準備が進められ、再び緊張した構造が生じている。(別添 1)

このような状況のなかで、平成 18 年、昭和 31 年の水俣病公式発見から 50 年経過し、水俣病公式確認 50 年事業が実施されたところである。

この間、与党水俣病対策プロジェクトチームでは新たな救済策を模索して、検討が続けられているが、平成 19 年 9 月現在、新たな方策はまだ確定されていない。

したがって、被害地域においては介護及び機能低下防止に関する取り組みの重要性が増してきているとともに、地域における『もやい直し』を一層すすめる必要が生じている。

国際的には、UNEP が水銀プログラムを開始し水銀の輸出規制や排出削減に向けて取り組んでいる。また、低濃度曝露における影響評価のための研究も進められて定期的な国際水銀会議も開かれ、多くの国で関心が高まっている。したがって、国際機関や海外への情報提供や技術供与の重要性も高まってきている。

国水研では、低濃度曝露に関する研究や環境媒体における低濃度のメチル水銀分析の技術開発等を進める一方、情報提供体制の整備、一般市民向けの健康セミナーの継続的な開催、介護支援事業への技術的支援や自治体が実施する調査や検診への協力なども開始したところであり、さらに国際学会や国際会議にも積極的に参加しているところである。

しかしながら、課題研究の目的と各研究の構成、さらには、そのための組織体制も不明確であるとの指摘を受け続けている状況にあり、一方、来年度には国水研創立 30 周年となる現在も、地元市民の理解度、浸透度もいまだ不十分といわざるを得ない。

(3) 現在の中期目標

1) 及び 2) をふまえ、現在の目指すべき方向性、目標を部毎に掲げる場合、下記のように要約することができる。

国際分野・総合研究分野においては、国際的な水銀対策への積極的な関与、国際学会や国際会議への研究成果の積極的な反映を促進する。

情報提供については法的組織的整備を進めるとともに、アーカイブ機能を充実させるため、歴史的な資料の保存作業を進める。また、水俣病及びメチル水銀に関する社会科学的手法による調査研究を進めて歴史的な資料を収集するとともに、地域住民との距離を縮め、地域住民の研究成果の理解と国水研の活用を進めていく。

あわせて、自然科学的アプローチによって、生態系におけるメチル水銀の動態解明を進める。

臨床分野においては、慢性期における病態解明を進めるとともに、症状緩和や機能低下の防止のための手法の開発と普及、実施の際の技術的支援を行う。

基礎研究分野においては、現在の曝露レベルを想定した分子・細胞レベルでのメチル水銀の作用の解明、環境試料におけるメチル水銀測定技術の向上と普及、水銀汚染に対する処理技術の開発、熊本大学所有の病理標本のアトラス化と、これらの国内外への情報発信を図る。

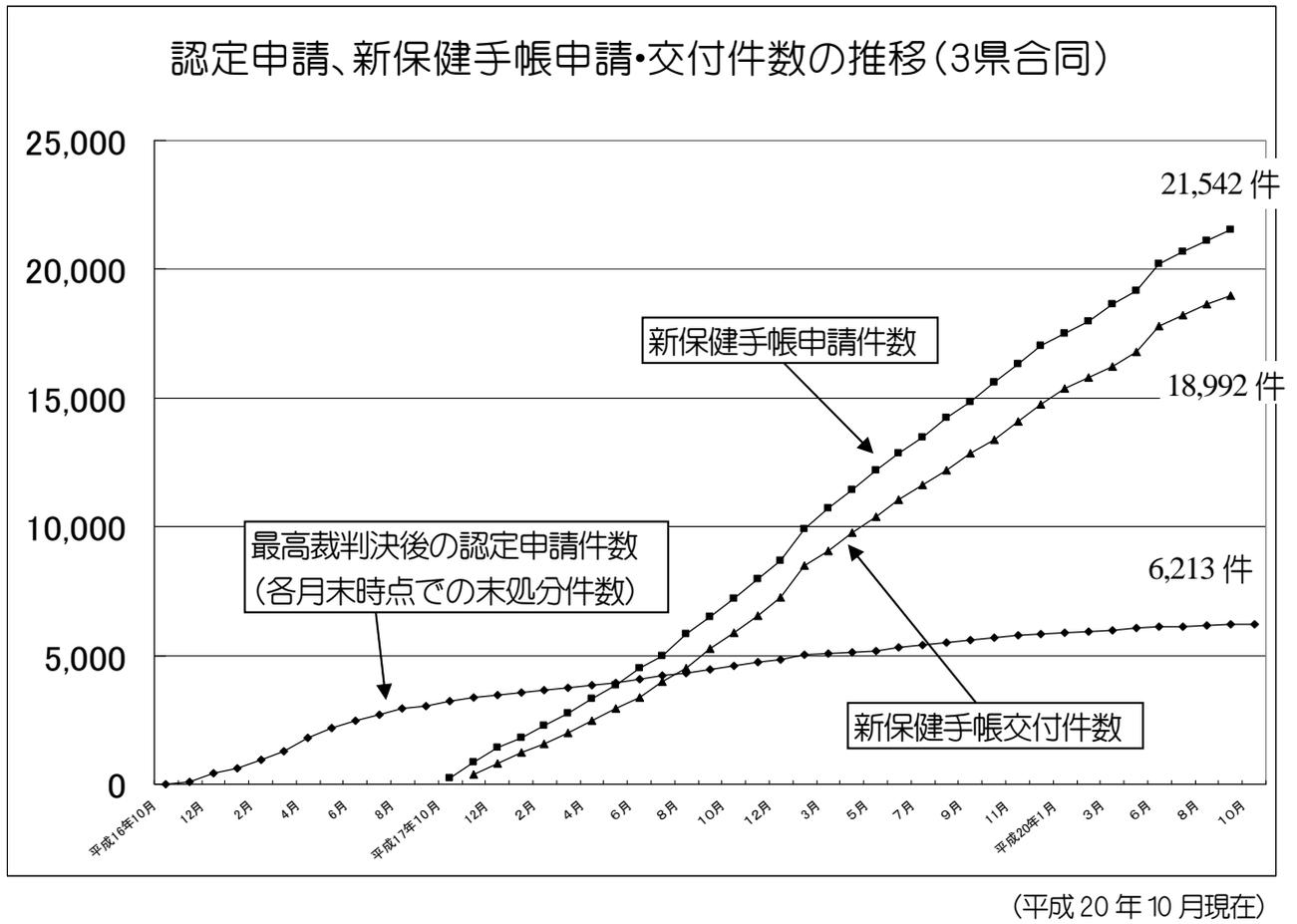
疫学分野においては、水俣病患者の高齢化に伴う機能低下の把握、現在みられる低濃度曝露に関する調査研究の推進及び国内外で行われている関連した研究情報の収集整理を実施する。

総務課は、研究環境を整えるとともに、研究評価・機関評価体制の刷新をはかるほか、地域住民への説明責任を果たすための体制整備を行う。

研究年次評価委員会には、これらの中期目標を各課題研究に反映させ、課題研究分野毎に各研究が趣旨に則っているか否かを把握指導することが求められる。

なお、当然のことながら、中期目標自体、5 年単位での見直しの他、柔軟に検証し続けることが必要である。

別添 1



国立水俣病総合研究センター中期計画

平成 20 年 1 月 29 日 部長会議決定

平成 20 年 6 月 10 日 一部改正

はじめに

国立水俣病総合研究センター（以下「国水研」という。）は、「水俣病に関する総合的な調査および研究並びに国内および国外の情報の収集、整理、提供を行うことおよびこれらに関する研修の実施」を目的として設置されている。

この設置目的を踏まえ、国水研の現在の使命を明確にするため、国水研では「国水研の中長期目標について」をとりまとめ、平成 19 年 9 月 13 日部長会議承認および平成 19 年 10 月 2 日研究評価会議確認を経て、長期目標および中期目標を決定した。

「国立水俣病総合研究センター中期計画」（以下「中期計画」という。）は、中期目標に示された目指すべき方向性および目標を達成することを目的に、具体的な実施計画を示し、以て長期目標の目指す「我が国の公害の原点といえる水俣病とその原因となったメチル水銀に関する総合的な調査・研究、情報の収集・整理・研究成果や情報の提供を行うことにより、国内外の公害の再発を防止し、被害地域の福祉に貢献すること」を確実に実施するものである。

1. 中期計画の期間

中期計画の期間は、5 カ年とする。ただし、今期については、平成 19 年度を中間年と位置づけ、平成 21 年度末を終期とする。

2. 研究の推進に関する事項

国水研の設置目的に沿った研究をより推進するため、下記の事項を決定し、実施する。

(1) 重点研究分野

研究の推進にあたっては、国水研が、国の直轄研究所として水俣病発生地域である水俣市に設置されていることを踏まえ、特に重点的に研究を行うべき分野を下記のとおりとする。

- ① 水俣湾および八代海周辺地域の環境把握、メチル水銀中毒症の治療および介護支援、「もやい直し」の促進、公害再発防止等を目的とする【地域に貢献する研究・業務】
- ② 水銀の毒性メカニズムの解明と毒性発現回避に関する分子レベル、細胞レベル、生体レベルでの研究、水銀のヒトの集団レベルでの影響把握等を目的とする【ヒトの健康に貢献する研究・業務】

※環境省組織令における国水研の所掌事務は、「水俣病に関する調査及び研究並びに統計その他の情報の収集・・・」となっており、水俣病の原因であるメチル水銀を研究対象とするが、研究の推進には「水銀」そ

のものの研究が必要であるので、「水銀」として表記する。

- ③ 天然由来物質であり、大陸間移動する物質である、水銀に関する地球規模の環境把握を目的とする【地球環境に貢献する研究・業務】

(2) 研究課題の再編成

従来、課題研究と位置づけてきた研究その他現在進行中の研究については、重点研究分野に沿って整理・統合し、別表 1 (P.248～参照) のとおり再編成する。

毎年、研究にあたっては、前年度中に開催される研究企画会議 (6. (1) ③に後述) によって、研究企画の採否修正を受けるが、その際、再編成された重点研究分野毎に目的を再確認し、連携調整を図った上で研究企画書を提出することとする。

(3) 新たに開拓すべき研究および継承すべき研究

国水研として実施すべき重点研究分野のなかに、現在は着手していないが、新たに実施すべき研究および一定の成果を上げて終了が予定されており今後も継承すべき研究として下記の研究課題が挙げられる。これらについては、所内のみならず広く共同研究者を募る等によって、早急に着手または継続する方向で検討し、今後の研究計画に反映させる必要がある。

- ① メチル水銀のリスク評価
- ② 植物と水銀に関する研究
- ③ バクテリアと水銀に関する研究
- ④ 海洋生物と水銀に関する研究
- ⑤ 水俣湾における魚類の水銀蓄積状況に関する研究
- ⑥ 自然環境における水銀モニタリング手法の確立

(4) 研究グループ制の導入

組織上の枠組みに縛られないフレキシブルな対応を可能にするため、個々の研究をできる限り重点分野ごとまたは重点分野内の関連・近似する研究ごとにグループ化し、情報を共有し、進捗状況を相互に認識しつつ横断的に研究を推進する。また、研究調整を確実にを行うため各グループにはグループ代表を置く。

(5) 研究成果の公表の推進

研究で得られた成果については、論文化することが第一義であるが、国民への説明責任を果たすため、3. に後述する水俣病情報センターにおける情報提供のほか、記者発表や講演等様々な機会を活用して、より一層積極的に専門家以外にも広くわかりやすく研究成果を公表していく。

(6) 外部機関との連携の強化

国水研が水銀に関する研究において拠点機関としての役割を全うするためには、外部機関との連携を強化し、

開かれた研究機関として活動しなければならない。このため、国内外の研究機関等とより一層積極的に共同研究を実施するほか、大学院大学との連携大学院化等を進め、学生等の受け入れを推進する。

特に熊本大学所有の水俣病病理標本については、国際的にも類をみない貴重な病理標本であることから、共同研究の一環としてアトラス化を早急に進める。

また、現在調整中の熊本大学医学部との連携大学院構想については早急に手続きを進める。

3. 情報発信および地域貢献の推進に関する事項

2. (5) に前述のとおり、研究や情報収集によって得られた成果については、国民、さらに、国際的にも、広くわかりやすく情報を提供していかなければならない。さらに、水俣病被害者を含む地域住民からは、研究成果や地域環境に関する情報について理解してもらい、地域に対して実施している業務についてより多く活用してもらい必要がある。このため、下記の事項を実施する。

(1) 水俣病情報センターの機能の拡充

水俣病に関する情報と教訓を国内外に発信することを目的に設置された水俣病情報センターの機能をより拡充するため、下記の項目を実施する。

- ① 行政機関の保有する情報の公開に関する法律では、政令で定める公文書館その他の機関において、歴史的若しくは文化的な資料又は学術研究用の資料として特別の管理がされている文書は行政文書の定義から除くこととされており、主に行政機関に附属する公文書館などの保有する文書に対してこの取扱いが適用されている（別添）。しかしながら、水俣病情報センターについては、未だこの取扱いは適用されていない。このため、公文書館的位置づけに変更するべく総務省への申請作業を進める。これにより、収集した資料を情報公開法に定める行政文書から、公開可能な資料に位置づけを変え、水俣病情報センターの設置目的に沿った業務展開を実施する。
- ② 隣接し、内廊下で連続している水俣市立水俣病資料館との協力体制を強化し、調和を図り役割分担を明確にした展示の見直しを推進する。
- ③ 展示の見直しに際しては、熊本県内のすべての小学 5 年生が来館することや、全国各地から学生の修学旅行や研修旅行での来館も多いことから、子どもたちにも分かり易くかつ体験型の展示となるよう工夫する。
- ④ 水俣病情報センターにおいても、地理的に国水研本体よりも市街地に近いことを活かし、水俣病被害者を含む地域住民への貢献を目的とした健康相談業務およびリハビリテーション業務の拡充を図る。
- ⑤ 水俣病患者を地域で支えていくために、地域で活躍している福祉やリハビリテーションの専門職を対象として技術の向上と最新の知見の普及を図る講習会や講演会を開催する。
- ⑥ 現在、水俣病情報センターは休日開館しているが、月曜日は閉館としている。水俣市立水俣病資料館が年中無休としたことを踏まえ、年間入館者数の増減と傾向を調査し、より柔軟な対応が可能か検討する。

(2) ホームページの充実

ホームページの充実、地域のみならず、国内外に広く情報を伝える手段として有効であるが、日々更新し

ていかなければアクセスされなくなる。このため、平成 19 年から、フレーム全体を見直し、随時更新を開始したところであるが、さらに研究成果、業務内容および環境に関する情報等を迅速かつ分かり易く発信するため、当面、下記の項目について検討し、より一層の充実を図る。

- ① 子供向けページの構築
- ② 各研究者の顔写真入りパーソナルページの構築
- ③ 英文ページの充実

また、アクセス数を毎月集計し、ホームページ閲覧状況を把握して、情報内容を継続的に検証する。

(3) 多様な普及・広報活動の展開

一度は水俣病事件によって混乱した地域の「もやい直し」の推進と地域住民全体の環境と健康への関心を深めるために、様々な機会を捉え、様々な方法で環境と健康に関する普及・広報活動を積極的に実施する。また、研究に関する情報交換の場については、所内研究者のみならず、広く研究者の参加を得て実施する。これらのため、主な検討事項を下記に示す。

① 健康セミナーの充実

年 3 回開催している水俣市芦北郡医師会と共催の健康セミナーのより一層の充実を図り、水俣病被害者を含む地域住民の健康管理に役立つ知識の普及を推進する。できる限り早期に講師およびテーマを決定し、事前広報を徹底することによって、リピーター以外に参加者を広げるよう努める。

② 広報誌「とんとん峠」の発行

平成 19 年度、それまで不定期に発行していた「国水研だより」を市民向けにリニューアルした広報誌「とんとん峠」を年 2 回発行から 3 回発行に増やし、内容についてもより充実させる。

③ 一般公開の定期的開催

平成 18 年度、水俣病公式確認 50 年事業の一環として初めて一般公開し、不定期に実施している一般公開を年 2 回の定期開催とする。特に平成 20 年度は、国水研設立 30 周年記念一般公開を開催する。

④ 出前授業の実施

平成 19 年度、市内の小中学校長会の視察における意見交換にもとづき、国水研の研究者の専門性を活かした出前授業の展開を積極的に進める。

⑤ 見学・視察の受け入れ

国水研および水俣病情報センターへの見学・視察について、より一層積極的に受け入れる。特に環境教育の観点から、地元小中学校からの見学を積極的に受け入れるため、国水研見学モデルコースを作成する。

また、見学・視察の申込み手続きを明確化し、ホームページ等を活用して周知する。

⑥ 研修の受け入れ

熊本県をはじめとする地方自治体の職員、地方環境研究所の研究者等への個別の研修を積極的に受け入れ、国水研の知見や技術の普及を図る。

⑦ 国水研セミナーの公開

所内の研究者および所外の共同研究者の所内での発表の場として、これまで所内限りで実施してきたセミナー・所内発表会にできるかぎり所外の研究者、学生、専門家も参加できるように公開開催とする。なお、開催にあたってはホームページ等で周知し、事前申し込みにより受け付ける方法を検討する。

4. 水俣病患者の皆さんへの支援の推進に関する事項

水俣病公式確認から 50 年を経て、水俣病患者等の高齢化が進んでいることを鑑み、水俣病患者等の不安を取り除く一助として、国水研の研究成果および施設を十分に活用した水俣病患者等への福祉的支援を推進する。このため、下記を実施する。

(1) 水俣病患者等への介護予防モデル研究事業の充実

① 水俣市、津奈木町、芦北町での委託事業

平成 18 年度から平成 20 年度まで委託事業として実施している「水俣病患者等への介護予防モデル研究事業」について、水俣市、津奈木町、芦北町の各事業実施者間の連絡会議を開催し、十分な意見交換を行う。また、本事業は平成 20 年度には終期となるので、3 年間の事業内容を総括し、研究成果をとりまとめ、成果を活かした新たな事業の展開を検討する。

② 出水地区での直轄事業

臨床部により出水市で実施している直轄事業について、平成 20 年度からは新たに出水市の新設施設を利用した事業内容を検討する。また作業療法のみでなく運動療法を組み入れたメニューを検討する。

(2) 外来リハビリテーションの充実

① 国水研リハビリ棟において、胎児性・小児性を中心とした水俣病患者を対象に、デイケアを取り入れた外来リハビリテーションを週 2 日継続して実施している。今後、患者の加齢に伴う身体能力・機能等の変化に対応したきめ細かなリハビリテーションプログラムの充実をより一層図る。

② 外来リハビリテーション参加者の日常生活についても、関係機関と連携して、住環境の工夫や福祉用具の選定に積極的に参加する等、充実した生活を送るための支援を行う。

③ 水俣病情報センターにおける健康相談事業を拡充し、介護・リハビリテーションの相談に加え、福祉用具の選定への助言、介助方法・生活動作の工夫指導、機能訓練等を実施する。

(3) 訪問リハビリテーションの充実

保健所等と連携を図り、訪問リハビリテーションの可能性を探る。

(4) 脳磁計を使用した客観的評価法の研究の推進

平成 20 年度から導入する脳磁計を使用し、メチル水銀中毒症についての客観的評価法の研究を推進する。また、研究にあたっては水俣市立総合医療センターと連携し、脳磁計の有効な活用を図る。

(5) 明水園との連携の強化

水俣病患者の入所施設である重症心身障害者施設明水園との連携をより一層強化する。現在も入園者への外来リハビリテーション参加による介護支援を実施しているが、医師・理学療法士・指導員等との情報交換を更に密にし、お互いの施設の専門性や特長を活かした連携の強化を目指す。

(6) 水俣病患者等との対話の推進と働きかけの実施

水俣病患者の皆さんとの対話の機会を設け、国水研の支援活動を説明する。併せて見学会等の開催により、支援事業への参加を働きかける。特に表に出にくい状況にある小児性・胎児性患者の皆さんへの働きかけを積極的に実施する。

(7) 水俣・芦北地区水俣病被害者等保健福祉ネットワークでの活動の推進

水俣病の被害を受けた方およびその家族への保健福祉サービスの提供等に関わる機関で構成される「水俣・芦北地区水俣病被害者等保健福祉ネットワーク」の一員として、各参加機関との情報交換を行い、訪問リハビリや相談等、水俣病患者やその家族に対する支援を推進する。

(8) 関係機関との連携の強化

熊本県、水俣市、芦北地区、鹿児島県等の周辺自治体や水俣市立総合医療センター他の地元医療機関、社会福祉協議会、水俣病患者入所施設・通所施設等水俣病患者の支援に係る関係機関との連携を強化し、情報交換や共同事業を推進する。

5. 国際貢献の推進に関する事項

国水研は水銀に特化した世界で唯一の研究機関であることを踏まえ、より一層の国際貢献を推進する必要がある。このため、下記の事項について検討する。

- ① 途上国における水銀汚染に関し、国水研の研究成果および知見を活かし、現地での調査研究等に対して、技術支援を行う。
- ② 海外からの研修生の受け入れを積極的に行う。また効率的な研修マニュアルを作成する。
- ③ JICA その他機関との連携を進めるとともに、国水研として積極的に事業プログラムに対しても提案していく。
- ④ ひきつづき WHO の研究協力センターとしての役割を果たす。
- ⑤ 環境省が水銀に関して国際的に実施している水銀インベントリーの作成等の事業について、専門機関の立場から積極的に関与していく。

6. 組織体制整備に関する事項

国水研の業務推進にあたり、円滑な運営ができるよう組織体制を整備するため、下記の事項を実施する。

(1) 外部評価制度の整備

国水研のあり方および研究内容や業務が、設置目的に添ったものであるか、具体的には中長期目標および中期計画に従って運営されているか、適切な評価が必要である。このため外部の評価機関により客観的な評価を受ける体制の整備を行う。

① 機関評価委員会

機関評価委員会は期間としての体制、機能、活動状況等を評価し、評価結果をふまえた具体的な提言を行うこととする。

② 研究評価委員会

研究評価委員会は中期計画全体の評価及び新規中期計画への提言を行うこととする。

③ 研究年次評価会議

研究評価委員会のもとに研究年次評価委員会を設置し、研究企画の進捗状況の評価し、研究企画の指導を行うこととする。

④ 外部評価結果の反映

外部評価結果への対応については、検討後、必ず各評価委員会へ報告を行い、確実に研究および業務等へ反映させる。

(2) 活力ある組織体制の構築

国水研は平成 20 年度に設立 30 年を迎えるが、水銀に特化した唯一の研究機関であること、多くの機関の独立法人化等が進む中で、ひきつづき国立の研究機関であり研究者の他機関との人事交流が難しいこと等のため、研究者の固定化が否めない状況となっている。今後、国水研の設置目的に沿った使命を達成していくためには、柔軟な活力ある組織体制が必要である。このため以下の事項について検討し可能な限り実施する。

① 柔軟な人事体制の推進

平成 19 年度末から研究者の定年退職が数年に亘り続く予定であるため、後任の人員確保に全力を尽くす。また、後任の人事については、研究者の流動性を高め幅広い人材の登用を目指すため、できる限り公募を行う。また、独立行政法人国立環境研究所等との人事交流を検討する。

② 内部討議の活性化

研究計画、研究管理、研究成果、業務実施等について、国水研内部での討議を重ねる仕組みを検討し、討議の活性化により研究および業務の質を高め、情報の共有および共通の目的意識の醸成を図る。

③ 研究成果公表手続きの明確化

研究成果等を外部へ積極的に公表するに際しては、研究者個人の業績であるとともに、国水研の成果として、精査が必要である。このため、外部への公表に至る手続きについて検討する。

(3) 施設および経費の効率的な使用の推進

施設および経費の効率的な使用を推進するため、下記の事項を実施する。

① 研究施設の効率的な使用

研究施設の統合を行い、共同実験室等による効率的な施設利用を進める。その際、各部屋の使用目的に添った分かり易い明確な表示を行う。

② 機器の効率的な使用

現在ある機器の総点検を実施し、機器の整理を行う。また機器の購入にあたっては、重複することなく必要最小限の整備となるようチェックする。

③ 研究施設・機器等の外部機関との共同利用

研究施設・機器等は、共同研究の推進等により積極的に他機関との共同利用を図り、計画的・効率的に使用する。

④ コスト意識の徹底

研究推進に際しても、コスト意識の徹底を図る。そのため、平成 19 年度末には各研究課題別、各研究者別の年間使用経費をとりまとめる。また研究企画会議の提出資料に、年間のおおよその経費を添付する。

(4) 施設整備の推進

安全で良好な業務環境を維持するため、すべての施設の防火管理・安全管理の点検を実施し、下記の施設整備を推進する。

① 耐震工事の実施

平成 20 年から 2 年間に亘り耐震工事を実施する。工事に伴い研究および業務に支障のないよう手配する。

② 排水処理システムの強化

実験排水の処理については細心の注意を払ってはいるが、老朽化した配管等の点検を実施する。また、施設外部への排水までの工程について点検し、処理システムの一層の強化を図るとともに、使用方法についても 30 年前の新築当時からの方法が現在も最適かどうか検討する。

③ 水俣病情報センターの改修

水俣病情報センターの展示の見直しおよび相談事業等の拡充に伴い必要な改修を行う。

(5) 業務における環境配慮の徹底

環境省の組織として、すべての業務について環境配慮を徹底し環境負荷の低減を図るため下記の取り組みを行う。

① 業務を行う際、常に環境配慮を考え行動する。具体的には、使用しない電気の消灯、裏紙の使用、室内温度の適正可、廃棄物の分別徹底、化学物質の管理の徹底等を行う。

② 業務の環境配慮の状況を把握するため、平成 20 年度から、月の光熱水料、紙の使用量を集計し、適正な管理を行う。

③ 物品・サービスの購入においても、環境配慮を徹底し、できる限り環境に負荷をかけない物品等を選択する。

行政機関情報公開法施行令の規定に基づく 歴史的資料等保有機関の指定について

1 「行政文書」と公文書館等の保有する文書の関係

行政機関の保有する文書は、行政機関の保有する情報の公開に関する法律（平成 11 年法律第 42 号。以下「法」という。）第 2 条第 2 項本文の規定により原則として「行政文書」と定義され、開示請求等の対象となる。

しかしながら、同項第 2 号においては、「政令で定める公文書館その他の機関において、政令で定めるところにより、歴史的若しくは文化的な資料又は学術研究用の資料として特別の管理がされている」文書は行政文書の定義から除くこととされており、主に行政機関に附属する公文書館などの保有する文書に対してこの取扱いが適用されている。

これらの文書の管理の方法及び性質については、行政機関の保有する情報の公開に関する法律施行令（平成 12 年政令第 41 号。以下「施行令」という。）第 3 条第 1 項各号及び同条第 2 項において、次の内容が規定されている。

- ① 専用の場所において適切に保存されていること
- ② 目録が作成され、かつ、当該目録が一般の閲覧に供されていること
- ③ 原則として一般の利用の制限が行われていないこと
- ④ 利用の方法及び期間に関する定めが設けられ、かつ、当該定めが一般の閲覧に供されていること
- ⑤ 移管を受けたものについては移管前に管理されていた機関における保存期間が満了していること

2 「行政文書」から除外するための総務大臣指定及び公示

上記方法により特別の管理がなされている文書を保有する機関については、施行令第 2 条第 1 項及び同条第 2 項に基づき、総務大臣がこれを指定し、当該指定した機関の名称及び所在地を官報で公示することとされている。また、公示した事項に変更があったとき又は指定を取り消したときも同様とされている。

なお、現行の公示は、「行政機関の保有する情報の公開に関する法律施行令の規定に基づき、公文書館、博物館、美術館、図書館その他これらに類する機関であって、保有する歴史的若しくは文化的な資料又は学術研究用の資料について、同令の規定による適切な管理を行うものを指定した件」（平成 13 年 3 月 30 日総務省告示第 202 号）である。

4. 機 関 評 価

(1) 平成 20 年機関評価概要

国水研は、国費を用いて運営し、研究及び業務を実施している環境省直轄の研究機関であり、かつ、水俣病発生地である水俣に設置されている機関である。したがって、国水研の運営及び活動については、自ら適切な研究評価及び機関評価を実施し、設置目的に則って、国内外に広く、かつ、地元に対して貢献していかなければならない。このため、「国の研究評価に関する大綱的指針」(平成 17 年 3 月 29 日内閣総理大臣決定)及び「環境省研究開発評価指針」(平成 18 年 10 月 19 日環境省総合環境政策局長決定)を踏まえ、国水研として、平成 19 年 9 月 13 日、研究開発評価要綱(以下、「本要綱」という。)を定めている。評価対象及び体制として、(1)機関としての国水研、(2)国水研におけるすべての研究成果、(3)国水研におけるすべての研究および事業の企画および実施・進捗状況があり、(1)については機関評価として、(2)については研究評価として、(3)については研究・事業年次評価として実施している。

機関評価については、環境省に設置されている国水研として、その運営方針、組織体制、調査研究活動及び研究支援体制並びに業務活動等の運営全般が「水俣病に関する総合的な調査及び研究並びに国内及び国外の情報の収集、整理及び提供を行うこと」に照らし、妥当であるか、有効であるか、改善すべき点は何かを明らかにし、以って、機関としての国水研の制度的な改善を図り研究業務の活性化・効率化を促進することにより、より効果的な運営に資することを目的としている。機関評価委員会は、国水研外部から選任する機関評価委員 8 名により構成されており、原則として 3 年毎に定期的に実施されている。

平 成 2 0 年 機 関 評 価 委 員 会 委 員

金刺 潤平	水俣浮浪雲工房 主宰
北野 邦俊	熊本県医師会 会長
◎ 崎元 達郎	国立大学法人熊本大学 学長
田中 慶司	財団法人結核予防会結核研究所 顧問
中西 準子	独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門 部門長
村田 信一	熊本県環境生活部 部長
村田 弘子	熊本県立芦北高等学校 非常勤講師
吉田 紀子	鹿児島県 参与

◎(委員長)

平成 20 年の機関評価は、2 月 8 日に実施された。評価は、国水研の位置づけ、研究、情報発信及び地域貢献、水俣病被害地域支援、国際貢献、組織運営体制について行われた。

評価結果、国水研の位置づけについては、基本的な姿勢として、地方、民間への支援と、国際的な活動を、研究と同時にやっていくことを明確にしておくべきであることと、中長期目標に沿って具体的に計画を速やかに実行に移すことに注力すべきと指摘された。

研究内容については、機関として集学的、横断的に研究を進めていくこと、また、過去の解析、再発防止のための研究と情報発信をすべきであり、喫緊の社会的・行政的要請に対応しなければならないことが指摘された。研究課題に関して、研究者個人の興味を生かしつつ、組織的に課題を選び、組織として方法を議論し、結果を出し、さらに論文ができる体制が必要で、研究課題を厳選すべきと指摘された。研究推進体制については、国水研が名実ともに水銀研究の拠点となるためには、国内外の水銀研究の振興に寄与すべきで、内部研究、共同研究のあり方、とくに海外の研究者・研究機関との関係を強化する方策が必要であると指摘された。研究成果の還元については、市民の行動をサポートできるような踏み込んだ情報発信の必要性、研究論文等の外部への発表について組織として事前の把握、国立環境研究所や地方環境研究所との連携の必要性、さらに環境省職員に対する研修も直轄研究機関として担うべきと指摘された。

情報発信及び地域貢献においては、水俣病情報センターの展示に関して、運営検討への外部視点の導入、水俣市立水俣病資料館との連携の必要性を指摘され、アーカイブ機能に関しては、水銀研究の専門性を発揮すべく、情報公開法上、公文書館的位置づけの整備が早急に必要であると指摘された。さらにホームページ等多様な普及・広報活動が不十分であるとの指摘も受けた。

水俣病被害地域支援については、地域住民の健康不安解消と保健福祉の充実を図る観点から、被害地域においては介護及び機能低下防止に関する取り組みの重要性が増していることを踏まえ、リハビリテーション事業、介護予防事業を効果的、効率的に展開し、さらに、地域関連機関等と一体となった地域ケア構想、地域ケアネットワークの構築に積極的に関与するべきであると指摘された。

国際貢献については、世界保健機関(WHO)研究協力センターとして、国連環境計画(UNEP)の水銀プログラムにおいても、さらに、途上国に対する技術支援においても、機関として組織的に関与するよう指摘された。

組織運営体制については、過去の外部評価を受けての対応が不十分であったこと、次期中期計画に関して、目標と成果を具体的にすること、研究をコーディネートする部門や他の研究機関と交流人事の必要性が指摘された。また、研究者のコスト意識の改革や施設設備の共同利用方策の必要性も指摘された。

(2) 今後の国水研の在り方について

機関評価をもとに、今後の国水研のあり方について、1) 使命と位置付けの明確化、2) 研究の推進、3) 地域への福祉的支援、4) 国際貢献、5) 組織体制整備の 5 項目について提言を受けた。そして、今後は今回の評価及び提言を活用して、水俣病・水銀を核とした世界で唯一の専門研究機関として、その応用範囲を拡大し、世界の水銀関係の中核的研究拠点(Center of Excellence)を目指すべきと結論された。

今後の国水研のあり方

水銀研究拠点としての研究の推進

- 国内外の水銀研究の振興
 - 研究領域/バランスの確保
 - 脳磁計を活用した臨床研究の推進
 - 研究調整担当者の配置
- 次期中期計画への反映
 - 研究領域を考慮した採用計画
 - 研究者人事交流の促進

研究成果を活用した情報発信

- アーカイブ機能の確立
 - レビュー機能の確保
 - データ・ベース機能の強化
 - 情報センター展示の更新
 - 自治体等地元団体との連携
- 住民への具体的な情報の発信
 - 研究者へのデータ提供
 - 研修機能の充実

研究成果を活用した水俣病被害地域への福祉的支援

- リハビリ実施体制の見直し
 - 明水園との連携
 - 市立医療センターとの連携
 - 介護予防研究事業の拡大
 - 地域ケアへの参画
- 明水園の支援
 - 市立医療センターの支援
 - 自治体の支援

専門研究機関としての国際貢献

- 研究振興（再掲）
 - 長期招聘制度の拡張
 - 国際フォーラムの見直し
 - 環境省担当部局と連携下の国際機関への専門的参画
- 国際水銀会議への参画
 - 外国語による情報発信の充実

国立水俣病総合研究センター平成 20 年機関評価報告書

1. はじめに

国立水俣病総合研究センター(以下、「国水研」という。)は、水俣病に関する総合研究を推進し、水俣病患者の医療向上を図るとともに、社会科学的、自然科学的な調査研究や水俣病に関する資料の収集・整理・提供など、世界に向けた情報発信を含めた国際貢献について、水俣病発生地域としての特性を活かした活動を行うことを目的として設置されている。

国水研は国立試験研究機関として既に設立以来 30 年の実績を持つ研究機関であり、その活動は研究においても機関運営においても法律上の所掌事務に照らしたものであると同時に、熊本県水俣市内に設置された趣旨を活かしたものでなければならない。

今般、当機関評価委員会は、「環境省研究開発評価指針」および「国立水俣病総合研究センター研究開発評価要綱」に沿って「国立水俣病総合研究センター機関評価実施細目」を定め、前回(平成 15 年度)の評価以降、今年度までの 5 年間における国水研として実施しているすべての業務とその運営全般を対象とした「機関評価」を実施した。

本報告書は、その結果をとりまとめたものである。

なお、とりまとめにあたっては、中期計画(平成 19 年度を中間年と位置づけ、平成 21 年度末を終期とする)が平成 20 年 1 月に策定されていることから、できるだけその事項に対応した章節建てとし、今後の対応に配慮した。

本報告書の活用により、研究をはじめとする国水研の今後の活動がより充実し、社会に対しさらに貢献するものとなることを期待する。

平成 20 年 6 月 30 日

国立水俣病総合研究センター

機関評価委員会委員長 崎元 達郎

2. 機関評価の目的と背景

国水研は、昭和 53 年、「水俣病に関する医療の向上を図ること」を目的とする研究機関として設置され、幾多の変遷を経て、現在に至っている。環境省直轄の研究機関であり、かつ、水俣病発生地である水俣に設置されている機関であるからには、設置目的に則って、国内外に広く、かつ、地元に対して貢献していかなければならない。

本機関評価は、国水研の設置目的に沿い、水俣病とその原因となったメチル水銀に関する総合的な調査・研究、情報の収集・整理、研究成果や情報の提供を機関として効果的・効率的に行うことを推進するために実施したものである。

評価にあたっては、環境行政を取り巻く状況の変化や環境問題の推移、科学技術の進展、さらには社会経済情勢の変化などに対応しているか、といった視点をもって、過去 5 年間の国水研の活動を検証した。さらに、今後、使命を果たしていくには、どのような展開が必要か、どのような方向転換が必要か、評価結果をふまえて提言することとした。

なお、国水研にあっては、広く国民の理解と支援を得るために、評価結果および提言ならびにそれに対する具体的な対応について、個人情報、企業秘密、知的財産権等に配慮した上で、その内容をホームページ等に公開することにより、国民に対する説明責任を果たすことを期待する。

3. 評価対象と方法

国水研の業務及び運営全般について、提出資料、施設視察、概要説明及び研究課題の評価についての研究評価委員会の評価結果を踏まえ、業務運営体制、業務内容、現在の取り組みについて、国水研の設置目的、中期計画、社会的ニーズに照らして妥当であるかの評価を行った。

なお、研究の内容等については、すでに平成 19 年度研究評価委員会報告および平成 20 年度研究企画会議による評価がなされているので、本評価とあわせて活用されることを期待する。

4. 評価の結果(概要)

4.1 国水研の位置づけ

国水研は、平成 15 年 6 月の環境省設置法および環境省組織令改正によって、環境省総合環境政策局環境調査研修所下に位置づけられている。しかしながら、環境調査研修所組織規則に規定された所掌事務は、改正以前から規定されていた「水俣病に関する総合的な調査及び研究並びに国内及び国外の情報の収集、整理及び提供」に、「前号に掲げる事務に関連する研修の実施に関すること」が加わったのみで、大きな変更はない。

一方、水俣病に関する所掌事務に關与する環境本省内の組織は、総合環境政策局環境調査研修所ではなく、環境保健部企画課特殊疾病対策室である。環境省内において、組織上の位置づけ(総合環境政策局環境調査研修所の下部組織)と業務上の位置づけ(環境保健部企画課特殊疾病対策室が担当)が分離している。また、行政全体のなかで、国水研の組織・業務の将来展望が明確になっていないように見受けられる。

このような状況の中で、長中期目標および中期計画が、平成 19 年 9 月に決定されている。目標・計画の明確化が遅きに失した感は免れないが、他の国立研究機関や独立行政法人の PDCA サイクルの確立や枠組みを自ら率先して取り入れ、取り組もうとしていることは、大いに評価に値する。明確となった目標に沿って具体的に計画を速やかに実行に移すことに注力すべきである。

国水研の長期目標については、「わが国の公害の原点といえる水俣病とその原因となったメチル水銀に関する総合的な調査・研究、情報の収集・整理、研究成果や情報の提供を行うことにより、国内外の公害の再発を防止し、被害地域の福祉に貢献すること」と整理されている。基本的な姿勢として、地方、民間への支援と、国際的な活動を、研究と同時にやっていくことを明確にしておくべきであろう。

中期計画の内容については、初めて、かつ、中間年に立てたものであるため止むを得ない面もあるが、数量化した目標設定や個別具体的な項目設定はなされていない。進行中の研究については計画的に再構成され組織的に推進されることに期待したい。

4.2 研究

1) 研究内容

中期計画では、重点研究分野として、① 地域に貢献する研究、② ヒトの健康に貢献する研究、

③ 地球環境に貢献する研究、を選定し、現在進行中の研究と新たに開拓すべき研究および継承すべき研究として 6 つの課題について、この重点研究分野に整理し、再編を試みていること、および、中断を検討すべき研究課題についても整理していることは、機関としての研究推進が緒についたという点では評価できる。

水銀に関する世界で唯一の専門研究機関という存在からすれば、水銀を巡る地球規模での動向、生態系内での動態、個体レベルでのリスク評価、分子レベルでの作用メカニズム、さらには水銀による公害被害についての社会学的アプローチまで、広範な分野からのアプローチをバランスよく進めていくことが期待される。しかしながら、研究の成果を概括すると、臨床・疫学的研究よりもメチル水銀の作用メカニズム研究、特に分子レベルでの研究に偏重している。さらに、環境省の研究機関として、自然界での水銀の動態や地球規模での水銀移動等に関する研究などは未だ不十分であり、充実させる必要がある。また、それぞれの研究者の関心に沿った研究の重要性は否定しないが、すでにこれまでの研究評価結果において重ねて指摘されているように、機関として集学的、横断的に研究を進めていくことが必要である。

一方、水俣に設置されている国直轄の研究機関として、病像のみならず、水銀汚染の観点からも過去の解析、再発防止のための研究と情報発信をすべきであり、喫緊の社会的・行政的要請に対応することが期待される。具体的には、たとえば、ばく露評価のなされている症例の解析など過去の水俣病の解明を目指した研究や、過去にばく露を受けた者に後に症状が出現する等の現象があり得るか否かについて明確なエビデンスを求める研究、メチル水銀汚染とともに、今後発生のおそれがある事案として無機水銀汚染を対象とした研究などを挙げるができる。

国水研は、医療法上は医療機関として届出がなされてはいるものの、リハビリテーションを除いては臨床業務に従事していない。単独での臨床研究は到底成り立たないので、上述のような研究への展開にあたっては、医療機関との共同研究を実施できる体制が必要となるので、検討すべきである。リハビリテーションについても、限られた対象者へのサービスの提供に留まっているように見受けられる。研究として成り立つ方策を模索することが期待される。

今後、研究の課題構成を見直す際には、たとえば、外部有識者による賢人会議を開いて研究全体の方向性やバランスについて意見を聞くことも有効な方法である。

2) 研究成果の水準

研究機関である限り、研究を実施し、研究の評価で成り立つようにすべきである。総体としては国内外の専門誌に活発に投稿し採択されるなど、研究成果は一定程度得られていると見ることができる。しかし、水銀という具体的な対象が特定されているとはいえ、分子生物学から社会学まで広範

な分野に対して国水研内部の限られた数の研究者のみで実施するには自ずと限界がある。また、一人で多数の研究課題を持っている研究者もみられるが、一定水準を確保した上での実施に疑問が残る。一定の水準を担保するためには研究課題を厳選すべきである。

外部研究者との共同研究についても、個人的に指導を受ける関係だけのものが多く見受けられる。それでは真の共同研究とは言えない。また、国内外の研究者の長期滞在例をみると、ほとんど国水研からの技術供与であり、研修的な研究であったと見受けられる。高水準の研究を進めるためには、整備された研究環境を国内外の研究者に周知するとともにメチル水銀だけの研究しかできないという誤解を払拭するなどして、研究の輪を広げ、たとえば、指導的研究者が長期滞在して一定の成果を挙げることができるような体制を整えるべきである。また、若手研究者の育成という観点からは、すでに(独)国立環境研究所(国環研)との人事交流が行われているが、さらに他の研究機関との交流人事を行うことも重要である。連携大学院等の枠組みを作って人的交流を促進するなどの方策も有効な方法である。

3) 研究推進体制

研究者個人の興味を生かしつつ、組織的に課題を選び、組織として方法を議論し、結果を出し、さらに論文ができるような体制が必要である。研究課題の設定を研究者個人だけに委ねていたのでは組織的な研究にはならない。これまで幾度も指摘されてきたとおり、組織を挙げて集学的に研究を進める体制の構築が必要である。この点で、国水研自らの取組みとして、内部討議を活発化させるために研究課題のグループ化がなされたところであり、効果に期待したいが、単なる並べ替えに終わらないよう、内部での継続的な検証が必要である。組織的に研究を推進するために必要な、情報の収集と発信、共同研究など外部機関との連携の強化、進捗状況の把握調整、環境の整備等を専ら調整する部門がないこと、研究の企画・調整を支援する担当者が配置されていないことは問題である。

研究環境としては、現在すでに整備された環境ではあるが、さらに、設備の充実に努めることで、研究者を広く集め、組織自体が研究展開のために変容していくことを目指すべきである。この観点では、今年度導入が決定された脳磁計は評価できるものであり、これを機会に臨床研究への展開に期待したい。臨床研究の実施のためには、臨床医療機関との密な連携、研究者と臨床専門家の相互乗り入れのできる体制の整備が必要である。

国水研が名実ともに水銀研究の拠点となるためには、国内外の水銀研究の振興に寄与しなくてはならない。内部研究、共同研究のあり方、とくに海外の研究者・研究機関との関係を強化する方策が必要である。これまで、年 1 回、国際フォーラムが開催されていることは、それなりに評価できるが、必ずしも研究の輪が広がっているとは見受けられない。国際的な学術交流の場を自ら設置する

ことや積極的に参加することについて、国際フォーラムのあり方の見直しも含め、より効果的な方策の検討が必要である。

4) 研究成果の還元

研究成果は、専門誌への論文発表にとどまらず、「地域に開かれた国水研」をめざして、地域に還元すべきである。これまでのところ、調査研究は実施されているものの、その結果、市民の行動をサポートできるような踏み込んだ情報発信がなされていない。客観的で当たり障りのない事実を述べることに終始するのでは、市民の不安や戸惑いは解消できない。具体的には、研究の内容に応じて、たとえば地元市民の健康不安に対してのデータに基づいた解説、専門分野に関連した事象に関しての専門性に基づき研究をふまえた解説や見解の公表、地元医療機関、保健福祉機関、環境研究機関などへの技術的成果の提供など、積極的に行うべきである。

研究論文等の外部への発表について、組織として事前の把握が不十分なのであると見受けられる。他の機関も参考にして、所内の手続きを体系化しておくべきである。

これまでのところ、国環研や地方環境研究所との連携は必ずしも成立していない。水銀以外の環境に関する研究とのつながり、地域環境行政における個別課題への技術的支援の重要性を踏まえ、組織的に連携を図り技術的成果を還元する必要がある。

また、水俣病問題を大きな起点とした環境行政創成期から 40 年以上経た現在、原点を知らない環境行政担当者が出ていることも事実であり、行政研修にも積極的に関与していく必要がある。従来から、環境省が受け入れている地方公共団体からの研修生を対象とした研修プログラムには国水研での研修が設定されているが、環境省職員に対する研修も直轄研究機関として担うべきである。

4.3 情報発信及び地域貢献

1) 水俣病情報センター展示

情報センターの展示は、一般向けの情報発信として一定の役割を担ってはいるが、他の地域から水俣を訪ねる人々に対してもっと発信すべきである。運営検討の場に外部の視点が不足している。

また、隣接の水俣市立水俣病資料館とは内廊下で連続しているが、分担と連続性がわかりにくい。折角連続した施設であるなら、展示内容やイベントにおいても積極的な連携を示すべきである。

2) アーカイブ機能

情報センターには、展示のみならず、水銀と水俣病に関する情報を収集、整理し、世界の研究者に

向け提供する、アーカイブ機能が備わっているべきである。しかしながら、今のところ社会的資料の収集保管にとどまっているように見受けられる。水銀関係文献を系統的に収集整理して継続的にレビューし、環境中の水銀について長期間のデータベースを収集するなど、水銀研究に関する専門性を発揮していくべきである。

なお、アーカイブ機能を果たすための前提として、情報公開法上、公文書館的位置づけが未整備であるとすれば問題であり、早急の整理が必要である。

3) ホームページ等多様な普及・広報活動

国費を投入して得られた研究成果は、専門誌への論文発表にとどまらず、地域および国内外で活用されなければならない。広報紙『とんとん峠』の全面リニューアル、一般公開の定期的開催、ホームページ申し込みによる見学・視察の受け入れなど、努力は大いに評価されるが、地元市民への浸透度という観点では、更なる広報活動の充実が求められる。創立 30 周年となる現在もいまだ不十分といわざるを得ない。

たとえば、市民の日常の疑問への助言や、水銀に関連した時事への解説、地域のイベントへ出向いての研究成果の解説など、市民の中に入っていく努力をすべきである。そのためには、地域貢献や連携を担当する部門を設け、体制として対応することも必要である。

個別の活動としては、毛髪中の水銀測定は大きな役割を果たしていると評価できる。調査研究としての意義のみならず、協力者にとって水銀を自分の問題としてとらえるきっかけとなり、大変有効な広報活動といえる。なお、調査研究によっては、地域のボランティア組織等に協力を求めるなど、参加型の枠組みの設定も有効な広報活動となり得る。

ホームページについて、頻繁な更新作業を開始したことは評価できる。組織・人員配置上の制約もあるが、今後さらに継続的に更新していくことを怠ってはならない。

国際的研究拠点たるためには、英文ホームページの充実も大変重要であるので、早急な整備が求められる。

ホームページは遠隔地に対しても広く情報を発信するには有効であるが、高齢化のすすんでいる地元住民に対する情報発信機能としての有効性には疑問がある。どのような人にどれだけ読まれているのかも検証しておく必要がある。

4.4 水俣病被害地域支援

水俣病認定患者については、高齢化に伴い、とくに重症の胎児性患者については加齢に伴う著しい日常生活動作能力(ADL)の低下をみる場合もあり、認定患者として補償を受けているとしても将来的な健康不安、生活不安は増大しており、技術的な支援を強化する必要がある。

また、被害地域の住民全体の漠然とした健康不安の解消に努めることも重要である。

地域社会においては、平成7年の政治解決以降、地域における『もやい直し』がすすめられていたが、平成16年の関西訴訟最高裁判決の後、認定申請者及び新保健手帳申請者が急増するとともに、訴訟も提起されるなど、混沌とした状況となっている。このような状況の下、地域住民の健康不安解消と保健福祉の充実を図る観点から、被害地域においては介護及び機能低下防止に関する取り組みの重要性が増している。

1) リハビリテーション事業、介護予防事業

外来リハビリテーションの充実にも力を入れており、一定限の成果が得られている。しかしながら、施設としては充実しているにも拘らず、市民にほとんど知られず、利用者も限られている。もっと効率的に利用されるよう工夫すべきであり、リハビリ対象を広げる努力をすべきである。単なるサービス提供機関ではなく、研究機関のリハビリ施設であるからには、研究テーマを設定すべきであり、たとえば、他疾患が原因の人も対象にして効果比較や効果検証などの研究も実施すべきである。また、作業療法士や運動療法士等を対象とした研修を実施するなどして、研究成果を専門家に還元すべきである。

介護予防研究モデル事業に着手したことには一定の評価ができる。今年度は3年間のモデル事業の最終年となっているが、事業の効果を検証し、さらに拡大発展させるための効果的な事業展開を試みる必要がある。

2) 関係機関との連携

医療のみならず、介護・福祉・介護予防・リハビリテーション等の多様な保健医療福祉ニーズを有する患者支援には、生活の場、住み慣れた地域での住環境、交流・共助の環境、保健医療福祉サービス等へのアクセス確保等、地域ケアのしくみの構築が必要である。その際、患者に対するいじめ、差別に端を発した「患者、市民の心」の問題に対するケアが重要であることを銘記しておかなければならない。

すでに、介護予防研究モデル事業においては地元社会福祉協議会や福祉・介護サービス事業所との連携が図られつつあるが、さらに、県保健所、福祉関係部署、市町村、医師会・医療機関、健康増進センター、地域リハビリセンター等と一体となった地域ケア構想、地域ケアネットワークの構築に国水研として積極的に関与するべきである。

また、保健所における家庭療養指導事業、胎児性・小児性患者に係る地域生活支援事業、水俣病被害者等保健福祉ネットワークなど環境省の国庫補助事業の検証、資質向上のための研修、さらには被害者等への保健福祉上の対処などにおいても、専門性を有する立場から、参加し協力すべきである。

研究的サービスの提供や、介護予防事業のみならず患者支援事業を実効のあるものにするためには、住民の利便性を考慮し、既存の組織・機関との連携のうえに構築する必要がある。具体的には、

地元医療機関、とくに、水俣市立総合医療センターとのいわば相互乗り入れや、水俣病患者のための重症心身障害児施設である明水園との緊密な交流を、積極的に進めるべきである。

4.5 国際貢献

国際貢献は、国際機関等における専門性の発揮、国際的な水銀研究の振興、途上国に対する技術支援、に分類することができる。

国際機関との関係のなかでは、すでに、昭和 61 年から「有機水銀の健康影響に関する世界保健機関(WHO)研究協力センター」に指定されているが、これまでは一部の研究者のみが関与してきたくらいがある。今後は所内全体で協力する体制をとるべきである。

国連環境計画(UNEP)においても、水銀プログラムが策定され、水銀の輸出規制や排出削減に向けた取り組みが開始されているが、組織的関与には至っていない。

国水研は、水銀を対象とした幅広い分野の研究者集団を構成し、これまでも高精度のメチル水銀分析の技術開発や水銀汚染土壌処理(特許取得)など国際的にも認められた成果を出してきたが、必ずしも広く国内外に向けた研究拠点とはなっていない。

途上国に対する技術支援は、これまでの研究成果をもとにした水銀分析技術移転、ばく露評価、浄化作業に関する提言など、一定の活動実績があり、評価に値する。支援事業が終了した後まで成果が発揮できるよう、個々の研究者に委ねるのではなく、機関としてプロジェクトの内容に関与していく必要がある。

4.6 組織運営体制

1) 外部評価

国水研は早い時期から外部評価制度をとりいれてきており、評価できる。しかしながら、評価を受けての対応は十分に行われてきたとは言いがたい。これまで、内部での十分なブレインストーミングや自己評価が実施されていなかったことも、外部評価が反映できなかった要因と考えられる。

今回から外部評価と評価を受けての対応を公表することとした点は一歩前進であり、効果が期待される。

評価においてはミッションの明確化とともに数値化等の明確な到達目標設定も重要である。次期中期計画においては目標と成果をより具体的にしていける必要がある。

2) 組織・人事

業務の推進にあたっては、円滑な運営ができる組織体制の整備が不可欠である。4.2-3)に述べたとおり、研究をコーディネートする部門が必要である。

なお、4.3-2)に述べたとおり、情報センターを中心とするアーカイブ機能の確立のために、行政情報公開法等に則った整理を急ぐ必要がある。

研究機関においては研究者が資本である。

研究の活性化のために研究者個人の評価は重要であり、評価項目・方法を明示した上で評価し、勤勉手当等へ反映することは、インセンティブになり得る。

一方、研究者の人事は柔軟に行うべきであり、研究者の採用は原則公募とすべきである。その際、前述してきた新たな研究分野への発展・展開と関連づけた方向性を明確にすべきである。

さらに、外部研究機関との連携・交流人事も重要である。

また、所内若手研究者については、他の研究機関との交流人事を行うなどによる資質向上を恒常的に進める必要がある。

3) 効率化

一部の研究では競争的資金が活用されているとはいえ、施設設備の運営から主な研究費、海外協力費用までほぼすべてが国費で賄われている。研究環境として、整備された機関であることを自覚すべきである。しかしながら、各研究者のコスト意識は低いと言わざるを得ない。研究者の意識改革とともに、施設設備の共同利用方策も必要である。

4) 施設整備及び環境配慮

排水処理施設の整備などにより、メチル水銀という有害な物質を対象とした研究が環境への負荷なく実施できる環境にあるが、ほとんど内部研究者のみが使用している。高度な水銀処理機能を備えた施設として、外部研究者も活用し易くすべきである。

なお、より効果的な研究環境の設定や具体的な水銀以外の廃棄物処理、環境測定モニタリングの複数化など、所内に専門家がない分野については外部に意見を求める必要もある。

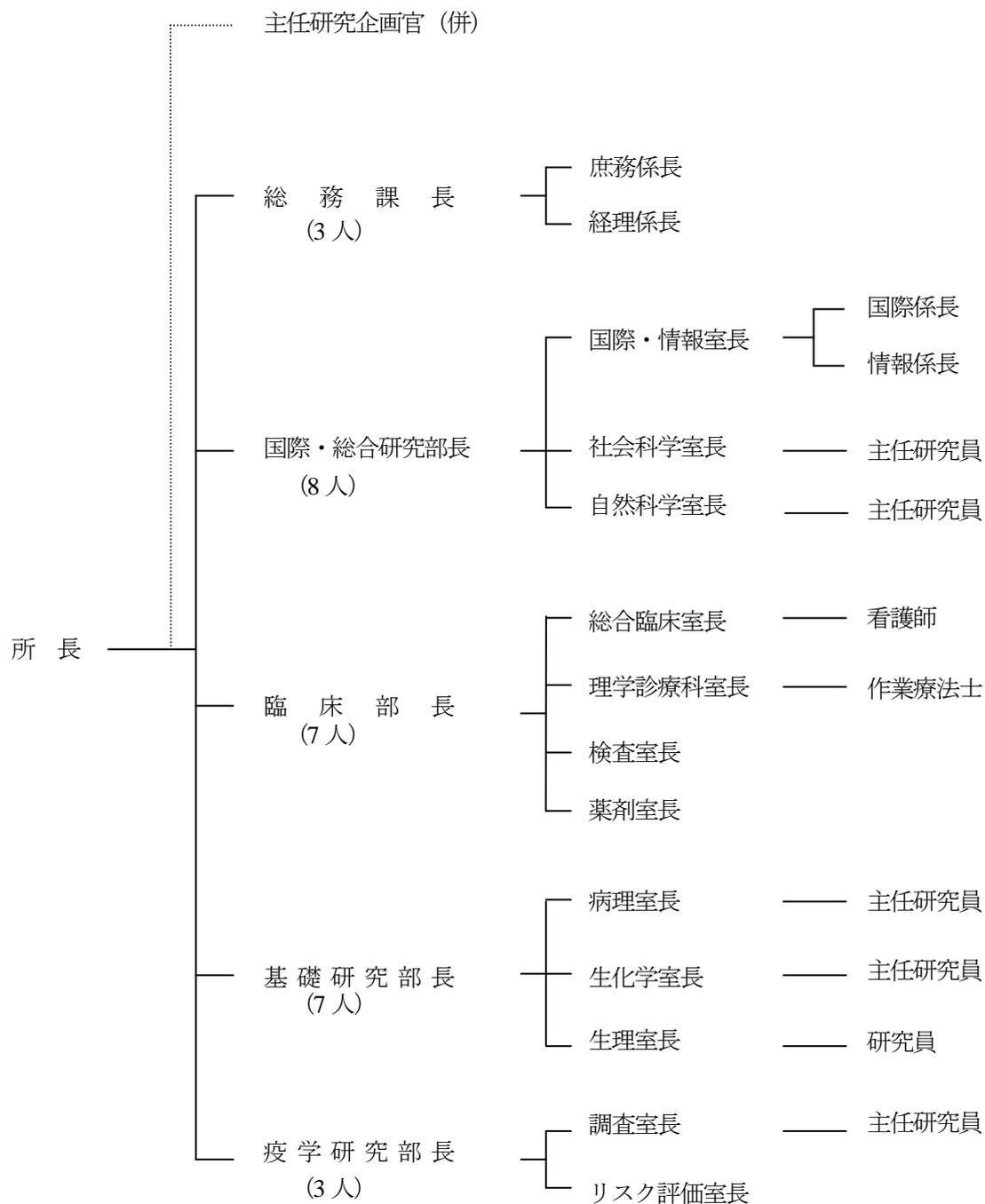
I. 平成 19 年度国立水俣病総合研究センター概要

1. 組織・運営

(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。



(平成 20 年 3 月 31 日現在)

(2) 職員構成 (定員 29 人 現員 29 人)

所長	技 官	上家 和子	○臨床部
主任研究企画官 (併)	技 官	中村 邦彦	臨床部長
○総務課			技 官 若宮 純司
課長	事務官	池田 りか	臨床総合室長
庶務係長	同	辻脇 基成	同 中村 政明
経理係長	同	下田 貴之	理学診療科室長
	同	井上 勉	同 白杵扶佐子
	事務補佐員	深水 文恵	検査室長
	同	坂本まり子	同 宮本謙一郎
	同	前田 美幸	薬剤室長
	同	境 香織	同 村尾 光治
	同	東田 晃一	看護師
			同 宮本 清香
○国際・総合研究部			作業療法士
国際・総合研究部長	技 官	坂本 峰至	同 遠山さつき
国際・情報室長 (併)	同	坂本 峰至	事務補佐員 津下 恵
国際係長	事務官	永井 克博	○基礎研究部
情報係長	同	山内 義雄	基礎研究部長
	同	畠中 太陽	技 官 中村 邦彦
社会科学室長	技 官	蜂谷 紀之	(平成 20 年 3 月 31 日付定年退官)
社会科学室主任研究員 (併)	同	劉 暁潔	病理室長
社会科学室研究員	同	新垣たずさ	同 藤村 成剛
自然科学室長	同	保田 叔昭	病理室主任研究員
自然科学室研究員	同	丸本 幸治	同 澤田 倍美
	事務補佐員	小坂 和美	生化学室長
	同	岩本千恵美	同 安武 章
	同	塘添ゆかり	生化学室主任研究員
			同 永野 匡昭
			生理室長
			同 山元 恵
			事務補佐員 鬼塚 歩
			同 森 富美子
			同 荒竹 寛代
			○疫学研究部
			疫学研究部長 (併)
			技 官 坂本 峰至
			調査室主任研究員
			同 劉 暁潔
			調査室研究員
			同 本多 俊一
			リスク評価室長
			同 松山 明人
			リスク評価室研究員 (併)
			同 丸本 幸治
			事務補佐員 山口由美子
			同 谷口 陽子

(平成 20 年 3 月 31 日現在)

2. 予算・定員

(1) 予 算

(単位：千円)

区 分	平成 19 年度	平成 18 年度	平成 17 年度	平成 16 年度	平成 15 年度
総 額	757,585	865,385	642,092	729,707	797,991
人 件 費	—	—	—	—	79,832
事 務 費	74,442	116,295	118,520	108,716	101,740
研 究 費	496,926	463,338	401,525	329,138	318,271
施設整備費	186,217	285,752	122,047	291,853	298,148

※ 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 19 年度	平成 18 年度	平成 17 年度	平成 16 年度	平成 15 年度
総 務 課	4	4	4	4	4
国際・総合研究部	8	8	8	8	8
臨 床 部	7	7	7	7	7
基礎研究部	7	7	7	7	7
疫学研究部	3	3	3	3	3
計	29	29	29	29	29

(3) 主要施設整備状況

平成 19 年度における主な施設整備としては、グリーン改修工事、耐震改修工事等を行った。

①グリーン改修工事

研究センター本館において、全館空調を深夜電力を使用した氷蓄熱ユニットへの交換、給湯設備を電気を使用したエコ給湯への交換、太陽光発電システム（10kw/h）の設置などからなるグリーン改修工事を実施した。平成18年度より実施し、平成19年8月31日に完了した。

グリーン改修工事の主な改修内容は以下のとおりである。

- 全館空調の熱源の交換（深夜電力使用の氷蓄熱ユニットへの交換）
- 給湯設備の交換（重油使用から電気使用のエコ給湯へ交換）
- 蛍光灯設備の交換（省エネ製品への交換により、電気使用量を約30%カット）
- 全館空調設備の追加（個別空調のみだった部屋に全館空調を設置）
- 太陽光発電システム（10kw/h）の設置
- 電気室の変圧器（トランス）の交換（最新型に交換）
- エアハンドリング交換（最新型に交換）

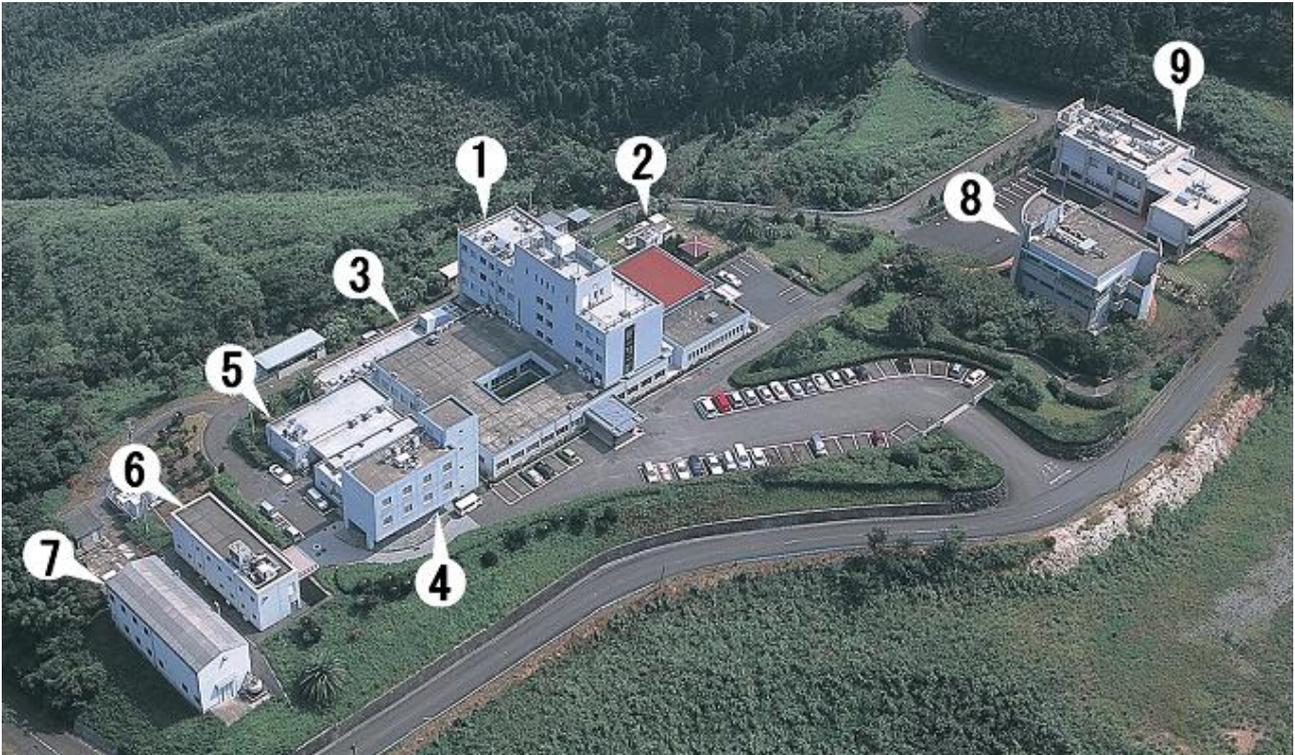
②耐震改修工事（平成19年度から平成21年度予定）

耐震診断を行った結果、研究センター本館の耐震強度が現行の耐震基準を満たしていないことが判明したため、平成18年度より設計を開始し、平成19年度末から工事施工準備に着手した。耐震改修工事の完了は平成21年度を予定している。

③その他

このほか、老朽化していた研究センター本館のエレベーターの改修工事を実施した。

(4) 施設配置図



国立水俣病総合研究センター

<所在地> 〒867-0008 熊本県水俣市浜 4058-18

- | | |
|-------------------|--------------|
| 1. 管理研究棟 | 6. アイソトープ実験棟 |
| 2. リハビリ棟 | 7. 特殊廃液処理棟 |
| 3. 臨床棟 | 8. 国際研究協力棟 |
| 4. リサーチ・リソース・バンク棟 | 9. 共同研究実習棟 |
| 5. 動物実験棟 | |



10. 水俣病情報センター

<所在地> 〒867-0055 熊本県水俣市明神町 55-10

リサーチ・リソース・バンク棟 [4]

本施設は、水俣病に関する過去のメチル水銀中毒実験や熊本県および新潟県の剖検資料を保存して、研究者に研究資料として提供する事を目的として、平成 8 年 4 月に開設されました。1 階の展示室には研究者の最近の研究内容やリハビリテーションで作製された作品等を展示してあります。また、国内外の来訪者に水俣病に関する講義を行うための施設を備えています。2 階には資料の保管および実験室等があります。また、3 階は組織培養室となっています。祭日を除く月曜日から金曜日までの午前 10 時から午後 4 時まで、来訪者に公開しています。

動物実験棟 [5]

本施設は SPF（特殊病原菌非汚染）動物実験棟、中大動物実験棟及び小動物実験棟の三棟で構成されており、飼育室、P2 レベル飼育室、手術解剖室、行動実験室、生理実験室、処置室、洗浄室を備え、温度、湿度、換気、照明などの環境因子が適切に制御されています。SPF 棟はエアシャワー、オートクレーブ、パスボックス、パスルームなどが備えられ、可能な限りの微生物制御が行われています。このように本施設では SPF 動物を含めて、遺伝子改変マウス、ラット、ウサギ、鳥、サル等の実験動物を収容し実験に利用することが可能になっています。

アイソトープ実験棟 [6]

放射性同位元素 (RI) は多くの分野で幅広く用いられ、有用な研究手法となっています。本施設には 4 つの実験室のほかに暗室、培養室や動物飼育設備があり、*in vitro*（試験管内）から *in vivo*（生体内）まで実験することができます。

特殊廃液処理棟 [7]

当施設は、水銀を始めとする有害重金属を含む、研究センターにおける実験廃液の無毒化処理をしています。実験廃液を、分別処理方式により 11 種類に分別し、噴霧燃焼ユニット、水銀処理ユニット、砒素・リン酸処理ユニット、重金属処理ユニット、希薄系処理ユニット等の各ユニットで無毒化処理が行われます。

特に水銀に関しては、処理廃水・排煙とも連続モニターで監視して、外部への漏出防止のために万全の態勢が確立されています。

国際研究協力棟 [8]

水銀汚染に関する国際的な調査・研究を図ることを目的とし、海外からの研究者に研究・宿泊場所等を提供するために、平成 9 年 7 月に開設されました。ここでは、水銀汚染の実態調査や技術移転等を中心とした共同研究を実施するとともに、国際シンポジウムや国際ワークショップ会場としても活用されています。

共同研究実習棟 [9]

共同研究実習棟では、当センターのリスク評価室および自然科学室のメンバーを中心に、環境中における水銀の動態が研究されています。特に水と土壌、大気中における水銀の動態に焦点をあてて研究を進めています。日常的に水俣湾やその周辺の河川に出かけ、試料サンプリングを行って定期的な水銀モニタリングを行うことも重要な仕事の一つです。また当研究実習棟では、国内研究者専用の宿泊設備（合計 8 室）が併設されています。従って今後、国内研究者との研究活動と共にその活用が大いに期待されています。

水俣病情報センター [10]

水俣病情報センターは、国立水俣病総合研究センターの附属施設として平成 13 年に設置されました。水俣病情報センターは、(1) 水俣病に関する資料、情報を一元的に収集、保管、整理し、広く提供するとともに、水俣病に関する研究を実施する機能、及び (2) 展示や情報ネットワークを通じて研究者や市民に広く情報を提供する機能、ならびに (3) 水俣病に関する学术交流等を行うための会議を開催する機能等を備えた施設です。これらの活動を通じて、水俣病についての一層の理解の促進、水俣病の教訓の伝達、水俣病及び水銀に関する研究の発展への貢献を目指しています。

Ⅱ. 平成 19 年度研究及び業務報告

1. 地球に貢献する研究・業務

(1) 水俣病に係る社会・疫学的調査グループ Social and epidemiological approaches to Minamata disease

水俣病の公式確認からすでに半世紀以上が経過し、メチル水銀による顕著な環境汚染は過去の歴史上の事件となった今日においても、旧患者発地域を中心とする地域社会においては「水俣病問題」は現在進行形の問題として様々な未解決の課題を提起している。今日まで続く水俣病の影響として、地域社会における社会的問題と胎児性・小児性患者を中心とする被害者の身体的問題に焦点をあて、これらについての経緯や現状や背景、今日の問題点を多角的な見地から明らかにし、地域融和と振興、地域ならびに患者の医療・福祉の向上ならびに水俣病に関する情報発信に貢献するための研究を実施する。

それぞれの研究の平成 19 年度における研究概要を以下に列挙する。

[研究課題名と研究概要]

1) 水俣病発生の社会的影響と地域再生に関する研究 蜂谷紀之（国際・総合研究部）

一連の聞き取り調査で得られた 48 件 52 名分のインタビュー内容の一部について加工作業を行った。公開を前提としたときの問題点として、①本人のプライバシーや第三者が関わる内容の扱い、②本人の記憶以外に客観的な裏付けがないものの扱い、③公開についての合意の取り方や具体的な方法等の問題があげられた。

従来は十分な記録が残されることが少なかった患者等についても、関連団体を通じて生活の実情や聞き取りを行ったが、これらの場合には、対象者への接触を含め、依然として大きな障壁が認められた。新規の患者の聞き取りは 1 名に対して実施した。

これまでに聞き取りを実施した対象者は 52 名の内訳（重複有）は、患者・家族：29 名、チッソ元従業員：9 名、それ以外の住民：8 名、元行政関係者：2 名、医療・研究従事者：5 名となった。

2) 公害発地域域の社会史に関する研究

新垣たずさ（国際・総合研究部）

前年度に引き続き水俣病患者・支援者へ水俣病発生当時から聞き取り調査を行うとともに資料収集を行った。

水俣病資料館の企画展「水俣湾再生にたずさわった人たち」においては、水俣湾公害防止事業従事者、地域住民、裁判運動支援者への聞き取り調査の実施、資料の収集を行った。また水俣病原因究明に関わった細川一博士の生涯をふりかえる企画展「その時細川一はどう動いたのか」においては、資料館と共同で遺族、弁護士、支援者、患者から聞き取り調査を行い、資料収集を行うとともに展示物の作成を行った。

3) 水俣病患者の生活状況調査

劉 暁潔 (疫学研究部)

平成 19 年度に聞き取りを実施した対象者 13 名の内訳は認定患者が 3 名、医療手帳所持者が 10 名であった。認定患者 3 名中の 2 名は現在一人暮らし（一人は 80 歳の高齢者、一人は小児性患者 55 歳、両親とも認定患者だがすでに死亡）で、残りの 1 名は父親が亡くなったため、独立生活ができずに施設に入所した。医療手帳を持つ人たちは現在自宅生活を送っているが、将来は施設への入所を希望する者が少なくなかった。さらに継続な調査を行うことにより、調査成果は今後患者の福祉の向上、医療・介護等の健康支援の対策作りにおいて有用な基礎資料になると考える。

4) 胎児性水俣病患者の自覚症状に関する

フォローアップ業務

坂本峰至 (疫学研究部)

胎児性水俣病患者の ADL の変化について調査を実施し、平成 19 年度は合計約 25 名について自覚症状のデータを得ることが出来た。現在までに行ってきた胎児性患者の自覚症状を分析すると、上肢や下肢の麻痺に関する愁訴が 90%以上と高いのが特徴的である。一方、成人性患者に特徴的である感覚障害についてもこれまででは否定的な見方もあったが、70%以上の愁訴率で、感覚障害も併せ持っている例が多く見られた。加えて、頭痛・肩こりの愁訴も 90%異常と高いことが特徴的であった。

■水俣病に係る社会・疫学的調査グループ

1) 水俣病発生の社会的影響と地域再生に関する研究

Study on social impacts of Minamata disease and regional restoration

[主任研究者]

蜂谷紀之 (国際・総合研究部)

研究の総括、聞き取り調査、調査記録整理

[共同研究者]

劉 曉潔 (疫学研究部)

聞き取り調査、調査記録整理

新垣たずさ (国際・総合研究部)

調査内容・対象者の調整

志水恒雄 (元水俣市立水俣病資料館)

聞き取り調査

[背景および目的]

1950 年ころから 1970 年代はじめに熊本県八代海沿岸地域で発生した水俣病は、地域住民の健康に深刻な被害をはじめとする広範囲な影響をもたらしただけでなく、その発生から現在に至るまでに、地域社会に様々な差別や偏見、地域内の対立等の社会的な問題の原因となってきた。これらの社会的影響の実態やその形成要因を明らかにし、その教訓を後世に伝えるとともに、地域融和と再生を含む地域社会の発展に資するための調査研究を実施する。

患者・被害者・被害者および支援団体、元従業員等を含む地域住民、行政・教育・医療等の関係者に対する聞き取り調査を実施する。これらの調査で得られた内容については事実関係の確認・裏付け等を行い、プライバシー保護等に対する十分な吟味を加えたうえで公表可能な情報に加工する。

水俣病被害の記録作製・資料収集は、関係者の高齢化等に伴い火急の課題となっているが、本研究調査は、水俣病関連資料の整備と情報発信に資するものである。現在、1995 年の政治解決や 2004 年の関西訴訟の最高裁判決、さらには地域のもやい直しの浸透等によりコミュニティ内の状況の緩和も一方ではみられるものの、患者・被害者の多くは依然として差別・抑圧等をおそれ、地域社会と一定の距離を置いて生活するものも少なくない。水俣病発生から半世紀以上を経過した

地域社会におけるこれらの問題は、いまだに十分な究明が行われておらず、地域に密着した国水研の研究活動の一環として地域貢献を果たすべき課題である。

研究の遂行にあたっては、グループ内で意見交換を行う。

[期間]

平成 17~21 年度

[方法]

関係者に対する直接聞き取り調査を実施した。

[結果および考察]

平成 17 年度

関係者 11 名について聞き取り調査を実施した。この内訳は、患者・被害者・家族、元チッソ従業員、教育関係者、地元観光業者、ジャーナリスト、元市会議員である。

また、前年度までの関連課題において、関係者 39 名（患者・被害者、行政・医療関係者、チッソ元従業員、水俣市内・周辺市町住民等）に対する聞き取り調査を実施した。

平成 18 年

聞き取り調査は患者 2 名に対する聞き取り調査を実施するとともに、患者等の生活の実情や支援ニーズについて、13 の患者団体・支部に対して聞き取り調査を実施した。この結果、一般的生活支援に対する要望 (6 団体)、介護や福祉等に関する要望 (6 団体)、認定・救済制度への意見・要望 (6 団体)、地域における差別の問題や地域融和に関する意見・要望 (6 団体)、医師や病院の不足等医療への要望 (5 団体) 等が出された。これら各団体の意見は、認定患者の団体、1995 年政治解決に応じた団体、最高裁判決後に救済を求めて結成された団体等、その団体の性格により重点は異なったが、被害者や家族の高齢化等を背景とする将来不安を

背景とする点で共通性がみられた。また、従来ほとんど声を上げてこなかった患者団体を含め、高齢化し一人暮らしになった認定患者の生活状況の悪化を訴える声等も聞かれた。

平成 19 年

一連の聞き取り調査で得られた 48 件 52 名分のインタビュー内容の一部について加工作業を行った。公開を前提としたときの問題点として、①本人のプライバシーや第三者が関わる内容の扱い、②本人の記憶以外

に客観的な裏付けがないものの扱い、③公開についての合意の取り方や具体的な方法等の問題があげられた。従来は十分な記録が残されることが少なかった患者等についても、関連団体を通じて生活の実情や聞き取りを行ったが、これらの場合には、対象者への接触を含め、依然として大きな障壁が認められた。新規の患者の聞き取りは 1 名に対して実施した。

これまでに聞き取りを実施した対象者は 52 名の内訳（重複有）は、患者・家族：29 名、チツソ元従業員：9 名、それ以外の住民：8 名、元行政関係者：2 名、医療・研究従事者：5 名となった。

■水俣病に係る社会・疫学的調査グループ

2) 公害発生地域の社会史に関する研究

Social history in Minamata disease area

[主任研究者]

新垣たずさ (国際・総合研究部)

研究の総括、調査全般の実施

[共同研究者]

下川満夫 (水俣市立水俣病資料館)

聞き取り調査の実施・資料収集

研究を進める上での助言

平生則子 (水俣市立水俣病資料館)

聞き取り調査の実施・資料収集

研究を進める上での助言

吉本哲郎 (元水俣市立水俣病資料館)

聞き取り調査の実施・資料収集

研究を進める上での助言

蜂谷紀之 (国際・総合研究部)

調査内容、対象者の調整

坂本峰至 (国際・総合研究部)

研究を進める上での助言

[背景および目的]

発生から 50 年を超えた水俣病問題の解決のためには、問題の背景を理解し水俣病発生地域の歴史を多角的に把握する必要がある。「生活習慣というものは、生活のなかに埋め込まれており、しかもそれが身体感覚と深く結びついているが故に、実は言葉になりにくく、表現しにくい領域である」とフランス人社会学者ピエール・ブルデューが述べているように (『実践感覚 I』) 対面式の聞き取り調査法だけによる社会史研究には限界があり、文字化されていない諸行為に関するデータを含めた社会史研究が重要である。

水俣病に関する報道写真、写真家の作品は、社会へ鮮烈なメッセージを発し続けてきたことから写真の有効性は大きい。現在でも写真は水俣市立水俣病資料館や新潟県立環境と人間のふれあい館 (新潟水俣病資料館) 水俣病情報センターにおいて展示スペースの大

半を占め、訪れる人々に水俣病の過去から現在までを語りかけ、負の遺産を伝える手助けとして欠かすことができないものである。写真を用いた社会史の聞き取り成果は、社会史を明らかにするだけでなく、当時を知らない人や生活環境の異なる外国人に当時を知る人々の具体的なイメージを提供する素材ともなる。

そこで、昭和 30 年代から現在に至るまでの写真を収集し、これを手がかりに当時の人々の日常生活についての聞き取り調査を行い、水俣病問題の背景を明らかにする。研究の遂行にあたっては、グループ内で意見交換を行う。

[期間]

平成 17~21 年度

[方法]

聞き取り調査、文献調査を行う。

聞き取り調査の対象者は、昨年に引き続き写真撮影者や水俣病の患者・支援者のほか報道関係者からの聞き取り調査を実施した。

[進捗状況]

今年度はこれまでに引き続き水俣病患者・支援者へ水俣病発生当時から聞き取り調査を行うとともに資料収集を行った。

水俣病資料館の企画展「水俣湾再生にたずさわった人たち」においては、水俣湾公害防止事業従事者、地域住民、裁判運動支援者への聞き取り調査の実施、資料の収集を行った。

また水俣病原因究明に関わった細川一博士の生涯をふりかえる企画展「その時細川一はどう動いたのか」においては、資料館と共同で遺族、弁護士、支援者、患者から聞き取り調査を行い、資料収集を行うとともに展示物の作成を行った。

■水俣病に係る社会・疫学的調査グループ

3) 水俣病患者の生活状況調査

Survey of current living conditions among Minamata disease patients

[主任研究者]

劉 曉潔 (疫学研究部)

研究の総括及び調査

[共同研究者]

蜂谷紀之 (国際・総合研究部)

研究計画の助言及び実施

坂本峰至 (疫学研究部)

研究を進める上での助言

[背景および目的]

水俣病公式発見 50 年以上を経ている現在でも、水俣病をめぐる様々な問題が残っている。胎児・小児性水俣病患者を対象する疫学調査の結果によるとこれらの患者は壮年層に入り、元来重度の運動障害に加え日常生活能力の低下が一層進行しているケースがあることが分かって来た¹⁾。調査対象のほぼ半数患者が入浴や移動における介護が必要という実態が明らかになり、さらに従来、介護を負担して来た両親の高齢化が加わり、将来の介護の問題が深刻に迫ってきている。そこで胎児性患者、家族に対する介護・医療情報の提供と支援が緊急の課題となっている。

一方、一般水俣病患者や家族の高齢化も進み、本人の身体的機能の衰えによる生活面の支障や、家族の高齢化・病気等に伴う将来不安が増大する等、その支援体制の整備・充実が早急に求められている。

そこで、胎児・小児性患者を含む認定患者を中心に、水俣病の救済を受けている人々まで現在の健康状況および抱えている問題を明らかにすることを目的とする調査を実施する。

[調査方法]

水俣市と出水市及び周辺の地域に在住している水俣病認定患者を始め、水俣病救済を受ける人々も含む調査を行った。調査内容は、現在の健康状態、認知能力、社会への適応能力、日常生活能力、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であった。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。

[期間]

平成 19～21 年度

[結果および考察]

今年度に聞き取りを実施した対象者 13 名の内訳は認定患者が 3 名、医療手帳所持者が 10 名であった。認定患者の 3 名の中に 2 名は現在一人暮らし (1 名は 80 歳の高齢者、1 名は 55 歳の小児性患者で両親とも認定患者だが、すでに死亡)、もう 1 名は父親が死亡したため、独立生活ができずに施設に入った。医療手帳を持つ人たちは現在自宅生活を送っているが、将来は施設入所を希望する者も少なくなかった。

[20 年度の計画]

19 年度と同様の調査を継続に行い、調査成果は今後患者の福祉の向上、医療・介護等の健康支援の対策作りにおいて有用な情報提供の資料なると考える。

[文献]

- 1) 劉 曉潔、坂本峰至、加藤たけ子、岡元美和子、有村公良. 胎児性水俣病患者の現在の Activity of Daily Living (ALD) 実態と 15 年前との比較及びコミュニケーション障害に関する研究. 日本衛生学雑誌 62 (3), 905-910, 2007

■水俣病に係る社会・疫学的調査グループ

4) 胎児性水俣病患者の自覚症状に関するフォローアップ業務

Health complaints in fetal-type Minamata disease patients

[担当者]

坂本峰至 (疫学研究部)

研究の総括、研究全般の実施

中村政明 (臨床部)

質問項目・方法の検討

劉 曉潔 (疫学研究部)

被検者の自覚症状聞き取り

[業務内容]

我々は、胎児性患者の ADL の変化について調査を行っている。加えて、平成 18 年に、「胎児期に受けたメチル水銀の影響に関する検査」の一環で、胎児性患者の現在の愁訴の聞き取り調査を十数名に予備的に行った。その結果、胎児性水俣病患者の自覚症状には外見的に把握できる構音障害、上肢・下肢の運動障害に加えて手足のしびれ等の成人性水俣病患者の自覚症状を併せ持っている可能性、頭痛・肩こりの愁訴率の高いことが示唆された。

本研究は、胎児性患者にとって切実な問題である自覚症状の特徴を明らかにし、患者の介護に加えて必要な健康問題情報を収集することで、患者の健康管理対策を講じる上での重要な資料とする。また、胎児脳へ及ぼすメチル水銀曝露影響の病態解明の重要な基礎データとなる。

調査対象者は水銀汚染が最も激しくなってきた昭和 25 年以降生まれて、胎児期にメチル水銀の曝露を受けたと考えられる胎児性水俣病患者（一部小児性を含む）について、しびれ、頭痛等の自覚症状の聞き取りを行なう。

合計約 25 名について自覚症状のデータを得ることが出来た。現在までに行ってきた胎児性患者の自覚症状を分析すると、上肢や下肢の麻痺に関する愁訴が 90%以上と高いのが特徴的である。一方、成人性患者に特徴的である感覚障害についてもこれまでは否定的な見方もあったが、70%以上の愁訴率で、感覚障害も併せ持っている例が多く見られた。加えて、頭痛・肩こりの愁訴も 90%異常と高いことが特徴的であった。

(2) 八代海地域研究グループ

Research group on mercury-related environmental sciences in the Yatsushiro Sea region

当研究センターが水俣に位置するという地の利を生かして、フィールドワークを視野に入れた水俣病および水銀動態の研究を行う。

水銀は陸地、水、大気を循環し同時にそれぞれの領域内で化学形が変化する。すなわち金属水銀として放出されたものがメチル水銀になって食物連鎖で人の体に戻ってくるという循環の性質に着目し、主としてメチル水銀の動態を大気、降雨、海水、底質そして生態系で調査する。また、環境中および廃棄物中の水銀の低コストな回収手法の開発も視野に入れている。

一方ヒトの水銀暴露に関しては、臍帯に着目した過去の水銀暴露調査、メチル水銀中毒の新たな客観的診断法の開発等を眼目とする。メチル水銀は容易に中枢神経および胎児に取り込まれ蓄積するため、個々の暴露の歴史のより正確な把握は不可欠である。また、メチル水銀中毒の本態に関する研究の一環として、脳機能との関連をより今日的な手法を用いて調査することは本研究所の中心的な課題の一つである。さらに、水俣病発生からすでに 50 有余年を経過して、患者は高齢化し、保存された臍帯も計時変化にさらされているため、これらの研究には緊急性がある。

[研究課題名と研究概要]

1) 海域生態系における水銀の動態

保田叔昭 (国際・総合研究部)

水俣湾転石海岸の水銀平面分布調査の一環として優占種の一つであるスガイの筋に含まれるメチル水銀の分布を調べ、2 年前の同様のデータと比較した。

一方、インドネシア、スラウェシ島北部の金鉱山地域における水銀環境調査では、小規模金鉱山の密集する地域から流れでる 3 本の河川から底質と魚を広範囲に採取し、現在分析中である。

2) 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

松山明人 (疫学研究部)

本研究は水銀により汚染された土壌や底質さらには、廃蛍光管、廃水銀電池等の水銀含有廃棄物を、ダイオキシンの発生が抑制できる 300°C 以下の低温度で加熱処理を行い、効率よく水銀を除去回収する技術の開発を目的とし、一定の成果をあげている。しかし、処理コストおよび処理品質の安定性および安定性確保の点で実用化に困難が生じている部分がある。ことに処理コストの面でさらに改善が必要であり、抜本的なプロセスの見直し、市場調査などを含めた再調査を計画している。

3) 水俣湾、水俣川等に残留する浚渫対象外水銀含有底質 (25ppm 以下) および埋設水銀含有底質が水圏環境に与える影響について

松山明人 (疫学研究部)

水俣湾の海底に拡散していた 25ppm を超える水銀含有ヘドロは公害防止事業によって埋立地に封じられたが 25ppm 以下の水銀を含むヘドロは湾内に放置された。この水銀の経年的な変化を定量的に評価し、残留水銀の生態系への影響を把握する目的で、海水の定期調査を行なっている。

今年度は、昨年度から継続して行なっている水銀の垂直分布調査で、夏季と冬季とで、総水銀およびメチル水銀の分布にそれぞれ特徴のある変動が起こっていることが判明した。

4) メチル水銀の超高感度分析法の開発と大気中水銀のメチル化・脱メチル化反応過程の解明

丸本幸治 (疫学研究部)

環境中での水銀の循環を評価するために必要な基本的な技術として、極微量にしか存在しない大気及び降水中のメチル水銀を信頼性高く定量するための超高感度分析法を開発している。さらにその分析に供する試料の採取方法と保存方法にも必要な改良を施している。さらにこれらの新技術を使い、大気・降水中におけるメチル水銀等水銀化合物のモニタリングを実施し、それらの大気中における化学反応及び沈着実態、アジア大陸からの物質輸送に関する知見を得ることができた。

5) 水俣病発症時期に生まれた不知火海沿岸住民保存へその緒メチル水銀濃度調査

坂本峰至 (国際・総合研究部)

胎児期において最も感受性が高いとされる妊娠後期における胎児のメチル水銀の曝露量を知る指標として、臍帯のメチル水銀濃度を測定することによってメチル水銀曝露の地域的な広がり及び経過の実態調査をする。今年度は、昨年度と合わせて、約 100 件の臍帯を出水、水俣、津奈木を中心に集めて、そのメチル水銀の分析を行った。

6) メチル水銀中毒における脳機能の客観的評価法の開発

中村政明 (臨床部)

診断の混迷の原因の一つとなっている客観的指標の乏しさへの解決策の一つとして、脳磁場計測 (MEG) による脳機能の評価のメチル水銀中毒診断への応用を企図している。

今年度は、当センターに MEG が導入されるのが平成 21 年 3 月であることから、導入に向けての環境整備を行っている。

■八代海地域研究グループ

1) 海洋生態系における水銀の動態

Research on behavior of mercury in the marine eco-system

[主任研究者]

保田叔昭 (国際・総合研究部)

研究の統括、測定全般

[共同研究者]

森 敬介 (九州大学大学院理学府)

海洋生態学者、野外採集に関する担当責任者
マルクス・ラスート (サム・ラトゥランギ大学)海洋科学者、金採掘に起因する河川および河口周
辺海域の水銀汚染調査に関する担当責任者

[背景および目的]

水俣湾では過去に大規模な水銀汚染を経験したが、その後の公害防止事業によって湾内の汚染された底質は埋立地に密封され、1997年には県から安全宣言が出された。とはいえ、底質や生態系に含まれる水銀は他の地域に比べるとなおいくぶん高く、環境中での水銀動態を調べる研究にとってたいへん都合がよい。

そこで、他の地域と比較しながら、海洋生物の生態系を中心とした海洋環境について調査を行なうと同時に魚等の飼育下での水銀取込みに関する実験を行ない、水銀の動態に関する知見を蓄積することが本研究の目的である。

また、応用的な活動として、経済活動に起因する水銀拡散の現場において、生態系内の水銀蓄積の推移に着目し、環境中の水銀動態に関する調査・研究を実施する。調査にあたっては、現地の関連分野の研究者との情報交換を十分に行いながら実施する。

本課題の最後の年度であるので、これまでの成果を、関連分野の研究者と十分な協議をしながら取りまとめる。

[期間]

平成 17~20 年度

[進捗状況]

実施細目

1. 潮間帯底生生物食物連鎖網における水銀の動態
2. 自然界における生物への水銀の移行機作に関する研究
3. インドネシア・スラウェシ島北部における、金採掘鉱滓による海域汚染の実態調査

平成 17 年度

平成 9 年度より隔年で水俣湾の海岸に設けた 4 ヶ所の拠点における潮間帯底生生物の定量調査を実施している。これは潮間帯底生生物の群集構造を知るとともに水俣湾の過去の水銀汚染との関連性を明らかにする目的で行なっている。この調査において採取した生物群の中から、水銀動態の示標となる種を選び水銀測定を実施してきた。

平成 16 年度に実施した定期調査においてはさらに底質を項目に加え、各採集拠点における地表の底質の水銀分布を総水銀とメチル水銀に分けて調べた。

一方、インドネシアの調査では、金採掘現場付近に起源する 3 本の河川のうち 2 本について、河口までの数ヶ所の底質と河口付近で採集された魚とを入手し、予備調査として水銀分布を調べた。

平成 18 年度

平成 16 年度に実施した定期調査において採取したスガイ (草食性腹足動物) の腹足 (筋組織) に含まれる水銀を総水銀とメチル水銀に分けて測定し、各採集拠点の比較を行なった。

一方、前年度に測定した潮間帯底質のメチル水銀濃度について、その値が予想を上まわる高値を示したため、測定の精度を見直したところ、試料からのメチル水銀抽出過程において、無機水銀からメチル水銀への転換反応が起こっている可能性が見つかった。その合成量はわずかであるが、試料中のメチル水銀量が微量であるため、結果的に実際量の数倍から数十倍の値を

示す場合がたびたびある。そこで従来のメチル水銀抽出法を段階を追って再検討する作業に入った。

平成 19 年度

底質のメチル水銀抽出操作の見直しによって、操作中のメチル水銀合成を極力低下させる手法は見いだすことができた。ただし根本的な対策は、合成反応の実態がつかめないため、まだ完了していない。ともあれ、新たに改良した手法によって水俣湾潮間帯底質のメチル水銀分布を再度測定し直すことができた。

また、18 年度の定期調査で新たに入手した、底質、スガイ等底生生物の試料についても測定を進めている。現時点ではスガイの総水銀分布が得られた（下表 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）。

ステーション K（恋路島湾側）の数値が高いことはいつも通りであるが、今回はステーション S（西の浦茂道側）に高い数値が得られている。16 年度採集の試料の数値と比較すると、いずれもかなり低下しているが、ステーション G（西の浦湾側）の低下が著しい。

インドネシアの現場については、10 月にこちらから出向いてより詳細なプロフィールに基づいた試料採取を行なった。小規模金採掘鉱の密集する内陸地域からは 3 本の河川が発しているの、それぞれの河川について、海までに 5 地点を割り当てて採集ステーションとした。ステーション間の距離は、均等にすべきであるが、アクセスの可否によって、まちまちとなった。底質と魚試料を各 120 個程度入手し、研究室へ持ち帰った。本報告書執筆時点で、共同研究者の M. ラーストを招聘し、試料の分析が行われている。

Station	Geomean	95% confidence limit		Min	Max
st K	33.9	30.7	37.3	19.0	69.3
st J	10.1	9.0	11.4	5.0	17.1
st G	13.4	11.6	15.4	6.2	52.1
st S	27.6	25.2	30.1	16.5	47.1

■八代海地域研究グループ

2) 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回収技術の開発

Purification of mercury polluted soil, sediment and wastes using the low-temperature thermal treatment
as a remediation technology, and development of scrubbing technology of vaporized mercury
removed by purification.

[主任研究者]

松山明人 (疫学研究部)

研究総括、化学分析全般、添加剤の選定、
化学反応の熱力学推定

[共同研究者]

赤木洋勝 (国際水銀ラボ)

研究顧問

岡田和夫 (国際水銀ラボ)

実験研究材料の提供および低加熱処理プラント
運転操作担当

[背景および目的]

本研究は水銀により濃厚に汚染された土壌や底質さらには、廃蛍光管、廃水銀電池等の水銀含有廃棄物を、ダイオキシンの発生が抑制できる 300°C以下の低温で加熱処理を行い、効率よく水銀を除去回収できる技術を開発することを目的として、平成 15 年から研究開発を継続してきた。本処理技術を基礎とした廃蛍光管処理システムが新規に開発され現在、国内で営業活動を実施している。さらに昨年までに、具体的な研究の成果として廃蛍光管処理関わる特許 2 件を新たに申請している。しかしながらこの低温加熱処理は本来、水銀汚染土壌および底質を浄化するための技術として開発されたものであるが、未だ実汚染土壌/底質の浄化技術として国内外で採用され実用化されるには至っていない。その主たる原因としては、処理コストおよび処理品質の安定性および安定性確保にあると考えられる。当初本技術開発を開始した際、国内外で数多く実施されてきた焼却処理に比較して、1/5 程度 (焼却処理の場合、汚染土壌 1 m³あたり凡そ 10 万円のコスト) の処理コストに抑えることを目標とした、これについては、これまで結果として約半分弱程度にまで全体処理をコストダウンすることに成功している。しかし現

状における市場調査の結果、汚染土壌の浄化を積極的に推進するには更なる処理コストの削減と技術の蓄積および実績の積み上げが必要であることが判っている。

そこで上述をふまえ本課題を今後も継続推進するには、低温加熱処理を基礎とした新たな追加技術開発を行うか或いは、現市場における浄化技術調査により、低温加熱処理以外の有効な水銀汚染土壌の浄化処理技術を見出すことが出来るか等を早期に調査し内容を見極め、今後の具体的な活動を考えるべきである。

[期間]

平成 15~21 年度

[方法] 硫化鉄に代わる新しい反応添加材を模索するため、小型加熱実験炉 (図 1) を用いて加熱処理実験を行った。

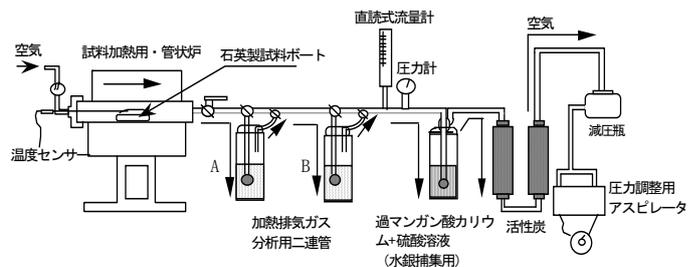


図 1 小型加熱実験炉

[結果および考察]

平成 15 年度

低温加熱処理技術の廃蛍光管処理にあわせた改良を実施。結果として、処理を満足させるために添加剤として、硫化鉄だけでなく硫酸鉄の添加が有効であることを見出した。

平成 16 年度

実廃蛍光管処理プラントに赴き、廃プラの混入により加熱処理の効率が大幅にダウンすること、および排ガス中の水銀が金属水銀の形態ではなく一部水溶性の形態に変化していることを観測した。これを受けて、加熱排ガス用の新しい水銀吸着剤の開発が重要であることを提言した。

平成 17 年度

蛍光管より副次的に産出されるパウダー処理の基礎データの取得を実施。結果として添加剤を加え 500℃以上に加熱すれば、短時間のうちにパウダーの処理が可能であることを見出した。

平成 18 年度

プラント内部に設置されたスクラバー内部溶液の酸性化防止対策に着手。加熱排ガスを過炭酸ナトリウムと反応させることにより、亜硫酸ガスを硫酸ナトリウムとして捕集できることを見出した。また以下の 2 つを特許出願している。

発明の名称：

- 1) 水銀の吸着方法
出願番号：特願 2006-177883
- 2) 硫黄酸化物の吸着方法
出願番号：特願 2006-177884

平成 19 年度

これまでの既得実験データ見直しによる、更なる処理コスト低減に向けた低温加熱処理の技術改良に関する可能性検討を今年度は実施した。これまで低温加熱処理に用いられてきた反応添加剤は硫化鉄である。この硫化鉄は加熱されると容易に化学変化を起こすため、これを適量水銀汚染土壤に添加混合し 300℃程度に加熱すれば、土壤中の硫化水銀であってもほぼ完全に蒸発除去させることができる¹⁾。しかしながら本添加剤を水銀汚染土壤の浄化のために用いれば、加熱時に発生する微量の亜硫酸ガスが空気中の水分およびスクラバー中の水と反応し硫酸となるため、長期的にみれば処理プラントを腐食し劣化させ、また硫化鉄は添加剤としての生産コストが高く、大量に使用することが出

来ない。そこで浄化処理プラントのインシヤルコストを低減させ、且つランニングコストも低減させるために、新しい添加剤の検討を試みた。検討の条件としては、水銀を土壤から除去するために必要な酸化還元反応が加熱温度 250℃以下で十分に発現すること、及びダイオキシンや亜硫酸ガスなどの有害なガス成分が生成しないこととした。上記の条件を満たす可能性のある化学物質を含め 4 種類の候補を設定した。以下順番に示す。

1. ロンガリット（肉に添加される食品添加剤で還元剤）
2. 蔞酸鉄（二価鉄）
3. 四三酸化鉄（マグネタイト、土壤鉱物 2 価と 3 価鉄の混合体）
4. 活性炭粉末

以上の 4 種類を図 1 に示した加熱実験系を用いて実験を行った。実験条件はこれまでと同様、炉内圧力設定はほぼ常圧。加熱温度は処理前のプリセット設定とし、自動的に加熱温度はリレー回路によって制御される。模擬水銀汚染土壤は、塩化第二水銀を 200ppm になるように添加し、研究室内 1 年間ウェザリングした黒ぼく土壤を用いた。これに上記 4 種類の化学物質を重量比で 1% および 2% 添加混合し、250℃の加熱温度で、1 時間連続で加熱した。結果として、どの添加剤からも、期待された浄化効率を見出すことはできなかった。唯一、ロンガリットの添加が、土壤中にある水銀の凡そ 80% 程度を加熱除去することができた。しかしながら、加熱反応管内部が処理後白くなり微粉末が付着していた。この物質がなんであるのかは、未だ全く判明していないが、別途、詳細な化学反応系の検討も必要である。他の化学物質の添加効果は、ほぼ認められなかった。

[文献]

- 1) 松山明人, 赤木洋勝：硫化鉄を用いた低温加熱処理による水銀汚染土壤の浄化技術に関する基礎研究。水環境学会誌 123(10), 638-642, 2001.

■八代海地域研究グループ

3) 水俣湾、水俣川等に残留する浚渫対象外水銀含有底質（25ppm 以下）および埋設水銀含有底質が水圏環境に与える影響について

Hydrosphere influences of mercury pollution from sediments polluted less than 25 ppm by mercury in Minamata Bay and Minamata River.

[主任研究者]

松山明人（疫学研究部）

研究代表、管理、水銀分析、
水俣湾観測担当

[共同研究者]

丸本幸治（疫学研究部）

水銀分析、水俣湾観測担当

富安卓滋（鹿児島大学理学部）

有機水銀分析、理化学測定担当

井村隆介（鹿児島大学理学部）

地質調査および地下水流行解析担当

矢野真一郎（九州大学工学部）

水俣湾拡散シミュレーション、
水俣湾観測担当

冨田彰秀（長崎大学工学部）

水俣湾拡散シミュレーション、
水俣湾観測担当

赤木洋勝（国際水銀ラボ）

研究顧問

保田叔昭（国際・総合研究部）

水俣湾の生態系への影響評価

[背景および目的]

水俣湾の水銀汚染底質が封じ込められた埋立地では、現在も尚周辺環境の整備とともに土木的修復工事が継続されている。しかし、埋立地に埋設処理されたものは水銀濃度として 25 mg/kg 以上の底質等であり、これ以下のものは浚渫されずそのまま環境中に放置された。また最近では平成 16 年には、水俣湾で捕獲された底生魚類可食部の総水銀およびメチル水銀濃度が上昇する傾向をみせており¹⁾、その原因究明が大きな課題となっている。本課題は海洋中に残された 25ppm 以下の水銀を含む底質の経年的な動的变化と化学的变化を定量的に評価することによって、現在の水銀含有

底質がどのような影響を与え続けているのかを把握することが目的である。またさらに、水俣湾埋立地に埋設された水銀濃度として 2000ppm を超えるような大量の底質や、過去において水俣市内の随所に埋設処理されたとされる、チッソ由来の水銀を含有するカーバイド残渣の行方とその自然環境に対する影響等、前述の海洋環境に水銀が与える影響把握と同様にこれらも重要な研究ポイントとして考えている。

[期間]

平成 16~20 年度

[方法]



図1 水俣湾採水ポイント

図1に示すように水俣湾内に3箇所モニタリング地点を設置し、これまで継続して、水質モニタリング実施してきた。主な分析項目を以下に示す。

<深度別採水及び水質測定>

St.1~3の3地点、

- ・St.1, 2は4層（水面下0m, 6m, 10m, 海底面上1m）
- ・St.3は3層（水面下0m, 6m, 海底面上1m）から採水。採水は下げ潮最強時に全て実施。

※2007年よりSt.4（袋湾出口）を追加。

<測定項目>

◎採水試料（深度別に測定）

溶存態 T-Hg, 溶存態 Me-Hg, SS,T-Hg, SS 重量

◎水質測定（深度別に測定）

塩分, 水温, 濁度, 溶存酸素濃度(DO)

[結果および考察]

平成 16 年度

地元住民への聞き取り調査を実施し、チッソ由来のカーバイド残渣を埋め立てた場所等を含め、水俣水銀汚染マップを作成。地下水定期モニタリング用の井戸を、水俣市内に 8 箇所設定し、随時モニタリングを開始。試験的に水俣湾水質モニタリングの開始。

平成 17 年度

昨年度に続き水俣湾水質モニタリングを開始するも、分析法に一部不備が発見され、分析法の習熟と一部改良を実施した。200ml 海水を用いた水銀分析法を考案。

平成 18 年度

水俣湾水質モニタリングを継続して実施。夏季に特徴的なメチル水銀濃度の変動を観測した。メチル水銀濃度と海水塩分、水温、密度に良好な相関関係が認められた。

平成 19 年度

平成 18 年度に引き続き、水俣湾水質モニタリングを実施。結果として、平成 18 年から 19 年 12 月まで行われた、鉛直分布を含むこれまでの全体分析結果をまとめると次のようになる (St.4 袋湾出口結果は除く)。

分析試料数	n=186
溶存態総水銀濃度	041±0.14ng/L
溶存態メチル水銀濃度	0.090±0.007ng/L

総水銀に占めるメチル水銀の割合の平均値は、凡そ 22%であった。溶存態水銀の鉛直分布に目を向けると、冬季と夏季で、その分布に変化が生じていた (図—2)。

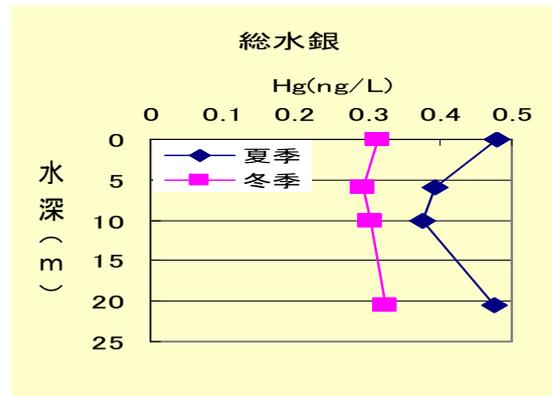


図 2 総水銀鉛直分布

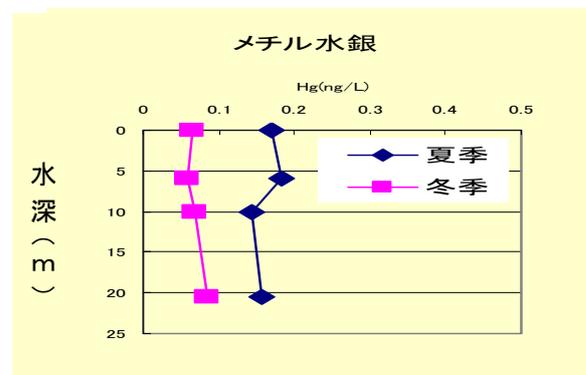


図 3 メチル水銀鉛直分布

図 2、3 は St.1 の過去 2 年間に亘る鉛直方向溶存態水銀分析値の各平均を示している。冬季は 11,12,1 月の平均、夏季は 7,8,9 月の平均である。この結果より、冬季には総水銀濃度も低く、メチル水銀濃度も低くなるが、夏季においてはその逆となり、総水銀濃度もメチル水銀濃度も冬季に比べ明確に上昇することがわかった。ただし鉛直方向の溶存態水銀の濃度分布傾向については、現在、採水間隔が 5m から 6m 程度と大きいので、今回の結果をそのまま傾向として当てはめることには無理があると考えられる。したがって水銀の濃度分布傾向をより正確に把握するためには、さらに細かい間隔での採水とその分析が必要になる。

[文献]

- 1) 金田一充章, 松山明人: 過去 26 年間に亘る水俣湾生息魚の総水銀濃度に関する変化. 水環境学会誌 28(8), 529-533, 2005.

■八代海地域研究グループ

4) メチル水銀の超高感度分析法の開発と大気中水銀のメチル化・脱メチル化反応過程の解明

Development of a new analytical method for determination of low-level methyl-Hg concentration and investigation of methylation and demethylation processes on atmospheric Hg

(研究・業務としては、「地球環境に貢献する研究」に属する)

[主任研究者]

丸本幸治 (疫学研究部)

研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

松山明人 (疫学研究部)

研究全般に対する助言

赤木洋勝 (国際水銀ラボ)

環境中の水銀の計測、動態に関する助言

佐久川 弘 (広島大学大学院・生物圏科学)

環境中の化学成分の計測、動態に関する助言

竹田一彦 (広島大学大学院・生物圏科学)

環境中の化学成分の計測、動態に関する助言

[背景および目的]

メチル水銀の低濃度・長期暴露による人への影響及びそのリスクを評価する上で、水域における食物連鎖を介したメチル水銀の生物濃縮過程の解明が重要となっている。これまでの研究成果から、水域において無機水銀のメチル化が起こり、生成したメチル水銀が魚介類に蓄積し、それを摂食することによってメチル水銀が人体へ移行することが明らかとなった。また、最近の欧米における研究により、湿性沈着物である降水中においてメチル水銀が検出され、大気から水域にメチル水銀が供給されることが示唆された。メチル水銀及びその前駆物質となる水銀化合物は主に河川や地下水等からの陸起源物質の流入及び大気からの沈着によって水域へと供給される。それらの供給量や供給される水銀化合物の形態、濃度レベルは水域によって大きく異なるため、メチル水銀の生成機構も水域ごとに異なることが予想される。

しかしながら、水域内で起こる水銀化合物のメチル化、及び食物連鎖の底辺に位置する生物へのメチル水銀の取り込み、大気中におけるメチル水銀の生成過程

や沈着量の実態については十分に理解されているわけでない。とりわけ、わが国では水域に供給される無機水銀及びメチル水銀の収支や供給源を調査した例はほとんどなく、唯一東京湾において総水銀を対象とした物質収支を調べた研究があるのみである。また、現時点では一般環境中におけるメチル水銀の濃度を信頼性高く定量することさえ困難な状況である。

一方で、大陸の東側に位置するわが国では、大気中水銀の供給源の一つとしてアジア大陸で排出された大気汚染物質の長距離輸送による影響が指摘されている。アジア地域は世界的にみても人為的な水銀排出量が多いといわれており、アジア大陸からの水銀の長距離輸送についてもその影響を評価する必要がある。

そこで、本課題では大気及び降水中における極低濃度のメチル水銀を信頼性高く定量するための超高感度分析法を開発することを第一の目的とする。また、開発した手法を実試料に適用させるための試料採取方法と保存方法を検討し、メチル水銀のモニタリング手法を確立する。続いて、大気・降水中におけるメチル水銀等水銀化合物のモニタリングを実施し、それらの大気中における化学反応及び沈着実態、アジア大陸からの物質輸送に関する知見を得る。

[期間]

平成 17～21 年度

[年次計画]

平成 17 年度

従来法であるジチゾン抽出-ECD-GC 検出法の前処理過程を改良し、アルカリ性 SnCl₂による無機水銀除去法と、ECD-GC に比べて取扱が簡便である原子吸光分析計を用いた検出法を組み合わせた有機水銀の定量法を開発した。本法をメチル水銀の保証値を有する海

底堆積物標準試料に適用した結果、測定値は保証値と誤差の範囲で一致し、本法が環境中のメチル水銀を定量するのに有用であることが示唆された。

平成 18 年度

前年度に開発した分析法を再検討することにより、感度を約 4 倍向上させた。また、アジア地域で採取された土壌及び海底堆積物試料について、高感度化した方法と従来法の両方によりメチル水銀を定量して比較したところ、良好な結果を得た。

平成 19 年度

高感度化した方法をメチル水銀と 10ng Hg L^{-1} 相当の無機水銀を添加した水試料に適用した結果、無機水銀は完全に除去され、メチル水銀のみを定量することができた。このときの検出限界濃度 (3σ) は概ね 0.5ng Hg L^{-1} であった。大気・降水中におけるメチル水銀はさらに低濃度であることから、原子吸光分析計に比べて数十倍高い感度をもつ原子蛍光分析計を用いた検出法を提案し、還元気化-金アマルガム濃縮-原子蛍光分析システムを製作した。この分析システムを使用し、なおかつ最終工程で使用する酸に高純度のもの（多摩化学社製 TAMAPURE AA-100 及び関東化学社製 Cica-Merck）を使用した結果、水試料中のメチル水銀の検出限界濃度は 0.05ng Hg L^{-1} 程度となった。実験器具の徹底的な洗浄とクリーンルームの使用によりブランク値を安定させれば、検出限界濃度はさらに改善できると考えられる。なお、現在のところ降水等の実試料への適用には至っていない。

上述した分析法の開発と並行して、大気中における水銀のメチル化反応等の化学反応過程や水俣湾への大気由来水銀の負荷量を調べることを目的として、水俣湾周辺 2 地点に大気中水銀の形態別モニタリングステーションを設置した。大気中水銀の形態別モニタリングは次年度から実施する予定であるが、それに先立って、大気中水銀の主要な形態とされるガス状金属水銀、ガス状二価水銀及び粒子状水銀のうち、沈着速度が比較的大きく地表に到達しやすい粒子状水銀について 2006 年 6 月より定期的なモニタリングを行った。試料採取地点は水俣市内の国水研構内であり、アンダーセ

ン式ハイボリュームエアサンプラー（SHIBATA 製 AH-600F 型）を用いて大気浮遊粒子を粒径別に採取し、それに含まれる粒子状水銀を加熱気化水銀分析計（日本インスツルメンツ社製 MA2000）により分析した。

水俣市における大気中の粒子状水銀の平均濃度は $10.5 \pm 6.2 \text{ pg m}^{-3}$ であった。これは東京都における値¹⁾ $98 \pm 51 \text{ pg m}^{-3}$ の約 10 分の 1 であり、松江市における観測値²⁾ $13 \pm 9 \text{ pg m}^{-3}$ と同程度であった。東京都や松江市における観測では大気中粒子状水銀濃度は冬季に高く、夏季に低い傾向がみられたが、水俣市では明瞭な季節変動はみられなかった。しかしながら、その粒径分布は季節によって違いがみられた。

図 1 に各粒径における大気中粒子状水銀濃度の季節変動を示した。図より、粒径 $6.0 \mu\text{m}$ 以上の比較的大きい粒子中の水銀濃度は夏季に他の季節の 2 倍程度高くなるのに対して、粒径 $1.0 \mu\text{m}$ 以下の小さな粒子に含まれる水銀濃度は冬季に他の季節に比べて 1.5~2 倍高くなることがわかった。一般的に、粒径の大きな粒子は近傍の人為放出源由来や土壌等の自然由来であり、一方、粒径の小さな粒子は遠く離れた地域で放出された後に輸送されてきた可能性が高い。このことから、水俣市における大気中粒子状水銀濃度は夏季には近傍の放出源の影響を強く受け、冬季には遠方の放出源の影響を強く受けていると考えられる。今後、風向風速等の気象要因を含めた解析により濃度変動の要因について詳細に検討していく予定である。

[文献]

- 1) Sakata, M. and Marumoto, K.: Formation of atmospheric particulate mercury in the Tokyo metropolitan area. *Atmos, Environ* 36, 239-246, 2002.
- 2) 丸本幸治, 坂田昌弘: 日本海側における水銀等化学成分の大気中濃度と湿性沈着量の季節変動. *環境科学会誌* 20(1), 47-60, 2007.

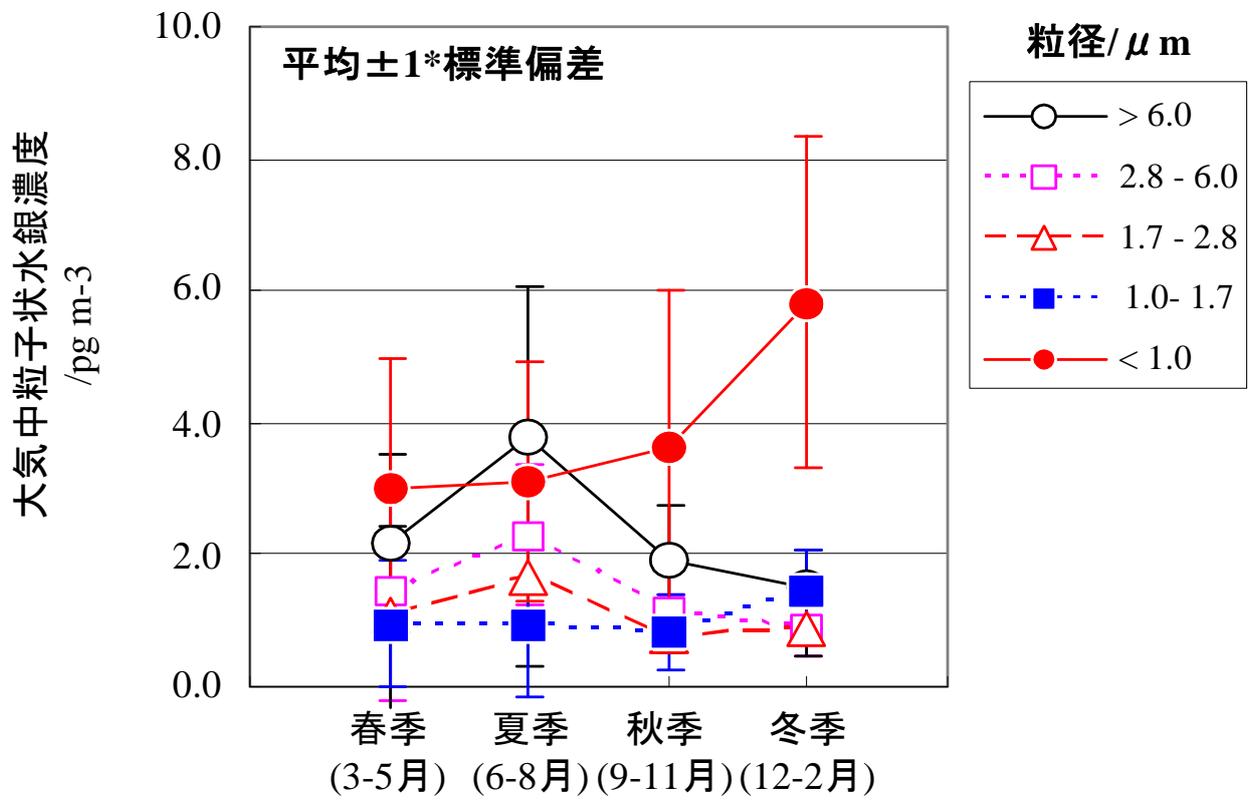


図1 水俣市における大気中粒子状水銀の粒径別濃度の季節変動

■八代海地域研究グループ

5) 水俣病発生時期に生まれた不知火海沿岸住民保存へその緒メチル水銀濃度調査

Methyl mercury survey in preserved umbilical cord from inhabitants born
in Shiranuhi area during the Minamata disease period

[主任研究者]

坂本峰至 (疫学研究部)

研究の総括、研究全般の実施

[共同研究者]

赤木洋勝 (国際水銀ラボ)

メチル水銀測定

中村政明 (臨床部)

胎児期メチル水銀曝露量の把握・応用可能性検討

澤田倍美 (基礎研究部)

病理標本例とのマッチングの検討

[背景および目的]

臍帯中水銀濃度は胎児期において最も感受性が高いとされる妊娠後期における胎児のメチル水銀の曝露量を知る指標とされている。日本では古くから各家庭で出生時の臍帯を大切に保管する習慣があるので、個々の出生時点に遡っての児のメチル水銀曝露量評価が可能となる。本研究では水銀汚染が特に昭和 30 年から 35 年を中心に臍帯のメチル水銀濃度を測定することによってメチル水銀曝露の広がり及びタイムコースの実態調査をする。また、本調査はメチル水銀の汚染の強さ、その広がり、時期を特定することは、単に汚染が高かった時期に水俣周辺に住んでいたという疫学情報だけでは得られないより多くの情報を我々に与えてくれる。そして、汚染の実態がどの年を中心にどのような地域まで広がっていったかという非常に重要な疫学的状況を把握できる。

[方法]

昭和 30 年から 35 年に水俣市およびその周辺に生まれた人の保存臍帯のメチル濃度を測定する。本研究は、研究倫理審査委員会の許可を得て、匿名で研究のみに使うことの同意書が得られた対象者にのみ行っている。

[期間]

平成 18~22 年度

[結果および考察]

平成 18 年度

疫学研究部は水俣市を中心として既に数十名にのぼる臍帯中メチル水銀濃度を測定してきている。それらの整理に追加して、各患者団体と接触して、積極的に臍帯を持ってきてもらうシステム作りを行った。

平成 19 年度

平成 18 年度と合わせて、約 100 件の臍帯が出水、水俣、津奈木を中心に集まり、メチル水銀の分析を行った。

■八代海地域研究グループ

6) メチル水銀中毒における脳機能の客観的評価法の開発

Development of objective assessment of brain function in methylmercury poisoning

[主任研究者]

中村政明 (臨床部)

研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

宮本謙一郎 (臨床部)

脳磁計の測定

村尾光治 (臨床部)

脳磁計の測定

岩下眞一 (水俣市立総合医療センター)

脳磁計の測定

三原洋祐 (水俣市立総合医療センター)

脳磁計の測定

上山秀嗣 (再春荘病院)

神経疾患の脳磁計測定

植川和利 (熊本南病院)

神経疾患の脳磁計測定

飛松省三 (九州大学大学院臨床神経生理)

脳磁計の最適な条件検討、脳磁計の施行

柿木隆介 (生理学研究所)

脳磁計の研究を進める上での技術支援

[研究協力者]

坂本峰至 (疫学研究部)

研究対象者の選定に関する協力・助言

劉 暁潔 (疫学研究部)

研究対象者の選定に関する協力・助言

[背景および目的]

水俣病の診断は、疫学的条件と神経症候の組み合わせよりなされているのが現状であり、客観的指標に乏しいことが現在の診断の混迷の原因の一つとなっている。水銀の人体への曝露量を評価する際に毛髪水銀濃度が有力な指標として使用されているが、慢性期の影響評価には適さないことに加えて、感覚障害、小脳失調、視野・聴覚障害といった水俣病の神経症状の病態を直接反映する指標ではない。また、水俣病を含むメチル水銀中毒の脳機能の客観的評価法が確立

されれば、経時的に水俣病患者の脳機能を客観的に評価することで、水俣病患者の健康管理やリハビリテーションの進め方等、水俣病患者にとってより良い環境作りを構築していく上で役立つことが期待される。

最近、脳磁場計測 (MEG) による脳機能の評価が注目されている。MEG は、脳を構成する神経細胞が活動する際に発生する磁場を頭外から記録・解析するもので、体性感覚野や視覚野などの脳機能異常を高感度で検出する¹⁾。

そこで、水俣病を含むメチル水銀中毒の客観的な診断法の確立を最終目的として、本研究では MEG のメチル水銀中毒の脳機能の客観的評価法としての有用性について検討する。

[期間]

平成 19~21 年度

[方法]

研究への同意が得られた、疫学的条件や神経学的診察にてメチル水銀の曝露が確認された者 (水俣病認定患者を含む) および age match した健康者およびメチル水銀の曝露のない感覚障害を有する者 (頸椎症、糖尿病、脳血管障害等) を対象とする。

メチル水銀中毒に特異性が高いと思われる両側の中枢性感覚障害と求心性視野狭窄に関して、MEG を用いて客観的に評価できるかどうかを検討する。

[進捗状況]

当センターに MEG が導入されるのが平成 21 年 3 月であることから、現在導入に向けての環境整備を行っている。

1) 脳磁計導入に向けての仕様書作成に必要な情報収集のために、九州大学 (エレクトラ社使用) と金沢の横河電機 MEG センターを訪問し、多くの研究者と意見交換を行った。

2) MEG の最適条件を決めるには熟練した研究者の協力が必要であるため、九州大学の飛松教授と共同研究を行うことになった。

共同研究の内容は、以下のとおりである。

- ① 対象は、水俣病の検診だけではなく認知症も含めた広い意味で行う。
- ② 自発脳磁場 (EEG に対応、周波数解析で α 、 θ 、 δ の変化を定量化) および簡単に体性感覚・視覚誘発脳磁場を記録する。
- ③ MEG 検査のポイントは、求心性視野狭窄と高次感覚機能である 2 点識別覚である。前者に対しては、半側視野刺激による反応を記録したあと、中心部 (2 度、4 度、6 度) を隠した半側視野刺激を行い、視野狭窄の定量化を行う。後者には、点字型触圧覚刺激装置を用いて検査を行う。

また、生理学研究所の柿木教授はこれまでに脳磁計を用いた 2 点識別覚の研究をされており、技術アドバイスをいただくことになっている。

3) 本研究にあたり必要な倫理審査の書類を作成し、認可された。また、研究協力者への説明文書・同意書を作成して、多くの水俣病患者を診察されている神経内科専門医に協力を依頼した。

[文献]

1. 原 宏, 栗城真也 (編集): 脳磁気科学—SQUID 計測と医学応用. オーム社. 東京, 1997.
2. 中里信和: 脳磁図検査の臨床応用. 神経内科 65, 508-519, 2006.

(3) 八代海地域業務グループ Regional work in Yatsushiro Sea

近年、水俣病は政治的解決に向けて大きく動き出している。臨床部は、この動きを受けて、関係機関として積極的に水俣病対策に関する業務を行っている。患者のリハビリテーションやリハビリテーションの啓蒙活動を強化するとともに、水俣病被害者やその家族に有効な在宅支援のあり方を検討するために介護予防等在宅支援モデル事業を行っている。さらに、健康相談室での健康相談や毛髪水銀測定、健康セミナーを通じて、メチル水銀汚染地域住民の健康増進に向けても積極的に活動している。

また、国立水俣病総合研究センターが地域に開かれたセンターになることを目指して、地域住民との交流を図ることを目的として、研究センターの一般公開も行っている。

概要としては、下記のとおりである。

[業務名と業務概要]

1) 水俣病患者のリハビリテーションと介護支援

(a) 水俣病患者のリハビリテーション

臼杵扶佐子（臨床部）

胎児性・小児性を中心とした水俣病患者に対して、デイケアを取り入れた外来リハビリテーションによる患者のADLの改善と訪問リハビリテーションによる介護に対する不安の解消に努めた。今年度はパワーリハの機器を取り入れ、全身持久力・筋力の向上を図るなど絶えずプログラムの改善を目指している。さらに、当センターのリハビリの有効活用のために、保健

所を中心とした水俣・芦北地区水俣病被害者等保健福祉ネットワークへの参加や当外来リハを利用されている利用者の施設(明水園)スタッフと連携を深めた。また、外来リハビリテーションの啓蒙活動として、パンフレットを用いての来訪者への説明や一般公開での地域住民への説明、自前カレンダーの配布、地域における講習会、外来リハ便りなど機会をとらえては、外来リハでの活動や患者作品の紹介、健康に関する情報を市民に知らせている。

(b) 介護予防等在宅支援モデル

中村政明（臨床部）

平成 18 年度より、水俣病被害者やその家族等の高齢化に伴う諸問題に対して、ADL の改善につながるようなリハビリを含む支援のあり方を検討するために、本事業を実施している。関西では、健康不安等への相談事業を行った。水俣では、地域リビングの充実、在宅での引きこもり等による地域住民への電話相談、訪問、来所相談等の支援を行うことにより、メチル水銀汚染地域の高齢者の健康増進に寄与するだけでなく、これまで家に閉じこもりがちであった水俣病患者がリハビリテーション事業に参加することで地域との交流をもつようになった。芦北では、高齢者用に改良されたゲーム機や記憶ゲームなどの 30 種類以上の遊びや健康管理を通して健康づくりをする「あそび Re パーク」を設立し、地域における自立支援や介護予防の向上を目指している。

(c) メチル水銀汚染地域住民の健康増進への
取り組み（健康相談、毛髪測定等）

宮本清香（臨床部）

水俣病情報センター内の健康相談室で月 2 回、作業療法を行いながら、神経内科医による健康相談を実施した。

水俣病情報センターの一般来訪者に対しては、希望者に毛髪水銀値測定を実施し、合わせて関連情報（パンフレット「水銀と健康」の配布）を提供することで、水銀の健康問題に対する意識を高めさせることを企図した。これには、県内はもとより九州内外他県からの修学旅行や外国からの見学者を含む多数の利用者があった。

2) 健康セミナー

若宮純司（臨床部）

前年度に引き続き、水俣市葦北郡医師会との共催で、3 回の健康セミナーを水俣病情報センターにて開催した。平成 19 年度（第 11 回から 13 回）においては、「認知症の話」、「最期まで自分らしく生きるために」、「肺の生活習慣病」のテーマで実施した。特に第 12 回は 5 周年記念特別講演として水俣市文化会館で施行し、講演に加えマウンテンマウスのジョイントコンサートも行った。袋地区を含む水俣市内および津奈木地区などから、毎回 160 名～350 名の一般住民が参加した。

3) 一般公開

国立水俣病総合研究センター職員

水俣市民に国立水俣病総合研究センターの活動について知ってもらうを通じ、現在の水俣病や水銀についての環境問題に関心をもつ場を提供するため、平成 19 年 11 月 6 日（火）、11 月 10 日（土）に研究センターを一般に公開した。延べ 191 名の参加があり、毛髪水銀測定やリハビリ体験、環境中の水銀の説明などを通じて、研究センターの機能等についての一般の理解を深めることができた。

■八代海地域業務グループ

1) 水俣病患者のリハビリテーションと介護支援

(a) 水俣病患者のリハビリテーション

Rehabilitation for patients with Minamata disease

[担当者]

○臼杵扶佐子（臨床部）

医療相談、身体状況に対する医学的サポート、
作業療法サポート

遠山さつき（臨床部）

リハビリテーション全般

宮本清香（臨床部）

看護業務、リハビリテーション補助

[業務内容]

胎児性・小児性を中心とした水俣病患者に対する外来リハビリテーション（外来リハ）および訪問リハビリテーション（訪問リハ）を作業療法士1名、看護師1名、医師1名で例年通り実施した。利用者は、身体機能や日常動作能力、精神機能においてリハビリテーションが必要な方々である。対象者を生活者として診る視点から実施しており、利用者個々の生活の質の向上を第一の目的としている。また、対象者に関わっている家族、介護者、施設スタッフと情報交換しながら連携を図ることも重要なことと位置づけ、センターでの身体機能訓練や ADL 訓練を実施するなかで得られた身体状況、障害に応じた環境調整のための情報、あるいは実際の生活場面における症状に対する対処方法等の情報提供を常に行うとともに、患者の日常生活の場での訪問指導を行っている。

現在、多くの医療機関、福祉施設では、運営や保険制度上の問題から障害の程度が重度になればなるほど個々の障害特性にあった充分なリハビリテーションの提供が難しい状況にある。このような中で、問題となる患者を受け入れ、個々の障害特性に合わせた機能訓練、身体状況を把握しての達成可能な活動・作業、作業遂行のための工夫等、個々の症状・状態に合わせたリハビリテーションの提供は当センターの役割として重要なことと考えている。

今年度の業務活動を下記に示した。

(1) 水俣病患者に対する外来リハ

本年度も継続して、デイケアの形態を取り入れた外来リハを、月曜日と水曜日の週二回行った。水俣病の主な症状である筋緊張異常、筋力低下、不随意運動、感覚障害、視覚・聴覚障害等の個々の障害特性に合わせた機能訓練、身体状況を把握しての達成可能な活動・作業のプログラムを組み、下記に示すようなリハを実施した。特に、不随意運動や痙性、筋短縮による腱付着部痛に対する対症療法の他、検査結果に対応した個別の生活指導、長期入院による廃用性低下に応じた機能訓練および日常動作（ADL）訓練を強化して行った。また、症状に応じた服薬指導や検査、病院紹介、主治医への連絡も適宜行った。

・物理療法

疼痛や筋緊張の緩和を目的に温熱療法や電気治療を実施。

・運動療法

筋力の維持・向上、筋萎縮・関節拘縮予防のため、器具を用いた筋力増強訓練や徒手での関節可動域訓練を実施。今年度よりパワーリハの機器を取り入れ、全身持久力・筋力の向上を図った。



パワーリハ（ニューステップ）

・ADL 訓練

日常生活に必要な動作指導、嚥下状況に合わせた嚥下指導を実施。

・手工芸

QOL の向上を目的に、楽しみながら脳機能の賦活、巧緻動作、協調運動の維持・向上を図るため、手工芸を用いた訓練を実施。利用者は完成作品を家族や知人にプレゼントするといった目的を持って作業に取り組んでいる。また、作品をみた方からの作製依頼もある等、作業への意欲向上につながっている。

・レクリエーション

季節の行事を取り入れたレクリエーションを実施。さまざまな催しや活動を通して、家族との交流も図れていて、楽しみながら身体および精神機能の維持・向上のための訓練につながっている。



クリスマス会に向けての飾りつけ



クリスマス会当日

本年度は、外来リハ利用者のご家族より、ご自身も利用したいとの申し出があり 1 名が新しく参加された。「ほっとはうす」との交流も継続しており、2~3 名が毎月利用されている。本年度の参加者を表に示した。

今年度のリハ利用者		
性別	年齢	通所機関
1. 女	52	24 年 車椅子
2. 女	53	23 年
3. 女	57	22 年 車椅子
4. 男	56	21 年
5. 男	53	14 年 車椅子
6. 男	54	1 年 6 ヶ月
7. 男	70	1 年 6 ヶ月
8. 女	61	1 年 6 ヶ月
9. 女	56	1 年
10. 女	48	1 年
11. 女	20	1 年

(平成 20 年 3 月 31 日現在)

(2) 水俣病患者に対する訪問リハ

地域の機関と連携をとり、患者宅を訪問して実際の生活空間での ADL 訓練、介助方法の指導、福祉用具の検討、住宅環境整備の検討を行った。福祉用具の導入期や、環境整備直後に集中的に訪問して訓練および指導を行うことで、家族の介護量の軽減を図ることができ、さらに介護に対する不安の解消にもつながった。

(3) 保健所を中心とした水俣・芦北地区水俣病被害者等保健福祉ネットワークへの参加

保健所の訪問看護師より紹介のあった患者に対して、保健所スタッフとセンター医療スタッフとで話し合いの場をもち、今後の対応について意見交換した。

(4) 施設スタッフとの連携

明水園から当外来リハを利用されている利用者の生活の質の向上をはかるため、施設スタッフと連携をとり、協力して環境整備を実施した。また、情報交換を密に行うようにし、利用者の抱えている問題点の解決に尽力している。

(5) 啓発活動

- 一般公開時のリハビリテーション体験

11 月に行われた一般公開で、地域の方々を対象にリハビリテーションの体験および講習を行った。芦北町社会福祉協議会職員との連携により、充実した内容のものを提供することができた。また、当外来リハの紹介と説明も行ったことで、外来リハの意義、必要性を理解していただくことができた。



一般公開 (外来リハビリの説明)



一般公開 (介護方法の説明)



一般公開 (クラフト体験)

- 2008 年カレンダーの作製

今年度も、外来リハで行っているさまざまな活動を盛り込み、リハビリテーション活動を広く理解していただくという目的を持って、カレンダーを作製した。患者自ら多くの方に配布された他、他の施設からの送付依頼もあるなど、外来リハでの活動を多くの方々に理解していただく契機となった。



カレンダー表紙 (題字：Y. K 氏)

リハの一環として何度も練習を重ねての力作

- 地域における講習会

一般公開にてリハビリテーション体験に参加された方からの要望があり、介助方法および健康に関する講習会を八代地区で実施した。約 30 名の参加者があり、講習会終了後には、個々に健康や介助、福祉用具の選択などについての質問もあり好評であった。今年度からの取り組みではあったが、継続し、充実させていきたいと考えている。



八代地区における講習会風景

■八代海地域業務グループ

1) 水俣病患者のリハビリテーションと介護支援

(b) 介護予防等在宅支援モデル

Home support model study including care prevention

[担当者]

- 中村政明 (臨床部)
- 若宮純司 (臨床部)
- 宮本清香 (臨床部)
- 遠山さつき (臨床部)
- 田代久子 (水俣市社会福祉協議会)
- 川畑 智 (芦北町社会福祉協議会)

[業務内容]

水俣病の公式発見 (1956 年 5 月 1 日) 以来、すでに約 50 年近く経過しようとしている現在も未解決で困難な問題を多々残している。さらに老化に伴い、水俣病患者の日常生活能力の低下と共にそれを支える家族の負担が指摘されている。しかしながら、メチル水銀の影響による神経症状の緩和や介護予防については、これまであまり取り組みがなされていないのが現状である。

こうした状況を踏まえ、国水研では平成 18 年度より、水俣病被害者やその家族等の高齢化に対応するために ADL の改善につながるようなリハビリを含む支援のあり方を検討するために、本事業を実施してきたところである。

平成 18 年度には、メチル水銀の曝露を受けたと考えられる者 (認定患者や総合対策事業の対象者等)のうち、介護予防等の観点からの取り組みの必要性が認められた者であり、かつ研究への協力につき了解が得られた者を対象として、新潟県、関西、芦北、水俣に対して委託事業を行った。ただし、水俣病被害者が差別を受けず、地域との共生をはかる目的で、高齢者であれば自由に参加できるようにした。また、水俣においては、30 地域、550 世帯を対象に生活実態調査を行った。具体的な内容を下記に示す。

1) 新潟：医学的検査、体力測定および問診より、個々の状況に適した運動、栄養、休養について「健康

づくりプログラム」を提案し、3 ヶ月実践するコースを実施する。実施前後の変化を比較検討し、有効な介護予防のあり方、効果的なリハビリテーション法を探る。

2) 関西：メチル水銀のばく露を原因として起こる様々な健康不安等への対応を行うとともに、被害者のニーズを把握し今後の支援方策の検討などに資することを目的として、水俣病に関する相談窓口を設置する。具体的には、① 健康相談、② 福祉相談、③ 水俣病に関係する行政施策に関する相談を行う。

3) 水俣：

(1) 高齢者介護予防など在宅支援モデル研究事業

主に水俣病患者を含む高齢者を対象として、地域における自立支援や介護予防の観点からの支援プログラムの調査研究とニーズの調査・分析などを行なう。

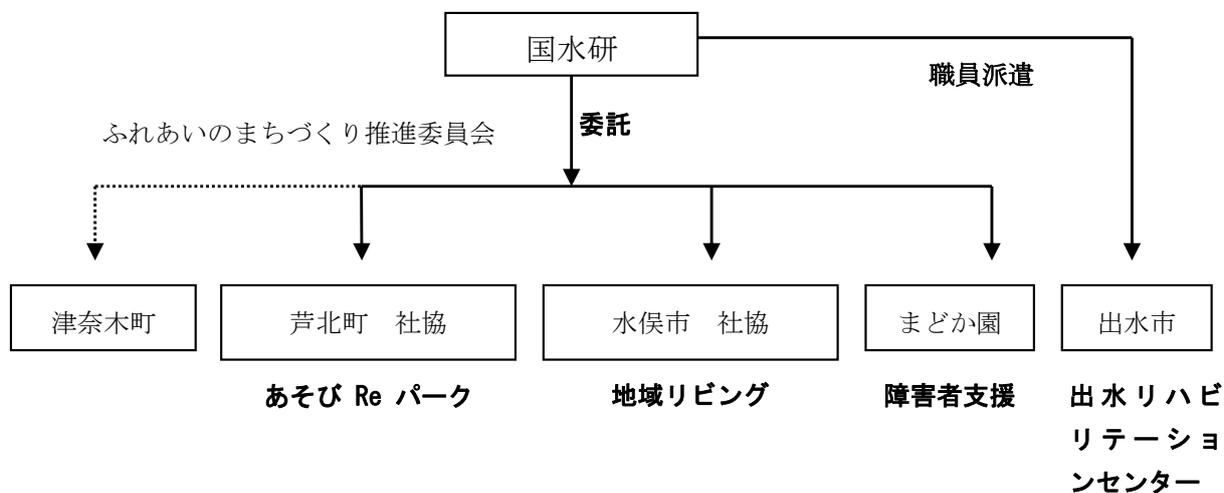
- ① 地域リビングの設置 (水俣病患者多発地域を含めた地域公民館：袋・湯の児地域等)
- ② 高齢者及び家族等のニーズ調査・分析 (アンケート及びヒアリング等)
- ③ 地域リーダー等の人材育成
- ④ 精神面におけるリラクゼーションのための音楽療法の実施
- ⑤ 介護予防体操等機能訓練および介護予防レクリエーションの実施
- ⑥ 高齢者の日常生活の中に取り入れやすい運動メニューの開発
- ⑦ 介護や生活面など総合的な相談事業の実施

(2) 障害者介護予防在宅支援モデル研究事業

まどか園にて主に水俣病患者を含む神経症状

(参考)

1. 介護予防事業の概略図



や身体障害を有する者が、地域住民との交流により地域においてより良い生活を送るための機能回復・介護支援プログラムの調査研究事業を行なう。

これらの活動を通じて、メチル水銀汚染地域の高齢者の健康増進に寄与するだけでなく、これまで家に閉じこもりがちであった水俣病患者がリハビリテーション事業に参加することで地域との交流をもつようになった。

- 4) 芦北：主に水俣病患者を含む高齢者を対象として、身体機能面、認知機能面、精神面に対する働きかけにより、より良い生活を送るための機能回復・介護支援プログラムの調査研究事業を行なう。
- 具体的には、高齢者用に改良されたゲーム機や記憶ゲームなどの 30 種類以上の遊びや健康管理を通して健康づくりをする「あそびリテーション部門」「介護予防・健康増進研修講話部門」「じょぶんか！カラダ部門」「じょぶんか！アタマ部門」「音♪リラックス部門」からなる「あそび Re パーク」を設立し、地域における自立支援や介護予防の向上を目指している。

平成 19 年度は、水俣、まどか園、芦北で委託事業を実施した。津奈木町に関しては送迎バスを運行し、芦北のあそび Re パークの利用を行っている。また、3 月からは 4 回／月（毎週金曜日）鹿児島県出水市の住民を対象に公民館で健康相談及び簡易な物理療法・作業療法を行っている（実人数 26 名、延べ人数 414 名）。出水での事業拡大（これまでに行っていた作業療法と健康相談に加えて機能訓練、生活指導、介護・福祉・健康・運動などに関する講習を追加）のため、平成 20 年 3 月 8 日「出水リハビリテーションセンター」を新設し、週 5 日間利用できるようにした。

本事業は、参考資料に示すように参加人数も順調に増加してきており、地域に根付いてきている。

2. 介護予防事業の参加人数（実人数）

	平成 18 年度	平成 19 年度
水俣地域	110	170
芦北地域	878	2,150
まどか園	35	68
出水地域	—	26

■八代海地域業務グループ

1) 水俣病患者のリハビリテーションと介護支援

(c) メチル水銀汚染地域住民の健康増進への取り組み（健康相談、毛髪測定等）

Project on health enhancement in methylmercury-polluted area

[担当者]

- 宮本清香（臨床部）
- 遠山さつき（臨床部）
- 中村政明（臨床部）
- 臼杵扶佐子（臨床部）
- 若宮純司（臨床部）

[業務内容]

本業務は、1) 健康相談やリハビリをメチル水銀汚染地域の高齢者の希望者に対して積極的に施行していくことで、メチル水銀汚染地域の高齢者の健康増進に寄与する、2) 水銀による健康影響に関する情報発信を目的とする。

1. 健康相談

気軽に健康相談ができる雰囲気を作り、不安の軽減や解消ができるように、H17 年 6 月から 2 回/月（第 2・第 4 木曜日）情報センター内の健康相談室で作業療法を行っているが、本年度も健康相談と作業療法によるリハビリ指導を行った。

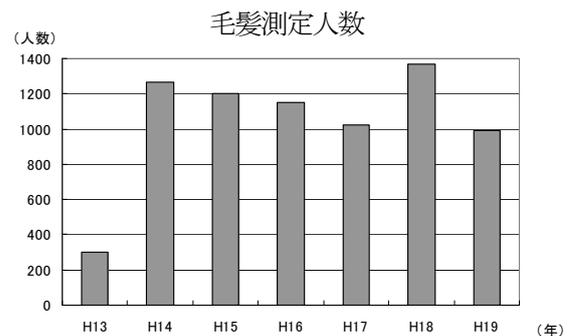
リハビリ参加者の健康チェックシートを作成し、バイタルサイン（血圧・脈拍など）や体重・体脂肪測定を毎回実施し健康管理に活用している。それぞれの方の健康意識が高まり散歩や畑仕事などに積極的に取り組まれており、体重や体脂肪率も低下するなど良い効果が出ている。また、検査や内服薬等に関する質問には神経内科医が相談に応じた。



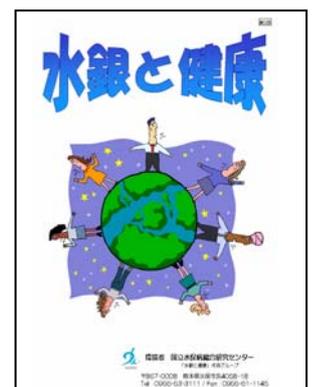
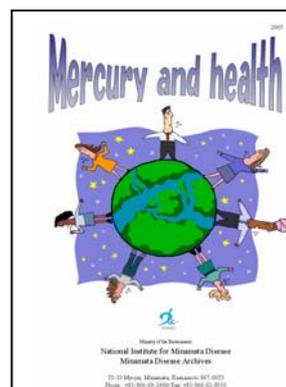
（作業療法をしながら楽しい話題が次々と出て、健康問題や日常生活に関する良い情報交換の場所になっている）

2. 毛髪水銀値測定

水銀による健康影響に関心のある情報センター来訪者に、毛髪水銀値を測定し、情報を提供することでさらに水銀に対する意識を高めてもらうことを目的に、平成 13 年 9 月より健康相談室で毎週木曜日に実施している。九州県内はもとより他県からの修学旅行や外国からの見学者も測定希望が多く、学校によっては事前学習のため毎年郵送による依頼もある。また、健康セミナーや研究センターの一般公開の際にも希望者には対応している。



アンケート用紙に質問項目を設けたところ水銀や健康に関する様々な質問が寄せられたため、平成 15 年 2 月に「水銀と健康」のパンフレットを初版し、H16 年 3 年には第 2 版、少しずつ改定を加えながら H19 年 1 月には第 3 版を発行した。また JICA 等外国からの視察もあるため H17 年 8 月には英語版「Mercury and health」も作成した。水銀に関する情報発信の役割を今後も継続していくつもりである。



■八代海地域業務グループ

2) 健康セミナー

Healthy living seminars

[担当者]

○若宮純司 (臨床部)

中村政明 (臨床部)

臨床部・情報センター・総務課の共同で実施

[業務内容]

水俣病の公式発見 (1956 年 5 月 1 日) 以来、すでに約 50 年近く経過しようとしている現在、水俣病被害者の高齢化に伴い、水俣病の症状に加え、**common disease** の合併による日常生活能力の低下が問題になってきている。そこで、**common disease** に関して正しい知識を提供することで、被害地域の健康不安対策に寄与する。

平成 15 年度より、水俣市葦北郡医師会と共催で年 3 回健康セミナーを実施している。水俣病被害者を含むより多くの方に参加していただけるよう、新聞に折り込みチラシを入れ広報を図ると共に、水俣病被害者の多い津奈木地区と袋地区には送迎バスを運行した。送迎バスは交通手段のない中・高齢者には特に好評で、回数を重ねるごとに参加者も増加しており (参考資料を参照)、今後も是非継続してほしいという要望と共に感謝の言葉も聞かれた。

平成 19 年度は、6 月に山田クリニック院長の池田晃章先生、グループホームきとさん家施設長の柏木敦子先生、グループホームふれあいの家施設長の坂本昭子先生に「認知症の話～グループホームでの取り組み～」についてご講演いただいた。9 月には 5 周年記念特別講演として山口県周防大島の内科診療所「お元気クリニック」の院長で、末期がん患者の在宅診療などに取り組んでおられる岡原仁志先生に、患者さんに寄り添い、それぞれの患者さんらしい最期を迎えられるような終末医療について、豊富な経験談を織り交ぜながら話してもらった他に、山口県周防大島出身の兄妹ユニットで、岡原先生とのジョイントも行っているマウンテンマウスにハグの歌や、お元気クリニックの歌など、

参加者と一緒に歌ってもらった。平成 20 年 2 月には日本医科大学教授の木田厚瑞先生に、肺の生活習慣病といわれる **COPD** について、早期発見や、治療法などを話していただいた。講演の際に同時に施行した肺機能検査も好評だった。

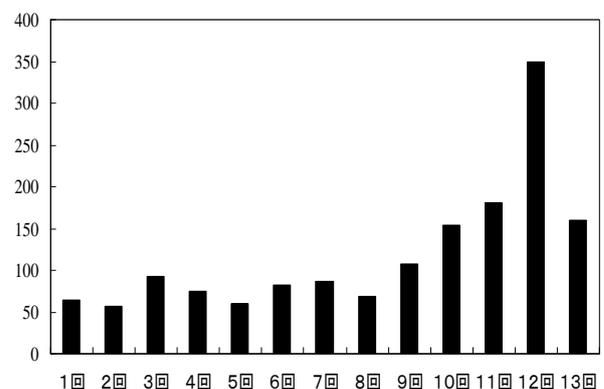
今後、より市民に親しまれるよう健康セミナーの充実を図っていきたい。

(参考)

① これまでの健康セミナーのテーマ

- 第 1 回 頭痛
- 第 2 回 肝炎
- 第 3 回 老化と痴呆
- 第 4 回 生活習慣病
- 第 5 回 人間ドッグ
- 第 6 回 脳卒中
- 第 7 回 花粉症と鳥インフルエンザ
- 第 8 回 腰痛・膝痛の話
- 第 9 回 気をつけたい目の話
- 第 10 回 ストレスの話
- 第 11 回 認知症の話
- 第 12 回 最期まで自分らしく生きるために
- 第 13 回 肺の生活習慣病

② これまでの健康セミナーの参加人数



■八代海地域業務グループ

3) 一般公開

Open house at NIMD

[担当者]

○国立水俣病総合研究センター職員

[背景および目的]

平成 20 年度には、設立 30 周年を迎える国水研は、これまで地元水俣市民に対し、その存在、研究内容、研究成果等を含めて必ずしも積極的にアピールしてこなかったとの反省に立ち、積極的に市民の方と接する機会を持ち、生の声を聞き、求められていることを感じ取ることによって、今後は一層期待に応える成果を出していく研究機関となっていくことを目指している。

そこで、水俣市民等に、国水研、水俣病、水銀、現在の水俣市を分かってもらうことを目的に、一般市民に施設を開放し、誰にでも分かりやすい方法で当研究センターの研究内容等について紹介するとともに楽しんでいただける行事を実施することとした。

[期間]

平成 18-21 年度

[年次計画]

平成 19 年度

水俣市の皆さんに国立水俣病総合研究センターの活動について知ってもらうを通じ、現在の水俣病や水銀についての環境問題に関心をもち、科学に楽しくふれあえる場を提供するため、以下のとおり一般公開を実施した。(水俣市内無料送迎バスを用意)

実施日及び来館者数

1. 平成 19 年 11 月 6 日 (火) 89 名
 2. 平成 19 年 11 月 10 日 (土) 102 名
- 計 191 名

主な企画

1. あなたも分析博士 (毛髪水銀濃度測定)

少量の毛髪を採取して、水銀濃度の測定を実施。昨年と比べて、参加者にも測定に積極的に参加して

もらえるようなスタイルに変更。

2. あなたもメジャーリーガー

ストラックアウト風の的にボールを命中させることで色が変わるというゲームを体験し、化学反応を身近に体感する企画。

3. 環境中の水銀を知ろう

環境中の水銀について、ビデオ放映とパネルの展示を実施し、現在の水俣湾の様子を紹介した。

4. 指先使って、脳の若返り!?

国水研で実際に行っているリハビリテーションのコーナー。手芸や工作を楽しみながらのリハビリテーションや介護 (する側、される側) を体験。作業療法士直伝の介護方法も紹介。

5. その他、国水研の研究者と話をできるブース等様々な企画を用意。



化学反応を利用した的あてのバッティング版。
子ども達に人気あり。

2. ヒトの健康に貢献する研究・業務

(1) 水銀の作用メカニズムグループ (分子機構)

Study group focusing on the mechanism of biological functions of mercury (molecular mechanism)

水銀による生体影響、毒性発現の分子メカニズムを解明し、その成果をメチル水銀中毒の初期病態の把握や毒性評価、毒性発現メカニズムに基づいた障害の防御、修復のための新たな治療法開発へと発展させることを目標とする。そのため、培養細胞系、モデル動物を用いて、メチル水銀の生体内移行の問題 (メチル水銀の吸収に影響を及ぼす腸内細菌叢によるメチル水銀の無機化や脈絡叢を介したメチル水銀の脳内移行)、メチル水銀曝露がもたらす生体ストレス応答やシグナル応答系の変化、メチル水銀の神経細胞分化や神経再生への影響などについて生化学的、分子生物学的、病理学的に検討し、メチル水銀の毒性発現メカニズムを明らかにするとともに、メチル水銀の毒性発現や神経再生への影響をブロックする薬剤について検討する。

各課題において本年度なされた研究テーマの概要を下記に示す。

[研究課題名と研究概要]

1) メチル水銀毒性発現の分子経路の解明とその臨床応用に関する研究

(a) 培養細胞を用いたメチル水銀毒性発現の分子基盤の解明とその臨床応用に関する研究

臼杵扶佐子 (臨床部)

メチル水銀曝露による glutathione peroxidase 1 (GPx1)

mRNAの発現低下が、メチル水銀によるselenocysteineの低下に起因した nonsense-mediated mRNA decay (NMD)の作動によるものか明らかにするために、NMDの主要な構成因子SMG-1を標的とした合成オリゴsiRNAを作成し、これまで対象としてきた細胞に導入して、NMDの抑制を試みた。Western blotの検討から、本細胞ではSMG-1のノックダウンとRNA helicaseであるUpf-1のリン酸化が抑制されており、siRNA導入によるSMG-1のノックダウンで対象細胞のNMD活性が抑制されることを確認した。

(b) モデル動物を用いたメチル水銀毒性発現の分子経路の解明と治療に関する研究

臼杵扶佐子 (臨床部)

ラットメチル水銀投与モデルラット (20 ppm Hg, 14日、21日および28日間給水曝露; 1日最大摂取量600 µg Hg) を用いて病理変化の推移について検討し、脊髄後根神経節サンプルを用いた光顕、電顕およびautophagosomeの二重膜に局在するLC3の免疫組織化学的検討により、メチル水銀曝露後14日、21日のモデルで神経細胞変性にautophagic vacuoleを伴っていることが明らかになった。autophagic vacuoleについては、最近ER stressとの関連が指摘されている。メチル水銀毒性におけるER stressの関与は*in vitro*ではすでに明らかにしているが、今回autophagic vacuole

の存在が明らかになった病理サンプルを用いてさらに ER stress 関連の分子について検討する予定である。

2) 神経再生（神経細胞の増殖および突起形成/伸展）に対するメチル水銀の作用およびその薬剤治療に関する研究

藤村成剛（基礎研究部）

ラット大脳皮質のプライマリー培養神経細胞を用いて、低濃度メチル水銀 (100 nM) が神経細胞死に先行して神経突起障害を誘発すること、および Rho-ROCK signal 阻害薬 (Y-27632) がこのメチル水銀による神経突起障害を回復させることを明らかにした。メチル水銀による神経細胞死には、神経突起形成/伸展抑制が一義的に関与していると考えられた。

3) 腸内細菌叢によるメチル水銀のリスク軽減方法の探索

永野匡昭（基礎研究部）

マウスを対象として、腸内細菌叢を増殖させるためにフラクトオリゴ糖 (0.067 または 0.10 g FOS/kg) を選択し 1 ヶ月間投与、その後メチル水銀を単回投与 (100 µg/マウス) して 1 週間の糞中総水銀濃度を測定するというプロトコールで予備試験を行なった。現在、得られたサンプルについて解析を行っている。

4) 水銀曝露に対する生体応答に関する研究

(a) メチル水銀の中枢神経毒性における脈絡叢の関与に関する研究

中村政明（臨床部）

メチル水銀中毒モデルラットの髄液蛋白のプロフ

アイリングを ProteinChip System 解析にて行い、経過と共に増加するアルブミンと減少するトランスサイレチンのピークが明らかになった。髄液アルブミンは血漿由来と考えられていることから、メチル水銀による blood-CSF barrier (BCSFB) の機能低下が考えられた。そこで、BCSFB の機能を反映する Qalb (髄液アルブミン濃度/血漿アルブミン濃度) の経時的変化を検討したところ、メチル水銀投与終了後 1 週目より Qalb の上昇が認められた。メチル水銀の中枢神経毒性には脈絡叢が主要な構成組織である Blood-CSF barrier の dysfunction の関与が考えられた。メチル水銀毒性におけるトランスサイレチンの関与については、今後検討していく予定である。

(b) 水銀毒性に対する生体防御機構に関する研究

中村政明（臨床部）

金属水銀蒸気曝露によるメタロチオネイン (MT) アイソマーの脳での局在を詳細に検討するために、in-situ hybridization の最適条件の検討を行い、その条件を見出した。また、水銀の形態 (金属水銀、メチル水銀、無機水銀) によるマウス組織の MT 誘導の違いを明らかにするために、MT を間接的に誘導する IL6 や TNF などの炎症性サイトカインの変動について検討した。IL6 および TNF は肝臓での saal も誘導することから、同時に肝臓での saal の発現についても調べた。その結果、血漿 IL6、肝臓での saal 遺伝子の発現がメチル水銀、無機水銀で誘導されるのに対して金属水銀では誘導されないことが明らかになった。今回検討したマウスでは原因は不明だが、TNF は検出感度以下であった。したがって、水銀による組織 MT 誘導には水銀による直接的作用の他に炎症性サイトカインも関与していることが考えられた。

■水銀の作用メカニズムグループ (分子機構)

1) メチル水銀毒性発現の分子経路の解明とその臨床応用に関する研究

Study on the elucidation of the molecular mechanism of methylmercury-intoxication and its clinical application

(a) 培養細胞を用いたメチル水銀毒性発現の分子基盤の解明とその臨床応用に関する研究

In vitro study on the molecules related to the process of methylmercury-intoxication and its clinical application

[主任研究者]

臼杵扶佐子 (臨床部)

細胞実験、遺伝子・蛋白質発現解析、研究総括

[共同研究者]

山下暁朗 (科学技術振興機構さきがけ研究者)

nonsense-mediated mRNA decay (NMD)構成因子の
抗体作成および siRNA 作成

笹川 昇 (東京大学大学院総合文化)

遺伝子発現スプライシング解析

[背景および目的]

これまで、低濃度メチル水銀でアポトーシスがおこるモデル細胞培養系を構築してメチル水銀毒性メカニズムについて検討し、メチル水銀毒性の病態に酸化ストレス傷害の関与が重要であること^{1,4)}を明らかにしてきた。メチル水銀曝露により生体ではさまざまなストレス応答がおこる。メチル水銀が誘発した生体ストレス応答の破綻がアポトーシスであるが、メチル水銀の曝露によってストレスシグナル伝達系が活性化され、そのシグナルが核に到達して遺伝子の発現変化がおこり、細胞の生死が選択されると考えられる。cDNA マイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子発現プロファイルの解析や caspase 活性の変動解析から、メチル水銀によるアポトーシス過程では後期に小胞体 (ER) ストレスが関与していることも明らかになった⁴⁾。しかしながら、メチル水銀による酸化ストレス発生の分子メカニズムの詳細はなお不明な部分が多い。

本研究では、メチル水銀毒性メカニズムにもとづいた毒性防御を可能にするために、またメチル水銀感受性に関係する遺伝子群、生化学的背景を明らかにするために、メチル水銀毒性発現に関与する遺伝子についてさらに検討を加え、メチル水銀曝露後の細胞ストレス応答の情報と合わせ、メチル水銀毒性発現に関わる分子基盤について明らかにすることを目的とする。その知見をもと

に、培養細胞系を用いてメチル水銀毒性発現を抑制する分子経路の検討を行う。

[期間]

平成 17~21 年度

[これまでの経過]

平成 17 年度

メチル水銀曝露 3 時間後から活性酸素種が増加し、24 時間後までにアポトーシスがおこることが明らかになっている培養細胞系^{1,2)}を対象とした検討で、過酸化水素消去系では catalase mRNA の発現増加がみられる一方、glutathione peroxidase 1 (GPx1) mRNA の発現がメチル水銀曝露後に低下し、抗酸化剤 Trolox 添加後も発現が低下のままであることを明らかにした。GPx1 は活性基に selenocysteine (Sec) を含んでいて、その発現は細胞内 selenium (Se) に依存する。Sec は、終止コドンである UGA にコードされるが、UGA codon がナンセンスコドンとして認知されると、その mRNA は mRNA 監視機構である nonsense-mediated mRNA decay (NMD)^{5,6)}により分解される。Sec を活性基としてもつ GPx1 の発現低下に、メチル水銀による Se 動態の変化に関与した NMD 機能が関与する可能性を指摘した。

平成 18 年度

GPx1 と同様に Sec を活性基としてもつが、GPx1 と異なり Sec をコードする UGA codon が NMD の無効な最終 exon に存在する thioredoxin reductase (TR) の遺伝子発現について検討し、TR mRNA がメチル水銀曝露 5 時間後で約 2 倍に増加し、Trolox はこの変化を抑制することを明らかにした。培地の Se の濃度を増加させると、メチル水銀曝露 5 時間後に GPx1 mRNA の発現はメチル水銀単独投与群に比し約 3 倍に増加し、

TR mRNA の発現は約 2 倍に増加することが明らかになった。

[方法]

平成 17、18 年度の研究成果より、メチル水銀による Sec の変動により GPx1 mRNA に NMD が作動して、過酸化水素消去系の重要な酵素である GPx1 の発現が低下していることが考えられた。そこで、本年度は、GPx1 mRNA の発現低下が NMD の作動によるものであるか検討するために、NMD の主要な構成因子を標的とした siRNA を作成し、これまで対象にしてきたマウス細胞に導入して NMD の主要な構成因子をノックダウンすることで NMD 活性を抑制した細胞の作成を試みた。NMD における変異 mRNA の分解は、RNA helicase である Upf1 の活性化によりおこるが、Upf1 の生理的リン酸化酵素として SMG-1 が明らかにされている。そこで、SMG-1 を標的に合成オリゴ siRNA を作成し、マウス対象細胞に導入、導入細胞における SMG-1 のノックダウンと NMD 活性の抑制について、Western blot により検討した。

[結果および考察]

SMG-1 を標的とした合成オリゴ siRNA を導入した細胞では、抗 SMG-1 抗体を用いた Western blot の検討から、SMG-1 のノックダウンがおこなっていることが明らかになった。また、抗リン酸化 Upf1 抗体を用いた検討で、RNA helicase である Upf-1 のリン酸化が抑制されていることより、NMD 活性が抑制されることを確認した。

メチル水銀は組織内 Se 含量には影響を与えないが、Se との親和性が高いことから Se を trap することで相対的に Se が不足していることが考えられる。細胞内 Se が不足すると selenocystein tRNA^{[Ser]Sec} が機能せず、UGA codon は premature translation termination codon (PTC) として認知され、その mRNA は mRNA 監視機構である NMD により分解されると考えられる。メチル水銀曝露による GPx1 mRNA 発現低下が、メチル水銀による Sec の低下に起因した NMD の作動によるものであるか明らかにするために、NMD 活性を抑制させた本細胞を用いて、メチル水銀曝露後の GPx1 mRNA の発現についてさらに検討を進めている。

メチル水銀毒性の病態には酸化ストレス傷害の関与が重要であるが、メチル水銀による酸化ストレス発生機序をさらに明らかにするために、メチル水銀によって増加する活性酸素種の種類に関して検討するとともに、細胞内二酸化還元系である glutathione 系、thioredoxin 系における GPx1 以外の selenoprotein (TR, peroxiredoxin) の動態およびその他の酸化ストレス関連遺伝子についてもさらに検討し、メチル水銀による酸化ストレス発生の分子メカニズムを明らかにしていく予定である。

[文献]

- 1) Usuki F and Ishiura S: Expanded CTG repeats in myotonin protein kinase increases oxidative stress. *NeuroReport* 9, 2291-2296, 1998.
- 2) Usuki F, Takahashi N, Sasagawa N et al.: Differential signaling pathways following oxidative stress in mutant myotonin protein kinase cDNA- transfected C2C12 cell lines. *Biochem Biophys Res Comm* 267, 739-743, 2000.
- 3) 臼杵扶佐子: メチル水銀による酸化ストレスと神経細胞死. 医学のあゆみ 別冊 酸化ストレス Ver.2 フリーラジカル医学生物学の最前線 (吉川敏一編集) 431-4, 2006.
- 4) Usuki F, Fujita E, Sasagawa N: Methylmercury activates ASK1/JNK signaling pathways, leading to apoptosis due to both mitochondria- and endoplasmic reticulum (ER)-generated processes in myogenic cell lines. *Neuro-Toxicology* 29, 22-30, 2008.
- 5) Usuki F, Yamashita A, Higuchi I et al.: Inhibition of nonsense-mediated mRNA decay rescues the mutant phenotype in collagen VI-deficient Ullrich's disease. *Ann Neurol* 55, 740-744, 2004.
- 6) Usuki F, Yamashita A, Kashima I et al.: Specific inhibition of nonsense-mediated mRNA decay components, SMG-1 or Upf1, rescues the phenotype of Ullrich's disease fibroblasts. *Molecular Therapy* 14, 351-60, 2006.

本研究の一部は、平成 18-19 年度科研費基盤研究 (C) 課題「mRNA 監視機構を標的とした遺伝性神経疾患の治療に関する基盤研究」に含まれる。

(b) モデル動物を用いたメチル水銀毒性発現の分子経路の解明と治療に関する研究

In vivo study on the molecular mechanism and treatment of methylmercury-intoxication in the rat

[主任研究者]

臼杵扶佐子 (臨床部)

研究総括、遺伝子発現の検討、骨格筋・末梢神経の病理標本採取とその病理学的検討

[共同研究者]

藤村成剛 (基礎研究部)

メチル水銀中毒モデルラットの作成と薬物投与実験、解剖

樋口逸郎 (鹿児島大学神経・老年内科)

凍結筋組織の筋病理学的検討

出雲周二

(鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター)

メチル水銀中毒モデルラットの脊髄、脊髄後根神経節採取および脳、脊髄標本の神経病理学的検討

[背景および目的]

メチル水銀中毒の病態発現における酸化ストレスの関与を *in vitro*、*in vivo* において、また ER ストレスの関与を *in vitro* においてこれまで明らかにしてきた¹⁻⁵⁾。本研究では、*in vitro* の検討で得られたメチル水銀毒性発現に関与する遺伝子について *in vivo* における情報を得るために、メチル水銀中毒モデル動物を作成し、病理変化と対応させた遺伝子発現変動について検討する。さらにメチル水銀感受性に影響して症状発現の個体差をひきおこす可能性をもつ遺伝子についても検討し、メチル水銀曝露における発現変動についての情報を得、メチル水銀毒性発現に至る分子経路を *in vivo* において明らかにし、その経路を抑制する治療法について検討することを目的とする。

[期間]

平成 17~21 年度

[これまでの経過]

平成 17 年度

メチル水銀曝露と同時に抗酸化剤 Trolox を投与し、メチル水銀投与群と同程度の組織水銀含量にもかかわらず病理変化が抑制されることを明らかにしたメチル

水銀中毒モデルラットの凍結ヒラメ筋 (メチル水銀によるミトコンドリア電子伝達系酵素の活性低下を確認)³⁾ より抽出した total RNA を用いて、*in vitro* における遺伝子発現の動態が明らかになった過酸化水素消去系酵素の catalase と glutathione peroxidase 1 (GPx1) の発現変化について検討した。その結果、catalase mRNA はメチル水銀単独投与群ではコントロール群の 160% と増加を認めるが、selenocysteine (Sec) を活性基に含む GPx1 はコントロール群の約 70% に低下することを明らかにした。また、Trolox は catalase mRNA の発現増加を抑制したが、GPx1 の発現低下は Trolox 群で回復されなかった。Trolox はメチル水銀含量には影響しない³⁾ ため、メチル水銀単独投与と同様に、メチル水銀が selenium (Se) を trap することで Sec が不足し、UGA codon が stop codon として認知され mRNA 監視機構である nonsense-mediated mRNA decay (NMD)^{6,7)} が作動して、mRNA が分解されたと考えられた。

平成 18 年度

1) 平成 17 年度と同じサンプルを用いて glutathione、thioredoxin 系への影響について検討し、GPx1 と同様に Sec を活性基としてもつが、GPx1 と異なり Sec をコードする UGA codon が NMD の無効な最終 exon に存在する thioredoxin reductase (TR) の遺伝子発現について検討し、TR mRNA の発現はメチル水銀単独投与群ではコントロール群の 200% と増加を認め、Trolox はこの変化を抑制することを明らかにした。また、活性酸素種の除去に関係する Glutathione S-transferase, mu1

(GST mu1) mRNA の発現が、メチル水銀単独投与群ではコントロール群の 200% と増加を認め、Trolox はこの変化を抑制することが明らかになった。

2) メチル水銀の神経毒性におけるグリア細胞の関与について、小脳の免疫組織化学的検討および電顕検査を行い、小脳病変の形成が確認されたメチル水銀投与モデルラット (20 ppm Hg, 21 日および 28 日間給水曝露; 1 日最大摂取量 600 μg Hg) においては、プルキンエ細胞は保たれているものの、ミクログリアの活性化やア

ストロサイトの膨化・空胞変性が顆粒細胞の変性と連動して生じていることを明らかにした。その変化は顆粒細胞の変化より広範で、周囲のシナプス構造変化を伴っていないことから、グリアの障害が先行して生じていることが考えられた。

[方法]

本年度は、これまで作成してきたメチル水銀投与モデルラット (20 ppm Hg, 21 日および 28 日間給水曝露; 1 日最大摂取量 600 µg Hg) に加え、よりメチル水銀曝露期間の少ない 14 日間曝露モデルを追加して、小脳、脊髄後根神経、脊髄後根神経節、脊髄、筋肉、末梢神経における病理学的変化の推移について検討した。特に、脊髄後根神経節においては、autophagic vacuole の形成について光顕、電顕で検討するとともに、autophagosome の二重膜に局在する LC3 の免疫組織化学的な検討を行った。

[結果および考察]

これまで検討してきたモデルラットよりメチル水銀曝露期間の少ないモデル、すなわち 20 ppm Hg、14 日間曝露モデルを追加して病理学的変化の推移について検討し、脊髄後根神経節サンプルを用いた免疫組織化学的検討により、メチル水銀曝露後 14 日、21 日のモデルで神経細胞変性に autophagic vacuole を伴っていることが明らかになった。autophagic vacuole については、最近 ER stress との関連が指摘されている。これまでおもに *in vitro* の検討から、メチル水銀毒性発現では曝露早期の酸化ストレス傷害が重要であるが、曝露後期には ER ストレスが関与してくることを明らかにした⁵⁾。そこで、今回 autophagic vacuole の存在が明らかになった病理サンプルを用いてさらに ER stress 関連の分子について免疫組織化学的検討を進め、*in vivo* において認められた autophagic vacuole と ER stress との関連について検討する予定である。今後、メチル水銀毒性発現に至る分子経路を *in vivo* においても明らかにするために、さらに早いメチル水銀曝露モデルのサンプルを採取し、病理変化の推移について検討を行うとともに、細胞内二酸化還元系である glutathione 系、thioredoxin 系における GPx1 以外の

selenoprotein (TR, peroxiredoxin) の動態およびその他の酸化ストレス関連遺伝子についても検討を加え、メチル水銀毒性発現に至る分子経路を *in vivo* においても明らかにし、その経路を抑制する治療法について検討を進める予定である。

[文献]

- 1) Usuki F and Ishiura S: Expanded CTG repeats in myotonin protein kinase increases oxidative stress. *NeuroReport* 9, 2291-2296, 1998.
- 2) Usuki F, Takahashi N, Sasagawa N et al.: Differential signaling pathways following oxidative stress in mutant myotonin protein kinase cDNA- transfected C2C12 cell lines. *Biochem Biophys Res Comm* 267, 739-743, 2000.
- 3) Usuki F, Yasutake A, Umehara F et al.: In vivo protection of a water-soluble derivative of vitamin E, Trolox, against methylmercury- intoxication in the rats. *Neurosci Lett* 304, 199-203, 2001.
- 4) 臼杵扶佐子: メチル水銀による酸化ストレスと神経細胞死. 医学のあゆみ 別冊 酸化ストレス Ver. 2 フリーラジカル医学生物学の最前線 (吉川敏一編集) 431-4, 2006.
- 5) Usuki F, Fujita E, Sasagawa N: Methylmercury activates ASK1/JNK signaling pathways, leading to apoptosis due to both mitochondria- and endoplasmic reticulum (ER)- generated processes in myogenic cell lines. *Neuro-Toxicology* 29, 22-30, 2008.
- 6) Usuki F, Yamashita A, Higuchi I et al.: Inhibition of nonsense-mediated mRNA decay rescues the mutant phenotype in collagen VI-deficient Ullrich's disease. *Ann Neurol* 55, 740-744, 2004.
- 7) Usuki F, Yamashita A, Kashima I et al.: Specific inhibition of nonsense-mediated mRNA decay components, SMG-1 or Upf1, rescues the phenotype of Ullrich's disease fibroblasts. *Molecular Therapy* 14, 351-60, 2006.

■水銀の作用メカニズムグループ (分子機構)

2) 神経再生 (神経細胞の増殖および突起形成/伸展) に対するメチル水銀の作用
およびその薬剤治療に関する研究Research on methylmercury action on nerve reproduction
(proliferation and projection formation/progress of neuronal cell) and pharmaceutical treatment

[主任研究者]

藤村成剛 (基礎研究部)

研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

臼杵扶佐子 (臨床部)

研究を進める上での助言 (細胞培養等)

澤田倍美 (基礎研究部)

研究を進める上での助言 (染色法等)

[研究協力者]

出雲周二

(鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター)

動物実験における組織学的評価

高島明彦 (理化学研究所)

研究を進める上での助言 (抗体選定等)

[背景および目的]

メチル水銀の主な標的器官は脳神経系であり、不可逆的な神経機能障害は、最も解決すべき問題である。メチル水銀の神経障害機構は、現在まで数多くの研究が行われてきたが、未だ詳細なメカニズムについては解明されていない。メチル水銀による神経障害機構には、神経再生障害(神経細胞増殖抑制および神経突起形成/伸展抑制)が関与している可能性が考えられるが、現在まで研究が行われていないため、実験的に明らかにする。

また、神経変性疾患は、その発症/進展因子を抑制することによって、それ以上の増悪を抑制することは可能であるが、一度、神経細胞死に至ってしまうと、発症/進展因子の抑制による神経障害の根本治療は不可能である。よって本研究では、神経再生障害を是正し、メチル水銀中毒患者の根本治療に寄与する可能性のある 2 つの神経再生関連シグナル (Wnt signal, Rho-ROCK signal) の治療効果についても実験的に明らかにする。

[期間]

平成 17~21 年度

[方法]

ラット大脳皮質の培養神経細胞を用いて、メチル水銀曝露による神経突起および神経細胞死におよぼす作用を測定した。また、その際に神経伸展因子の発現量についても測定した。さらに、上記メチル水銀の作用に対する Rho-ROCK signal 阻害薬 (Y-27632) の効果を検討した。

[結果および考察]

平成 17 年度

未分化培養神経細胞 (PC12) を用いた検討を実施し、メチル水銀が神経細胞死を引き起こさない濃度 (100 nM) で未分化細胞の増殖を抑制することを明らかにした。また、Wnt signal 活性化薬 (Lithium) がメチル水銀によって低下した増殖能を回復させることを明らかにした。以上のことから、メチル水銀が未分化神経細胞の増殖を抑制することによって、神経再生障害を引き起こしていること、および Wnt signal の賦活によって、メチル水銀によって低下した神経再生能 (未分化神経細胞の増殖能) を回復できることが示唆された。

平成 18 年度

メチル水銀の神経細胞増殖に対する作用を *in vivo* で確認するため、ラットおよびマウス脳において新生神経細胞 (BrdU 陽性細胞) の同定を試みたが、同定には至らなかった。また、メチル水銀が神経突起形成/伸展におよぼす作用について、ラット培養神経細胞を用いた検討を開始した。

平成 19 年度

ラット培養神経細胞を用いた検討を行い、メチル水銀 (100 nM) が神経突起障害を誘発した後、アポトーシス様神経細胞死 (図 1) を引き起こすことを明らかにした。また、Rho-ROCK signal 阻害薬 (Y-27632) がメチル水銀による神経突起障害を回復させることによ

って、神経細胞死を抑制することを明らかにした。以上のことから、メチル水銀が神経突起障害を誘発し、最終的にアポトーシス様神経細胞死を引き起こしていること、および Rho-Rock signal の阻害によって、メチル水銀によって低下した神経再生能 (神経突起伸展) を回復できることが示唆された。

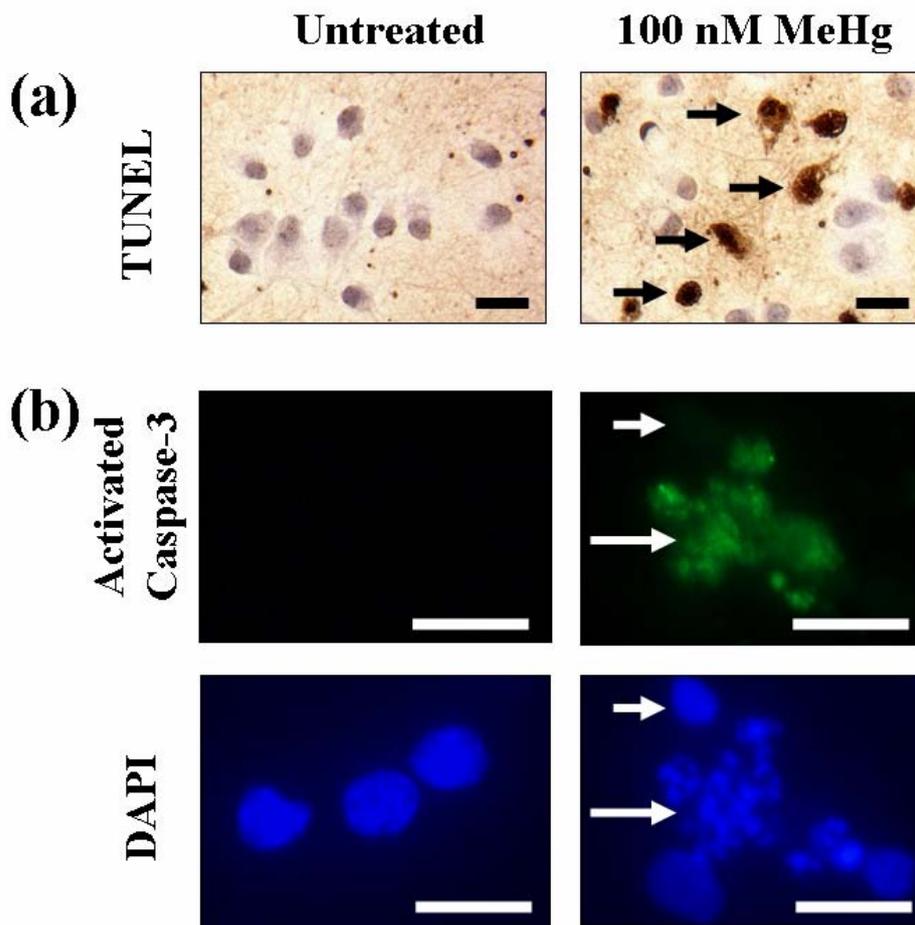


図 1 メチル水銀(3 日間曝露) によるアポトーシス誘発作用

(a) TUNEL 染色, 矢印: TUNEL 陽性神経細胞

(b) 活性化カスパーゼ 3 による免疫染色および DAPI 染色,
 矢印(短): 非アポトーシス神経細胞, 矢印(長): アポトーシス神経細胞

■水銀の作用メカニズムグループ (分子機構)

3) 腸内細菌叢によるメチル水銀のリスク軽減方法の探索

Study on reducing risk of methylmercury by gut flora

[主任研究者]

永野匡昭 (基礎研究部)

実験計画の立案、実験全般の実施

[共同研究者]

安武 章 (基礎研究部)

実験を進める上での助言

澤田倍美 (基礎研究部)

組織病理等

[背景および目的]

体内に取り込まれたメチル水銀 (MeHg) は時間の経過とともに無機水銀に変換され (以下、生体内変換)、その大部分が糞便から無機水銀として排泄される¹⁾。MeHg の生体内変換には、組織 (細胞) と腸内細菌叢の 2 つの分解プロセスが存在することが明らかとなっている²⁾。これまでに抗生物質の前投与により、MeHg の生体内変換を阻害した動物^{3,4)}や無菌動物⁵⁾では糞中への総水銀排泄量を減少し、脳中総水銀濃度を有意に増加する^{3,5)}ことが報告されている。さらに抗生物質の投与より、MeHg による小脳病変をより強く発症した³⁾ことも報告されている。このように腸内細菌における MeHg の生体内変換は、少なくとも体内に蓄積した水銀の排泄促進反応と考えられる。そこで本研究では、腸内細菌叢による MeHg の生体内変換を促進することにより、MeHg の低レベル曝露におけるリスク軽減方法について検討する。

[期間]

平成 19~21 年度

[方法]

ICR 系雌性マウス (6 週令) 15 匹を 3 群 (コントロール、低用量、高用量) に分け、フラクトオリゴ糖 (FOS) 1 ヶ月間投与した。投与 1 ヶ月後、MeHg 単回投与 (100 µg/マウス) し、1 週間の糞中総水銀濃度を測定

する。1 週間後解剖し、組織 (血液、脳、肝臓および腎臓) 中の水銀濃度を酸化燃焼一金アマルガム法で測定する。無機水銀の試料は、従来の方法⁶⁾に若干の改良を加えて調製する。

[進捗状況]

平成 19 年度

腸内細菌叢を増殖させる方法として、フラクトオリゴ糖 (0.067 または 0.10 g FOS/kg) を選択し、予備試験を行なった。現在、得られたサンプルについて水銀測定中である。

[文献]

- 1) World Health Organization (ed.): IPCS, Environmental Health Criteria 101. Methylmercury, World Health Organization, Geneva, 1990.
- 2) Suda I, Takahashi H: Effect of Reticuloendothelial System Blockade on the Biotransformation of Methyl Mercury in the Rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 44, 609-615, 1990.
- 3) Rowland I. R., Davis M. J., Evans J. G.: Tissue Content of Mercury in Rats Given Methylmercuric Chloride Orally: Influence of Intestinal Flora. *Arch Environ Health* 35(3), 155-160, 1980.
- 4) Seko Y, Miura T, Takahashi M et al: Methyl Mercury Decomposition in Mice Treated with Antibiotics. *Acta pharmacol et toxicol* 49, 259-265, 1981.
- 5) Nakamura I, Hosokawa K, Tamura H et al: Reduced Mercury Excretion with Feces in Germfree Mice After Oral Administration of Methyl Mercury Chloride. *Bull Environ Contam Toxicol* 17, 528-33, 1977.
- 6) Yasutake A, Hirayama K: Selective quantification of inorganic mercury in tissue of methylmercury-treated rats. *Bull Environ Contam Toxicol*. 45, 662-666, 1990.

■水銀の作用メカニズムグループ (分子機構)

4) 水銀曝露に対する生体応答に関する研究

Research on biological response to mercury exposure

(a) メチル水銀の中枢神経毒性における脈絡叢の関与に関する研究

Research on choroid plexus involvement in CNS toxicity by methylmercury

[主任研究者]

中村政明 (臨床部)

研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

安武 章 (基礎研究部)

モデル動物の作成および組織水銀定量

藤村成剛 (基礎研究部)

細胞傷害の解析

安東由喜雄 (熊本大学大学院生体情報分析医学)

研究を進める上での助言

[背景および目的]

これまでにメチル水銀中毒の病態に関与する分子を同定するために、ProteinChip System 解析¹⁾によるメチル水銀中毒モデルラット (12週齢雄ラットにメチル水銀 5mg/kg/dayで12日間投与：劇症型モデル) の血清蛋白のプロファイリングを行ったところ、haptoglobin と contrapsin-like protease inhibitor 6が検出された。慢性炎症で上昇するhaptoglobin²⁾ は慢性炎症で上昇し、contrapsin-like protease inhibitor 6³⁾ は、敗血症などの全身感染症の際に発現の増加がみられることから、メチル水銀中毒では、炎症による組織の傷害がおこり、防御機構の一つとしてcontrapsin-like protease inhibitor 6の発現が増加していると考えられたが、これらはいずれも直接病態に関与している分子ではない。

そこで、より病態に関与している分子を同定するために、メチル水銀中毒モデルラットの髄液蛋白のプロファイリングを行う。また、1) 鉛等の重金属による中枢神経障害に対して脈絡叢が protective に働いている (髄液への重金属の移行の防止および神経栄養因子の産生による)⁴⁾、2) 水俣病剖検例において脈絡叢の水銀蓄積が多い⁵⁾ ことから、脈絡叢がメチル水銀の標的組織であると考えられることから、脈絡叢のメチル水

銀毒性発現への関与について検討を行う。

[期間]

平成 17~21 年度

[方法]

ProteinChip System 解析によるメチル水銀中毒モデルラット (8 週齢雄ラットにメチル水銀 10mg/kg/day で 5 日間投与：後肢の交叉現象がみられるものの activity は保たれる曝露量) の髄液蛋白のプロファイリングを行った⁶⁾。経過と共に増減する蛋白に関しては、免疫沈降後の上清 (sup) と pellet を ProteinChip System で解析することで同定を行った。

脈絡叢が blood-CSF barrier (BCSFB) の主要な構成組織であることから、脈絡叢の機能を評価するために、BCSFB の機能を反映する Qalb (髄液アルブミン濃度 / 血漿アルブミン濃度)^{7) 8)} の経時的変化を検討した。髄液および血漿アルブミン濃度は ELISA 法にて測定した。

[結果および考察]

メチル水銀中毒モデルラットの髄液の ProteinChip System 解析の結果から、経過と共に増加する MW64811 のピークと減少する MW13592 のピークに注目した。これらのピークはそれぞれ抗ラットアルブミン (alb) 抗体と抗ラットトランスサイレチン (Ttr) 抗体で免疫沈降したあと、ProteinChip System で解析するとピークの減少がみられることから、それぞれ alb (図 1)、Ttr (図 2) と判明した。

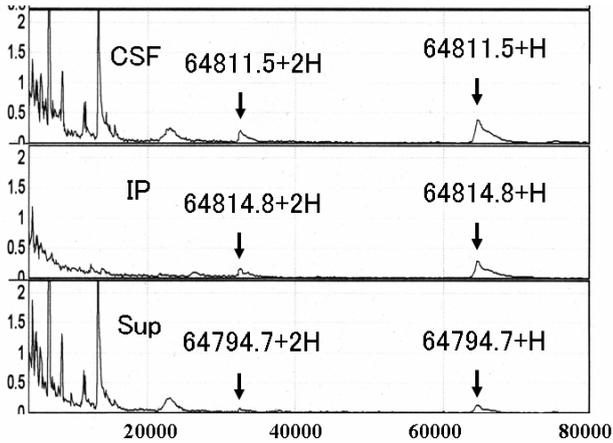


図 1: 抗ラット alb 抗体を使った免疫沈降反応

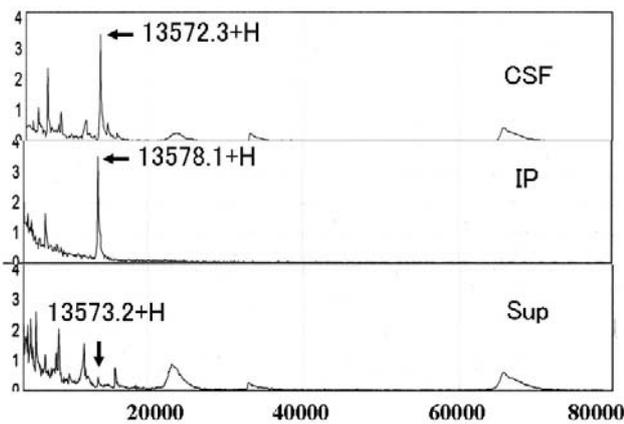


図 2: 抗ラット Ttr 抗体を使った免疫沈降反応

脈絡叢で alb は産生されないことから、髄液 alb は血漿由来と考えられている。経過と共に髄液 alb が増加することから、メチル水銀による BCSFB の機能低下が考えられる。そこで、BCSFB の機能を反映する Qalb の経時変化を検討した (図 3)。

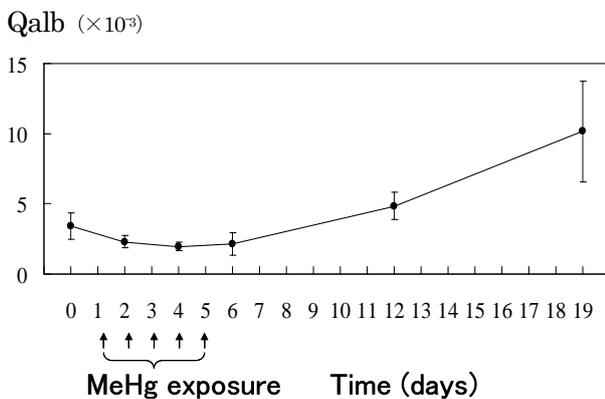


図 3: Qalb の経時変化
Qalb の上昇は BCSFB の機能低下を示す。

図 3 に示すように、メチル水銀投与終了後 1 週目より Qalb の上昇がみられた。Qalb の著明な上昇がみられる投与終了 2 週目にメチル水銀中毒モデルラットの後肢の交叉現象がみられることから、Qalb は神経症候発現のバイオマーカーになる可能性がある。

これらのことから、メチル水銀中毒の病態に Blood-CSF barrier の dysfunction の関与が考えられた。

メチル水銀毒性における Tr の関与については、今後検討していく予定である。

[文献]

- 1) Issaq HJ, Veenstra TD, Conrads TP et al: The SELDI-TOF MS approach to proteomics: protein profiling and biomarker identification. *Biochem Biophys Res Commun* 292, 587-592, 2002.
- 2) Wassell J: Haptoglobin: function and polymorphism. *Clin Lab* 46, 547-552, 2000.
- 3) Chinnaiyan AM, Huber-Lang M, Kumar-Sinha C et al: Molecular signatures of sepsis: multiorgan gene expression profiles of systemic inflammation. *Am J Pathol* 115, 1199-1209, 2001.
- 4) Zheng W, Perry DF, Nelson DL, et al: Choroid plexus protects cerebrospinal fluid against toxic metals. *FASEB J* 5, 2188-93, 1991.
- 5) Takeuchi T, Eto K, Tokunaga H: Mercury level and histochemical distribution in a human brain with Minamata disease following a long-term clinical course of twenty-six years. *Neurotoxicology*. 10, 651-657, 1989.
- 6) Guerreiro N, Gomez-Mancilla B, Charmont S: Optimization and evaluation of surface-enhanced laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for protein profiling of cerebrospinal fluid. *Proteome Sci.* 4, 7, 2006.
- 7) Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G et al: Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 897-902, 1994.
- 8) Reiber H: Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 310, 173-186, 2001.

(b) 水銀毒性に対する生体防御機構に関する研究
Studies on the biological defense mechanisms against mercury

[主任研究者]

中村政明 (臨床部)

研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

安武 章 (基礎研究部)

モデル動物の作成

組織水銀およびメタロチオネイン定量

澤田倍美 (基礎研究部)

動物実験における組織標本の作製

水銀染色等の病理組織学的解析

熊谷嘉人 (筑波大学社会環境医学)

Nrf2/Keap1 システムの解析

安東由喜雄 (熊本大学大学院生体情報分析医学)

研究を進める上での助言

[背景および目的]

メチル水銀の病態に酸化ストレスが関与すること¹⁾や金属水銀蒸気により酸化ストレスの防御機構の一つと考えられる脳メタロチオネイン (MT) が誘導される²⁾ことが知られている。そこで酸化ストレスに対する防御機構の破綻を含めた生体の応答を明らかにすることにより水銀毒性のメカニズムを明らかにする。

(これまで明らかにしたこと)

1. リアルタイム PCR を用いて、金属水銀蒸気の曝露による脳の各部位 (海馬、小脳、皮質、髄質) における MT アイソマーの発現量の違いを検討した。

曝露 1 時間後～8 時間後をピークに MT-I 優位の発現の増加を認めたが、経過とともに MT-I と MT-II の発現の増加率の差はみられなくなった。MT-III に関しては、曝露後徐々に減少する傾向がみられた。髄質が最も誘導されたが、部位による MT の発現変化に大きな差はみられなかった。

2. 水銀の形態 (金属水銀、メチル水銀、無機水銀) によるマウス組織 (大脳、小脳、肝臓、腎臓) の MT 誘導を検討した。

【水銀蓄積】

- a MeHg と Hg (0) は血液 - 脳関門を通過して速やかに脳にとりこまれるが、Hg (II) はほとんど取り込まれなかった。
- b MeHg 処理は、全ての組織において最も高い水銀蓄積をもたらした。
- c しかし、無機水銀のみの濃度は、その比率がどの組織においても 1% 以下であるため、水銀化合物中最も低かった。

【MT mRNA の誘導】

- a 大脳では水銀処理による MT mRNA の誘導はほとんどおこらないが、小脳では、全ての水銀化合物による MT-I, II mRNA の誘導が観察された。
- b 肝臓では Hg (II) と MeHg 処理によって、腎臓では Hg (0) と Hg (II) 処理によって MT-I, II の誘導が顕著であった。

【タンパク MT レベル】

- a 脳の総 MT レベルは、水銀化合物によりほとんど影響されないが、Hg (0) 処理により、小脳でわずかな上昇が認められた。
- b 腎臓では全ての水銀化合物で、肝臓では Hg (II) と MeHg 処理で総 MT レベルの有意な上昇が観察された。

[期間]

平成 17~21 年度

[方法]

金属水銀蒸気曝露による MT アイソマーの脳での局在を詳細な検討を行うために、in-situ hybridization の最適条件の検討を行った。

水銀の形態 (金属水銀、メチル水銀、無機水銀) によるマウス組織の MT 誘導の違いを明らかにするために、曝露前後の肝臓の saa1 の発現の変化、および血漿 IL6 および TNF 濃度を測定した。

[結果および考察]

in-situ hybridization の最適条件は、① ジゴキシンゲン標識RNAプローブを使用する、② 各プローブの長さは 80-100 bp である、③ 各プローブの最適投与量：MT-I: 15ng/ スライド; MT-II: 20ng/ スライド; MT-III: 10ng/ スライド、④ ハイブリダイゼーション温度は 65°C であることが判明した。今後、水銀染色を連続切片で行い、水銀蓄積と MT アイソマーの発現との相関について検討を行う予定である。

MT は、亜鉛、銅の必須金属やカドミウム、無機水銀などの有害金属およびグルココルチコイドにより誘導されるほか、ストレスや IL6 や TNF などの炎症性サイトカインを介して間接的に誘導される³⁾⁻⁹⁾。そこで、水銀の形態による MT 誘導の違いに炎症性サイトカインが関与しているかどうかを検討した。IL6 および TNF が肝臓での saa1 も誘導することから⁷⁾、各種水銀を投与したマウスの肝臓での saa1 の発現を調べたところ (図 1)、メチル水銀、無機水銀で saa1 が誘導されるのに対して金属水銀があまり誘導されなかった。

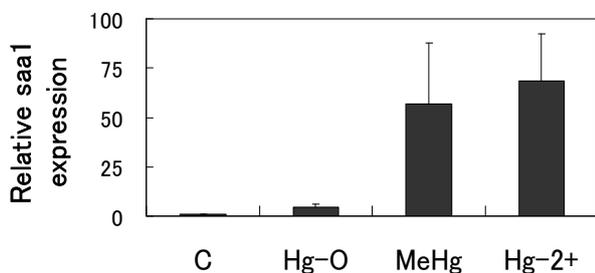


図 1: 水銀投与による肝臓での saa1 遺伝子発現の変動

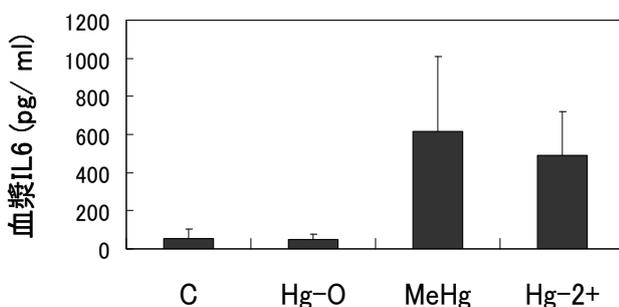


図 2: 水銀投与後の血漿 IL6 濃度

そこで、MT 誘導のメカニズムの詳細な検討を行うために、各種水銀投与マウスの血漿 TNF、IL6 濃度の経時的変化を検討した。今回検討したマウスでは原因は不明だが、TNF は検出感度以下であった。血漿 IL6 は、肝臓での saa1 遺伝子の発現変化と同様に、メチル水銀、無機水銀で上昇するのに対して金属水銀では上昇はみられなかった (図 2)。

これらのことから、水銀による組織 MT 誘導には水銀による直接的作用の他に炎症性サイトカインも関与していることが明らかになった。

[文献]

- 1) Aschner M, Syversen T, Souza DO, et al: Involvement of glutamate and reactive oxygen species in methylmercury neurotoxicity. *Braz J Med Biol Res* 40, 285-91, 2007.
- 2) Yasutake A, Nagano M, Hirayama K: Alterations of metallothionein isomers in Hg (0)-exposed rat brain. *Arch Toxicol* 77, 12-16, 2003.
- 3) Daffada AA, Young SP: Coordinated regulation of ceruloplasmin and metallothionein mRNA by interleukin-1 and copper in HepG2 cells. *FEBS Lett* 457, 214-218, 1999.
- 4) Scivolino PJ, Vilcek J: Regulation of metallothionein gene expression by TNF-alpha and IFN-beta in human fibroblasts. *Cytokine* 7, 242-250, 1995.
- 5) Schroeder JJ, Cousins RJ: Interleukin 6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 3137-3141, 1990.
- 6) Chovolou Y, Waetjen W, Kampkoetter A, et al: Resistance to TNF-alpha induced apoptosis in rat hepatoma cells expressing TNF-alpha is linked to low antioxidant enzyme expression. *J Biol Chem* 278, 29626-29632, 2003.
- 7) 山田俊幸: 血清アミロイドA (SAA) . 日本臨床 (増刊: 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査—その数値をどう読むか—) 57 (1), 201-203, 1999.

(2) 水銀の作用メカニズム研究グループ (動物モデル)

Study group focusing on the mechanism of biological functions of mercury (animal model)

本グループは、動物モデルを用いた水銀の作用メカニズム研究を取り扱う。

現在まで水銀の作用メカニズムについては数多くの研究が行われてきたが、未だ詳細なメカニズムについては解明されていない。本研究グループの目的は、水銀投与による病態モデルを作成し、その詳細なメカニズムを組織学的手法、生化学的手法および行動学的手法を用いて総合的に解析し、今後の水銀中毒の予防および水銀中毒患者の治療に貢献することである。

作用メカニズムの研究手段としては培養細胞等を用いた *in vitro* の研究手法もあるが、動物モデルを実験に使用すると、*in vitro* 研究では困難なヒト病態への外挿および行動学的評価が可能になるメリットがある。また、本グループ研究は、幅広い水銀曝露時期（胎児期、新生児期、成体期）および水銀形態（メチル、無機）を網羅する構成になっており、多様な水銀中毒メカニズムを研究することが可能である。

各研究の平成 19 年度における研究概要を以下に列挙する。

[研究課題名と研究概要]

1) Tau 蛋白リン酸化に起因する神経変性におけるメチル水銀の作用に関する研究

藤村成剛（基礎研究部）

前年度の脳サンプル（メチル水銀給水投与マウス）

を用いて、メチル水銀による Tau 蛋白リン酸化の原因となるリン酸化酵素/脱リン酸化酵素の動態確認を実施し、メチル水銀曝露群において Tau リン酸化酵素の一つである JNK が顕著に活性化されていることを明らかにした。以上のことから、メチル水銀による Tau 蛋白リン酸化は JNK の活性化によるものであることが示唆された。また、ラット胎児期におけるメチル水銀とジフェニルエステルの複合曝露実験を開始した。

2) メチル水銀曝露によるマウス中枢神経系に対する影響～病理組織学および行動学的検索を用いた解析

澤田倍美（基礎研究部）

昨年度の実験を継続して実施した。また、昨年度よりも曝露するメチル水銀濃度を下げた実験（20ppm）も合わせて行った。濃度を下げた場合でも、自発運動量が増加する個体は 30ppm 曝露個体と同様な行動学的変化を示し死亡した。死亡した個体には線条体において病変形成が見られることが分かった。しかしながら、曝露後、自発運動量の増加を示さず、長期間生存する個体が存在した。長期間生存した個体は、コントロールと比較しても自発運動量の低下は示さなかったものの、記憶能の低下が認められた。

3) 環境レベルメチル水銀の生体影響に関する研究
～無機水銀急性毒性への影響

安武 章 (基礎研究部)

本年度は腎臓における水銀蓄積とストレス応答に関する研究を行った。無機水銀の投与によって環境レベルメチル水銀 (0.5 ppm) による腎臓の蓄積水銀濃度は高い傾向を示した。また、無機水銀の投与によってメタロチオネインおよびグルタチオンの誘導効果も小さくなったが、腎機能障害の程度にはその影響が観察されなかった。

4) 無機水銀の神経毒性作用に関する研究

安武 章 (基礎研究部)

脳室内に投与した無機水銀は長期間脳内に停滞し、3 ヶ月後においても生理食塩水を投与した対照マウス (0.012~0.014 $\mu\text{g/g}$) よりも有意に高い脳内水銀濃度が検出された。オープンフィールド試験では、無機水銀処理により、総移動距離の延長傾向が3週間後で特に強く認められた。3 ヶ月後の 2.5 mM 投与群では周辺部への局在傾向があるが、1 mM 投与群ではその傾向が認められなかった。受動回避試験では、投与量に依存した時間の短縮傾向が認められた。以上の結果より、脳室内に投与された無機水銀は、長期間脳内に滞在し、神経作用に影響し続けることが判明した。

5) 環境エンリッチがラットの脳発達期のメチル水銀で起こした神経行動学的障害に及ぼす効果に関する研究

坂本峰至 (疫学研究部)

ラット新生児期にメチル水銀暴露ラットを離乳後にエンリッチな環境で飼育すると、全ての検査項目ではなかったが、メチル水銀投与で低下した水迷路空間認知能力とロータロッド筋強調運動が有意に改善されていた。これらの結果は、たとえメチル水銀による障害が危惧されるような場合でもエンリッチな環境で育てることにより、メチル水銀によって引き起こされる何らかの神経行動障害が改善される可能性を示唆するものであった。

6) 新たなメチル水銀胎内曝露モデル: トゲマウスにおけるメチル水銀毒性

安武 章 (基礎研究部)

24 時間後の雌雄のトゲマウス脳の水銀濃度は C57BL/6N あるいは BALB/cA 系統といった近交系マウスと同等であったが、腎臓と肝臓では2倍近い値を示した。また、雌雄差がほとんど見られなかった。以上のように、トゲマウスはメチル水銀の体内動態において均衡系のマウスと異なる点を有する。しかしながら脳への蓄積量にはそれほど差がないため、胎内曝露モデル作成に当たっては、近交系マウスで出産・発育にほとんど影響しないとされる 5 ppm Hg の給水曝露が採用可能と判断された。

■水銀の作用メカニズムグループ（動物モデル）

1) Tau 蛋白リン酸化に起因する神経変性におけるメチル水銀の作用に関する研究

Research on methylmercury action in neurodegeneration originating in Tau protein phosphorylation

[主任研究者]

藤村成剛（基礎研究部）

研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

澤田倍美（基礎研究部）

動物実験における組織標本の作製

J.P.Cheng（Shanghai Jiao Tong University）

メチル水銀とジフェニルエステルの併用実験実施

高島明彦（理化学研究所）

研究を進める上での助言（抗体選定等）

[背景および目的]

細胞骨格蛋白である Tau 蛋白のリン酸化は加齢と共に神経系で増加し、リン酸化された Tau 蛋白は、神経原線維変化（NFT）の内容物として残存するか、分解/消化されていると考えられている。しかしながら、個体における進行速度にはバラツキがあり、Tau 蛋白リン酸化の発症/増悪因子について様々な研究が行われている。発症/増悪因子としては環境毒も候補物質と考えられ、アルミニウム、砒素および無機水銀について培養神経細胞を用いた研究が行われているが、実際に脳神経系を主な標的期間とするメチル水銀については研究が行われていない。

以上のことから、メチル水銀による Tau 蛋白のリン酸化と神経変性におよぼす作用について実験的に明らかにする。

さらに、発展途上国（中国を含む）では、金採掘による水銀汚染と共に、近年の工業化によるジフェニルエステルによる環境汚染が問題視されている。よって、メチル水銀とジフェニルエステルの複合曝露が神経変性におよぼす作用について実験的に明らかにする。

[期間]

平成 17~21 年度

[方法]

メチル水銀（30 ppm）給水投与マウスを作成し、脳内リン酸化酵素/脱リン酸化酵素の動態確認を実施した。

[結果および考察]

平成 17 年度

培養神経細胞を用いた検討を実施し、メチル水銀が Tau リン酸化亢進を伴う神経細胞死を誘発すること、およびリン酸化酵素阻害薬がメチル水銀による上記作用を抑制することを明らかにした。以上のことから、メチル水銀は神経細胞中の Tau 蛋白をリン酸化し、そのリン酸化にはリン酸化酵素が関係していることが示唆された。

平成 18 年度

メチル水銀亜急性給水マウス（30 ppm、1-8 週間）を用いた検討を実施し、メチル水銀 8 週曝露が大脳皮質に Tau リン酸化を伴う神経変性を誘発することを明らかにした。なお、そのリン酸化部位は神経変成疾患（アルツハイマー病等）でみられるリン酸化部位と一致していた。以上のことから、メチル水銀は *in vivo* においても Tau 蛋白をリン酸化し、その病態は神経変成疾患に類似していることが示唆された。

平成 19 年度

前年度の脳サンプル（メチル水銀給水投与マウス）を用いて、メチル水銀による Tau 蛋白リン酸化の原因となるリン酸化酵素/脱リン酸化酵素の動態確認実験を実施し、メチル水銀 8 週間曝露群において Tau リン酸化酵素の一つである c-jun N-terminal kinase (JNK) が顕著に活性化されていることを明らかにした（図 1）。以上のことから、メチル水銀による Tau 蛋白リン酸化は JNK の活性化によることが示唆された。また、ラット胎児期におけるメチル水銀とジフェニルエステルの複合曝露実験を開始した。

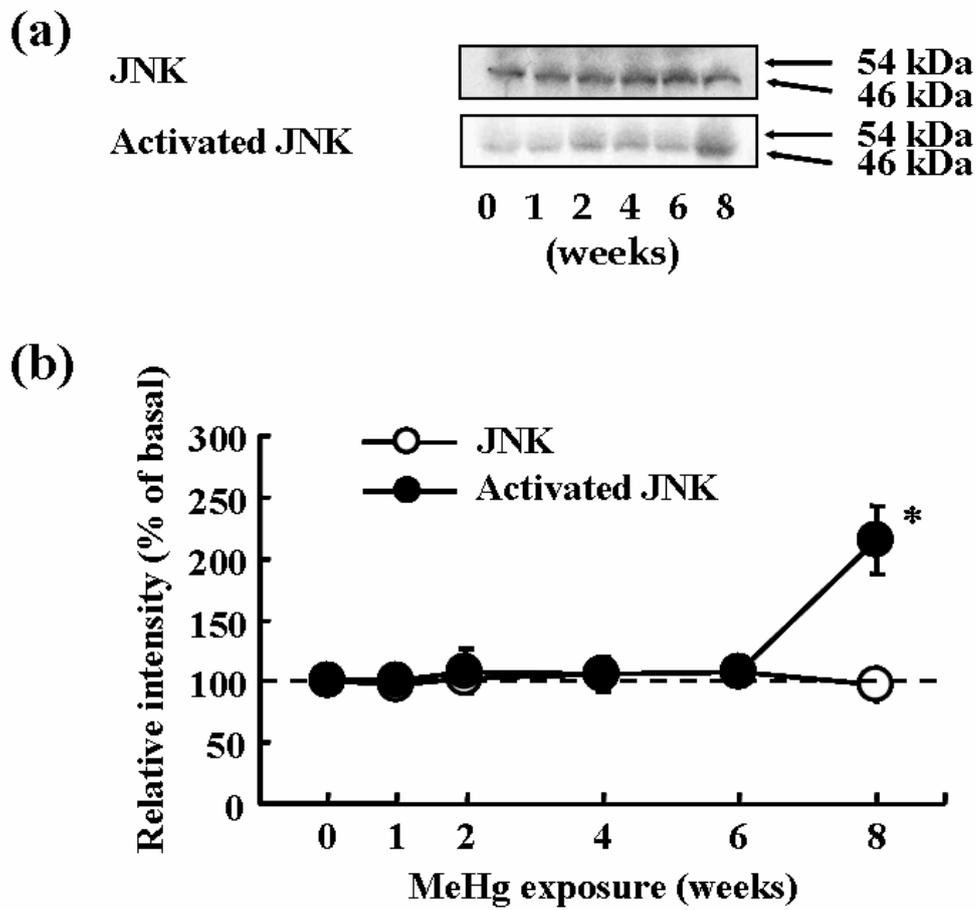


図 1. メチル水銀給水曝露による脳内 JNK の活性化

(a) ウェスタンブロッティング画像

(b) 定量解析結果

* : コントロール群との有意差 ($p < 0.05$) を示す

■水銀の作用メカニズムグループ (動物モデル)

2) メチル水銀曝露によるマウス中枢神経系に対する影響
 ～病理組織学および行動学的検索を用いた解析
 Effects on murine CNS due to methylmercury exposure
 -Analysis using pathological and behavioral examination-

[主任研究者]

澤田倍美 (基礎研究部)

研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

藤村成剛 (基礎研究部)

研究を進める上での助言、タンパク分析

安武 章 (基礎研究部)

研究を進める上での助言、臓器内水銀濃度測定

[背景および目的]

メチル水銀の主要な標的器官は神経系であることが知られ、特に胎児期においては感受性が高いとされている。また、メチル水銀を曝露された際にヒトでは病理組織学的に大脳皮質の第2層および第4層、小脳顆粒細胞を主とした小型神経細胞が傷害されやすいことが知られている。

メチル水銀を用いた曝露実験は様々な動物種において行われている^{1,2,3}。特にラットを用いた実験が多く、末梢神経および小脳に病変が形成されることが知られている。しかし、メチル水銀を曝露されたマウスにおいてどのような病変が惹起されるか詳細に検討された報告は乏しい⁴。よって本研究では、メチル水銀曝露によりマウスに対してどのような影響が引き起こされるのかを病理学および行動学的に解明することを目的とする。

[期間]

平成 17~21 年度

[方法]

C57BL マウス、メス、10 週令へメチル水銀を給水曝露 (30 もしくは 20ppm) し、一定期間曝露後に剖検した。剖検時には脳を採取し、水銀濃度測定用には皮質、線条体、中脳、小脳および脳幹に分けて採材し

凍結保存した。病理標本作製用には脳を 10% 中性緩衝ホルマリンにて固定した。病理組織学的検索は HE 染色、抗 NeuN 抗体および抗 GFAP を用いた免疫組織化学、TUNEL 法を行った。また、それぞれの剖検日前日には行動学的検索としてオープンフィールドテストおよび高架式十字迷路を行った。

[結果および考察]

平成 17 年度

これまでの研究により、メチル水銀曝露により神経伝達物質の異常が引き起こされ、特にドーパミン (DA) ニューロンはメチル水銀による感受性が高いことが報告されている。よって 17 年度はメチル水銀に曝露された胎子の DA に注目して研究を実施した。

結果としてメチル水銀に曝露された胎子は脳内 DA 量が減少することが分かった。また、中脳および線条体には明らかな神経細胞の壊死および減少は認められず、DA 量の減少は神経細胞の減少よりもむしろ細胞機能低下によるものであることが示唆された。合わせて、ヒト胎児性水俣病患者の病理標本を用い検索を実施したところ、中脳黒質ニューロン内のメラニン顆粒の減少が、検索した 3 例において認められた。

平成 18 年度

18 年度は成マウスにおいて、メチル水銀曝露 (30ppm) によりどのような影響が認められるのかを知ることを目的として実験を行った。

結果として行動学的に自発運動量が増加し、その後死亡した。病理学的には線条体にアストログリアの増殖を伴う神経細胞壊死が認められることが分かった。メチル水銀に曝露された成マウスに認められた自発運動量の増加は、線条体障害により引き起こされることが示唆された。

平成 19 年度

18 年度の実験を継続して実施した。また、18 年度よりも曝露するメチル水銀濃度を下げた実験 (20ppm) も合わせて行った。

濃度を下げた場合でも、自発運動量が増加する個体は 30ppm 曝露個体と同様な行動学的変化を示し死亡した。死亡した個体には線条体において病変形成が見られることが分かった。

しかしながら、曝露後、自発運動量の増加を示さず、長期間生存する個体が存在した。長期間生存した個体は、コントロールと比較しても自発運動量の低下は示さなかったものの、記憶能の低下が認められた。

[文献]

- 1) Burbacher TM, Grant KS Gilbert SG et al : The effects of methylmercury exposure on visual and auditory functions in nonhuman primates. *Toxicologist* 48 (1-S), 362, 1999.
- 2) Leyshon K, Morgan AJ: An integrated study of the morphological and gross-elemental consequences of methylmercury intoxication in rats, with particular attention on the cerebellum. *Scanning Microsc* 5(3), 895-904, 1991.
- 3) Mitsumori K, Maita K, Shirasu Y: Chronic toxicity of methylmercury chloride in rats: Pathological study. *Nippon Juigaku Zasshi* 46(4), 549-557, 1984.
- 4) Mitsumori K, Hirano M, Ueda K et al: Chronic toxicity and carcinogenicity of methylmercury chloride in B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol* 14(1), 179-190, 1990.

■水銀の作用メカニズムグループ（動物モデル）

3) 環境レベルメチル水銀の生体影響に関する研究
～無機水銀急性毒性への影響

Studies on biological effects by methylmercury at the environmental level
- Effects on acute toxicity by inorganic mercury -

[主任研究者]

安武 章（基礎研究部）

研究の総括、実験全体の実施

[共同研究者]

澤田倍美（基礎研究部）

動物組織の水銀組織化学、病理検索を担当

[背景および目的]

メチル水銀は自然環境に広く、特に魚介類を含む水棲動物の体内には比較的高濃度に存在し、ヒトへの曝露もそれらの摂食が主な経路となっている。その結果ヒトの体内には、魚介類の常食者のみならず、全く摂取しないケースにおいても、なにがしかの水銀が常時存在することが毛髪分析から証明される。そしてその値は、魚介類多食者においては、わが国の安全基準値である 5 ppm を超えることも珍しくない¹⁾。しかし、そのような常食者においてさえ、日常の食生活で摂取されるメチル水銀量では神経症状の発現する可能性は皆無といえる。このような症状発現レベルをはるかに下回るいわゆるバックグラウンドレベルのメチル水銀が体内でどのような機能を持ちうるかについては、これまでに少なくとも実験動物あるいはヒトでの報告例はない。しかしながら細胞実験では、一時的な活性酸素の上昇や肥満細胞からのヒスタミン分泌の促進といった現象が、毒性発現レベルをはるかに下回る極めて低濃度のメチル水銀負荷で報告されている。このことは微量メチル水銀が、生体内でストレス源としてではなく、ある種の刺激剤として機能する可能性を示唆するものである。このように考えると、微量のメチル水銀が、生体に外部ストレスに対する耐性をもたらす可能性も考えられる。しかし、逆に、常時微量のメチル水銀に曝露しているために、外部ストレスに対して感受性が上昇している可能性も否定できない。ここではその確認のために、実験動物（ラット）を用いて、毒

性発現レベルをひと桁以上下回る濃度のメチル水銀を負荷し、そのことが外部ストレスに対してどのように影響するかについて検討する。19 年度は無機水銀による急性毒性効果に対する影響について検討した。

[期間]

平成 17～20 年度

[方法]

Wistar 系ラットを、メチル水銀含有量の低いミルクカゼインをタンパク質原料とした飼料 AIN-76 (メチル水銀含有量 : 0.68 ppb Hg) と、0 あるいは 0.5 ppm Hg/water の濃度でメチル水銀（グルタチオン抱合体として溶解）を給水から曝露しながら交配し、得られた F1 世代のラットを実験に用いた。通常の飼料は魚粉をタンパク質源としているため、バックグラウンドレベルのメチル水銀付加実験にはカゼインタンパク質飼料で維持した自家繁殖ラットを用いる必要がある。F1 ラット（オス、9 週齢）に塩化第二水銀 (0, 0.25, 0.5 あるいは 0.5 mg Hg/kg) を腹腔内投与し、24 時間後に解剖した。血漿および腎臓試料について、無機水銀による腎機能障害について検討した。腎臓については、蓄積水銀濃度、メタロチオネイン、グルタチオンレベルを測定し、血漿に関しては、クレアチニンレベルと尿素窒素レベルを測定した。

[結果および考察]

平成 17 年度

Wistar 系ラットを AIN-76 飼料（メチル水銀含有量 : 0.68 ppb Hg）と、0, 0.1 あるいは 0.5 ppm Hg/water のメチル水銀で給水曝露しながら交配し、各組織の水銀、グルタチオン、メタロチオネインレベルに関する基礎データを得、メチル水銀曝露の影響は、腎臓のメタロチオネインレベルの上昇をもたらすことを確認した。

平成 18 年度

F5 世代のオスラットに 20 ppm Hg/water のメチル水銀を症状の発現するまで (8 週間) 給水曝露し、組織水銀濃度、症状発現、腎機能障害、酸化ストレスを指標にバックグラウンドレベルメチル水銀の影響について検討した。0.5 ppm Hg/water の曝露では、メチル水銀の毒性発現に対し、抑制、促進、いずれの影響ももたらさなかった。

平成 19 年度

1) 腎臓における水銀蓄積とストレス応答

腎臓の蓄積水銀濃度は無機水銀の投与量に依存して上昇するが、0.5 ppm のメチル水銀曝露群でやや高い傾向を示し(図 1)、これは無機水銀投与前の蓄積水銀(4.5 ppm)によるものと考えられる。

無機水銀を投与したラットの腎臓では、投与に呼応したメタロチオネインおよびグルタチオンの誘導が起こるが、投与量が上昇すると誘導効果も小さくなる(図 2)。低用量(0.25 mg/kg)では、無機水銀の進入に対抗して、これらの防御系が十分に機能し、毒性効果は表れない。しかし、投与量の上昇に伴って、高濃度に蓄積した水銀のために防御系の活性が抑制され、BUN と血漿中クレアチニンの急速な上昇(図 3)で表される腎機能障害につながるものと解釈される。

無機水銀による腎機能障害はメタロチオネインによって抑制される。メチル水銀の微量曝露(0.5 ppm Hg/water)によって、腎臓メタロチオネインは約 50% 上昇するが、今回の無機水銀による腎機能障害の程度にはその影響が観察されない。顕著な防御効果のためには十分な上昇ではなかったものと考えられる。

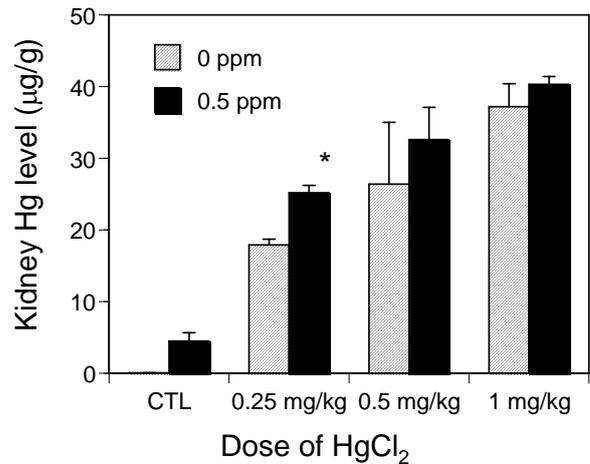


図 1: 塩化第二水銀投与 24 時間後の腎臓水銀濃度
*0 ppm 群との有意差 ($p < 0.05$) を示す

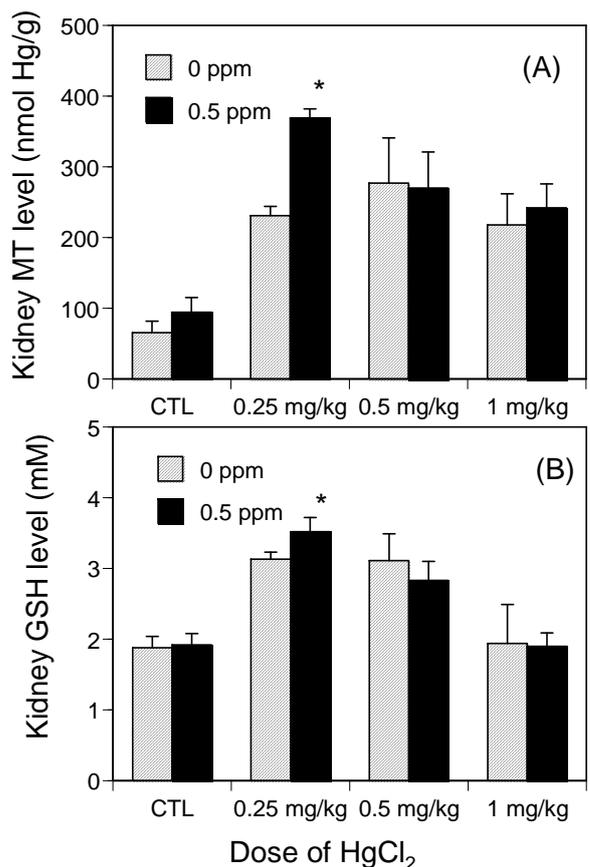


図 2: 塩化第二水銀投与 24 時間後の腎臓における
メタロチオネインレベル(A)とグルタチオンレベル(B)
*0 ppm 群との有意差 ($p < 0.05$) を示す

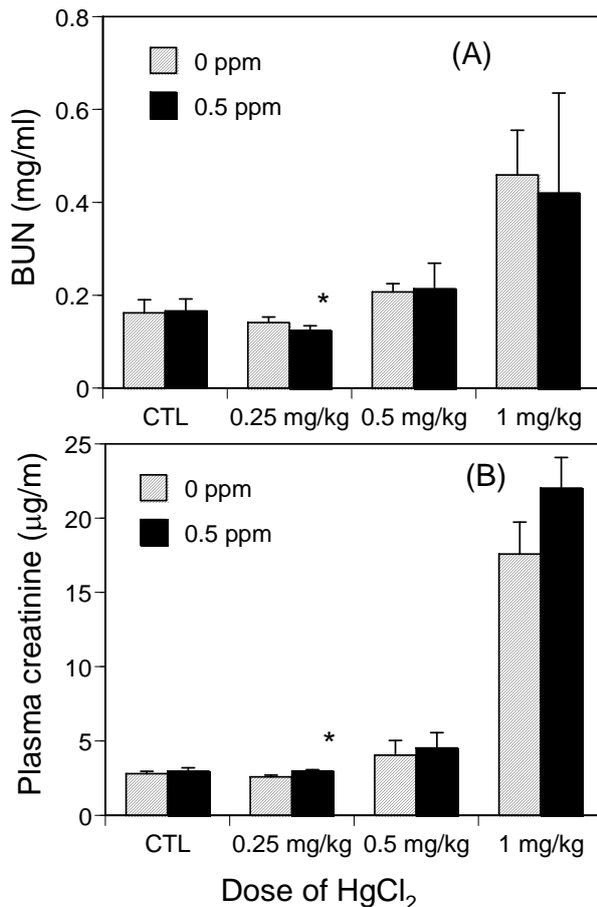


図 3 : 塩化第二水銀投与 24 時間後の BUN (A) と
血漿クレアチニンレベル (B)

* 0 ppm 群との有意差 ($p < 0.05$) を示す

[文献]

- 1) Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi Y et al.: Current hair mercury levels in Japanese for estimation of methylmercury exposure. *J Health Sci* 50, 120-125, 2004.
- 2) Usuki F, Ishiura S,: Expanded CTG repeats in myotonin protein kinase increase susceptibility to oxidative stress. *NeuroReport* 9, 2291-2296, 1998.
- 3) Graevskaya EE, Yasutake A, Aramaki R et al.: Effect of methylmercury on histamine release from rat mast cells. *Arch Toxicol* 77, 17-21, 2003.
- 4) Yasutake A, Hirayama K: Acute effects of methylmercury on hepatic and renal glutathione metabolisms in mice. *Arch Toxicol* 68, 512-516, 1994.
- 5) Yasutake A, Hirayama K, Inouye M: Sex difference in acute renal dysfunction induced by methylmercury in mice. *Renal Failure* 12, 233-240, 1990.

■水銀の作用メカニズムグループ（動物モデル）

4) 無機水銀の神経毒性作用に関する研究

Studies on neurotoxic effects of inorganic mercury

[主任研究者]

安武 章（基礎研究部）

研究の総括、実験全体の実施

[共同研究者]

澤田倍美（基礎研究部）

動物組織の水銀組織化学、病理検索を担当

中村政明（臨床部）

遺伝子発現解析を担当

[研究協力者]

佐藤雅彦（愛知学院大学薬学部）

DNA マイクロアレイを担当

吉田 稔（八戸大学人間健康学部）

研究遂行にあたっての助言

[背景および目的]

金属水銀蒸気はメチル水銀同様、中枢神経系を主な標的臓器とすることが、ヒトや実験動物で報告されており、金鉱山等でのヒトへの健康影響が懸念されている。しかしながら、水銀蒸気は神経系のみならず、末梢組織、特に肺や腎臓にも高濃度の無機水銀蓄積と機能障害をもたらすため¹⁾、モデル動物を用いた研究では、神経系への影響のみの評価が困難である。また、水銀蒸気曝露実験は、通常の水銀投与実験に比べ、曝露濃度の制御、水銀蒸気による施設の汚染防止等を考慮した特殊な設備を必要とし、このことが動物モデル作成を困難にしており、報告例も多くない。水銀蒸気は生体組織内で無機水銀 (Hg^{2+}) に酸化されて初めて毒性作用をもたらすことを考慮して、本研究では、 Hg^{2+} を直接脳室内に投与するモデル動物を作成する。本モデル動物によって水銀蒸気曝露モデルを再現し、無機水銀の中枢神経系への影響を、生化学的、行動科学的小および病理学的に検討することを目的とする。無機水銀は血液-脳関門を通過しにくいために、脳室内に投与した場合は、抹消に排出されにくいために長時間にわたって脳神経組織に滞留し、作用し続けることが

期待される。つまり、本モデルの利点としては、少量の無機水銀で、抹消組織にほとんど影響することなく、無機水銀脳蓄積モデルを比較的簡便に作成できることにある。

[期間]

平成 19～20 年度

[方法]

雌の C57BL/6N マウス（8 週齢）の脳室内に、一連の濃度（0.5～10 mM）の塩化第二水銀（5 μl ）を投与し、急性毒性量を求めた。その結果、2.5 mM の濃度までは、少なくとも投与後 3 週間までの死亡は観察されなかったため、1 mM および 2.5 mM 投与群について実験を行った。塩化第二水銀投与 3 週間（亜急性期）および 3 ヶ月（亜慢性期）後に、オープンフィールド試験、受動回避試験を行った後、解剖して組織水銀濃度を測定すると共に、病理変および水銀組織化学（病理室・澤田主任研究員）のための固定標本を作製した。

[結果および考察]

脳室内に投与した無機水銀は、長期間脳内に停滞し、3 ヶ月後においても、生理食塩水を投与した対照マウス（0.012～0.014 $\mu\text{g/g}$ ）よりも有意に高い脳内水銀濃度が検出されるもの（図 1）、3 週間後の値に比べると減少は明確であり、無機水銀といえども、徐々にではあるが血液-脳関門を通過することがわかる。現に、腎臓には脳由来と考えられる有意の無機蓄積が観察される（データは示さない）。オープンフィールド試験では、無機水銀処理により、総移動距離の延長傾向が 3 週間後で特に強く認められる（図 2）。3 ヶ月後の 2.5 mM 投与群では周辺部への局在傾向があるが、1 mM 投与群ではその傾向が認められない（図 3）。受動回避試験では、投与量に依存した時間の短縮傾向が認められる（図 4）。

以上の結果より、脳室内に投与された無機水銀は、

長期間脳内に滞在し、神経作用に影響し続けることが判明した。しかし、本モデルは水銀蒸気曝露による影響を検討することを目的としたものである。今後、脳

内水銀分布、行動への影響について、水銀蒸気曝露モデルとの類似点および相違点の検討を計画している。

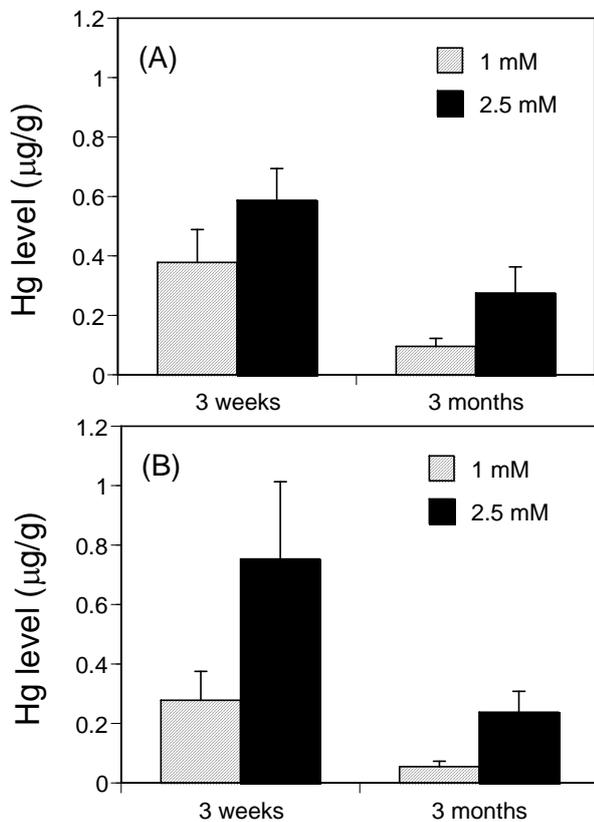


図 1. 無機水銀脳室内投与後の大脳 (A) と小脳 (B) における水銀濃度

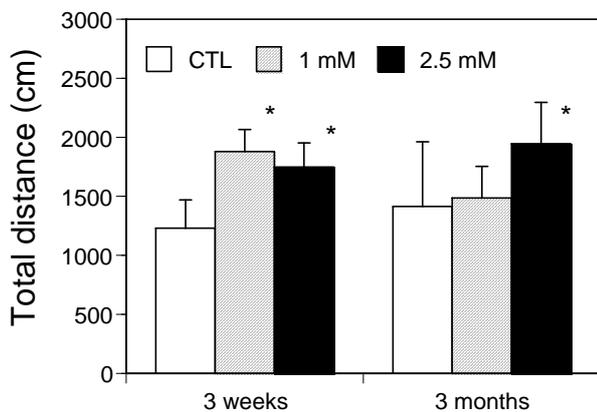


図 2. 無機水銀脳室内投与マウスのオープンフィールド試験における総移動距離
* 対照群との有意差 ($p < 0.05$) を示す

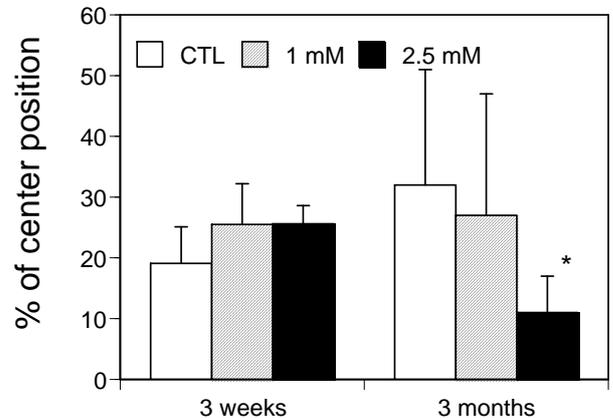


図 3. 無機水銀脳室内投与マウスのオープンフィールド試験における中央部滞在率
* 対照群との有意差 ($p < 0.05$) を示す

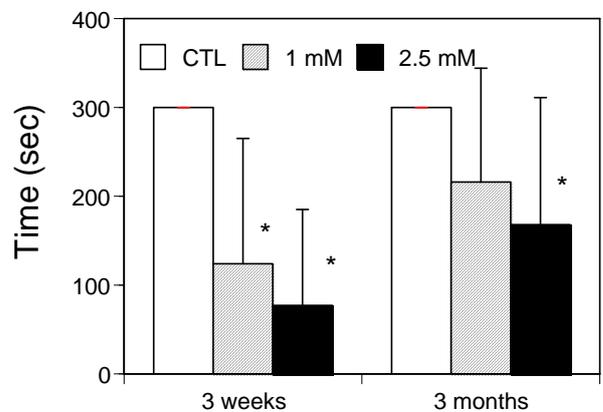


図 4. 無機水銀脳室内投与マウスの受動回避試験における明部滞在時間
* 対照群との有意差 ($p < 0.05$) を示す

[文献]

- 1) 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, 1999.

■水銀の作用メカニズムグループ（動物モデル）

5) 環境エンリッチがラットの脳発達期のメチル水銀投与で起こした
神経行動学的障害に及ぼす効果に関する研究Effect of environmental enrichment on neurobehavioral deficits caused by methylmercury
administration during neonatal brain developing period.

[主任研究者]

坂本峰至（国際・総合研究部）

研究の総括、研究全般の実施

[共同研究者]

リカルド・オリベイラ（パラ大学、ブラジル）

研究立案、実験実施

柿田明美（新潟大学脳研究所）

組織学及び組織化学的検索

澤田倍美（基礎研究部）

組織学及び組織化学的検索

中村政明（臨床部）

組織学及び組織化学的検索

[背景および目的]

生物は絶えず周囲の環境から物理的、化学的あるいは社会学的刺激・影響を受けて生存している。近年、これらの環境要因が脳機能に及ぼす影響が、考えられていた以上に大きいことであることを示す報告が増えている。脳の発達期に環境エンリッチな状況を作るとやるとそうでない場合に比べ、海馬歯状回で細胞が新生されたり、メチル水銀毒性で減少する細胞の数が減る等の良好な効果が期待される。そこで、本研究では、新生児期の脳の発達期に投与したメチル水銀で発現する神経行動学的低下や組織学的変成が、離乳後の環境エンリッチによってどのように改善する可能性があるかの検討をラット新生仔を使って行う。

[期間]

平成 19~20 年度

[方法]

脳の発達期にある新生児ウィスター系雄ラットに PD2-28 を通してメチル水銀 (4mgHg/kg/day) を経口投与する群 (20 匹) と非投与群 (対照群; 24 匹) の 2 グループを作成した。更に、離乳 1 週間後、対照とメチル水銀投与群を環境エンリッチ (Environmental Enrichment, EE; 群飼育+おもちゃ投与+回転かご運動) と環境プア (Environmental Poor, EP; 単独飼育、外的環境投与なし) の 2 群にわけその状態を 3 週間持続させた。即ち、離乳 1 週間後に Control・EP、Control・EE、MeHg・EP、MeHg・EE の 4 群が作成され、対照と比較しメチル水銀投与で引き起こされる約 7 週齢における神経行動学的変化に対する環境エンリッチの効果を、Y 迷路 (交換行動率・短期記憶)、水迷路 (プラットホーム到達までの時間・空間認知)、受動回避 (前日電気刺激を受けた暗箱に入るまでの時間・受動回避記憶)、ロータロッドの成績 (回転棒上に留まった時間・筋協調運動) で検討した。

[結果及び考察]

平成 19 年度

ラット新生児期にメチル水銀暴露ラットを離乳後にエンリッチな環境で飼育すると、全ての検査項目ではなかったが、メチル水銀投与で低下した水迷路空間認知能力とロータロッド筋協調運動が有意に改善されていた。これらの結果は、たとえメチル水銀による障害が危惧されるような場合でもエンリッチな環境で育てることにより、メチル水銀によって引き起こされる何らかの神経行動障害が改善される可能性を示唆するものであった。

■水銀の作用メカニズムグループ（動物モデル）

6) 新たなメチル水銀胎内曝露モデル：トゲマウスにおけるメチル水銀毒性

A novel model for methylmercury exposure in utero: methylmercury toxicity in spiny mouse

[主任研究者]

安武 章（基礎研究部）

研究の総括、実験全体の実施

[共同研究者]

澤田倍美（基礎研究部）

動物組織の水銀組織化学、病理検索を担当

[研究協力者]

井上 稔（尚絅大学）

動物の維持と水銀投与並びに研究遂行にあつての助言

[背景および目的]

ヒトにおけるメチル水銀の胎児影響は妊娠後期の曝露の寄与が大きい。しかし、マウス・ラットを用いたメチル水銀の胎内曝露モデルは妊娠期間が短く（約 20 日）、未成熟の状態では出生するため、感受性が高くなる前に出生するため、ヒトを想定した胎内曝露モデルとしては適当でない。しかし、トゲマウス (*Acomys cahirinus*) の妊娠期間は約 40 日と長く、マウス・ラットに比べると、ある程度発育した状態（体毛の生えた状態）で出生し、感受性の高い時期にも胎内曝露の継続することが想定される。このようにトゲマウスは胎内曝露が長期間継続するために、これまでのマウス・ラットとは異なった、より人に近い胎内曝露モデルが期待される。本研究では、メチル水銀の毒性研究のための新たなモデル動物としてのトゲマウスについて、メチル水銀の胎内曝露影響（次世代影響）を中心とした感受性について検討する。

本年度は、トゲマウスのメチル水銀に対する感受性を推定するため、メチル水銀の体内動態について検討する。

[期間]

平成 19～21 年度

[方法]

10～14 週齢のオスのトゲマウス 8 匹（35～45 g）に 5 mg/kg の塩化メチル水銀を経口投与し、1 群 4 匹として 24 時間（D1）および 120 時間後（D5）に解剖し、組織試料（血液、血漿、大脳、小脳、肝臓、腎臓）を得た。それぞれのマウスは解剖前 24 時間、代謝ケージにて糞・尿を採取した。また、比較のためにメスマウス（35～39 g）4 匹に同様にメチル水銀を経口投与し、24 時間後の組織試料を得た。各組織中水銀濃度（総水銀と無機水銀）および排泄水銀量（総水銀のみ）を測定した。

[結果および考察]

各組織中の水銀濃度を図 1 に示す。24 時間後の雌雄のマウス脳の水銀濃度は C57BL/6N あるいは BALB/cA 系統といった近交系マウスと同等であるが（図 1A）、腎臓と肝臓では近交系マウスの 2 倍近い値を示す¹⁾（図 1B）。オスマウスの血液濃度の時間経過からは、生体内半減期が 4 日前後と短いものであることが推定できる（図 1C）。この値はオスの C57BL/6N マウスに匹敵する²⁾。また、C57BL/6N マウスを始めとする均衡系マウスではメチル水銀の体内動態に顕著な雌雄差があり、特に腎臓蓄積水銀はオスマウスがメスマウスの 2 倍近い値を示す¹⁾。しかしながらトゲマウスではこのような雌雄差がほとんど見られない。マウスはヘモグロビンとメチル水銀の親和性が系統によって異なり、それが水銀濃度の血漿/血液比に反映される。トゲマウスではこの比が約 0.3 であり（図 1C）、これは親和性の低い C57BL/6N 系統に相当する²⁾。また、ヘモグロビンとメチル水銀の親和性の低い C57BL/6N マウスでは尿中排泄が糞中排泄を上回るが、トゲマウスでは糞への排泄が主体である（図 2）。

以上のように、トゲマウスはメチル水銀の体内動態において均衡系のマウスと異なる点を有する。しかしながら脳への蓄積量にはそれほど差がないため、脳自体のメチル水銀毒性に対する感受性が同とであると

仮定すると、個体としての感受性も均衡系マウス (C57BL/6N) とほぼ同等と考えることができる。した

がって、胎内曝露モデル作成に当たっては、近交系マウスで出産・発育にほとんど影響しないとされる 5 ppm Hg の給水曝露が採用可能と判断される。

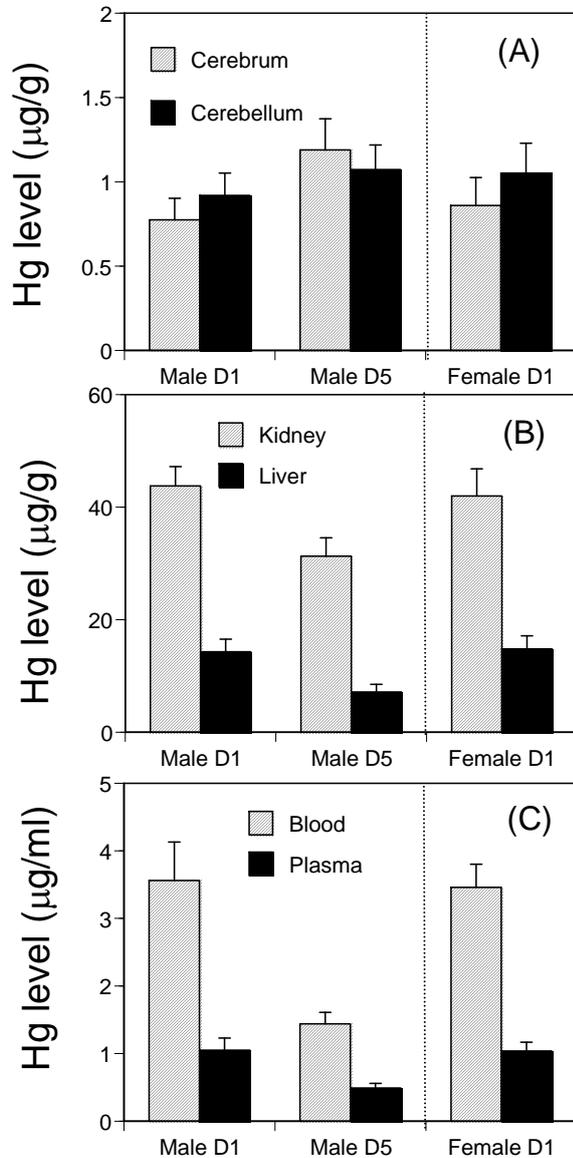


図 1.メチル水銀投与後のトゲマウス組織内の水銀濃度

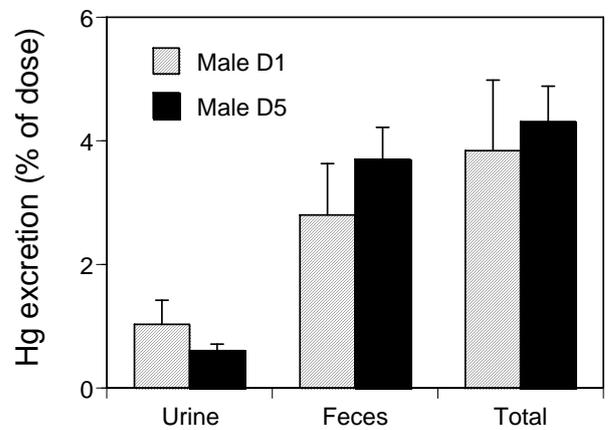


図 2.トゲマウスにおける投与メチル水銀の排泄量

[文献]

- 1) Hirayama K, Yasutake A: Sex and age differences in mercury distribution and excretion in methylmercury-administered mice. J Toxicol Environ Health 18, 49-6,1986.
- 2) Yasutake A, Hirayama K: Strain difference in mercury excretion in methylmercury-treated mice. Arch Toxicol 59, 99-102,1986.

(3) リスク認知・情報提供グループ Working group on risk recognition and information service

ヒトは通常の食事を介してメチル水銀を摂取し続けており、特に魚介類からの摂取がその大半を占める。魚介類を通じての微量メチル水銀摂取については、特に胎児発達影響の可能性が指摘されている。魚介類消費量が高いわが国では他の主要国に比べてメチル水銀摂取レベルが高く、昭和 48 年、厚生省（当時）は一般成人に対するメチル水銀の摂取量限度を定めた。一方、FAO と WHO の合同専門家委員会（JECFA）は、平成 15 年に妊婦を対象としてメチル水銀の耐容摂取量基準を改訂し、それまでのわが国の摂取量限度の半分以下となる新基準を定めた。その 2 年後、厚生労働省も妊婦を対象に特定魚介類の摂取に関する注意を促すと同時に、それまでの半分に近い摂取基準を定めた。魚介類はメチル水銀などの環境有害物質を含む一方、多価不飽和脂肪酸など有益な栄養素の供給源として重要である。本グループでは、過去から現在に至るヒトにおける水銀（メチル水銀）曝露に関する情報を収集・整理し、正確かつ客観的な情報を、発信することを目的とする。各課題の平成 19 年度における概要を以下に列挙する。

[研究課題名と研究概要]

1) 日本人の毛髪水銀分析

安武 章（基礎研究部）

国立水俣病総合研究センター、水俣病情報センター
一来訪者（一般公開、健康セミナー来場者を含む）

の毛髪および、外部団体からの依頼を受けた計 1,843 名分の毛髪試料の水銀分析を行い、データベースに追加した。

2) 世界における水銀汚染地域の毛髪水銀調査

藤村成剛（基礎研究部）

本年度は韓国（試料数: 151, 男; 51, 女; 100）およびフランス領ギアナ（試料数: 61, 男; 22, 女; 39）から提供があった毛髪の水銀濃度を分析した。韓国の平均値、男性で 1.7 ppm, 女性で 1.1 ppm の値を示した。一方、仏領ギアナの平均値は、男性で 6.6 ppm, 女性で 9.8 ppm と非常に高い値を示した。

3) 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

蜂谷紀之（国際・総合研究部）

これまで全国各地で実施してきた毛髪水銀と魚介類等摂食状況についてのアンケート結果にもとづき、日本の一般集団についてメチル水銀曝露におけるマグロ類摂取の寄与の大きさを解析した。

4) 魚介類摂食に伴う妊婦・出産年齢女性のメチル水銀曝露評価に関する研究

坂本峰至 (疫学研究部)

母体血と臍帯血の濃度比較から、重金属の経胎盤移行と母児循環でのメチル水銀との相関について検討した。母児の相関は Hg(0.91)、Pb(0.86)、As(0.94)、Cd(0.19)、Se(0.76)となり、児のレベルは、Cd を除いて母親の曝露を強く反映していた。臍帯/母体比からは、メチル水銀とセレンが児に高く蓄積される傾向を示した。また、Pb と As に対しても、胎盤のバリアとしての役目が十分ではないことが示唆された。

5) 妊娠中生活習慣および出生後発育と臍帯血水銀濃度に関する研究

蜂谷紀之 (国際・総合研究部)

生後 1 か月、6 か月、12 か月および 24 か月齢の追跡結果の解析を行ったところ、メチル水銀レベルと日本語版小児行動チェックリスト (CBCL) 成績との間に相関は認められなかった。なお CBCL スコアは、子ども数、喫煙歴、母親の教育程度ならびにファーストフード摂取等と有意に相関した。これに対し、臍帯血メチル水銀濃度は 12 か月齢までの発熱回数、24 か月齢までの気管支炎・肺炎のリスクと有意に相関した。発熱回数、気管支炎・肺炎は保育所の託児数および家族内子ども数等とも有意に相関した。

6) 胎児性水俣病患者の生活と神経系運動機能に関する調査

坂本峰至 (疫学研究部)

19 年度は胎児性患者の日常生活におけるストレスや自律神経の乱れに関する検討を行うため、ほっとはうすおよび協立病院に通う胎児性水俣病患者さん 5 名を研究対象として、神経運動機能 (特に、手のふるえおよび身体重心動揺) 聴性脳幹誘発電位に及ぼす影響について調べた。

7) 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

坂本峰至 (国際・総合研究部)

平成 19 年度は前年度に引き続き、「水俣病関連資料総合調査事業」を推進し、(財)水俣病センター相思社、水俣病被害者の会全国連絡会、水俣病研究会、新潟水俣病共闘会議、チッソ水俣病関西訴訟を支援する会の協力を得て、「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」、「水俣病患者、関係者聴き取り調査」等の積極的な推進を図るとともに、「水俣病関連資料の寄贈及び購入」を進めた。また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」拡充のための作業などを実施し、「健康セミナー (水俣市芦北郡医師会との共催)」や「NIMD フォーラム 2008」を開催した。

8) 研修受け入れ活動

来訪者に対して、国水研の施設・業務内容を紹介した上で、専門の研究者による講義等を行った。また、毛髪分析を通して水銀が自然界に普遍的に存在している実態の理解を促した。

■リスク認知・情報提供グループ

1) 日本人の毛髪水銀分析

Hair mercury analysis in Japan

[主任研究者]

安武 章 (基礎研究部)

業務統括、水銀分析

[共同研究者]

蜂谷紀之 (国際・総合研究部)

データ解析

[背景および目的]

国立水俣病総合研究センターでは、以前から来訪者を対象として毛髪の水銀分析を行ってきたが、2000～2004 年にかけては、全国 14 地域で約 13,000 の毛髪試料を採取し、現在のわが国における毛髪水銀濃度のデータベースを形作った。その後も国立水俣病総合研究センターおよび 2001 年に開設した水俣病情報センター来訪者に対して毛髪分析を継続している。また、外部機関のコホート調査、あるいは教育機関や地方自治体からの依頼等に応じて毛髪分析を行っている。これらの毛髪分析は今後も継続していく予定であり、それによってデータベースのさらなる充実をめざす。

[期間]

平成 15～21 年度

[方法]

国立水俣病総合研究センターおよび水俣病情報センター来訪者を始め、国内の外部団体からの依頼に応じて毛髪試料の提供を求め、水銀濃度を分析した。測定結果は解説を付けて各人に通知した。

[結果および考察]

平成 15-18 年度

全国調査 (平成 12-16 年) の他、外部機関のコホート調査 (北海道大学、大阪市立大学、京都大学)、教育機関 (九州大学、和光大学、八戸大学、女子聖学院高校、神奈川学園高校、法政大学第二中学校等) からの依頼、水俣フォーラム (川崎、札幌、貝塚、和光大学展) 等で採取された毛髪、および国立水俣病総合研究センターおよび水俣病情報センター来訪者の毛髪の水銀濃度を分析し、データベースに追加した。この間の分析総数は約 15,000 名、以前から (平成 10 年以降) の分析数と合わせると約 26,000 名になる。これらの分析結果は個人宛送付を原則とし、その過程でメチル水銀による健康影響に関する情報を発信してきた。

平成 19 年度

国立水俣病総合研究センター、水俣病情報センター来訪者 (一般公開、健康セミナー来場者を含む) の毛髪および、外部団体からの依頼を受けた計 1,843 名分の毛髪試料の水銀分析を行い、データベースに追加した。測定結果は解説を付した上で各人に送付した。また、毛髪および体内の水銀に関する講義を修学旅行生 (法政大学第二中学校) および坂本町民に対して行った。

■リスク認知・情報提供グループ

2) 世界における水銀汚染地域の毛髪水銀調査

Hair mercury examination of mercury-polluted areas around the world

[主任研究者]

中村邦彦 (基礎研究部)

研究総括および毛髪水銀量測定

[共同研究者]

藤村成剛 (基礎研究部)

毛髪水銀量測定

松山明人 (疫学研究部)

毛髪水銀量測定

中村政明 (臨床部)

毛髪水銀量と健康状態に関する考察

[背景および目的]

メチル水銀などの有害物質による健康リスクを早期に把握するためには「どれだけ有害物質が体内に取り込まれているか」という曝露状況を把握することが最も有効である。食物などから体内に取り込まれたメチル水銀は、尿などから排出されていくとともに、一定の割合で毛髪や爪にも蓄積することが明らかとなっている。毛髪中に含まれる総水銀量は比較的簡便に測定できるようになっており、人体へのメチル水銀曝露量を把握する上で有効な方法となっている。

本研究では、世界各地における金採掘、工場からの汚染、魚食習慣などによって水銀汚染が疑われる地域の住民の毛髪水銀値を測定することによって、世界の水銀曝露状況を把握し、健康被害の未然防止に貢献することを目指している。

[期間]

平成 15~21 年度

[方法]

インターネットホームページ、国際学会におけるパンフレットの配布等により、現地協力者からの毛髪送付をうけて毛髪水銀量の測定を行った。

[結果および考察]

平成 15-18 年度

本調査は平成 15 年から開始し、これまでに、世界 8 カ国 (韓国, 中国, インドネシア, カザフスタン, ベニン, ベネズエラ¹⁾, コロンビアおよび仏領ギアナ) 2,109 人 (男性 885 人, 女性 1,038 人) の毛髪について総水銀量を測定した。

その結果、仏領ギアナの毛髪水銀量が顕著に高かった。毛髪は金鉱山による水銀汚染地域から採取されたものであり、総水銀量は男性で平均 7.8 ppm、女性で平均 9.5 ppm であった。地域住民が水銀汚染された魚類を摂取することによって、水銀曝露を受けた結果だと考察している。

平成 19 年度

本年度は韓国およびフランス領ギニアの 2 カ国から毛髪の提供があった。

1. 韓国 (試料数: 151, 男; 51, 女; 100)

毛髪は水銀汚染を研究している韓国の研究者より提供された。総水銀は、男性で平均 1.7 ppm、女性で平均 1.1 ppm の値を示した。また、総水銀の最高値は、男性で 6.0 ppm、女性で 6.6 ppm であった。

2. 仏領ギアナ (試料数: 61, 男; 22, 女; 39)

毛髪は金鉱山による水銀汚染地域から採取されたものであり、総水銀は、男性で平均 6.6 ppm、女性で平均 9.8 ppm と非常に高い値を示した。特に 24 歳と 38 歳の女性において総水銀量がそれぞれ 20.7 および 15.5 ppm、メチル水銀値はそれぞれ 19.5 ppm および 15.3 ppm と極めて高い値を示した。

[文献]

- 1) Rojas M, Nakamura K, Seijas D et al: Mercury in hair as a biomarker of exposure in a coastal Venezuelan population. Invest Clin 48(3), 305-315, 2007.

■リスク認知・情報提供グループ

3) 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

Study on risk communication of low-level exposure to methylmercury

[主任研究者]

蜂谷紀之 (国際・総合研究部)

調査の実施とデータ解析、研究統括

[共同研究者]

安武 章 (基礎研究部)

水銀の分析と調査実施

永野匡昭 (基礎研究部)

結果の評価

宮本清香 (臨床部)

結果の評価

[背景および目的]

衛生水準の向上および栄養摂取の改善、乳児死亡率の低下と少子化等とも関連して、先進諸国における環境化学物質の健康リスクの問題は、胎児影響を含む低濃度曝露にも焦点があてられるようになってきている。わが国においても、情報化の発達や価値観の多様化も背景として、環境化学物質の健康リスクについてのリスクコミュニケーションの推進が図られている。リスクコミュニケーションの理論的基盤や実践的アプローチは多々あるが、環境化学物質の健康影響に対するリスクコミュニケーションにおいては、関連するリスクおよび便益について正確で的確な情報を効果的に発信し、一般市民のリスク認知やリスク回避に必要な行動変容のための支援を行うことが基本であると言える。

魚介類等摂取と密接に関連する低濃度メチル水銀の健康リスクについては、胎児期曝露による出生後の神経系の発達影響の可能性が指摘され、魚介類摂取の便益性との兼ね合いが重要な課題となっている。一方、栄養摂取における魚介類依存度が高いわが国においては、一般集団のメチル水銀曝露分布の安全マージンは必ずしも十分ではなく、メチル水銀の曝露レベルが耐用摂取量を超過するものが集団内に存在するほか、一部の妊婦は妊娠時の同耐用摂取量 (2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{bw}/\text{週}$) を超えて摂取している。一方、妊娠期等におけるメチル水銀曝露のリスク評価のエンドポイントが、死亡や

疾病の発生等ではなく発育影響を基本にしている等の状況は、問題とされるリスクの実態が一般消費者にとってますます理解しにくいものになっている。

本研究では毛髪水銀濃度分析等を通じて、一般集団のメチル水銀曝露状況およびその規定因子を明らかにするとともに、通常の食事を介したメチル水銀曝露についての一般市民の理解を深め、この問題についてのリスク認知の実情や問題点を明らかにする。これらの成果に基づき、科学情報に対する科学者と一般市民の間の障壁を軽減するとともに、予防医学に立脚した集団のリスク回避の向上を目指す。

[期間]

平成 17~21 年度

[方法]

水俣フォーラム主催の展示会「水俣展」会場において毛髪水銀濃度測定コーナーに参加したものを調査対象とした。毛髪水銀濃度は加熱気化法により総水銀濃度を測定した。リスク認知等に関するアンケート調査は毛髪水銀測定受付時および、分析結果の返送時に合わせて 2 回のアンケート調査を実施した。これらのデータのほか、全国 14 箇所で行った毛髪水銀調査および、2005 年 10 月に宮城県漁村地区で行った食生活と健康に関する住民調査で得られたものを解析に使用した。

[結果および考察]

平成 17 年度

大阪府貝塚市において 125 名の毛髪水銀分析を行い、対象者に対して 2 回のアンケート調査ならびに意見交換会を実施した。水俣病情報センター来館者を対象とした、厚生労働省の魚介類摂取新指針の認知等に関する予備的な調査では、新指針の発表を知っていたのは 38% で、この認知状況に性差は見られなかった。指針の対象が妊娠女性に限られることに対して納得で

きるとしたものは全体の約 28%で、これより以前に実施した川崎・札幌調査における頻度よりも増加していた。宮城県の漁港地区においては、毛髪水銀測定および食事改善指導の事業を実施し、延べ 288 人の地域住民が参加した。

平成 18 年度

東京都町田市において毛髪水銀測定を含むリスクコミュニケーション調査を実施した。調査の有効参加数（平均年齢）は 293（41.7 歳）で、女 172（42.7 歳）、男 121（40.4 歳）であった。毛髪水銀濃度の幾何平均は 2.52 ppm（女 2.35 ppm、男 2.79 ppm）で、全国平均より高かった。リスク認知等に関する 2 回のアンケート調査を実施した。

平成 19 年度

これまで全国各地で実施してきた毛髪水銀と魚介類等摂食状況についてのアンケート結果にもとづき、日本の一般集団についてメチル水銀曝露におけるマグロ類摂取の寄与の大きさを解析¹⁾した。

[文献]

- 1) 蜂谷紀之, 安武 章, 宮本清香, 永野匡昭: 魚介類を介したメチル水銀曝露のリスク (7) 一般集団の曝露規定因子 (日本リスク研究学会第 20 回研究発表会, 2007 年 11 月, 徳島市), 同講演論文集 20, 173-177.

■リスク認知・情報提供グループ

4) 魚介類摂食に伴う妊婦・出産年齢女性のメチル水銀曝露評価に関する研究

Perinatal methylmercury exposure assessment from fish consumption

[主任研究者]

坂本峰至 (疫学研究部)

研究の総括、研究全般の実施

[共同研究者]

中村政明 (臨床部)

脳磁計を用いた脳発達コホート調査

河上祥一 (福田病院産婦人科、熊本市)

採取試料の適正の検討

窪田真知 (水光会病院産婦人科、宗像市)

試料採取方法、時期、処理の検討

[背景および目的]

低濃度のメチル水銀の最も重要な研究対象は胎児であり、魚介類摂食に伴うメチル水銀曝露におけるリスク評価は現在の最も重要な課題の一つである。厚生労働省の“水銀を含有する魚介類の摂食に関する注意事項”の文書中にも“今後とも、魚介類の中の水銀濃度及び摂取状況等を把握するとともに、胎児への影響に関する研究等を行い、その結果を踏まえ、摂食に係る注意事項の内容を見直すものとする。”と明記されている。

本研究はヒトの集団レベルでのメチル水銀影響把握のための重要な曝露評価に資するものであり、リスク評価にとっても重要なデータを提供するものと位置づけられる。

[期間]

平成 18~21 年度

[方法]

本研究では、妊娠期間中の母親の毛髪、出産時における母体血、臍帯血、胎盤、臍帯および児の毛髪を分析することによって、胎児期における母子間における曝露指標間の関連を検索し、低濃度メチル水銀影響を検討する場合の曝露に関する最も優れた曝露指標の検討を出産時における母児の非常に大きな

ヘマトクリット値の相違等を考慮して検討する。加えて、それらの重金属や脂肪酸を測定することにより低濃度複合汚染並びに魚介類摂取のリスクとメリットについて検討を行う。加えて、本研究の参加者において、これらのメチル水銀曝露指標の値と脳機能について脳磁計を使ったコホート研究を行うための準備・検討を行う。

[結果および考察]

平成 18 年度

妊娠中の母体毛髪断片水銀濃度と出産時における児の毛髪、母体血および臍帯血水銀濃度との関連についての検討

本研究では、メチル水銀水の胎児期曝露の曝露指標の検討の一環として、妊娠期間中の断片的 (1cm) 毛髪水銀濃度の変化の評価と出生時における児におけるメチル水銀曝露指標である児の毛髪、母体血および臍帯血水銀濃度との関連について検討した。母親毛髪断片では頭皮から 1cm が出生時における児の水銀曝露指標と最も強い相関が得られた。但し、妊娠期間中の毛髪断片の濃度の変化は個人で大きく異なり、妊娠初期、中期のメチル水銀曝露の影響評価には毛髪全体や毛根部だけではなく妊娠期間にわたる断片の解析が有用であろう事が示唆された。

平成 19 年度

重金属の経胎盤移行と母児循環でのメチル水銀との相関に関する研究

母児の相関は Hg(0.91)、Pb(0.86)、As(0.94)、Cd(0.19)、Se(0.76)と Cd を除いて母親の曝露を強く反映していた (Table 1)。臍帯/母体比は Hg, Pb, As, Cd and Se で 1.62, 0.55, 0.62, 0.12 and 1.14 でメチル水銀とセレンは児に高く蓄積される、一方、Cd ではその傾向が非常に低かった。Hg は母親の循環で Se ($r=0.40$)及び As ($r=0.44$) と正の有意な相関を示した。胎児循環では Hg は As ($r=0.40$)と正の相関を示したが Se (0.95) とは示さな

かった。Hg に対する Se のモル比は児で低下していた。Cd を除く他の重金属は母児の相関が強く、児は母親の取り込みレベル（汚染）を強く反映することが示された。Hg と Se は共に児に高く移行することが示された。特に、メチル水銀は、感受性の高い胎児に濃度的にも母親より高濃度に蓄積するので、次世代の脳を守る上で考慮しなければならない。Cd を除く他の児の Pb (55%) As(60%) の母親に対する比からも分かるように、胎盤はある程度のバリアとしての役目は果たしているが思ったより十分ではないことが示唆された。

Hg と As や Se の母児での相関は基本的にはそれらが魚介類由来であることとそれらの胎児移行性が関係していると考えられる。Se と Hg は母血液で正の相関が見られたが、児血液ではその相関は見られず、Hg に対する Se のモル比も児で低下していたことから通常の食事での Se の効果は母親では期待できても、児では期待できない可能性が示唆された。As は、児の循環でも正の相関があるが、魚介類中ヒ素は有機で毒性の無いアルセノベタインやメチルヒ素であるので水銀毒性修飾は無いと考えられる

[参考文献]

- 1) Sakamoto M, Kaneoka T, Murata K, Nakai K, Satoh H, Akagi H. : Correlations between mercury concentrations in umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. Environ Res 103 (1), 106-11, 2007.
- 2) Ohno T, Sakamoto M, Kurosawa T, Dakeishi M, Iwata T, Murata K. : Total mercury levels in hair, toenail, and urine among women free from occupational exposure and their relations to renal tubular function. Environ Res 103 (2), 191-7, 2007.
- 3) Sakamoto M, Kubota M, Murata K, Nakai K, Sonoda I, Satoh H.: Changes in mercury concentrations of segmental maternal hair during gestation and their correlations with other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. Environ Res 106(2), 270-6, 2007.

■リスク認知・情報提供グループ

5) 妊娠中生活習慣および出生後発育と臍帯血水銀濃度に関する研究

Association of perinatal factors, postnatal developments and methylmercury concentration of cord blood in Tokyo/Sado cohort

[主任研究者]

蜂谷紀之 (国際・総合研究部)

データ解析

[共同研究者]

安武 章 (基礎研究部)

臍帯血メチル水銀の分析

浦島充佳 (東京慈恵会医科大学)

データ解析、コホート統括

[背景および目的]

本研究は、東京慈恵会医科大学等と共同で実施している臍帯血コホート調査（東京・佐渡コホート、代表者：浦島充佳）において、臍帯血メチル水銀濃度と妊婦の生活習慣および子どもの成長をはじめとする健康状況との関連を追求するものである。

東京・佐渡コホートは、妊婦の生活習慣（食生活・社会経済因子を含む）および臍帯血中微量物質（重金属、サイトカイン、トリプトファン等）と子どもの発達成長との関連を調べる目的で、東京都、千葉県および新潟県佐渡島の東京慈恵会医科大学関連病院の母親教室参加者等を対象に、2002 年から 986 名の登録が開始された。本研究は 2005 年からこの多機関コホートに加わり、臍帯血メチル水銀濃度を分析し、妊婦のメチル水銀曝露と各種エンドポイントとの関連や交絡要因としての寄与の評価を担当している。

平成 17 年から 19 年までの同名の先行標題により、臍帯血メチル水銀と出生児の発育や母子の健康状況との関連について興味深い知見が得られてきた。これにより、胎児期のメチル水銀曝露評価に関する初期の目的は達成されたが、コホートのフォローアップは現在も継続しており、メチル水銀曝露の健康影響については引き続き解析・検討が重要であると考えられるため、研究期間を延長する。

なお、コホート研究の主要な共同研究者のうち、本

課題担当者以外のものは次の通りである。衛藤義勝、田中忠夫、池谷美紀、林 良寛（以上、東京慈恵会医科大学）、千葉百子（順天堂大学）、久保正勝（柏病院）、森本 紀（オートクリニックフォーミズ）、布山雄一（葛飾赤十字産院）、岡崎 実（佐渡総合病院）

[期間]

平成 17~21 年度

（うち 20~21 年度を期間延長）

[方法]

東京都・千葉県内および新潟県佐渡島の産院において 2002 年 6 月から登録された 986 名を対象とした。出産時に臍帯血メチル水銀濃度を測定するとともに、妊娠中、出産後 1 か月、6 か月、12 か月および 24 か月に妊婦等の生活習慣や母子の健康状態などについて自記式問診票調査を実施した。また、日本語版小児行動チェックリスト（CBCL）による発育状況を調べた。

[結果と考察]

平成 17 年度

臍帯血 986 検体についてメチル水銀濃度を測定した。この結果、臍帯血メチル水銀濃度の幾何平均は 9.7 $\mu\text{g/L}$ であった。多変量解析の結果、臍帯血メチル水銀濃度は、母親の総魚介類・マグロ・赤身魚摂取等と相関したほか、母親のアレルギー既往、低出生体重児を除く新生児の保育器使用等と有意に関連した。

平成 18 年

血中メチル水銀濃度を母体血：臍帯血比=1：1.7、メチル水銀の人体内半減期を 50 日とする 1 コンパートメントモデルにもとづく WHO モデル（2004）等によって、わが国における妊娠中のメチル水銀曝露レベルの評価を行った。この結果、妊婦の 11.1%が妊娠時耐

容摂取量である 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ を超過していた。また、JECFA 耐用摂取量の超過者は 21.8%であった。さらに、一般集団の耐用摂取量に相当する 3.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ を超過する母親も 2.2%あった。地域間では、東京の方が佐渡よりも曝露レベルが高かった。また、米国 EPA の RfD に対しては母親の大部分である 84.6%が超過していた。一方、臍帯血メチル水銀濃度の最大値は 53.4 $\mu\text{g}/\text{L}$ で、NRC が算定したベンチマーク用量である 58 $\mu\text{g}/\text{L}$ を超えたものはなかった。

平成 19 年

生後 1 か月、6 か月、12 か月および 24 か月齢の追跡結果の解析を行ったところ、メチル水銀レベルと日本語版小児行動チェックリスト (CBCL) 成績との間に関連は認められなかった。なお CBCL スコアは、子

ども数、喫煙歴、母親の教育程度ならびにファーストフード摂取等と有意に相関した。これに対し、臍帯血メチル水銀濃度は 12 か月齢までの発熱回数、24 か月齢までの気管支炎・肺炎のリスクと有意に相関した。発熱回数、気管支炎・肺炎は保育所の託児数および家族内子ども数等とも有意に相関¹⁾した。

[文献]

- 1) 蜂谷紀之, 安武 章, 作間未織, 木場一雄, 山田佐知子, 浦島充佳: 東京・佐渡コホートにおける臍帯血メチル水銀濃度と出生児の発育および感染症 (第 78 回日本衛生学会総会, 平成 20 年 3 月, 熊本市) 日衛誌 63 (2), 363, 2008.

■リスク認知・情報提供グループ

6) 胎児性水俣病患者の生活と神経系運動機能に関する調査 (科研費研究)

Study on daily life and neuromotor function of fetal-type Minamata disease patients

[主任研究者]

坂本峰至 (疫学研究部)

研究の総括、研究全般の実施

[共同研究者]

中村政明 (臨床部)

自律神経機能測定

劉 暁潔 (疫学研究部)

被検者のリクルート・検査補助

[期間]

平成 18~20 年度

[方法]

平成 19 年度までは、神経運動機能 (特に、手のふるえおよび身体重心動揺) 聴性脳幹誘発電位に及ぼす影響について調べたが、平成 20 年度には、自律神経機能計測システムで胎児性患者の日常生活におけるストレスや自律神経の乱れに関する検討を行う。

[背景および目的]

メチル水銀汚染が激しかった時期に生まれた胎児性・小児性水俣病患者はすでに壮年層に入り、元来の運動障害が最近になって急激に悪化した例を報告する論文があった。胎児性水俣病患者は、特に介護を負担して来た両親の高齢化もあり、将来の介護の問題が深刻に迫ってきている。

本研究では胎児性患者の日常生活におけるストレスや自律神経の乱れに関する検討を行う。胎児性患者は、上下肢の運動障害や構音障害によって、頭の中で理解していることの伝達や思っていることの表現がうまくいかず、それらが日常のストレスになっている可能性がある。一方、彼らが好きな音楽を聴くことや、集団での生活及び一定の作業を行なうことが自律神経の安定に有効に働く可能性がある。これらについて、自律神経機能計測システムで非侵襲的な測定を行ない、胎児性患者の福祉や介護に有益な働きかけを模索する。

[結果および考察]

平成 18 年度

明水園入所の胎児性水俣病患者及びコントロール 10 名について、神経運動機能 (特に、手のふるえおよび身体重心動揺) 聴性脳幹誘発電位に及ぼす影響について調べた。

平成 19 年度

ほっとはうすおよび協立病院に通う胎児性水俣病患者さん 5 名を研究対象として、神経運動機能 (特に、手のふるえおよび身体重心動揺) 聴性脳幹誘発電位に及ぼす影響について調べた。

■リスク認知・情報提供グループ

7) 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

Organizing information on Minamata disease and developing information systems

[担当者]

坂本峰至 (国際・総合研究部)

蜂谷紀之 (国際・総合研究部)

山内義雄 (国際・総合研究部)

永井克博 (国際・総合研究部)

畠中太陽 (国際・総合研究部)

[業務内容]

水俣病に関する国内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（以下「国水研」）の重要な任務のひとつである。しかしながら、これらの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、中には平成 7 年の政治解決を受け散逸する恐れのあるもの、保存状態が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・関係者等の体験談など生の声の記録などの情報・資料の収集を早急且つ重点的に行う必要があった。

こうした状況を踏まえ、国水研では平成 13 年 6 月、新たに「水俣病情報センター（以下「情報センター」）」を開館し、水俣病関連資料の収集・整理及び情報提供について積極的な取り組みを実施してきたところである。

平成 19 年度は前年度に引き続き、「水俣病関連資料総合調査事業」を推進し、(財)水俣病センター相思社、水俣病被害者の会全国連絡会、水俣病研究会、新潟水俣病共闘会議、チッソ水俣病関西訴訟を支援する会の協力を得て、「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」、「水俣病患者、関係者聴き取り調査」等の積極的な推進を図るとともに、「水俣病関連資料の寄贈及び購入」を進めた。また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」拡充のための作業などを実施した。

さらに、自主事業の一環として国水研主催による「健康セミナー（水俣市芦北郡医師会との共催）」や「NIMD フォーラム 2008」を開催したほか、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への会場提供など情報センター講堂を活用した水俣病関連情報等の提供に積極的に取り組んだ。

(参考)

平成 19 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来館者集計

平成 20 年 3 月末現在、当該年度中 42,377 名、
延べ 222,932 名

②講堂利用状況

平成 20 年 3 月末現在、当該年度中 127 回、
延べ 748 回

③水俣病関連資料総合調査事業における資料収集状況

平成 20 年 3 月末現在 (平成 19 年度内数)

データベース化 累計 148,773 件 (14,651)

デジタル化 累計 67,787 件 (19,971)

映像資料等 累計 591 件 (27)

聴き取り調査 累計 54 件 (1)

第一資料室所蔵資料 累計 4,817 件 (167)

■リスク認知・情報提供グループ

8) 研修受け入れ活動

Training activity for visitors to Japan

[担当者]

安武 章（基礎研究部）
センター職員

[背景および目的]

国立水俣病総合研究センターには例年、環境科学や分析化学を専門とする研究者、環境行政担当の行政官、また教育関係の職員など多岐に渡る見学・研修者がある。このような来訪者に対して、国水研が研究業務の過程で蓄積してきた水俣病および水銀研究に関する情報をわかりやすく提供することによって、正確な理解を促す。

[期間]

平成 15~21 年度

[業務内容]

来訪者に対して、国水研の施設・業務内容を紹介し、対象によっては専門の研究者による講義等を行った。また、毛髪分析を通して水銀が自然界に普遍的に存在している実態の理解を促した。

平成 19 年度の研修受け入れは下記のとおりである。

- ・法政大学第二中学校（9 月）
- ・一般公開（11 月）
- ・久留米大学学生（11 月）
- ・法務省（12 月）
- ・水俣市小中学校校長会（12 月）
- ・環境省行政実務研修（1 月）

3. 地球環境に貢献する研究・業務

(1) 地球環境フィールド研究グループ

Field research on environmental sciences of mercury

フィールドグループの活動は、国内外の水銀による環境汚染の拡がりおよび、汚染のもととなる水銀のインベントリーが日本国内外でどのように扱われているのかなどの調査を含めて研究対象としている。活動範囲はたいへん幅広く、内容的にも各研究で活動形態の違いから非常に多岐に亘っている。しかしながら周知のとおり、環境中に放出された水銀は地球規模で拡散移動し、微生物や化学反応によるメチル化を受けて生態系に入り、食物連鎖網の順位に従って蓄積してゆく。これらの現象を的確に捉えた現地調査やその支援および基礎研究はたいへん重要な意味合いを持ち、現在世界中の水銀研究者の議論が集中するところでもある。以降、当グループのそれぞれの研究の平成 19 年度における研究概要を以下に列挙する。ただし、国際循環資源における水銀廃棄物インベントリー（主担当：本多俊一）に係わる研究については、課題の遂行が平成 20 年度からであるため、本報告には乗せていない。

[研究課題名と研究概要]

- 1) カザフスタン共和国ヌラ川水銀モニタリングに係わる技術移転

松山明人（疫学研究部）

カザフスタン現地ヌラ川は、アセトアルデヒド製造工場排水の流出により、水銀によって汚染されているそこで分析技術の向上および的確なモニタリング手法の確立を、JICA を通じて当センターが現地政府研究機関に技術移転を行う。技術移転課題である、河川水中に含まれる水銀の高精度総水銀分析を現地で実施するためには、純度の低いロシア製の試薬ではなく高純度試薬を別に手に入れる必要がある。しかしながら結果として、これまで試薬を輸入することもできなかった。そこで今回、最も品質の悪い過塩素酸を加熱蒸留することにより、高純度化して現地で使用した。酸蒸留の効果は絶大であり、蒸留する前に分析した結果、過塩素酸試薬 1ml あたり約 100ng の水銀が最低含有されていたが、2 回蒸留を繰り返した結果、ほぼ完全に水銀を過塩素酸の中から除去することに成功した。この過塩素酸を用いることにより、大幅にブランク値が改善され、総水銀分析値も安定する結果に繋がった。

2) フレンチギアナ河川汚染による人体への健康影響に関する実験的研究

藤村成剛 (基礎研究部)

近年、南米フレンチギアナの河川領域では金採掘が広範な範囲で行われており、金精錬に使用される水銀の河川排出による魚貝類汚染が問題になっている。現地では人的汚染も危惧されており、早期の対策が必要である。そこでその対策の一つとして、基礎実験手法を用いた汚染魚の健康影響および毒性発症メカニズムの解明を実施する。共同研究者 (J. P. Bourdineaud) から、現地汚染魚肉 (Hoplias aimara) を摂食させ、脳内蛋白および遺伝子 (チトクローム C カスケード) の変動が確認されているマウス脳を入手した。脳組織病変の確認を行った結果、脳病変は確認できなかったため、脳内機能分子 (チトクローム C カスケード) の変化が関与していることが明らかになった。汚染魚肉給餌とメチル水銀含有飼料給餌との比較 (どちらも 0.5 ppm メチル水銀含有) のための動物実験を行った結果、汚染魚給餌群においてのみ認知機能障害が観察された。汚染魚肉中の成分を検査したところ、既知の毒性物質としては水銀しか検出されていないが、未知の毒性物質が存在している可能性が示唆された。

3) タンチョウヅルにおける水銀の体内分布

保田叔昭 (国際・総合研究部)

平成 19 年 10 月に環境省野生生物課より要請がなされた研究である。調査の要点は、以前、国内研究者が提出したタンチョウに関する環境汚染物質の体内分布 (羽毛、肝臓、腎臓、骨格筋 (大胸筋) そして脳) を採取した。試料には、ホルマリン固定標本も含まれており、それは一部を病理組織化学的検索のための標本作成に用いた。結果として、今回水銀濃度を測定した試料のうち大部分の個体は水銀濃度値に関して同じ集団に属した。多数を占める集団の測定値は総じて低い値を示し、環境の水銀汚染を予感させるものではなかった。全体として、今回得られた総水銀値を引用論文のデータと比較すると、明らかに今回のデータのほうが低い値を示している。その原因の一つがタンチョウの死亡年にあるとすれば、1995 年以前の釧路地方に水銀を摂取しやすい何らかの要因があったのかも知れないが、現時点では考察するべきがない。一方、病理学的検査の結果、検索した何れの臓器においてもメチル水銀によると推察される病変は認められなかった。

■地球環境フィールド研究グループ

1) カザフスタン共和国ヌラ川水銀モニタリングに係わる技術移転

Transferring of analytical techniques for mercury monitoring on Nura River in Kazakhstan

[主任研究者]

松山明人 (疫学研究部)

業務総括、化学分析全般

[共同研究者]

丸本幸治 (疫学研究部)

河川中の総水銀分析担当

[背景および目的]

カザフスタン現地ヌラ川は、アセトアルデヒド製造工場排水の流出により、水銀によって汚染されていることがこれまでのイギリスチーム等の研究活動により明らかとなっている。これを受けてカザフスタン政府は、世界銀行より融資を獲得しヌラ川流域の浚渫作業を着手し、現在ヌラ川の底質を浚渫するための予備工事が行われている。しかし現地側には、高精度に水中の水銀成分をモニタリングできる技術を有しておらず分析に関する信頼性も低い。そこで分析技術の向上および的確なモニタリング手法の確立を、JICA を通じて当センターが現地政府研究機関に対し協力することで、上記確立を早期に目指す。

[期間]

平成 18~20 年度

[これまでの経過]

平成 18 年度

現地へ赴き、ヌラ川の現状における汚染状況を把握した。また現地研究機関の本プロジェクトに関する姿勢と研究レベルについて確認した。年度末に当センターより丸本研究員および (有) 国際水銀ラボより赤木洋勝氏を現地へ派遣し、河川水中の総水銀分析に関する基礎を指導した。この時、分析に使用する酸試薬に分析値に影響を与えるほどの水銀が含有していること

が判った。尚、派遣直前に、カザフスタン国より 2 名の研究者を JICA 負担で当研究センターに招聘、指導している。

平成 19 年度

年度末にあたる、1 月後半より 1 ヶ月、現地へ出向き、前回の派遣で大きな問題となった現地購入試薬の品質を、総水銀分析に耐えうるようにするため、日本より酸蒸留装置を持ち込み、現地にて試験操作を行い総水銀分析を現地に根付かせることを目的とする。



[結果および考察]

これまでの JICA 依頼による現地派遣業務を通じ、河川水中に含まれる水銀の高精度総水銀分析を現地で実施するためには、ロシア製の試薬ではなく高純度試薬を別に手に入れる必要があった。しかしながら、現地政府の対応の悪さから、これまで試薬を輸入することもできなかった。そこで今回、最も品質の悪い過塩素酸を加熱蒸留することにより、高純度化して現地で使用することを計画した。結果として、酸蒸留の効果は絶大であり、蒸留する前に分析した結果、過塩素酸試薬 1ml あたり約 100ng の水銀が最低含有されていた

が、2 回蒸留を繰り返した結果、ほぼ完全に水銀を過塩素酸の中から除去することに成功した。この過塩素酸を用いることにより、大幅にブランク値が改善され、総水銀分析値も安定する結果に繋がった。また複数回のブランクテスト結果を用いた計算より、蒸留により得られた高純度試薬を用いた場合の、赤木法によ

る総水銀分析に関する定量限界は凡そ 8ng/L となった。したがって本結果より、カザフスタン国内に施行されている現行の水質環境基準は 10ng/L であるので、この基準を十分定量可能なレベルにまで、分析方法を安定化させることに成功したと考える。



■地球環境フィールド研究グループ

2) フレンチギアナ河川汚染による人体への健康影響に関する実験的研究

Experimental research on influence on health of human body from French Guiana river pollution

[主任研究者]

藤村成剛 (基礎研究部)

研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

澤田倍美 (基礎研究部)

組織標本解析

安武 章 (基礎研究部)

組織水銀量測定

J. P. Bourdineaud (Bordeaux 大学)

行動解析、遺伝子解析、蛋白質解析

W. H. Rostene (Pierre et Marie Curie 大学)

蛋白質解析

[背景および目的]

近年、南米フレンチギアナの河川領域では金採掘が広範な範囲で行われており、その金採掘に伴う環境汚染物質（特に水銀）による魚貝汚染が問題になっている¹⁾。実際に地域住民は汚染魚 (*Hoplias aimara*) を摂取しており、人体への水銀汚染の指標である毛髪水銀値は高値を示し²⁾、汚染地域住民の健康影響（下肢の協調運動異常、認知障害等）についての報告もある³⁾。この水質汚染は、その拡大が懸念されており、早期の対策が必要だと考えられる。その対策として、現状把握としての現地調査の継続も対策手段の一つであるが、基礎実験手法を用いた汚染魚の健康影響および毒性発症メカニズムの解明も対策として重要だと考えられる。

以上のことから、フレンチギアナの汚染状況を反映した動物実験を行う。

[期間]

平成 19~21 年度

[方法]

マウスを用いた *in vivo* 試験を行い、汚染魚肉摂取による行動変化（認知機能）、脳内機能分子変化（チトク

ローム C カスケード等）を測定した。

[結果および考察]

平成 19 年度

共同研究者 (J. P. Bourdineaud) から、フレンチギアナで採取された汚染魚肉 (*Hoplias aimara*) を摂食 (2 ヶ月間) させ、認知機能障害および記憶能に関連する脳内蛋白および遺伝子 (チトクローム C カスケード) の変動が確認されているマウス脳を入手した。脳組織病変の確認を行った結果、脳病変は確認できなかったことから、汚染魚摂取による認知機能障害は組織的変化ではなく、脳内機能分子 (チトクローム C カスケード) の変化が関与していることが明らかになった。

さらに国立水俣病総合研究センターにおいて、汚染魚肉給餌とメチル水銀含有飼料給餌との比較（どちらも 0.5 ppm メチル水銀含有）のための動物実験を行った結果、汚染魚給餌群においてのみ認知機能障害が観察された。汚染魚肉中の成分を検査したところ、既知の毒性物質物質としては水銀しか検出されていないが、未知の毒性物質が存在している可能性が示唆された。

[文献]

- 1) Durrieu G, Maury-Brachet R, Boudou A: Goldmining and mercury contamination of the piscivorous fish *Hoplias aimara* in French Guiana (Amazon basin). *Ecotoxicology and Environmental Safety* 60, 315-323, 2005.
- 2) Frery N, Maury-Brachet R, Malillot E et al.: Goldmining activities and mercury contamination of native Amerindian communities in French Guiana: key role of fish in dietary uptake. *Environmental Health Perspectives* 109, 449-456, 2001.
- 3) Cordier C, Micheline G, Laurence M et al.: Neurodevelopmental Investigations among Methylmercury-Exposed Children in French Guiana. *Environmental Research Section A* 89, 1-11, 2002.



French Guiana
(Petit-Saut hydroelectricreservoir)



■地球環境フィールド研究グループ

3) タンチョウヅルにおける水銀の体内分布

Mercury distribution in the Japanese crane, *Grus japonensis*

[主任研究者]

保田叔昭 (国際・総合研究部)

研究の統括、測定全般

[共同研究者]

澤田倍美 (基礎研究部)

病理組織化学的研究

[背景および目的]

平成 19 年 10 月に野生生物課より要請がなされた案件であり、釧路地方に生息するタンチョウヅルの水銀の体内分布を調べてもらえないかという内容であった。

調査の要点は、とある研究者が論文として提出したタンチョウに関する環境汚染物質の体内分布¹⁾について、特に水銀濃度に極端に高いものが認められ、生息地の水銀汚染を問題視する記事が新聞に発表されたため、環境省としても測定を行い独自の見解を提出したいという内容である。

このため、とりあえず現地に保存してある落鳥個体について、水銀の体内分布を知ることが目的として本業務を受諾した。

[期間]

平成 19～20 年度

[方法]

主として釧路市動物園に保管してある平成 14～16 年にかけて収容されたタンチョウの落鳥死体 51 体から羽毛、肝臓、腎臓、骨格筋 (大胸筋) そして脳を採取した。試料には、ホルマリン固定標本も含まれており、それは一部を病理組織化学的検索のための標本作成に使った。

すべての標本を凍結乾燥し、同時に含水率を測定した。脳は外套部・視索・小脳に分けて測定した。乾燥試料は乳鉢で粉末にして水銀測定用試料とした。羽毛は界面活性剤で洗浄した後乾燥させて細切後乳鉢で磨って粉末にした。

すべて総水銀とメチル水銀をそれぞれ 2 回ずつ測定した。水銀の分析法は以下のとおり。

総水銀：試料を酸分解し、冷原子吸光法で総水銀濃度を定量する。参照値として、NRC-DORM-2 (ネコザメ筋肉を粉末にした標準物質) を同様に測定して定量値を評価した。

メチル水銀：試料をアルカリ分解し、ジチゾン-硫化ナトリウム-ジチゾンの二重抽出でメチル水銀を抽出・濃縮し、ECD 付ガスクロマトグラフに架けメチル水銀濃度を定量した。NRC-DORM-2 を標準物質として用いた。

[結果および考察]

測定結果を下表に示す。上段(太字)は湿重量当りの幾何平均値、下段はその 95% 信頼限界。なお、羽毛については、乾重量当りの数値で示している。

表 1 測定結果

器官名	標本数	総水銀： THg (ppm/wet)	メチル水銀： MeHg (ppm/wet)	最小値 - 最大値	
				THg	MeHg
脳	34	0.11	0.09	0.03 - 0.80	0.03 - 0.35
95% 信頼限界		0.08 - 0.14	0.07 - 0.12		
胸筋	37	0.14	0.11	0.02 - 0.42	0.02 - 0.32
95% 信頼限界		0.11 - 0.18	0.09 - 0.14		
肝臓	42	0.69	0.40	0.08 - 7.0	0.08 - 0.13
95% 信頼限界		0.51 - 0.93	0.32 - 0.501		
腎臓	43	0.51	0.24	0.07 - 5.75	0.06 - 0.70
95% 信頼限界		0.37 - 0.71	0.20 - 0.29		
		総水銀： THg (ppm/dry)	メチル水銀： MeHg (ppm/dry)	最小値 - 最大値	
				THg	MeHg
羽毛	35	2.15	2.02	0.30 - 10.8	0.27 - 10.3
95% 信頼限界		1.56 - 2.77	1.46 - 2.59		

今回水銀濃度を測定した試料のうち大部分の個体は水銀濃度値に関して同じ集団に属し、5 個体が例外的な値を示した。多数を占める集団の測定値は総じて低い値を示し、環境の水銀汚染を予感させるものではなかった。例外とした 5 個体のうち 1 個体 (R134) は、脳内の総水銀値が高く反面メチル水銀値が低かった。肝臓や腎臓においてもその傾向はみられた。この個体では、おそらく過去に比較的多量のメチル水銀を摂取する機会があり、その時に蓄積したメチル水銀が脱メチル化によって臓器内に無機水銀として残留したのではないかと推測できる。

その他の 4 個体については、脳の水銀値は低かったが腎臓に高い総水銀値が検出され、その割にメチル水銀値が低いので、無機水銀摂取の影響が考えられる。ただし、摂取経路については今回得られた情報だけでは考察ができない。

鳥類の場合、脳に湿重当り 15ppm ないし肝臓に 50ppm を超えるメチル水銀を含む場合は、はっきりした中毒症状を示すという報告がある²⁾。しかしそれより低い値の場合はこれといった傾向を示す報告はまだない。ただし、卵で 3ppm を越えると孵化率が明らかに下がるという報告はある。一方哺乳類では、マーモセットやラットで脳の水銀濃度が 5ppm を越えた場合、何らかの神経症状がでる可能性がある、という研究^{3,4)}がある。

今回のタンチョウのデータはこれらの数値よりずっと低く、水銀がタンチョウの健康に何らかの影響を持っているとは考えにくい測定結果であった。

体内分布

脳、骨格筋

水銀の毒性として第一にあげられるものは、有機水銀による中枢神経の障害であり、脳内水銀濃度をまず把握する必要がある。今回測定したタンチョウでは総水銀 0.11 ppm/wet (0.60 ppm/dry、いずれも幾何平均、以下同様)、メチル水銀 0.09 (0.51) という平均値を示し、メチル水銀の最大値は 0.35 ppm/wet、総水銀では 0.80 ppm/wet であった (表 1)。

メチル水銀と総水銀の相関をとって見ると、図 1 のように R134 を除くと高い相関を示した。これは脳内

水銀の大部分がメチル水銀であり、また、メチル水銀の形態で取り込まれたことを示唆している。

これと同様のことが胸筋についても言える。すなわち、総水銀が 0.14 ppm/wet、メチル水銀が 0.11 ppm/wet であり (表 1)、相関も高い (図 1)。また、筋肉においては、R134 のデータも相関している。

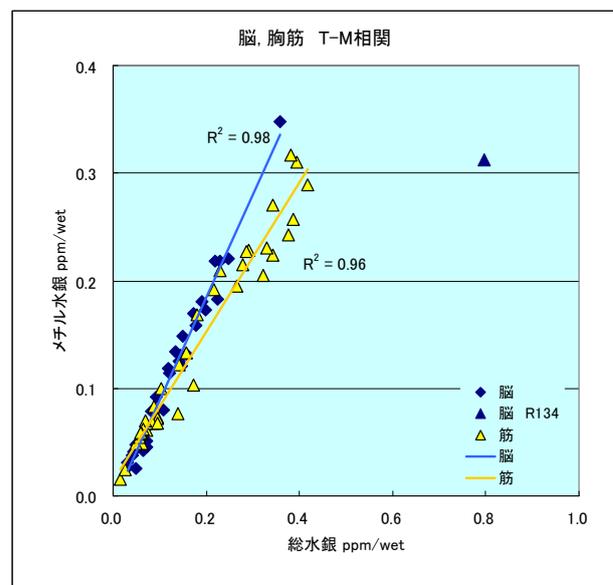


図 1. 脳と筋における総水銀とメチル水銀の相関

脳内水銀濃度と胸筋内水銀濃度とは比較的良好に相関する (図 2: 相関係数: 総水銀 0.76、メチル水銀 0.74)。このことも、両臓器が水銀をメチル水銀として取り込んでいることを示している。

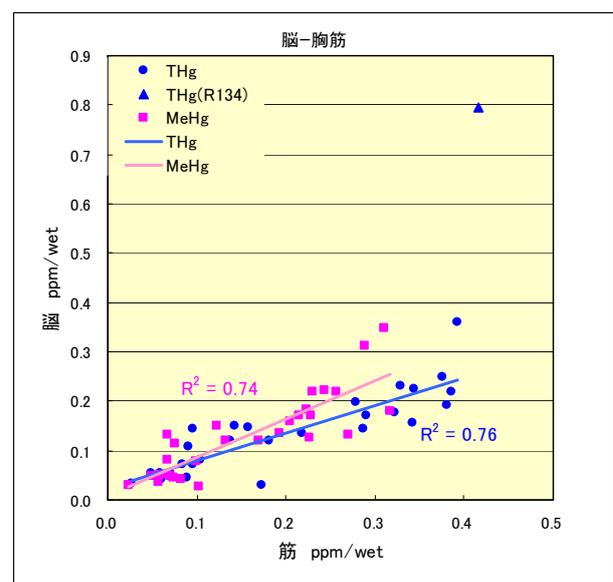


図 2. 総水銀値、メチル水銀値の脳と胸筋の相関

肝、腎

消化管で吸収された物質は門脈を經由してまず肝臓に送られる。水銀も同様であり、肝臓は臓器の中では腎臓と並んで水銀濃度が他より高いのが普通である。腎臓は血漿中の不要物をろ過して排泄するという機能と対応して無機水銀濃度が高くなる。肝臓においても無機水銀濃度は比較的高く出る傾向にあるが、その原因の一つは、肝実質細胞のもつメチル水銀無機化機能にあるとされる。

今回測定した平均値を見ると、肝臓で総水銀 0.69 ppm/wet (2.55 ppm/dry)、メチル水銀 0.40 ppm/wet (1.48 ppm/dry)、腎臓ではそれぞれ 0.51(2.24)、0.24(1.06)であった(表 1)。いずれも総水銀に占める無機水銀の割合はかなり高い。

図 3 は、肝と腎の水銀濃度に関する相関をとったものであるが、特に総水銀については高い相関値が得られた。

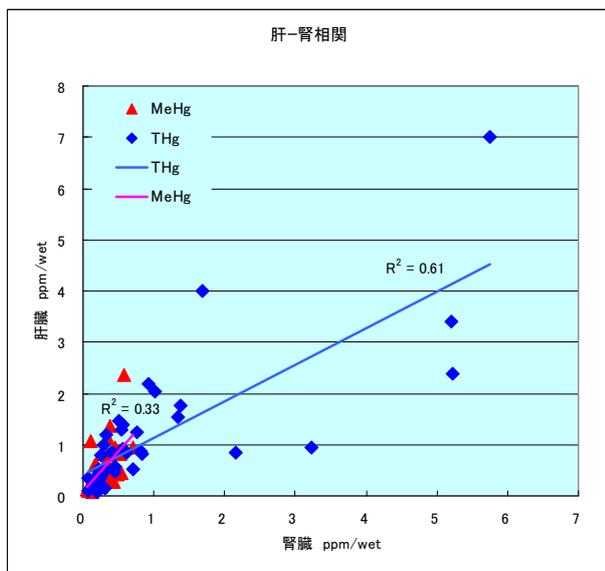


図 3. 総水銀値、メチル水銀値の肝と腎の相関

先に述べた 5 個体のうち R134 については、肝、腎ともに総水銀濃度に占めるメチル水銀濃度の割合がさらに低く(肝:5%、腎:6%)他の 4 個体と異なる傾向を示した。ちなみに R153(腎:16%)、R165(肝:52%、腎:8%)、R176(肝:18%、腎:9%)、R177(肝:28%、腎:8%)であった。金属水銀蒸気に暴露した可能性あるいは、比較的長期間メチル水銀が蓄積していた時期があった可能性を示唆しているが、今回の調査

結果からはこれ以上の考察は難しい。

羽毛、羽軸

ヒトにおける頭髮と同じように、トリにおいては羽毛が体内水銀レベルを示す指標になるとして、古くから多くの研究者によって測定値が提出されている。トリの羽毛のケラチンに含まれるシステインの含量はヒトの頭髮のそれよりずっと少ないので、測定値をそのままヒトの頭髮の水銀値と比較していいかどうかは検討の余地がある。

しかし検体に与える損傷がほとんどない点で羽毛は優れた指標であることには変わりはない。

今回の試料では、平均値が総水銀 2.15ppm、メチル水銀 2.02ppm であった(表 1)。

各測定値について総水銀とメチル水銀の相関を取ると、相関係数は 0.997 となり、羽毛水銀の大部分がメチル水銀であることを反映する。また、この点については脳の場合と違って例外は見られなかった(図 4)。

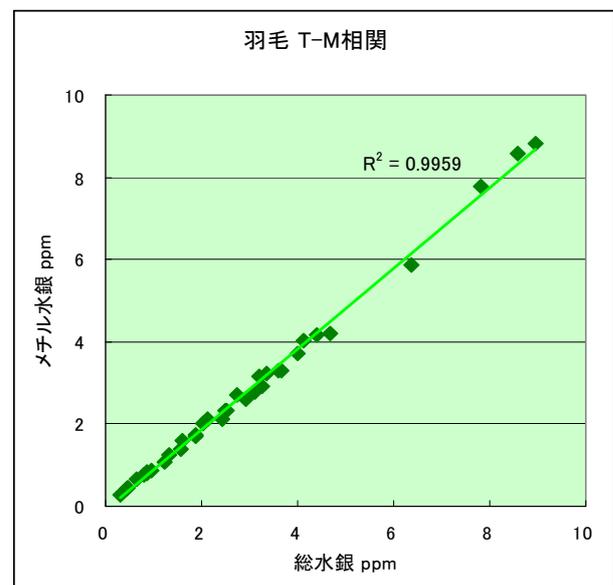


図 4. 羽毛における総水銀とメチル水銀の相関

羽毛水銀値の評価については、過去の研究と照らし合わせてみる必要がある。1983 年に出版された北海道地域の野鳥の研究結果⁵⁾によれば、ハシブトガラス(総水銀 2.4ppm)、やアビ(総水銀 2.7ppm)などと今回の結果は対応する。おなじ研究者による 1960-70 年ころの八代海周辺に生息するトリの羽毛水銀のデータ⁶⁾では、

測定値の分布が雑食性陸鳥（ゴイサギ、クイナ、ダイシャクシギなど）およびトビなどの肉食性陸鳥のものと対応している。ちなみに、おなじ研究の中で魚食性海鳥は平均値が 5.9ppm であり、値の分布は広範囲にわたる。一方植物食性の水鳥類は、平均値が 0.9ppm で、値の分布も 0.2 から 2ppm までの低い範囲に治まっている。

羽毛水銀が体内水銀量の指標となるかどうかについて、脳内水銀値との対応で考えてみる。図 5 に、羽毛メチル水銀に対する脳内メチル水銀濃度の分布を示した。

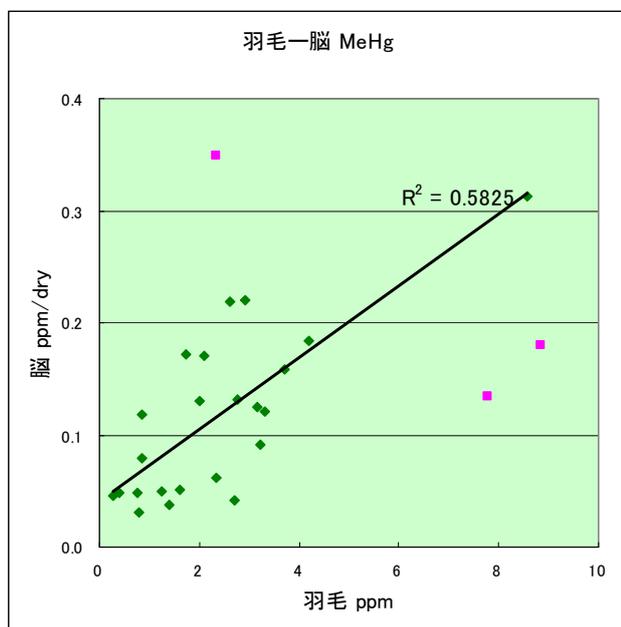


図 5. メチル水銀値の脳と羽毛の相関

集団からはずれている 3 点（ピンクの点）は、R157、R166、R167 の試料である。これらを除いた時の相関係数は 0.58 となり、ある程度の相関は認められる。しかし今回の例のように一定数の例外は自然界の試料には必ず含まれるものであり、上記のような例外的な試料を拾ってしまうと間違った解釈を許す結果となるので、かなり多くの個体数を揃えて傾向を判断する程度なら使えるが、羽毛の水銀値には単なる目安以上の貢献度は期待できないといえる。

追加試料の測定値

寺岡論文¹⁾で使用された試料のうち 4 例について肝、腎を入手できたので、水銀分析を行なった。

表 2. 寺岡論文試料の分析結果

個体番号	肝臓				腎臓			
	THg		MeHg		THg		MeHg	
	Dry	wet	dry	wet	dry	wet	dry	wet
920502	9.99 (10.4)	2.92	3.72	1.09	6.67 (343.6)	1.43	2.46	0.53
921121	112.5 (142.1)	30.82	1.39	0.38	85.72 (59.2)	18.70	0.76	0.17
990905	117.4 (94.6)	31.66	12.89	3.48	128.9 (112.0)	28.75	2.65	0.59
991228	41.96 (44.3)	10.51	4.06	1.02	(138.6)			

ppm (括弧内は寺岡データ)

表 2.を見ると、920502 の腎臓のデータを例外として、同様の結果が得られた。いずれの試料も総水銀値がメチル水銀値よりはるかに高い。また、肝臓と腎臓の水銀値は近い値をとり、図 3 に示した結果に一致する。今回、脳の水銀値が分析できなかったため、水銀の摂取の様態を推察することは困難であるが、おそらく脳でも、上記 R134 と同様に高い総水銀濃度と低いメチル水銀濃度が得られるのではないかと考える。これらの個体は 1992 年ないし 1995 年に収容されたものであるが、1992 年よりずっと以前に、何らかの要因で多量の水銀（メチル水銀を含む）を取り込んだ経歴があり、その後メチル水銀が体内で脱メチル化により無機水銀として蓄積したのかも知れない。しかし、その場合には、脳内メチル水銀濃度がかなり高かったと考えられ、その場合には'92 年まで生存できなかったであろう。残る可能性としては、金属水銀蒸気を吸引したことが考えられる。

全体として、今回得られた総水銀値を寺岡論文のデータと比較すると、明らかに今回のデータのほうが低い値を示している。その原因の一つがタンチョウの死

亡年にあるとすれば、1995 年以前の釧路地方に水銀を摂取しやすい何らかの要因があったのかも知れないが、現時点では考察するすべがない。

病理学的検査の結果

検索症例数は肝臓 20 例、腎臓 16 例、脾臓 3 例、脳 14 例の合計 20 例。

検索した何れの臓器においてもメチル水銀によると推察される病変は認められなかった。

タンチョウでは、どの程度の水銀が臓器内に蓄積されると病変が惹起されるのかを示した報告はない。

今回の病理検索の結果は、この程度の水銀濃度ではタンチョウには病理組織学的変化は惹起されないことを示している。

[謝辞]

今回の調査では、釧路市動物園に全面的にご協力をいただいた。特に副園長の井上氏、獣医師の志村氏に深甚なる感謝の意を表明する。また、環境省釧路自然環境事務所の小野氏、大木氏および石名氏、森永氏のご協力にも感謝する。

[文献]

- 1) Teraoka H. et al. : Heavy metal contamination status of Japanese cranes (*Grus japonensis*) in east Hokkaido, Japan – Extensive mercury pollution. *Env Toxicol Chem* 26, 307-312, 2007.
- 2) Scheuhammer A. M.: Chronic dietary toxicity of Methylmercury in the zebra finch, *Poephila guttata*.
- 3) Yasutake A., et al.: Chronic effects of methylmercury in rats. I. Biochemical aspects. *Tohoku J Exp Med* 182, 185-196, 1997.
- 4) Dr. A. Yasutake: personal communication.
- 5) Doi R. and Fukuyama Y.: Metal Content in feathers of wild and zoo-kept birds from Hokkaido, 1976-78. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 31, 1-8, 1983.
- 6) Doi R.: Mercury in feathers of wild birds from the mercury polluted area along the shore of the Shiranui Sea, Japan. *Sci. Tot. Env* 40, 155-167, 1984.

(2) 国際業務グループ International Cooperation Affairs

当研究センターは世界に向けて水俣病の教訓を発信し、環境と人の健康に係わる分野国際的貢献を行なう為に国際協力に関わる以下の事業を行なっている。

[グループ研究概要]

1) 国際共同研究事業の推進

当センターは、水銀に特化した世界で唯一の研究機関であることを活かし、水銀による環境汚染が顕在化している開発途上国を中心に研究員の現地への派遣、在外研究員の招聘など、在外研究機関との共同研究を推進している。

2) 海外途上国からの来訪者の研究指導

当研究センターでは毎年、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なっている。

3) JICA タパジヨス川流域メチル水銀に関する

保健監視システム強化プロジェクト

アマゾン地域では過去に日本や外国の研究者が訪れ、金採掘に伴う水銀汚染が存在することが確認された。1994 年以来、我が国は本件に対し、水銀分析技術

に関する協力を短期専門家により行ってきた、しかし、調査対象地区となっているタパジヨス川のメチル水銀による汚染状況や人体への影響については未だ状況が的確に把握されていない。そこで、リスク評価、とくに曝露評価を継続的に行い、リスクアセスメントによって、特にハイリスク群（メチル水銀の場合は胎児）のリスクを回避するシステムを構築する。

4) NIMD フォーラム 2008

当センターは 1997 年以降、ほぼ毎年、国内外の専門家を招聘し NIMD 内部研究者との研究発表及び意見交換の場として国際フォーラム（NIMD Forum と呼称）を開催している。NIMD フォーラム 2008—持続可能な循環型社会を水銀から探る（平成 20 年 3 月 27 日）を第 78 日本衛生学会のサテライトとして開催した。

■国際業務グループ

1) 国際共同研究事業の推進

Promotion of international cooperative research

[担当者]

- 坂本峰至 (国際・総合研究部)
- 畠中太陽 (国際・総合研究部)
- 永井克博 (国際・総合研究部)
- 保田叔昭 (国際・総合研究部)
- 松山明人 (疫学研究部)
- 本多俊一 (疫学研究部)

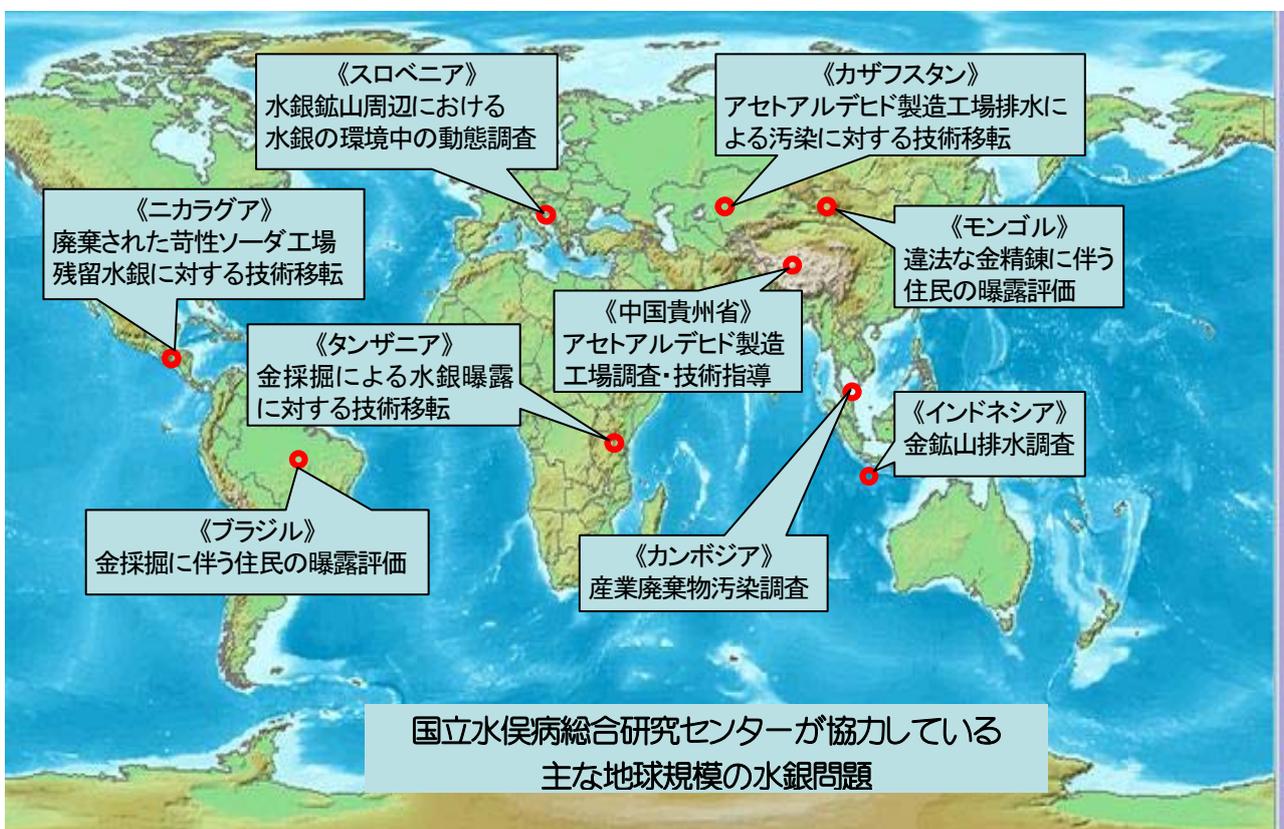
[業務内容]

国立水俣病総合研究センターは、水銀に特化した世界で唯一の研究機関であることを活かし、水銀による

環境汚染が顕在化している開発途上国を中心に研究員の現地への派遣、在外研究員の招聘等、在外研究機関との共同研究を推進している。

平成 19 年度においては、国際胎児プログラミング・発達毒性会議、太平洋地域国際環境保健学会、米国毒性学会等の国際会議出席や、ニカラグア、カザフスタン、スロベニア、モンゴル等の汚染対策・調査事業及び海外共同研究等のため、12 ヶ国に延べ 24 名の研究員を派遣した。

また、水銀分析技術の習得等を目的として、6 の国や国際機関から、延べ 6 名の在外研究員を招聘した。



■国際業務グループ

2) 開発途上国からの来訪者の研修指導
Research and training for developing countries

[担当者]

坂本峰至 (国際・総合研究部)
畠中太陽 (国際・総合研究部)
永井克博 (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)
安武 章 (基礎研究部)
松山明人 (疫学研究部)

[業務内容]

国立水俣病総合研究センターは、水銀に特化した世界で唯一の研究機関であることを活かし、水俣病という水銀による公害の体験とその教訓を、水銀による被害が想定される開発途上国を中心とした各国の研究者、行政担当者等に伝えるため集団研修の受入れを行っている。

平成 19 年度は、アジア (中国、インドネシア、モンゴル等)、中南米 (ブラジル、チリ等) アフリカ (タンザニア、アルジェリア等) の世界各地から、236 名、19 集団の受入を行い、水俣病、環境中の水銀と世界的規模から見た水銀汚染、汚染土壌の復元技術、水俣病の教訓、毛髪中の水銀分析実習、施設及び機器に関する研修等を実施している。

■国際業務グループ

3) JICA タパジヨス川流域メチル水銀に関する保健監視システム強化プロジェクト JICA project for strengthening the health vigilance system on methylmercury in the Tapajos River basin, Amazon

[担当者]

坂本峰至 (国際・総合研究部)

赤木洋勝 (国際水銀ラボ)

畠中太陽 (国際・総合研究部)

その他関係職員

[業務内容]

アマゾン地域では過去に日本や外国の研究者が訪れ、金採掘に伴う水銀汚染が存在することが確認された。1994 年以來、我が国は本件に対し、水銀分析技術に関する協力を短期専門家により行ってきた、しかし、調査対象地区となっているタパジヨス川のメチル水銀による汚染状況や人体への影響については未だ状況が的確に把握されていない。これまでの研究等によって、現在のタパジヨス川流域住民のメチル水銀曝露レベルは現在の水俣を含むわが国のレベルに比べると 10 倍程度高いと推定されるが、それでも水俣病のレベルからみると一桁以上低いレベルで、メチル水銀中毒としての症状が検出できるレベルとは考えられない。このような状況ではリスク評価、とくに曝露評価を継続的にを行い、リスクアセスメントによって、特にハイリスク群（メチル水銀の場合は胎児）のリスクを回避するシステムを構築することが必要である。そこで、以下の項目をカリキュラムで強化し、メチル水銀汚染に関するリスク把握と併に住民の健康管理システムを確立する。また、水銀分析の技術移転に関しては 1994 年当時の研究者の世代が代わり、新たな世代への正確な技術移転の必要性が認識された。

1. メチル水銀汚染に係るモニタリングシステムの能力向上
2. タパジヨス川流域住民のための健康モニタリングの改善

3. メチル水銀に係る川岸住民への啓発活動の強化

4. メチル水銀に関連する健康問題を防ぐためのネットワーク構築

本プロジェクトは、ブラジリアの先方関係機（外務省、保健省、環境省、国家鉱物生産局）、ベレンにて先方実施機関であるエバンドロシャガス研究所（IEC）、パラ連邦大学熱帯医学研究所（UFPA）と国立水俣病総合研究センターとが連携しての 3 年間のプロジェクトで、国際貢献の推進に貢献する業務である。

平成 19 年 6 月 19 日～22 日、ブラジリアの先方関係機（外務省、保健省、環境省、鉱山動力省鉱物生産部（DNPM））、ベレンにて先方実施機関である IEC、UFPA との協議の結果、協力の内容・名称・枠組み、本邦・現地研修のプロトコールが決定された。それに従い、第 1 回の 2 名の水銀分析、保健関係の研修が 10 月 1 日～11 月 22 日まで行われた。内、当センターでの研修は 11 月 16 日～22 日。現地水銀分析技術研修は 10 月 14 日～12 月 2 日まで、IEC、UFPA、DNPM、ブラジル鉱物技術研究所（CETEM）の 4 施設で赤木 JICA 専門家が行った。加えて、平成 20 年 2 月 28 日～3 月 29 日まで第 2 回本邦研修としての 5 名の水銀分析技術分野及び 3 名の保健分野の研修生を受け入れた。



4. 平成 19 年度終了研究・業務

(1) 水俣病に関する研究

1) 水俣病患者の病像調査

Survey of clinical features of Minamata disease patients

[主任研究者]

若宮純司（臨床部）

研究の総括・調査の実施

[共同研究者]

安藤哲夫（鹿児島大学公衆衛生学）

解析の協力

秋葉澄伯（鹿児島大学公衆衛生学）

調査の協力・研究内容への助言

村尾光治（臨床部）

調査の協力

宮本謙一郎（臨床部）

調査の協力

[背景および目的]

国内では、水俣病の診断基準が時折新聞紙面をにぎわすほど大きな問題となっている。また、海外でもブラジルなど水銀汚染地域においては、人への健康影響を懸念せねばならない状況にある。これに対し、メチル水銀中毒症の臨床症状は必ずしも明確になっておらず、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、研究をおこなって国内の診断基準の問題に一定の方向性を示すとともに、国際貢献を行うことができるように水俣病の診断法を提示するものとする。

また、新潟水俣病発生当時に全く自・他覚症状がなかった者で、新たなメチル水銀の曝露がないにもかかわらず、1 年くらいの経過で、水俣病が発症する症例が報告されているが、その存在や臨床像については明確ではない。特に、メチル水銀曝露後、老化によって予備能力が減少して発症する可能性が指摘されている。いかにえれば、曝露者が老化によって発症する可能性があることになる。上記の問題点について検討することは重要な意味をもつ。そこで、熊本県、新潟県の水

俣病患者の臨床・疫学的データを解析し、水俣病発生地区住民のメチル水銀による影響の実態を明確にする。

さらに、水俣病の症状経過、生活状況については、実態が明らかでないが、予備調査では、回復可能な機能障害がそのままになっていたり、生活環境から生活の質を下げたりしている患者が多くいる可能性があることがわかった。そこで、生活状況、肉体的状況、精神的状況、社会的状況について追跡調査を行い、症状経過と生活の実態、抱える問題点を明確にする。

[期間]

平成 17~19 年度

[方法]

昭和 48 年までの熊本県、鹿児島県の水俣病認定申請者の認定審査会資料を用いて、水俣病認定者群と、非認定者群について多重ロジスティック解析をおこない、得られた判別式を用いて昭和 60 年までに診察をおこなった水俣病認定申請者の判別値を計算し、年次推移について検討を加えた。

つぎに、熊本県、新潟県の水俣病患者について、しびれの発症時期と発症者数の関係を検討し、それぞれの特徴を検討した。

[結果および考察]

神経症状については、昭和 48 年までの神経検診で水俣病認定者群と、非認定者群について多重ロジスティック解析をおこない、得られた判別式を用いて認定申請者の判別値を計算し、昭和 60 年までに診察をおこなった水俣病認定申請者中、資料が入手できた熊本県水俣病認定申請者 3,303 名（非認定者 2,048 名、認定者 1,254 名）、および鹿児島県水俣病認定申請者 1,139 名（非認定者名 865 名、認定者 274 名）、を対象とし認定

申請者全体、認定者、非認定者について診察年で時系列解析を行った。なお、各判別式の正診率（認定者を認定者として判別し、非認定者を非認定者として判別する率）は、91%であった。

熊本

男性：

$$\text{logit}(Y)=-4.669-0.026a+2.716b+3.204c+1.111d+2.332e+2.821f-3.251g-4.664h-4.689i+1.351j+3.883k+2.274l$$

女性：

$$\text{logit}(Y)=-4.969-0.053a+2.239b+3.699c+2.598d-1.992m-4.244n+4.946o+2.820p+1.368q$$

ただし、a:診察時年齢, b:口周知覚障害, c:運動転換障害, d:指鼻試験障害, e:膝踵試験拙劣, f:深部感覚障害, g:根性分布, h:感覚系左右差, i:バビンスキー徴候, j:ロンベルグ徴候, k:視野狭窄, l:眼球運動障害, m:上肢左右差, n:膀胱直腸障害, o:手袋・靴下型感覚障害, p:歩行障害, q:平均聴力低下とする

鹿児島

男性：

$$\text{logit}(Y)=-1.337-0.085a+3.380b+3.232c+3.078d+5.218e-2.703f$$

女性：

$$\text{logit}(Y)=-5.875-0.065a+2.438b-3.867g+4.444h+2.787d-2.458i+1.767j+1.766k+6.009l-4.836m+2.521n+1.369o$$

ただし、a:診察時年齢, b:口周囲知覚障害, c:上肢不随意運動, d:指鼻試験障害, e:深部感覚障害, f:上腕二頭筋亢進, g:上肢筋萎縮, h:運動転換障害, i:上肢左右差, j:下肢脱力, k:膝踵試験拙劣, l:手袋・靴下型感覚障害, m:上腕二頭筋低下, n:とう骨反射低下, o:平均聴力低下とする。

その結果、熊本では、認定申請者全体の年次推移を見ると、徐々に低下していた。性・年齢で調整すると、有意に低下していることがわかった。また、性・年齢・処分で調整すると、少し上向きに推移していた。

このように、認定申請者全体の判別値は非認定者と認定者の割合で容易に変化するため、病像を明確にするためには、処分別に推移をみる方が適当であると考

えられた。そこで、認定者についてみると、性・年齢で調整すると、認定者群の判別値は有意に低下していることがわかった。これに対し、非認定者群の判別値は有意に増加しており、認定者の判別値と逆の方向性をもつことがわかった。そこで、病像が似ている鹿児島県⁵⁾をみると、認定申請者全体の判別値は有意に低下しており、熊本県と同様の傾向を持つことがわかった。また、認定者群と非認定者群の判別値を見てみると、認定者の判別値は、対象期間で徐々に低下していたが、非認定者の判別値は、対象期間で徐々に上昇していた。全年度では有意ではないが、昭和 60 年（1985 年）を除けば、有意であることを考えると、熊本県と同様の傾向を持っていると考えられた。認定者群の判別値については、認定者の追跡調査で症状が改善するとした報告が多いこと⁶⁾⁷⁾、症状の重いものや明確なものの方がはやく申請する可能性があることと符号する結果である。これに対し、非認定者群の判別値は、熊本県と同様、認定者の判別値と逆の方向性をもつことがわかったが、この理由については、本研究では明確なことはわからなかった。

また、対象期間の中間である昭和 53 年前後で認定者群の神経所見を比較すると、女性では、昭和 53 年以降に運動転換障害、視野狭窄、眼球運動障害といった判別上重要な因子⁴⁾は、負の値をとっており、症状が軽減していることがわかった。また、根性感覚障害や視野非対称といった他疾患によると考えられる項目は正の値をとっており、全体として増えていることがわかった。つぎに、男性では、昭和 53 年以降に運動転換障害、指鼻試験障害、手袋・靴下型感覚障害といった判別上重要な因子⁴⁾は、負の値をとっており、全体的に症状が軽減していることがわかった。すなわち、判別上で重要である項目以外の神経項目が加わっていないこと、判別係数の絶対値がほぼ同じ値であることから昭和 53 年以降の認定者群は、昭和 52 年以前の認定者群と比較して全体として病像に大きな変化がないものの症状は軽いことがわかった。この際、歩行障害、視野非対称といった項目が全体として増えており、年が進むにつれて水俣病としての症状が軽減したことに加えて様々な症状を有する認定申請者が増えていると考えられた。また、非認定者群の神経症状を昭和 53

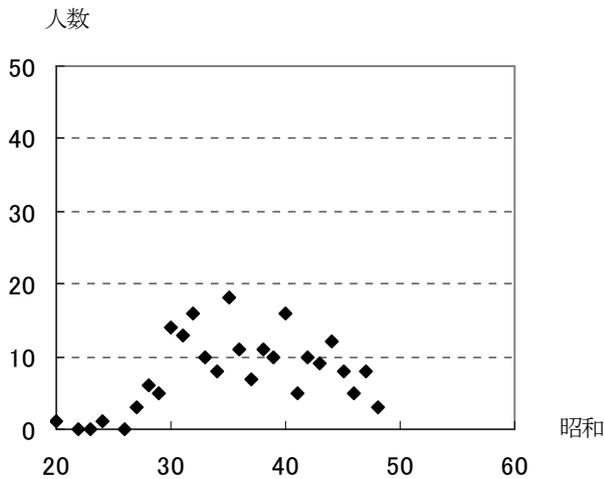


図 1. 昭和 52 年以前に診察した熊本県認定者の発症状況

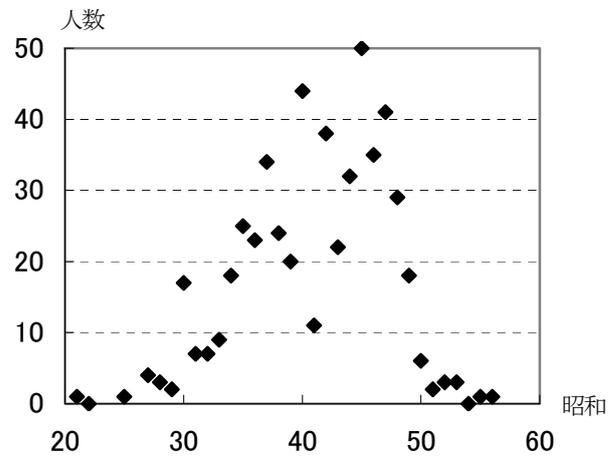


図 2. 昭和 53 年以降に診察した熊本県認定者の発症状況

年前後で比較すると、昭和 53 年以降の方が運動制限、下肢脱力、膀胱直腸障害、反射左右差、歩行障害、視野非対称、鼓膜の異常所見といった症状が増加していることから加齢影響や他疾患による症状が増加していると考えられた。いいかえれば、諸々の症状をもつものが増えていることから申請が広く行われたことを示すものと考えられた。また、対象期間中、非認定者群の平均判別点が上昇していることから水俣病と類似した症状をもつ疾患が増加していると考えられる。この事実と、認定者群と非認定者群の平均判別点が明確に異なっていることを考え合わせると、判別上重要な因子が軽減し、合併症や加齢性の症状が増加するという診断が容易でない状況にあって、全体として水俣病の症状に関して鑑別が適切に行われたと考えられた。

つぎに、熊本県、新潟県水俣病患者の疫学データを収集し、四肢末梢のしびれについて検討をおこなった。部位と発症時期が明確に記載されている水俣病患者を対象として発症時期と人数について相関関係をみた。その結果、熊本県では対象者は 740 例であり、図 1 のように、昭和 52 年以前に診察したものは、昭和 25 年頃から昭和 35 年のピークにむけて徐々に上昇し、昭和 50 年頃にむけて徐々に下降してゆくパターンをとっていた。

これに対し、図 2 に見るように、図 1 と同様のパターンをとっていたが、ピークは昭和 45 年前後にあり、図 1 より右に有意にシフトしていた。神経症状を昭和 52 年前後で比較して、昭和 52 年以前より昭和 53 年以

降の方が軽症であることが判明した昨年度の研究結果と両者のピークと診察年との関係が同じであることを考えあわせると、メチル水銀の曝露量は、昭和 52 年以前の方が昭和 53 年以降より集団としては多いことが推定された。また、カーブが緩徐であることから曝露は徐々に起き、徐々に治まったことが推定された。したがって、汚染魚の摂取をやめていない可能性が考えられ、遅発性を検討するには適当な集団ではないことがわかった。つぎに、新潟県をみると、対象者は 435 例であり、図 3 のように、豊漁であった昭和 37 年を除けば、昭和 39 年から急峻に立ち上がり、40 年をピークとして下降していた。このことから曝露は熊本県とは異なり、急激であったと考えられた。新潟県は、昭和 40 年 6 月以降阿賀野川の漁獲および川魚の摂取を禁

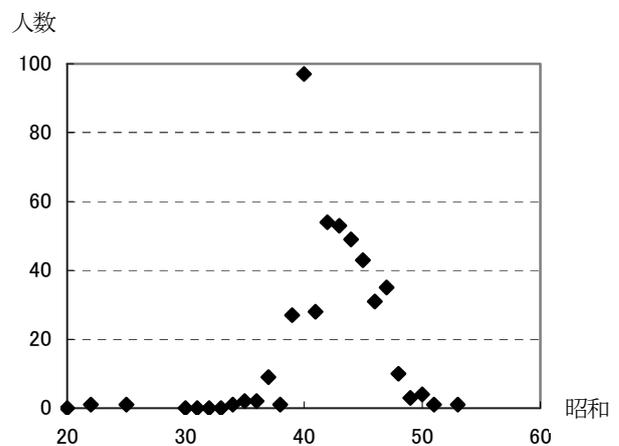


図 3. 新潟県認定者の発症状況

じていることを考えあわせると、遅発性発症を検討するのに適当な集団と考えられた。

さらに、水俣病患者 118 名を調査し MDS+CAPs、厚生省介護度判定表、PGC モラルスケール、現在の生活で不満な点、支障点、改善してほしい点、国水研に望むことを調査項目とした。成人性水俣病で要望が多かったのは、入浴介助、デイケアへの参加を増やす、話相手がほしい、温泉に自由に行きたい、病院に行く交通費がほしい、将来の不安（特に健康面）がある、家族からは面倒をみるのにかなりの時間がさかれて自由な時間がないであった。胎児性患者 4 名をまわったが、家族から、両親が高齢化して思うような援助ができない、買い物など日常生活に必要なことも満足にできない、遠出ができない、両親が死んだ場合に胎児性の子供の面倒をみる人がいない事を全員があげていた。

上記をもとに、胎児性については出入り自由であり、生活しようと思えば、一生生活できる療養場所が必要なこと、成人性水俣病患者については、温泉に自由に行くことができ、デイケアをする場所を増やすことが必要との結論に達した。ただし、実施主体が国水研の場合、うまくいかない。自治体が主体となって行っている介護保険制度の補助的役割をになうことが必要であろうと思われた。本結果については、患者のためになり、臨床部として伸びる施策として地域の健康管理に関するシステムセンター構想とともに支援センター構想として環境省に要望を提出した。

[文献]

- 1) 井形昭弘, 浜田陸三, 柳井晴夫: 多変量解析による水俣病の診断. 神経進歩. 18, 890-900, 1974
- 2) Uchino M, Okajima T, Eto K, Kumamoto T, Hara A, Mishima I, Ando M.: Neurologic features of chronic Minamata Disease (organic mercury poisoning) certified at autopsy. *Internal Medicine* 34, 744-747, 1995.
- 3) Uchino M, Tanaka Y, Ando Y, Yonehara T, Hara A, Mishima I, Okajima T, Ando M.: Neurologic features of chronic Minamata disease (organic mercury poisoning) and incidence of complications with aging. *J Environ Sci Health* 30(5), 699-715, 1995.
- 4) 内野 誠, 箕田 修治, 若宮 純司, 秋葉 澄伯, 児玉 知子: 水俣病認定患者の追跡調査, 水俣病認定患者における神経症候の多変量解析. 有機水銀の健康影響に関する研究 pp49-54, 2000
- 5) 内野 誠, 箕田 修治, 若宮 純司, 秋葉 澄伯, 有村 公良, 納 光弘, 辻 省次: 水俣病の神経症候に関する研究, 水俣病の神経症候の地域差について. 水俣病 検診・審査促進に関する調査研究 pp5-12, 2002.
- 6) Uchino M, Hirano T, Satoh H, Arimura K, Nakagawa M, Wakamiya J.: The severity of Minamata Disease declined in 25 years -Temporal profile of the neurological findings analyzed by multiple logistic regression model- *Tohoku J Exp Med* 205, 53-63, 2005.
- 7) 有村公良, 若宮 純司, 中川正法, 内野 誠, 二塚 信, 秋葉 澄伯, 納 光弘: 水俣病認定患者における神経症状の経時的変化. 有機水銀の健康影響に関する研究 73-78, 2001.

2) メチル水銀の神経障害機序に関する研究

Research on mechanism of neuronal damage by methyl mercury

[主任研究者]

若宮純司 (臨床部)

研究の総括・動物実験

[共同研究者]

米田幸雄 (金沢大学生命薬学)

分子薬理学的検討

後藤正道 (鹿児島大学神経病理学)

病理検査

丸山征郎 (鹿児島大学血管代謝病態解析学)

研究内容の検討

宮本謙一郎 (臨床部)

動物実験の協力・水銀分析

村尾光治 (臨床部)

動物実験の協力

[背景および目的]

メチル水銀と NMDA 型グルタミン酸受容体阻害剤である MK-801 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障害が顕著に抑制されることがわかった。また、神経細胞障害の分布が NMDA 型グルタミン酸受容体の IIc と一致すること、障害部位は、臨床的には入力系であることから、メチル水銀による神経細胞障害機序および局在性に興奮毒性作用を有するグルタメートニューロンが関係している可能性があると考えられた。そこで、グルタメートニューロンとメチル水銀による細胞障害との関連を検討することとした。

[期間]

平成 17~19 年度

[方法]

成熟ラットを用いてメチル水銀単独投与群、メチル水銀とグルタメートレセプター拮抗剤併用投与群を作成し、大脳の錐体細胞および小脳の顆粒細胞について病理組織で効果を判定した。また、メチル水銀単独投与群と、メチル水銀とフォスフォリパーゼ A2 阻害剤

の併用投与群について大脳の錐体細胞および小脳の顆粒細胞について病理組織で効果を判定した。

[結果および考察]

平成 17・18 年度

Wistar 系ラット雄 8 週齢を使用し、メチル水銀単独投与群と、メチル水銀とグルタメートレセプターの拮抗剤の併用投与群について、大脳の錐体細胞および小脳の顆粒細胞について病理組織を検討した。その結果、メチル水銀単独投与群では大脳、小脳とも変性が++~+++であったのに対し、併用投与群では±と強く抑制されていた。上記の結果は、再現性もあることから実験結果は確実である可能性が高いと思われた。したがって、メチル水銀の標的細胞の主体はグルタメートレセプターである可能性が高いと考えられた。

平成 19 年度

Wistar 系ラット雄 8 週齢を使用し、メチル水銀単独投与群と、メチル水銀とフォスフォリパーゼ A2 阻害剤の併用投与群について大脳の錐体細胞および小脳の顆粒細胞について病理組織を検討した。その結果、メチル水銀単独投与群では++~+++であったのに対して、フォスフォリパーゼ A2 阻害剤併用投与群では小脳には±~+の変性が、大脳には病変は全く見られなかった。これについては、小脳病変が大脳ほどみられなかった原因のひとつに効果時間がずれている可能性があるため、投与方法をメチル水銀との同時投与から最も効果が高いとされているメチル水銀投与後一時間後に切り替えてフォスフォリパーゼ A2 阻害剤を与えた。その結果、大脳に対する効果が 50%に減少した。

メチル水銀がアラキドン산을細胞膜より放出させること、また、アラキドン산はグルタメートニューロンの前シナプスからグルタミン酸を放出させること、アラキドン산は細胞死を起こさせることが報告されている。すなわち、メチル水銀に曝露されると、細胞膜から放出されたアラキドン산によってグルタメートニューロンの前シナプスからグルタミン酸が過

剰に放出されて毒性が発現する可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) Miyamoto K, Nakanishi H et al : Involvement of Enhanced sensitivity of N-methyl-D-aspartate receptors in vulnerability of developing cortical neurons to methylmercury neurotoxicity. *Brain Res.* 901, 252-258, 2001.
- 2) Aschner M.: Astrocytic swelling, phospholipase A2, glutathione and glutamate:interaction in methylmercury - induced neurotoxicity. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 46 (4), 843-54, 2000.
- 3) Shanker G, Hampson RE, Aschner M.: Methylmercury Stimulates arachidonic acid release and cytosolic phospholipase A2 expression in primary neuronal cultures. *Neurotoxicology.* 25 (3), 399-406, 2004.

3) メチル水銀の認知機能におよぼす影響に関する研究 Research on effects on cognitive function by methyl mercury

[主任研究者]

若宮純司 (臨床部)

研究の総括・動物実験

[共同研究者]

丸山征郎 (鹿児島大学血管代謝病態解析学)

研究内容への助言・染色判定・虚血による

β 蛋白蓄積機序に関する研究

吉田義弘 (鹿児島大学臨床理学療法学)

染色判定・動物実験の協力

宮本謙一郎 (臨床部)

動物実験の協力

[背景および目的]

Hock によると、アルツハイマー病患者の血中水銀濃度は、対照の 2 倍以上であり、若年発症のアルツハイマー病の患者では対照の約 3 倍であったと報告している。また、アルツハイマー病患者では血中水銀濃度は、髄液中 $A\beta$ と相関関係があったとしている。また、Mutter らは、脳内あるいは血中水銀濃度が高いアルツハイマー病患者がいるし、低濃度の無機水銀はアルツハイマー病に典型的な神経細胞変性をおこすとしている。さらに、Olivieri によると、人ニューロblastoma 細胞を用いた *in vitro* 実験で、無機水銀が $A\beta$ の産生と Tau のリン酸化をおこすという結果を得ている。

これに対し、水俣病について検討がなされ、新潟水俣病患者の剖検例を用いた小柳らによると、 $A\beta$ の産生、リン酸化 Tau 蛋白の蓄積は促進されていないとしている。

このように、メチル水銀を含む水銀がアルツハイマー病の促進因子となる可能性が指摘されているが、結論は得られていない。しかし、日本でのアルツハイマー病の罹患率が上昇しつつある現在、メチル水銀が発症の危険因子となる可能性は早急に検討すべき問題である。そこで、メチル水銀がアルツハイマー病発症を促進させる可能性について検討することとした。

[期間]

平成 17~21 年度

[方法]

水俣病患者剖検例について、脳内 $A\beta$ 、 Tau 蛋白の蓄積を検討する。また、動物実験にてメチル水銀の脳内の $A\beta$ 産生、 Tau 蛋白のリン酸化に与える影響について検討をおこなった。

[結果および考察]

平成 17 年度

新潟水俣病患者と熊本水俣病患者の剖検例を用いて検討したところ、明らかな脳血管障害の症例を除けば、熊本水俣病患者より新潟水俣病患者の方が $A\beta$ 、 Tau とも高率であったが、水俣病非発症地区住民の剖検例を対照とすると、有意差はなかった。生前の交絡因子がわからず、人での検討はそれ以上すすめられなかった。

平成 18 年度

APP トランスジェニックマウスにメチル水銀を投与して $A\beta$ の産生、 Tau のリン酸化を促進する可能性を検討するはずであったが、マウスでは $A\beta$ の産生が促進されず、 Tau のリン酸化のみが促進されることがわかり、老人斑と異常リン酸化 Tau の蓄積と細胞死が得られたとしても結果の解釈が難しいため $A\beta$ 産生、 Tau のリン酸化が生じるモデルについて検討することとした。

平成 19 年度

Tomimoto や Abe は、動物実験で虚血が APP の増加をもたらすことを確認している。また、131 人の剖検脳を免疫染色法で $A\beta$ をそめた結果から、虚血が $A\beta$ の沈着をおこす可能性を指摘している。そこで、虚血モデルラットを作成し、虚血後 3 ヶ月を免疫染色法でみると、虚血群では APP、リン酸化 Tau とも細胞内に発現していることがわかった。この虚血にメチル水銀

10ppm の給水負荷を加えると、ほとんどの APP の染色性が強くて判定できないが、脳室上皮細胞では有意に染色性が増していた。また、リン酸化 Tau はどの部位の錐体細胞でも虚血のみの群より染色性が増すことがわかった。

[文献]

- 1) Hock C., Drasch G et al: Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease J Neural Transm , 59-68, 1998.
- 2) Olivieri G., Brack Ch. et al: Mercury Induces Cell Cytotoxicity and Oxidative Stress and Increases β -Amyloid Secretion and Tau Phosphorylation in SHSY5Y Neuroblastoma Cells. J.Neurochem. 74, 231-236, 2000.
- 3) Mutter J., Naumann J. et al: Alzheimer Disease: Mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. Neuroendocrinol Lett. 25(5) ,2004.

4) 胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に関する研究 Research on health effects from methyl mercury exposure in fetal period

[主任研究者]

若宮純司 (臨床部)

研究の総括・調査の実施

[共同研究者]

宮本謙一郎 (臨床部)

調査の協力・分析 (水銀・セレン)

村尾光治 (臨床部)

調査の協力

守口 徹 (湧永製薬研究所)

脂肪酸分析

安藤哲夫 (鹿児島大学公衆衛生学)

調査の協力・解析の協力

秋葉澄伯 (鹿児島大学公衆衛生学)

調査の協力・研究内容への助言

[背景および目的]

現在、メチル水銀が胎児期に影響をおよぼす閾値が、母親の毛髪水銀濃度で 10ppm 前後である可能性があげられ、世界的に研究がなされているが一定の結論がでていない状態である。

そこで、まず、胎児性水俣病が発生していた時期 (昭和 25 年から 40 年) に出生した住民について、神経学的診察ならびにアンケート調査やインタビューを行なうとともに、臍帯水銀濃度を計測し、各種検査結果と臍帯水銀濃度との相関を検討した。検査としては、知能テスト (MMS、三宅テスト、Rey テスト、かなひろいテスト) や電気生理学的検査 (ABR、P300) をおこなった。方法論的には、問題なくおこなえることがわかったので、A 町住民で同様の検査をおこなうこととした。本調査は、胎児期曝露が 50 歳代になって影響があるかをみるためのフィールド調査であり、仙台の出生コホートとは異なる。

つぎに、フェローとセイシェルでの調査結果が相反することについて、その原因をつきとめなければ、最終結論を得ることはできない。方法論的にはほぼ同じなので、メチル水銀の修飾因子が違いを生む要因になっていると考えた。

[期間]

平成 17~19 年度

[方法]

臍帯水銀濃度と知能テストとの相関をみるための指標として何が適当なのかを検討し、A 町での結果について検討を加える。

フェローとセイシエルの魚を取り寄せ、メチル水銀とセレンの含量を比較検討する。

[結果および考察]

平成 17 年度・18 年度

18 名の研究協力者に、知能テスト (MMS、三宅テスト、Rey テスト、かなひろいテスト) をおこない、方法論を確立した。

フェローとセイシエルの市場に出回っている魚についてメチル水銀/セレンのモル比がフェローでは 1.70、セイシェルでは 0.29 であることがわかった。これより、2 つの調査結果が異なる理由は、食物中のセレン含量の相違による可能性があることがわかった。

平成 19 年度

A 町の協力が得られたので、神経所見 (指・鼻試験、感覚障害) の検査、電気生理学的検査 (ニューロメータ・上肢運動測定)、知能テストをおこなった。検査は、各検査とも約 400 名についておこなった。解析結果が出次第、住民に結果を返すこととした

フェローの魚以外の食品、セイシエルの市場に出回っている魚で不足している種類の魚を取り寄せ、計測し、18 年度と同じ結果を得た。

[文献]

- 1) Grandjean P, Weihe P, Weite R. Fet al: Cognitive Deficit in 7-Year – Old Children with Prenatal Exposure to Methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology* 19, 417- 428, 1997.

- 2) Davidson P., Myers G Cox C, et al: Measuring Neurodevelopmental Outcomes of Young Children Following Prenatal Dietary Low Dose Methyl Mercury Exposures. Environ Sci 3 (1), 55-65, 1994.

[平成 19 年度の学会発表]

- 1) 低濃度メチル水銀の胎児影響に関する研究 第 66 回日本公衆衛生学会総会 2007.10 愛媛

(2) 低濃度メチル水銀のリスク評価に関する研究

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 Postgeneration effects of low-level methylmercury in common marmosets

[主任研究者]

安武 章 (基礎研究部)

[共同研究者]

澤田倍美 (基礎研究部)

藤村成剛 (基礎研究部)

保田叔昭 (国際・総合研究部)

[背景および目的]

環境レベルに近い微量のメチル水銀による慢性曝露の影響は極めて捉えにくく、動物実験では長い時間と詳細な観察を必要とするが、場合によっては生存期間内にほとんど影響の観察されないまま終わる可能性もある。しかし、微量曝露によるリスクは世代を経ることによって増強することもあり、後世代で初めて顕著な影響の観察されることもある。従来の結果より、コモンマーモセット (成体) は、5 ppm Hg/water のメチル水銀給水曝露では、1 ヶ月前後で血中水銀濃度が 10 ppm 近くまで上昇し、その後、重篤な中毒症状を呈するが^{1,2)}、0.5 ppm Hg/water では、発症に至るほどの水銀蓄積はおこらず、血中水銀濃度は 2 ppm 前後で安定化する。しかしながら、この曝露条件下で出産した出生仔 (Fi) には、さらに曝露を継続するうちに、生後 6 ヶ月から 1 年の間に血中水銀濃度が 5 ppm を上回り、発症にいたる個体が見受けられる。つまり、単世代曝露では症状発現レベル以下であっても、次世代においては毒性効果が増強されることを示す。しかし、この結果は 1 対の動物のみから得られた結果であるため、ここでは新たな雌雄一対の動物を用いてその再現性について確認する。

[期間]

平成 16~19 年度

[方法]

一対のコモンマーモセットを用いて交配実験を行い、第一仔 (雌雄1匹ずつ) の離乳 (生後2ヶ月) から、単一ケージ内の2世代4匹に対して、0.5 ppm Hg/water のメチル水銀給水曝露を開始した。曝露開始後は、全個体 (F0およびF1) について毎月1回、体重測定と同時に脚部静脈より 10 µl を採血し、血中総水銀濃度を測定した。出生仔については、症状発現の有無を観察し、1年間を経過した時点でと殺・解剖して組織試料を得た。

[結果および考察]

平成 16~17 年度

離乳期からメチル水銀曝露を開始した第一仔 (2 頭、共に症状発現なし) を生後 1 年で解剖し、組織水銀濃度を測定した。

平成 18~19 年度

メチル水銀曝露条件下で交配し、出生した第二、第三仔 (胎内曝露あり) の成長を待って、生後 1 年で解剖し、組織水銀濃度を測定した。これらの個体も発症は観察されなかった。各個体の血中水銀濃度の変化を図 1 に示す。仔については、生後 2 ヶ月目からの値を示す。親の血中水銀濃度は雌雄とも 3 ppm 以下でほぼ安定しており、少なくとも 3 ppm を超えることはない。第一仔は離乳時から、親と同時にメチル水銀に曝露しているが、曝露 1 ヶ月の血中水銀濃度は親の値より低い。離乳直後は母乳からの水分摂取も一部継続しているためと考えられる。第二、三仔は、母体内から曝露が継続している点で第一仔とは条件が異なる。採血開始 (生後 2 ヶ月) 時点では親より低いが、その後徐々に親のレベルまで上昇し、安定化する。一般に、人を含む哺乳動物では、出生直後の血中水銀濃度は、母親より高いが、授乳期間 (母乳からの供給は微量) のうちに発育と共に低下する³⁾。そして離乳と同時に給水

からの摂取が始まるために除所に上昇に向かう。しかしながら、血中レベルが親のレベルを超えることはなく、発症も観察されない。これは以前の個体ペアから得られた結果と異なり、遺伝的な背景が示唆される。以前の同一曝露条件での実験において発症した F1 個体は、脳の蓄積水銀濃度が 10 ppm を越えていたが、今回の F1 個体の脳内濃度はいずれも 5 ppm 未満であった (図 2)。また、血中および脳内水銀濃度については、第一仔 (I-1, 2) と第二、三仔 (II-1, 2I および II-1, 2) の間に明確な差の認められないことから、胎内曝露の有無が、少なくとも生後 1 年を経過すると、これら組織水銀濃度には影響しないことがわかる。

コモンマーモセットに対する 0.5 ppm Hg のメチル水銀給水曝露は、前回は F1 個体の発症をみたが、今回は発症が観察されなかった。この違いは、遺伝的な背景に起因すると考えられるが、どのような因子が寄与するかについてはわかっていない。しかし、この曝露スケジュールはコモンマーモセットにおける次世代発症の最小レベル (LOAEL) に近いものであることは言えそうである。

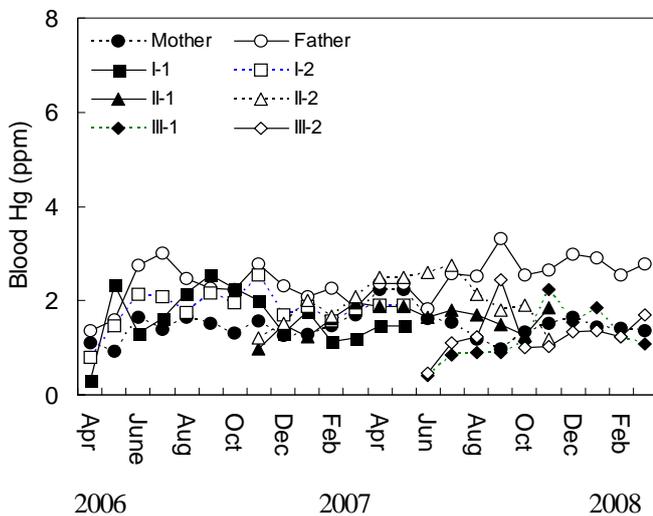


図1: コモンマーモセットの血中水銀濃度の変化
I-1, 2、II-1, 2、III-1, 2はそれぞれ、第一、第二、第三仔を示す。

本実験の給水曝露は自由摂取であるため、発症の有無については、摂水量の差も関係していることは否定できない。その点を考慮すると、長期慢性曝露においても、体重あたりの計算された経口投与等が必要となるかもしれない。

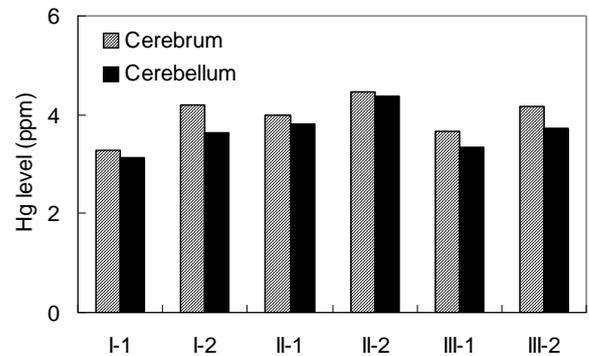


図2: F1 コモンマーモセットの生後1年における脳内水銀濃度

I-1, 2、II-1, 2、III-1, 2はそれぞれ、第一、第二、第三仔を示す。

[文献]

- 1) Eto K, Yasutake A, Kuwana T, et al.: Methylmercury poisoning in common marmosets-A study of selective vulnerability within the cerebral cortex. Toxicol Phathol 29, 1-9, 2001.
- 2) Eto K, Yasutake A, Korogi Y, et al.: Methylmercury poisoning in common marmosets-MRI findings and peripheral nerve lesions. Toxicol Phathol 30, 723-734, 2001.
- 3) 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, 5159, 2002.

2) 胎児性水俣病患者に関する研究～メチル水銀の動脈硬化に与える影響 Study on fetal - type Minamata disease patients - Effects of methylmercury on arteriosclerosis

[主任研究者]

宮本謙一郎 (臨床部)

研究の総括、動脈硬化度の測定、データ整理

[共同研究者]

若宮純司 (臨床部)

データの統計解析

村尾光治 (臨床部)

動脈硬化度の測定

村上 勳 (水俣市立明水園)

測定対象者の選定

松葉左 正 (芦北学園発達医療センター)

測定対象者の選定

丸山征郎 (鹿児島大学血管代謝病態解析学)

研究の助言

[背景および目的]

胎児性水俣病患者の加齢による臨床症状の変化で、運動機能の急速な低下が見られるとして、早急な実態解明と対策の必要性が指摘されている。胎児性水俣病患者の現在の病態については、体系的に実態が把握されておらず、加齢による健康影響評価も十分なされていないのが現状である。そこで、現在壮年期になっている胎児性水俣病患者の血管の動脈硬化度を測定し、メチル水銀の胎児期曝露が神経系の傷害だけでなく、出生後の胎児性水俣病患者の加齢による血管の老化度にも影響を及ぼすのか検討し、健康管理に役立てることである。

[期間]

平成 19～21 年度

[方法]

水俣市立明水園に入所中の胎児性水俣病患者 10 名 (男性 40 代 6 名、女性 40 代 4 名)、対照として、芦北学園発達医療センターに入所中の脳性麻痺患者 10 名 (男性 40 代 5 名、女性 40 代 4 名、50 代 1 名) に血圧

脈波検査装置 (オムロン・コーリン社) による PWV (脈波伝播速度) の測定を行った。PWV は動脈の硬さを反映するため動脈硬化の評価ができ、鋭敏な動脈硬化の指標になりうるこれがこれまでの基礎的、臨床的研究から証明されている。

[結果および考察]

血圧脈波検査装置を用いて、動脈硬化度を測定した結果、表 1 のように、胎児性水俣病患者 10 名中 4 名に、年齢相応より高い血管の硬化が認められた。また、対照群である同世代の重度心身障害者施設の脳性小児麻痺患者では、10 名中 1 名に年齢相応より軽度の血管の硬化が認められた。PWV の平均値の比較では、表 2 に示すように、脳性麻痺患者に比較し、胎児性水俣病患者が有意に高かった。また、胎児性水俣病患者 10 名の PWV の測定は 3 回行い、データの再現性を検討するために、統計学的に回帰分析を行った結果、表 3 に示すように、同一患者の PWV3 回測定値間に有意の相関があり再現性が認められた。メチル水銀の動脈硬化や高血圧などの血管系への影響に対するこれまでの研究は、成人性水俣病患者の血管の病理学的所見では、動脈硬化の所見は見あたらないという報告がある¹⁾。一方、岡らは、胎児性水俣病患者の自律神経機能を心拍数変動性を指標に検討し、胎児性水俣病患者の脈圧の低下は、高濃度メチル水銀曝露による血管系の変性変化による可能性を指摘している²⁾。また、フィンランドにおける疫学的研究では、ヒトの毛髪水銀値の濃度と頸動脈エコー検査による血管の内膜中膜複合体厚 (IMT) に有意の相関があり、水銀の蓄積は、ヒトの動脈硬化を促進すると報告している³⁾。また、フェロー諸島における Grandjean らのグループによる疫学的研究では、7 歳児の血圧、心拍数と生下時の臍帯水銀濃度との関係について検討し、臍帯水銀濃度の増加に伴って、血圧が上昇し、心拍数が減少し、水銀の胎児期曝露は、心血管系のホメオスタシスの発達に影響する可能性を指摘している⁴⁾。さらにヒトの血管内

皮細胞を用いた培養実験でもメチル水銀は、内皮細胞の移動や内皮細胞の形成・構築を dose-dependent に抑制し⁵⁾、また、血小板凝集を促進し、内皮細胞の血管弛緩因子の産生も dose-dependent に低下する⁶⁾ことも明らかになっている。さらに、メチル水銀中毒のヒトやラットで、メチル水銀は高血圧を引き起こすという報告もある⁷⁾。また、脳性麻痺患者の PWV は健常者より低値を示すことが報告されている⁸⁾。

以上の理由から、メチル水銀の動脈硬化に対する影響は、成人期の血管の構築ができあがった時点でメチル水銀の曝露を受けた場合は、病理学的には影響しないが、加齢に伴う IMT への影響や高血圧の誘導の可能

性も考えられる。一方、胎児期にメチル水銀の曝露を受けた場合は、血管の構築が低形成であるため、血管の動脈硬化度が加齢によって加速される可能性も考えられる。今回の動脈硬化の検討では、PWV の平均値では、胎児性水俣病患者群が脳性麻痺患者群に比較して高かったが、脳性麻痺患者群の栄養摂取量などの動脈硬化の交絡因子のデータが得られる見通しが立たず不明なため、PWV のデータだけで脳性麻痺患者に比較し、胎児性水俣病患者群の血管の動脈硬化度が高いと結論することはできなかった。以上の理由で、本研究は平成 19 年度で終了することにした。

表 1. 脳性麻痺患者及び胎児性水俣病患者の脈波伝播速度 (PWV) (cm/sec)

No	性別	年齢	患者	PWV (右)	特定 (年齢平均)
1	男性	41	脳性麻痺患者	958	低値
2	男性	43	同	1294	平均
3	男性	44	同	1428	高値
4	男性	47	同	1259	平均
5	男性	43	同	867	低値
6	女性	43	同	1126	平均
7	女性	47	同	1152	平均
8	女性	48	同	962	低値
9	女性	51	同	732	低値
10	女性	43	同	913	低値
11	男性	49	胎児性患者	1875	高値
12	女性	47	同	937	低値
13	女性	47	同	1107	平均
14	女性	48	同	1417	高値
15	男性	46	同	1219	平均
16	男性	49	同	1012	低値
17	男性	48	同	1572	高値
18	女性	46	同	1425	高値
19	男性	46	同	1323	低値
20	男性	49	同	1310	低値

表 2. PWV 解析結果

項目	コントロール (脳性麻痺患者)	胎児性水俣病患者
例数	10	10
平均値	1069.1	1319.7*
標準偏差	218.129	276.726
標準誤差	68.978	87.508

*p<0.05

表2. 胎児性水俣病患者のPWVの再現性

患者	PWV1回目	PWV2回目	PWV3回目
1	1875	1481	1604
2	937	961	1116
3	1107	1033	1234
4	1417	1472	1386
5	1219	1240	1294
6	1012	1088	1149
7	1572	1461	1897
8	1425	1263	
9	1495	1323	1359
10	1145	1310	1263

PWV : cm / sec 右側 回帰解析の結果、同一患者のPWV 3回測定間に有意の相関がある。

[文献]

- 1) Oyanagi K, Furuta A et al : Does methylmercury intoxication induce arteriosclerosis in human? A pathological investigation of 22 autopsy cases in Niigata, Japan. Acta Neuropathol 83, 217-227, 1992.
- 2) Oka T, Matsukura M et al : Autonomic Nervous Function in Fetal Type Minamata Disease Patients. Assessment of Heart Rate Variability. Tohoku J Exp. Med., 198, 215-221, 2003.
- 3) Sanonen J.T., Seppanen K et al : Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. Atherosclerosis 148, 265-273, 2000.
- 4) Sorensen N, Murata k, et al : Prenatal Methylmercury Exposure as a Cardiovascular Risk Factor at Seven Year of Age. Epidemiology 10, 370- 375, 1999.
- 5) Kishimoto T, Oguri T et al : Inhibitory effect of methylmercury on migration and tube formation by cultured human vascular endothelial cells. Arch Toxicol 69, 357-361, 1995.
- 6) Ohno M, Kishimoto T et al: The effect of methylmercury(CG3HgCl) on the production of endothelium derived relaxing factor (EDRF) by cultured human umbilical vascular endothelial cells based on its anti-aggregatory effects on human platelets. Cell Biology and Toxicology, 11, 303-311, 1995.
- 7) Wakita Y. : Hypertension Induced by Methyl Mercury in Rats. Toxicology and Applied Pharmacology 89, 144-147, 1987.
- 8) 松葉佐 正 : 重症心身障害者の脈波伝導速度
厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費
重症心身障害児(者)の病因解明と治療法開発に
関する研究 平成 16 年度 総括研究報告書
pp271-276, 2005.

(3) メチル水銀による生体影響の解明とその臨床応用に関する研究

1) 培養細胞を用いたメチル水銀の生体内無機化および排出機構の解明
Study on biotransformation and elimination of methylmercury in cultured cells

[主任研究者]

永野匡昭 (基礎研究部)

研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

安武 章 (基礎研究部)

研究を進める上での助言 (実験方法等)

三浦郷子 (和光大学環境科学)

研究を進める上での助言 (実験計画)

[背景および目的]

体内に取り込まれたメチル水銀 (MeHg) は、時間の経過とともに無機水銀に変換され、その大部分が糞便から無機水銀として排泄される¹⁾。MeHg を慢性曝露した動物実験では、この生体内無機化能力 (組織中無機水銀濃度/総水銀濃度) は組織によって異なることが観察されている (腎臓 約 50% > 肝臓 約 20% > 脳 約 3%)。無機水銀は MeHg と比べて排泄されやすいため、体内蓄積量を減少させる重要な要因と考えられている。一方、メチル水銀の毒性はメチル水銀自身、メチル水銀から生成された無機水銀、あるいは両水銀化合物により発現するのか結論は出ていない。したがって、生体におけるメチル水銀の無機化機構について検討することは、その毒性発現の化学形を明らかにする上で重要と考えられる。

また、神経組織および培養細胞での MeHg の排出に関する研究は、ほとんど報告されていない。MeHg に対する神経細胞株の感受性は、蓄積した MeHg の排出能力によって左右され、細胞内グルタチオン含有量が MeHg の感受性を決定する 1 つの要因である²⁾ ことが報告されている。

以上のことから、本研究では研究対象としてヒト組織由来の細胞株を使用し、MeHg の無機化の検証及びそのメカニズムを検討し、さらにこの無機化能力における組織差について明らかにする。また、MeHg の排出機構についても検討し、MeHg 毒性の軽減方法の糸

口を見つけることを目的とする。

[期間]

平成 17~19 年度

[方法]

ヒト由来細胞株は、薬物等の代謝を司る肝臓と MeHg の標的器官である脳組織由来のものを用いた：正常肝細胞 (Chang Liver, C. Liver)、神経芽細胞腫 (SK-N-SH) およびグリア芽腫 (U373MG)。

1) 細胞内総水銀及び無機水銀測定

水銀の測定は、酸化燃焼一金アマルガム法により行った。無機水銀の試料は、従来の方法³⁾ に若干の改良を加えて調製した。MeHg の無機水銀への細胞内変換率 (無機化能力) は、細胞内無機水銀濃度/総水銀濃度で表した。

2) MeHg の無機化におけるメカニズム

ミトコンドリアにおける O₂ の生成阻害剤 (ロテノン、アンチマイシン A) による無機化能力への影響について検討した。

[結果および考察]

平成 17 年度

チャイニーズハムスター由来正常卵巣細胞 (CHO) を用いて、MeHg 曝露後の細胞内無機水銀の定量条件を確定した。次に、2 種類のヒト由来培養細胞 (正常肝細胞及びアストロサイトマ) 及び先述の CHO を用いて、培養細胞における MeHg の細胞内無機化能力は肝臓由来の細胞株において最も高いことが明らかとなった。

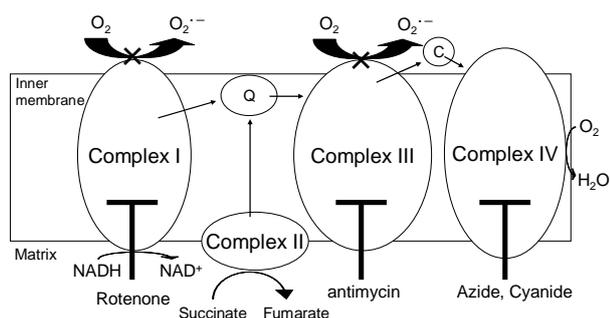
平成 18 年度

ヒト組織における MeHg の無機化能力の違いについて検討するため、前年度の細胞株にヒト神経芽細胞腫を加えて、MeHg の曝露濃度を 1 μM に統一し実施し

た。3 つのヒト由来細胞株のうち、MeHg の無機化能力は肝臓由来の細胞株が最も高いことが明らかとなった。また、MeHg の無機化機構のメカニズムについて検討したところ、細胞内のヒドロキシラジカルは関与していないことを確認した。一方、スーパーオキシド ($O_2^{\bullet-}$) の過剰産生下では、MeHg の無機化は促進されることを観察した。

平成 19 年度

前年度の結果を踏まえて、MeHg の無機化機構における $O_2^{\bullet-}$ の関与について検討した。細胞内における $O_2^{\bullet-}$ の産生場所はミトコンドリアとペルオキシソームが主であり、特にミトコンドリアが重要である。ミトコンドリアの産生部位は内膜における電子伝達系であり (Scheme 1.)、そのほとんどは複合体 I と III から生じている⁴⁾。



Scheme 1. The electron transfer system and production of superoxide anion in mitochondria

そこで、複合体 I または複合体 III の単独阻害 (ロテノンまたはアンチマイシン)、両複合体の阻害における MeHg の無機化能力について検討した。複合体の単独阻害では、Chang Liver における MeHg の無機化能力に変化は認められなかったが、両複合体の阻害では低下傾向を観察した (Fig. 1)。

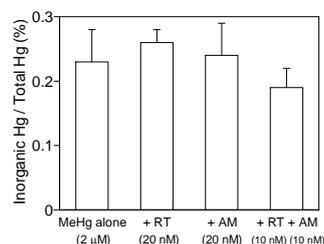


Fig. 1. Effect of inhibitors of complex I and complex III on inorganic Hg formation in Chang Liver

Chang Liver の結果を踏まえ、U373MG の MeHg の無機化能力に対する両複合体の影響を検討したが、変化は見られなかった (Fig. 2)。

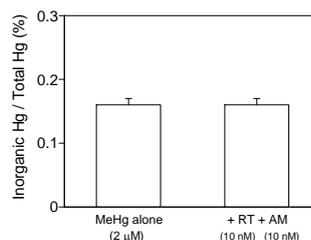


Fig. 2. Effect of inhibitors of complex I and complex III on inorganic Hg formation in U373MG

次に、各複合体の阻害剤の有効性を確認するため、蛍光染色試薬 MitoSOX Red を用いてミトコンドリア内 $O_2^{\bullet-}$ の生成量の測定を試みたが、定量化までにはなかった。

これまでに活性酸素生成における修飾剤を用いた *in vivo* 実験⁵⁾ や肝スライス実験⁶⁾ では、肝ミトコンドリアが MeHg の無機化において重要な役割を行っておりミトコンドリア内膜の電子伝達系で生成する $O_2^{\bullet-}$ が関与していることが報告されている。これらは、いずれも複合体 IV の単独阻害 (シアン化ナトリウム) により、MeHg の無機化能力が有意に低下することを観察している。さらに肝スライス実験では、複合体 I の阻害 (ロテノン) により MeHg の無機化能力の有意な上昇、複合体 III の阻害 (アンチマイシン A) により有意な低下が観察されている。一方、ヒト由来細胞株を

用いた本研究では、複合体 I・III または IV の単独阻害、ならびに複合体 I 及び III の複合阻害による、生理的条件下での $O_2^{\bullet-}$ の関与は証明することはできなかった。

$O_2^{\bullet-}$ を含む活性酸素種は、種々の疾患との関連性があることが報告されている。仮に、組織における MeHg の無機化が毒性軽減プロセスの 1 つであることが明らかとなったとしても、臨床治療には結びつかない点から本研究課題を今年度をもって終了する。

[文献]

1) World Health Organization (ed.): IPCS, Environmental Health Criteria 101. Methylmercury, World Health Organization, Geneva, 1990.

2) 三浦郷子: メチル水銀の神経毒性とその作用機構. 衛生化学 44(6), 393-412, 1998.

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

4) 内海耕造、井上正康監修: 新ミトコンドリア学, 2001.

5) Hirayama K and Yasutake A: Effects of Reactive Oxygen Modulators on *in vivo* Dimethylation of Methylmercury. J Health Sci, 45(1), 24-27, 1999.

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

[備考]

本研究課題の一部は、平成 19 年度科学研究費補助交付金 (若手研究 (B)) で実施した。

2) メチル水銀中毒の治療法に関する研究 Study on treatment for methylmercury intoxication

[主任研究者]

村尾光治 (臨床部)

研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

若宮純司 (臨床部)

研究を進める上での助言

宮本謙一郎 (臨床部)

研究助言および実験協力

有村公良 (鹿児島大学神経内科学)

治療薬物アドバイザー

内野 誠 (熊本大学神経内科学)

治療薬物アドバイザー

内山 靖 (名古屋大学理学療法学)

リハビリ関係アドバイザー

浅山 滉 (長尾病院、福岡市)

リハビリ関係アドバイザー

[期間]

平成 17~20 年度

[年次計画]

平成 17 年度

動物実験で水銀排泄剤などの効果を検討した。

平成 18 年度

治療薬に関する文献収集を始めるとともにリハビリ関係の先生と共同研究を開始した。

平成 19 年度

収集した文献の整理を始めた。

[背景および目的]

水俣病の治療に関しては、それぞれ単報の情報はみられるが体系的にまとめあげたものは赤本・青本以外に多くはみられない。日本では水俣病患者は慢性化しており高齢化しているので、治療としてはリハビリあるいは対処療法薬物治療が中心となる可能性が高い。我々は急性から慢性までの一連の水俣病の治療法についてまとめようとしている。そこで水俣病のリハビリテーションを確立することと対処薬物療法のマニュアル化を目標に研究を遂行している。

3) 霊長類 ES 細胞を用いた環境有害物質の毒性評価法の開発

Embryotoxicity screening of environmental pollutants using primate embryonic stem cells

[主任研究者]

山元 恵 (基礎研究部)

研究の総括、細胞培養、分子生物学実験

[研究協力者]

藤村成剛 (基礎研究部)

培養のサポート

[背景および目的]

環境汚染物質の毒性発現様式は、発生期、成熟期、老齢期の各発達相で異なる。特に発生初期は有害物質に対する感受性が高く、発生初期の曝露は、その後の発達に大きな影響を与える。従来、発生初期における水銀の毒性評価は、齧歯類を主とする動物実験により評価が試みられてきた。ES 細胞 (embryonic stem cell : 胚性幹細胞) は、動物の発生初期段階である胚盤胞に属する内部細胞塊より作られ、初期発生モデルとして有用であり、*in vitro* では種々の細胞へ分化誘導することが可能である。本プロジェクトは、霊長類 ES 細胞の細胞分化系を用いた、動物実験では解析が困難なレベルの水銀の初期発生毒性の解明、特に経胎盤性のメチル水銀等の次世代影響のリスク評価を目的とする。

[期間]

平成 17 年～21 年度

[方法]

カニクイザル ES 細胞、および ES 細胞から胚様体 (Embryoid Body: EB) へ分化誘導した細胞 (7, 14, 21 days) を、bisphenol A (BPA: 0.1 μ M, 10 μ M) に曝露し、得られた各細胞群を用いて、各胚葉分化マーカー遺伝子の mRNA 発現への影響について検討した。

検討遺伝子候補として、文献情報等を元に選択した外胚葉 (4 種)、中胚葉 (2 種)、内胚葉 (3 種) 分化マーカー遺伝子発現について、BPA 曝露の影響を検討した。また、ウェスタンブロットを用いたタンパク質発現のプロファイリング (Power Blot) の結果を受けて、ES/EB 比が高い遺伝子を上位から選出し (14 種)、mRNA

発現の観点から BPA の影響を検討した。試料として、同一の培養条件において得られたサンプル (培養 4 回分) を用い、real time RT-PCR を用いた mRNA 発現の解析を行った。

[結果および考察]

平成 17 年度

初めに、ES 細胞の細胞分化系を用いた毒性評価系の確立を目的として、水銀化合物に比較して、より弱い生体毒性を持つ bisphenol A (BPA) を用いた検討を行った。その結果、外胚葉 (4 種)、中胚葉 (2 種)、内胚葉 (3 種) 分化マーカー遺伝子中、計 3 種類の遺伝子発現に関して BPA が影響を及ぼす可能性を示す結果を得た。

平成 18 年度

平成 17 年度までに得られた結果を元に、再現性の検討実験を行った。0.1、10 μ M BPA の存在下において、21d EB における PAX-6 (内胚葉分化マーカー) の発現が、コントロールに比較して、各々 1.9 倍、2.4 倍促進される傾向を示した。また、 α -fetoprotein (AFP: 外胚葉分化マーカー) の発現が、14d EB において、10 μ M BPA の存在下で 1.5 倍、21d EB において、0.1、10 μ M BPA の存在下で各々 2.4 倍、1.9 倍促進される結果が得られた。以上の結果より、サル ES 細胞の EB 分化系を用いて、環境汚染物質への細胞レベルの生体応答を遺伝子発現の観点から評価できる可能性が示唆された¹⁾。

平成 19 年度

本 ES 細胞由来の神経幹様細胞からニューロンやアストロサイト等の神経系細胞への分化系確立の検討を行った。形成された神経幹様細胞における神経幹細胞マーカータンパク質の発現を、免疫細胞染色により確認した。また、神経幹様細胞を用いたメチル水銀の細胞毒性に関する予試験を行った。

[文献]

- 1) Yamamoto M, Tase N, Okuno T, Kondo Y, Akiba S, Shimozawa N, and Terao K: Monitoring of gene expressions in embryoid body differentiation derived from Cynomolgus monkey embryonic stem cells in the presence of bisphenol. *AJ Toxicol Sci* 32(3), 301-310, 2007.

4) メチル水銀による蛋白質成熟系～特に PDI への作用と神経細胞死に関する研究 Research on methylmercury action on protein maturation system and specifically PDI as well as neuronal cell death

[主任研究者]

宮本謙一郎 (臨床部)

実験全体の掌握、中毒モデル作成、データ整理

[共同研究者]

若宮純司 (臨床部)

研究の助言、統計解析

村尾光治 (臨床部)

中毒モデル作成、解剖

上原 孝 (北海道大学薬学部)

PDI の解析、助言

松田憲之 (理化学研究所)

異常蛋白質の同定

貫名信行 (理化学研究所)

小胞体ストレス機序の助言

[背景および目的]

神経変性疾患では、神経細胞内に異常蛋白質が蓄積して細胞の機能不全を誘発し、神経細胞死に至ることがわかっている。これに対し、小胞体に存在する蛋白質ジスルフィドイソメラーゼ (PDI) は、変性蛋白質の除去およびシャペロン機能により細胞死を抑制するが、一酸化窒素 (NO) などにより酸化されると、SNO-PDI を形成して小胞体の不良・変性蛋白質のシャペロン機能の低下、ついで神経細胞死が引き起こされる。

そこで、メチル水銀 (MeHg) による神経細胞死に関して PDI が脳障害の指標となるか否かを検討した。

[期間]

平成 19 年度

[方法]

研究 1. MeHg に対するトレハロース (TRE) の効果

Wistar ラット 8 週齢を用いて、以下の 3 群について、MeHg 投与後 12 日目に脳の HE 染色標本による病理組織学的検討を行った。

1. コントロール群 (生食 10 日間 i.p.連続投与)
2. MeHg 群 (5 mg/kg/day×10 日 i.p.連続投与)
3. MeHg+ TRE 群 (2%TRE 飲水ボトル)

研究 2. MeHg 曝露における NO の関与

Wistar ラット 8 週齢を用いて、MeHg 5 mg/kg/day i.p.12 日間連続投与を行い、投与後 12 日目に NO の関与を SNO-PDI 形成 (Biotin-switch 法) で確認した後、最終投与後 3～12 日まで経時的に SNO-PDI 形成 (Biotin-switch 法) を検討した。このとき、TUNEL 染色によるアポトーシスの検討もあわせて行った。

研究 3. MeHg 曝露におけるユビキチンの関与

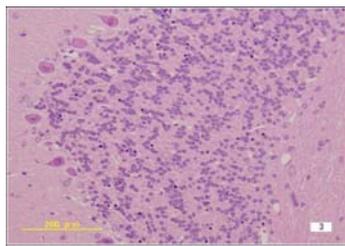
MeHg 曝露では、ユビキチン・プロテアソーム系が働いていることが証明されている。今回は、MeHg 非曝露 Wistar ラット 8 週齢の小脳、大脳皮質のユビキチン染色を行った。

[結果]

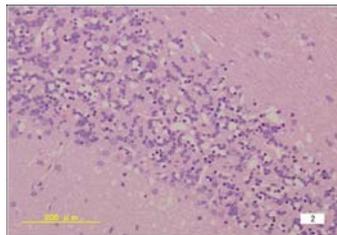
研究 1 については、表 1 に示すように、障害の程度は、MeHg 群に比較し、MeHg+TRE 群の方は大脳皮質では同じであったが、小脳では軽くなっていた。病理所見を図 1 に示した。

表 1. MeHg に対するトレハロースの効果

	Control			MeHg			MeHg+TRE		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
小脳									
分子層の空胞化	-	-	-	++	++	++	-	+	+
プルキンエ細胞の変性・壊死	-	-	-	++	++	++	-	+	+
顆粒細胞の変性	-	-	-	++	++	+++	+	+	+
顆粒細胞の壊死・脱落	-	-	-	++	++	+++	-	+	+
大脳皮質									
椎体細胞の変性	-	-	-	++	++	++	++	++	++
椎体細胞の壊死・脱落	-	-	-	++	++	++	++	++	++



MeHg 群+TRE 群



MeHg 小脳

図 1. MeHg に対するトレハロースの効果

研究 2 については、図 2 に示すように、SNO-PDI 形成が、小脳では認められたが、大脳皮質では認められなかった。

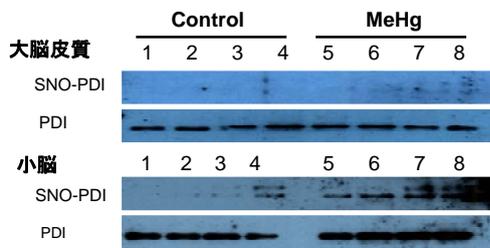


図 2. MeHg 曝露における NO の関与 (SNO-PDI の形成)

そこで、SNO-PDI 形成を経時的にみると、図 3 に示すように、MeHg 投与後 3 日目より小脳では SNO-PDI 形成が認められた。また、アポトーシスの病理変化が生じる前から SNO-PDI が形成されていた。

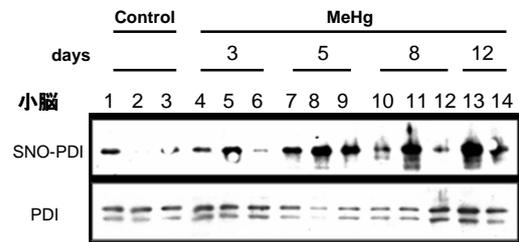


図 3. MeHg 曝露における NO の関与 (SNO-PDI 形成の経時的変化)

日数	SNO-PDI		HE		
	小脳	大脳皮質	プルキンエ細胞	顆粒細胞	大脳皮質
3	+	-	-	-	-
5	++	-	-	-	-
8	+++	-	±	+	±
12	+++	-	+	++	+

表 2. MeHg 曝露における NO の関与 (SNO-PDI 形成と病理変化)

研究 3 については、ユビキチンの分布を見てみると、プルキンエ細胞・大脳皮質細胞では陽性であるが、顆粒細胞では陰性であることが確認できた。

[考察]

MeHg による脳神経細胞死に異常蛋白質の蓄積が関与するかを検討するため、研究 1 で異常蛋白質の凝集抑制作用が知られている^{1,2)} TRE を用いて検討した。その結果、MeHg 単独投与では小脳、大脳ともに神経細胞障害がみられたが、TRE により小脳では抑制したが、大脳皮質では抑制しなかったことから、小脳では異常蛋白質が生じており、神経細胞障害にこの異常蛋白質が関与している可能性が考えられた。

このとき、抑制部位が NOS 細胞の分布と一致することから、小脳障害に NO の関与が考えられた。そこで、研究 2 を行い、変性蛋白質の除去や未熟・変性蛋白質を正常に折りたたみ細胞死を抑制する小胞体のシ

ャペロン機能をもつ PDI に着目し、PDI の活性中心のシステイン残基に NO が結合した SNO-PDI 形成を用いて検討を行った。SNO-PDI 形成は、小脳では MeHg 曝露後早期から生じるが大脳皮質では生じなかった。小脳と大脳皮質の NO 産生細胞数を比較すると、大脳皮質ニューロンの初代培養細胞では、神経型 NOS を含有する神経細胞は培養細胞全体の 1% 程度しか存在しない¹⁾が、小脳は顆粒細胞、分子層、バスケット細胞軸索終末叢など多くの細胞が NO を発生することから小脳、大脳皮質の NOS 分布の相違により生じた可能性が考えられた。また、SNO-PDI 形成がされた後にアポトーシスが生じたことから、MeHg による小胞体の PDI 機能消失により、アポトーシスが誘導されている可能性が考えられた。

これまでの研究で、SNO-PDI 形成による PDI 機能消失で、異常蛋白質が蓄積し、小胞体ストレスが起こり、小胞体を起源とするストレスシグナルが活性化されて細胞死が惹起されること、ユビキチン・プテアソーム系による異常蛋白質分解・除去が正常に作動しなければ神経細胞死を引き起こすこと²³⁾、異常蛋白質はポリユビキチン化蛋白質として存在していることが報告されている。そこで、研究 3 においてユビキチン抗体を用いた免疫染色で正常脳におけるユビキチンの分布を確認した。このユビキチン染色と TUNEL 染色の結果を比較すると、ユビキチン染色陽性の小脳プルキンエ細胞や大脳皮質ではアポトーシスの発現が弱く、ユビキチン染色陰性の顆粒細胞ではアポトーシスが強く発現していた。したがって、ユビキチンが MeHg による異常蛋白質の分解を促進することにより神経細胞死を抑制している可能性が考えられた。今後、小脳、大脳皮質におけるポリユビキチン抗体染色で異常蛋白質の分布と神経細胞死との関係を検討する必要がある。

今回のメチル水銀中毒小脳における SNO-PDI を介した神経細胞死機序をまとめると下記の図 4 のような機序の可能性が考えられる。

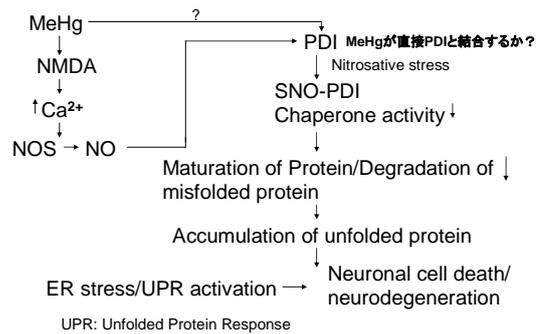


図 4. MeHg 中毒小脳における SNO-PDI を介した神経細胞死機序

すなわち、我々は、これまでの研究で、MeHg 中毒における神経細胞死機序に興奮性アミノ酸であるグルタミン酸受容体の NMDA 受容体が関与し、NO が産生されることを報告してきた⁴⁾が、今回の検討で、小脳では、産生された NO により PDI が S-ニトロシル化されて、SNO-PDI が形成されていることがわかった。また、SNO-PDI 形成が起きた後、アポトーシスが生じることから MeHg による小胞体の PDI 機能消失により、アポトーシスが誘導されている可能性が考えられた。さらに、ユビキチン染色陽性の小脳プルキンエ細胞や大脳皮質ではアポトーシスの発現が弱く、ユビキチン染色陰性の顆粒細胞ではアポトーシスが強く発現していたことから、ユビキチンが MeHg による異常蛋白質の分解を促進することにより神経細胞死を抑制している可能性が考えられた。

[文献]

- 1) 赤池昭紀：神経細胞死と NO. 実験医学 113, 61-65, 1995.
- 2) Uehara T, Nakamura T et al: S-Nitrosylated protein-disulphide isomerase links protein misfolding to neurodegeneration. Nature 441, 513-517, 2006.
- 3) Uehara T: Accumulation of Misfolded Protein Through Nitrosative Stress Linked to Neurodegenerative Disorders. ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING 9, 597-601, 2007.

- 4) Miyamoto K, Nakanishi H et al : Involvement of enhanced sensitivity of N-methyl-D-aspartate receptors in vulnerability of developing cortical neurons to methylmercury neurotoxicity. Brain Res. 901, 252-258,2001.

(4) 水銀の環境科学に関する研究

1) 水俣湾の水銀耐性菌の遺伝学的研究

Genetic study on mercury-resistant bacteria in Minamata Bay

[主任研究者]

中村邦彦 (基礎研究部)

[共同研究者]

中村政明 (臨床部)

藤村成剛 (基礎研究部)

古川謙介 (別府大学食物栄養学)

矢木修身 (東京大学大学院工学系)

清野正子 (北里大学薬学部)

[期間]

平成 17~19 年度

[背景および目的]

これまでの研究で、高濃度の水銀に長期間汚染された水俣湾では、いろいろな種類の水銀化合物に耐性のある水銀耐性菌の割合や、これらの水銀化合物を揮発性の金属水銀蒸気に変換・分解できる水銀揮発化細菌の割合が水銀汚染のない対照地点に比べて、かなり高いことが明らかになっている^{1,2)}。

特に、水俣湾のヘドロから採取した 1,428 株の細菌のうち、19 株の細菌は、使用した 7 種全ての水銀化合物を揮発したが、対照地点の 3,176 株では、このような特殊な水銀揮発化細菌は存在していなかった³⁾。これらの細菌は、水銀汚染により何らかの遺伝的な変化を受けて、水銀汚染環境で特異的に出現して来ているものと思われる。

細菌の水銀揮発化遺伝子群は、*merR*, *merT*, *merA*, *merB* などで構成されている。塩化第二水銀などの 2 価の水銀イオンの場合は、*merA* 遺伝子により作られる酵素 (レダクターゼ) によって揮発性の水銀蒸気に変換される。有機水銀化合物の場合は、最初に、*merB*

遺伝子により作られる酵素 (リアーゼ) が働いて、有機水銀化合物の炭素と水銀の結合を切断し、その結果生じる 2 価の水銀イオンを先程同様に、レダクターゼによって、水銀蒸気に変換される^{4,5)}。

そこで、水俣湾に特異的に出現している水銀揮発化細菌の水銀揮発化遺伝子の塩基配列などの構造を研究し、水銀汚染によりどのような遺伝的变化が起き、どのようにして水銀揮発化細菌が出現してくるのかを明らかにする。

[方法]

水俣湾、湯の児および米ノ津の底質から採取した、水銀耐性が低い、*Bacillus* 属の細菌 635 株 (水俣湾、217 株、湯の児、202 株、米ノ津 216 株) について水銀揮発化遺伝子の *merR* から *merA* 遺伝子領域の約半分の 2 kb を PCR 法で増幅し、*merA* 遺伝子群の有無を検討した。635 株の細菌のトータル DNA を Microbial DNA キットで抽出し、PCR で増幅し、アガロースゲルで電気泳動を行い *merA* 遺伝子群の有無を検討した。

水俣湾から採取した水銀揮発化能力の強 *Bacillus* 属細菌の酵素レダクターゼをカラムなどで生成し、これをウサギに注射しポリクローナル抗体を作成した。蛋白分解酵素および蛋白リン酸化酵素阻害剤の存在下で細菌を溶解し、SDS 電気泳動を行った後、このウサギ抗体を用いて、Western Blotting 法によりレダクターゼ量を測定した。

[結果および考察]

635 株の水俣湾、湯の児および米ノ津の底質から採取した細菌で、*merA* 遺伝子を保持していると思われる細菌の割合は、は、8.3%, 9.7% および 3.0% であった。



図 1. PCR 法で増幅した水俣湾から採取した *Bacillus* 属細菌の merA 群の遺伝子。5 番目と 9 番目の細菌がこの遺伝子を保持している。

Western Blotting 法によるレダクターゼの検出は、水銀耐性の高い細菌だけがレダクターゼを産出し、耐性が低く merA 遺伝子群を持っている細菌 20 株では、レダクターゼを産生する細菌はいなかった。

また、レダクターゼは、水銀により誘発された。

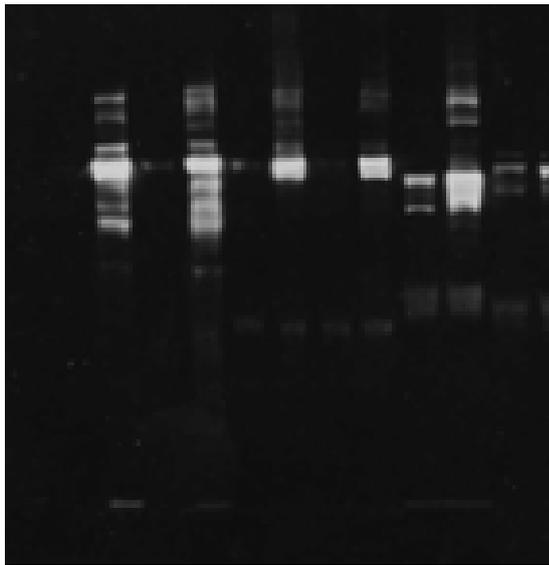


図 2. 水銀耐性の高い細菌の Western Blotting

水銀の入っていない培地と水銀を添加してある培地で発育させた細菌のレダクターゼを交互にゲルに流している。水銀を添加してある培地で発育させた細菌だけが多量のレダクターゼを生産している。

この研究は、本年度が最終年度であり、共同研究者により引き継がれる。

[文献]

- 1) Nakamura K, Sakamoto M, Uchiyama H et al: Organomercurial-volatilizing bacteria in the mercury-polluted sediment of Minamata Bay, Japan. *Appl Environment Microbiol* 56, 304-305, 1990.
- 2) 中村邦彦：海洋水銀汚染と微生物. *環境科学会誌* 5, 1-14, 1992..
- 3) Nakamura K, Silver S: Molecular analysis of mercury-resistant *Bacillus* isolates from sediment of Minamata Bay, Japan. *Appl Environ Microbiol* 60, 4596-4599, 1994.
- 4) Rochelle PA, Wetherbee MK, Olson BH: Distribution of DNA sequences encoding narrow- and broad-spectrum mercury resistance. *Appl Environ Microbiol* 57, 1581-1589, 1991.
- 5) Bogdonova E, Minakhin L, Bass I et al: Class II broad-spectrum mercury resistance transposons in Gram-positive bacteria from natural environments. *Res Microbiol* 152, 503-514, 2001

2) 水銀揮発化細菌を利用した水銀汚染物処理技術の開発に関する基盤研究

Development of mercury removal method from mercury -contaminated samples using mercury-volatilizing bacteria

[主任研究者]

中村邦彦 (基礎研究部)

[共同研究者]

岩原正宣 (崇城大学応用微生物工学)

葛西健太郎 (崇城大学・在学中)

[期間]

平成 17~19 年度

[背景および目的]

水銀の環境汚染は、世界の多くの国々で報告され、その対応が緊急な課題になっている。環境中の水銀の処理は、埋め立てなどの封じ込め等により行われているが、これらの方法では、完全に無害化するわけではないため、根本的解決にはつながらない。水銀で汚染された環境に生息している微生物、特に細菌の中には水銀と種々の相互作用を行い、水銀を分解し揮発化することにより、自然界の清浄化作用を行っている細菌が存在していることが知られている。

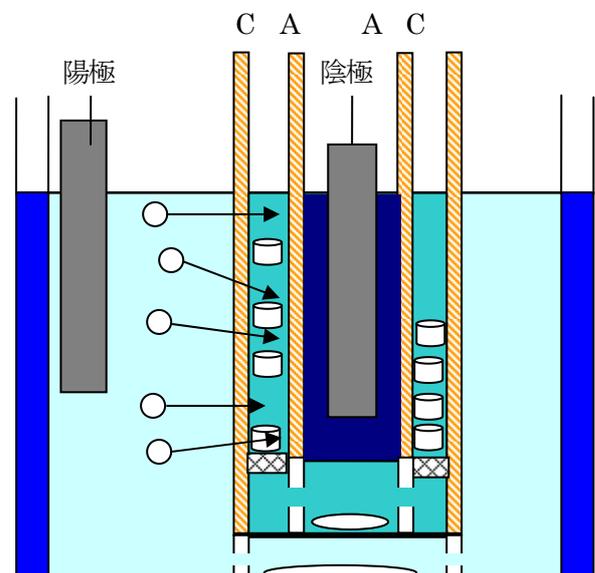
近年、重金属や化学物質の環境汚染に対して、バイオレメディエーション技術が開発されるようになってきた^{1,2)}。バイオレメディエーションとは、一般に、生物の生物機能を利用して、環境から汚染物質を取り除き環境を修復する技術である。細菌を利用したバイオレメディエーションは、主に 3 つの技術がある。第一の技術は、2 価の水銀イオンやメチル水銀などの水銀化合物を細菌の酵素により揮発性の金属水銀蒸気に変換し、その環境から除去するものである (バイオボラタリゼーション)^{3,4)}。第二の技術は、細菌の酵素により水銀化合物を金属水銀に変換するが、培養条件等により液状金属水銀として沈殿することを利用したものである⁵⁾。第三の技術は、細菌が水銀を細菌細胞内に濃縮する性質を利用したものである⁶⁾。

そこで、水俣湾から採取した水銀揮発化細菌を利用し、バイオテクノロジーの手法を活用し、将来的に、水銀汚染物の処理技術の開発を目的に研究を行う。

[方法]

下図の円筒状二重イオン交換膜電極装置を用い水銀の陽極槽からの除去について検討した。陽極槽には、25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の塩化第二水銀溶液 1000 ml、濃縮層には、0.001% の L-シス테인溶液 200 ml、陰極層には、蒸留水を 50 ml 入れ、電機泳動を行い、水銀分析計で陽極槽および濃縮槽の水銀量の変化を測定した。PVA 菌体入り・コーティング円筒状無機担体と従来の PVA コーティング円筒状無機担体と菌体吸着をした円筒状無機担体で、どちらの水銀除去率が高いかを検討した。また、円筒状無機担体とクラゲールの菌体増殖を微生物熱量計と吸光度計で測定した。さらに、吸着日数を変えて水銀処理能力を比較し、二重イオン交換膜電極装置と組み合わせた処理能力について検討した。

円筒状二重イオン交換膜電極装置



- : Hg^{2+} C: 円筒状カチオン膜 A: 円筒状アニオン膜
 □: 陽極槽 ■: 濃縮槽 ■: 陰極槽 ■: 冷却槽
 ⊠: プラスチックネット ⊠: ステンレスネット □: 担体

[結果および考察]

PVA 菌体入り・コーティング円筒状無機担体と従来の PVA コーティング円筒状無機担体と菌体吸着をした円筒状無機担体との比較では、菌体量の多い PVA 菌体入りコーティング円筒状無機担体の方が処理効率で優れていることが認められた。

また、円筒状無機担体とクラゲールの菌体増殖を微生物熱量計と吸光度計で測定した結果、クラゲールの増殖が一番速く、高い水銀濃度でも増殖が確認された。しかしながら、二重イオン交換膜電極装置と組み合わせた処理能力については、クラゲールの方が処理能力に優れていたが、濃縮槽での水銀量減少が最後まで見られなかった。

この研究は、本年度が最終年度であり、今後この装置の開発は、崇城大学の岩原研究室で引き続き行われる。

[文献]

- 1) 芳生秀光, 清野正子: 水銀汚染浄化のための新規バイオテクノロジー. 環境バイオテクノロジー学会誌 2, 95-102, 2002.
- 2) 中村邦彦: 細菌を利用した水銀のバイオレメディエーション. 水環境学会誌 28, 58-62, 2005.
- 3) Nakamura K, Hagimine H, Sakai M et al: Removal of mercury from mercury-contaminated sediments using a combined method of chemical leaching and volatilization of mercury by bacteria. Biodegradation 10, 443-447, 1999.
- 4) Morishita K, Nakamura K, Tuchiya K et al: Removal of methylmercury from a fish broth by *Alteromonas macleodii* isolated from Minamata Bay. Japanese J Wat Treat Biol 42, 45-51, 2006.
- 5) Wogoner-Dbler I, Cansterin H, Li Y et al: Removal of mercury from chemical wastewater by microorganisms in technical scale. Environ Sci Technol 34, 4628-4634, 2000.
- 6) 清野正子, 芳生秀光: 水銀耐性遺伝子を利用した水銀のバイオレメディエーション. ファルマシア 39, 841-845, 2003.

(5) 行政研究・業務

1) ニカラグア・マナグア湖の水銀汚染に起因する環境汚染および健康影響調査

Environmental Contamination from Mercury in Lake Managua,
Nicaragua: Human Health Risk Assessment

[担当者]

保田叔昭 (国際・総合研究部)
松山明人 (疫学研究部)

すべきこと、そして現場と対照地区の土壌、水、底質および魚を採取しておよその汚染状況を把握すべきことの3点を課題としてあげた。

[業務内容]

1) 経緯

米州開発銀行 (IADB)・ジャパンプログラムの要請(下記)を受けて実施されるものであり、国際共同研究推進室、国際共同研究案件及び個別専門家の派遣要請業務の一つである。

要請内容：現在ニカラグアの首都マナグア市近郊、マナグア湖畔の廃工場(クロルアルカリプラント跡地)に起因すると見られる湖の水銀汚染について、ニカラグア自治大学(UNAN)が取り組んでいる環境汚染調査を補佐する形で専門家を派遣して技術移転および研究協力をする事。

2) 期間

平成 14 年度～19 年度

3) 経過

平成 15 年 2 月： UNAN 水資源研究センター(CIRA) 所長、S. Montenegro 氏来所。調査対象であるマナグア湖と廃工場に関する統括的な説明および正式な協力依頼

平成 15 年 5 月： マナグアより汚染現場で採取された底質の乾燥試料送付。水銀測定の結果最大 62ppm の総水銀を検出

平成 15 年 9 月： 2 名の職員が現地へ赴き、CIRA の調査要員および IADB 担当者と今後の調査方針について協議。同時に CIRA における研究設備を視察し今後必要になる施設・設備について検討。また、汚染現場の現状を調査した。

その結果、総水銀およびメチル水銀の分析装置を早急に導入すべきこと、対照地区を選定

平成 16 年 1 月： 職員 2 名がマナグアへ赴き、試料の採取等を実施した。分析は試料を持ち帰って国水研で実施した。同時に現地調査要員の中から国水研において技術移転を実施する人員との間で協議を行なった。

平成 16 年 8 月： CIRA から 3 名の研究者を国水研へ一ヶ月招聘し、水俣病の医学および水銀の分子形別分析技術に関して技術移転の研修を行なった。この活動は本業務の一方の柱であり、以後、現地へ赴いて継続する。

平成 18 年 1 月 職員 2 名が現地へ赴き、廃工場と湖の間にある草原に 100mメッシュをあてて各交点で表層の土壌を採取した。一方マナグア市の湖周辺地区のうち 3 つの区を選び、対照地区とともに住民各 100 名を無作為に選び、毛髪採取と食習慣に関する聞き取り調査を実施した。

平成 18 年 8 月： 水銀分析に関する技術移転および前回のサンプリングでえられた結果の取りまとめを行なうため職員 2 名がマナグアへ赴いた。

平成 19 年 11 月： 技術移転の最終段階として、環境水中の総水銀およびメチル水銀分析の実習を約 1 ヶ月かけて現地で実施した。

4) 調査結果

マナグア湖に生息する雑食性のティラピアを採集し、水銀濃度を測定して約 60km 離れている別の湖の対照群のデータと比較した(図 1)。総水銀とメチル水銀の値はほぼ同等であったので、ここでは総水銀の値で示す。平均値(95%信頼限界)は対照群 0.14ppm

(0.12-0.15) に対し、マナグア湖群は 0.20ppm (0.17-0.23) とわずかではあるが有意に高かった。肉食性の魚であればもう少し差がでるものと考えられる。

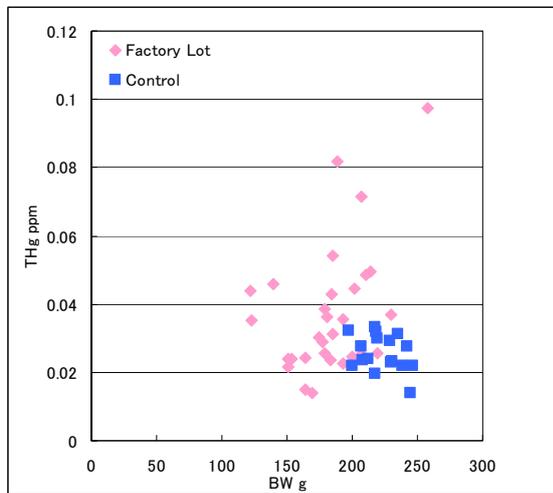


図 1

また、工場に隣接する湖岸の底質に含まれる総水銀およびメチル水銀の垂直分布をとると図 2 のような結果を示した。工場で使っていたのは金属水銀であるが、敷地を経て湖へ拡散した水銀からメチル水銀が生成していることが示されている。

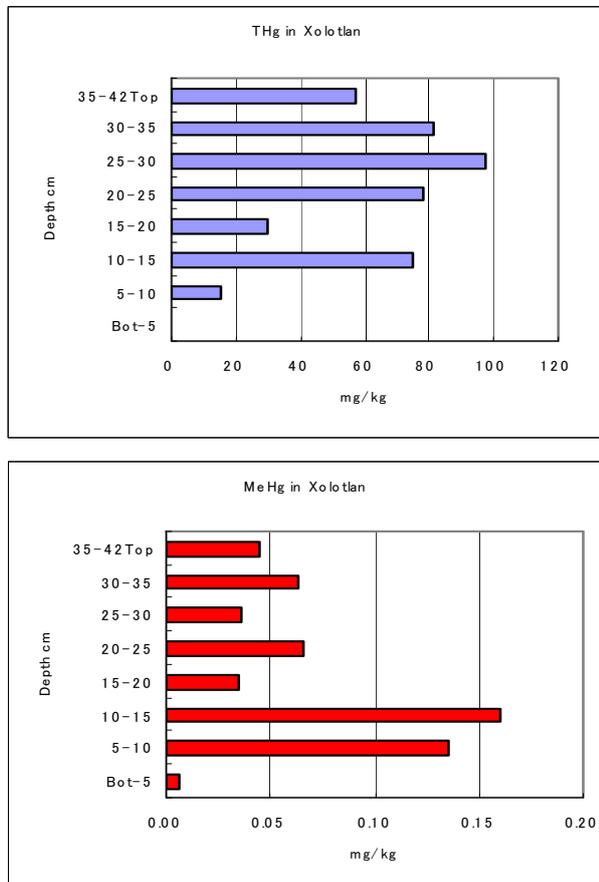


図 2

さらに、総水銀は比較的表層側に残留していたが、メチル水銀はむしろ深い位置に多く蓄積していた。

ちなみに対照地区の湖岸でも同様の調査を行なったところ、総水銀は平均 0.03ppm と 1/1000 レベルの値を示し、メチル水銀は検出限界以下であった。

魚と底質の水銀分析結果から、マナグア湖は水銀の汚染を受けていると結論づけることができる。

次に、湖畔に広がるマナグア市街の II 区、IV 区および VI 区（工場からの距離の近い順）の湖岸から 500m 以内に住居のある住民を各 100 名ずつランダムに選び

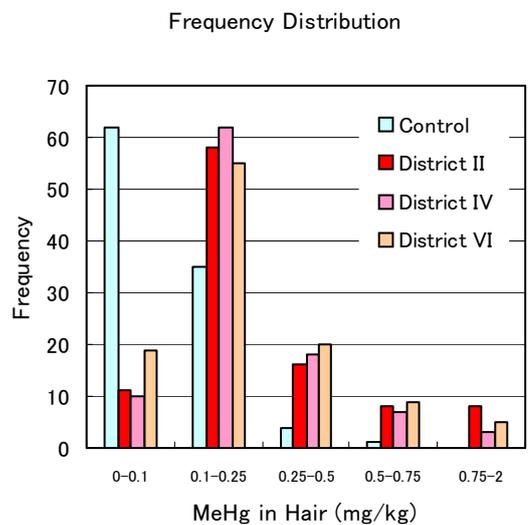


図 3

頭髮採取を行なうとともに、健康に関する聞き取り調査を行なった。その結果の一部を図 3 に示す。

横軸に水銀濃度のクラスをとり、各区での出現頻度を縦軸にとったものである。対照は魚のときとおなじ地区の住民を選んでいる。グラフからはわずかにマナグア市の市民のほうが高い水銀値を示す人が多いことを示している。マナグアの各区間での平均値の有意差は得られなかった。ただし、マナグア各区の平均値は対照地区のものに比べ有意に高かった。

結論として、工場周辺の土壌、湖底に水銀の貯留があり、メチル水銀の生成も認められる。その結果湖の魚に水銀が移行しており、住民にもいくらか蓄積が検知された。ただ、住民の水銀濃度はまだ十分に低く、ただちに健康影響を心配するレベルではなかった。しかし、今後住民の食生活指導など、適切な対策が必要である。



5. その他研究

mRNA 監視機構を標的とした遺伝性神経疾患の治療に関する基盤研究 (科研費研究)

Study on the therapeutic approach targeted to mRNA surveillance

mechanism to treat genetic neurological disorders

[主任研究者]

臼杵扶佐子 (臨床部)

[共同研究者]

山下暁朗 (科学技術振興機構さきがけ研究者)

[背景および目的]

nonsense-mediated mRNA decay (NMD) は、premature translation termination codon (PTC) を含む変異 mRNA を排除する mRNA 監視機構とされている。PTC は、多くの遺伝性疾患の原因遺伝子で認められるのみならず、正常の場合でも転写異常によって生じ、また selenocysteine をコードする UGA codon が selenium の欠乏により PTC として認知される。PTC を有する変異 mRNA は NMD により分解されるため、その変異蛋白質は作られないことが多い。しかし変異蛋白質の中には正常な蛋白質の機能を代償するものもあり、このような例では変異 mRNA を排除する NMD はその病態に負に作用することになる。本研究の目的は、神経疾患の病態への NMD の関与および NMD を標的とした治療の可能性について明らかにすることにある。

[期間]

平成 18~19 年度

[方法]

Collagen VI $\alpha 2$ 鎖の triple helical domain をコードする exon の変異により下流に PTC が出現した Ullrich 病患者繊維芽細胞をモデル細胞とした¹⁻³⁾。NMD 構成分子 14 個すなわち SURF complex^{4,6)} (SMG-1、Upf1、p130、eRF1、eRF3a、eRF3b)、exon junction complex (Y14、MAGOH、eIF4A3、Btz、RNPS1)、Upf2、SMG6、SMG7 を標的に siRNA 発現ベクターおよび合成オリゴ siRNA を作成した。各 siRNA を患者繊維芽細胞に導入し、NMD 抑制効果について collagen VI の三鎖構造を認識

する抗 collagen VI 抗体を用いた免疫染色、Real-time PCR による collagen VI $\alpha 2$ mRNA の発現変化、Western Blot による蛋白質発現について検討した。また、NMD 抑制が細胞生理機能に及ぼす影響を細胞周期および細胞増殖能について検討した。

[結果および考察]

まず 14 個の siRNA 発現ベクター導入による細胞内 collagen VI の発現を免疫染色で検討して、有用な標的分子のスクリーニングを行った。その結果、染色性が高い因子として SMG-1、Upf1、p130、eRF3a、Y14、MAGOH、eIF4A3、Btz、Upf2、SMG6、SMG7 の 11 因子を得た。次に、これら 11 因子について合成オリゴ siRNA を導入後 total RNA を抽出し、Real-time PCR を用いて collagen VI $\alpha 2$ mRNA の発現について検討した。collagen VI $\alpha 2$ mRNA の発現が non-silencing siRNA 導入細胞に比し 1.4 倍以上高く発現する因子を選択し、Upf1、SMG-1、p130、MAGOH、Btz、SMG6、SMG7 の 7 因子を得た。NMD における変異 mRNA の分解は、RNA helicase である Upf1 の活性化によりおこるが、Upf1 の活性化には連続的な Upf1 のリン酸化と脱リン酸化が重要であることが明らかにされている⁷⁾。そこで、合成オリゴ siRNA を導入後に細胞を採取して Western blot を行い、各因子のノックダウンを確認するとともに、リン酸化 Upf1 に対する抗体を用いて NMD 活性の抑制を確認した。

次に、このようにして得られた有用な 7 個の標的分子のノックダウンが細胞生理機能に及ぼす影響について検討した。まず、細胞周期へ及ぼす影響について検討したが、osteosarcoma の細胞で報告がみられる SMG-1 のノックダウンによる G2/M 期の細胞増加⁸⁾ は認められず、検討した 7 因子すべてで non-silencing siRNA 導入細胞に比し G2/M 期と G0/G1 期の細胞比に有意な差は認められなかった。非腫瘍細胞では NMD

構成因子のノックダウンによる細胞周期への影響はないように思われた。細胞増殖能については、WST-1 活性を指標に検討したが、siRNA 導入 6 日目で SMG-1 siRNA 導入細胞で non-silencing siRNA 導入細胞に比し抑制が認められた ($0.1 < p < 0.5$)。しかしながら、腫瘍細胞である HeLa 細胞に比し、その抑制は軽度であった。

今回までの検討で、最適な NMD 抑制の候補因子として Upf1、SMG-1、p130、MAGOH、BtZ、SMG6、SMG7 の 7 個の NMD component が得られた。このうち特に SMG-1、Upf1、p130、MAGOH で ECM collagen VI の発現が効果的であった。これらの因子のノックダウンが、中期的、長期的に細胞生理機能に及ぼす影響については今後さらに検討する必要がある。

[文献]

- 1) Usuki F, Yamashita A, Higuchi I et al.: Inhibition of nonsense-mediated mRNA decay rescues the mutant phenotype in collagen VI-deficient Ullrich's disease. *Ann Neurol* 55, 740-744, 2004.
- 2) Usuki F, Yamashita A, Kashima I et al.: Specific inhibition of nonsense-mediated mRNA decay components, SMG-1 or Upf1, rescues the phenotype of Ullrich's disease fibroblasts. *Molecular Therapy* 14, 351-360, 2006.
- 3) 臼杵扶佐子: Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) を標的とした治療の可能性. *臨床神経* 46, 939-41, 2006.
- 4) Yamashita A, Ohnishi T, Kashima I et al.: Human SMG-1, a novel phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase, associates with components of the mRNA surveillance complex and is involved in the regulation of nonsense-mediated mRNA decay. *Genes Dev* 15, 2215-2228, 2001.
- 5) Kashima I, Yamashita A, Izumi N, et al.: Binding of a novel SMG-1-Upf1-eRF1-eRF3 complex (SURF) to the exon junction complex triggers Upf1 phosphorylation and nonsense-mediated mRNA decay. *Genes Dev* 20, 355-367, 2006.
- 6) Yamashita A, Kashima I, Ohno S. The role of SMG-1 in nonsense-mediated mRNA decay. *Biochim Biophys Acta* 1754, 305-315, 2005.
- 7) Ohnishi T, Yamashita A, Kashima I et al.: Phosphorylation of hUpf1 induces formation of mRNA surveillance complexes containing hSMG-5 and hSMG-7. *Mol. Cell* 12, 1187- 1200, 2003.
- 8) Brumbaugh KM, Ottemess DM, Geisen C, et al. The mRNA surveillance protein hSMG-1 functions in genotoxic stress response pathways in mammalian cells. *Mol Cell* 14, 585-98, 2004.

水銀廃棄物に関する環境適正管理ガイドラインの作成

Development of technical guidelines for environmentally sound management of mercury waste

[担当者]

本多俊一 (疫学研究部)

[期間]

平成 19~21 年度

[業務内容]

国連環境計画バーゼル条約事務局は 2006 年 11 月に開催された第 8 回バーゼル条約締約国会議において、バーゼル条約締約国及び関係国際機関と共に、水銀廃棄物環境適正管理に関する技術プログラムを採択し、その第一歩として 2006~2008 年に水銀廃棄物環境適正管理のガイドラインの作成に着手することになった。

バーゼル条約事務局は、環境省廃棄物・リサイクル対策部（日本のバーゼル条約の権限のある当局）を通して本研究センターの本多へガイドラインの執筆分担依頼があり、本多はガイドライン全 13 章のうち 9 章（1~6 章、9~10 章、12~13 章）及び全補遺の作成を担当した。各章のタイトルは以下の通りである。

1章序章：水銀に関する一般的な知見、水銀汚染に関する基礎データ、及び過去の水銀汚染に関する情報。

2章水銀廃棄物発生源と種類：水銀廃棄物の発生源に関する情報及びその種類について定義付け。

3章国連環境計画及びバーゼル条約における水銀対策：国連環境計画管理理事会における水銀関連の決定事項、バーゼル条約上における水銀廃棄物の取り扱いについて。

4章廃棄物中に含まれる水銀の分析方法：アメリカ及び日本の例を用いて廃棄物中の水銀分析の手法に関する情報。

5章水銀廃棄物の環境適正処理に関する基準及び実施方法：環境適正処理に中核となる概念及び実施に関わる検討事項に関する情報。

6章立法及び規制に関する枠組み：水銀廃棄物に関する法律整備又は規制をどのように策定するか、

及びその枠組みをどのようにして施行するかについて。

7章水銀廃棄物予防策及び削減化に関する応用：水銀を使用している産業界及び金採掘業に伴う水銀廃棄物及び水銀汚染対策に関する情報。

8章水銀廃棄物の取り扱い、回収方法及び一時保管について：水銀廃棄物の取り扱い方について、回収方法、一時保存方法、及び水銀漏れに対する緊急対策手法関連情報。

9章水銀廃棄物処理及び水銀の回収について：日本で行われている水銀廃棄物（蛍光灯、水銀電池、下水汚泥、体温計等）の処理方法に関する情報及び各水銀処理技術の紹介。

10章水銀廃棄物の長期保管について：水銀廃棄物の最終的な保管方法について、日本及びヨーロッパの管理方法を紹介。

11章水銀に汚染された環境の修復技術：水銀汚染の原状回復について、修復技術を紹介すると共に、水俣湾の例を挙げ、修復には莫大な予算（予防対策費の方がはるかに低い）が必要と強調。

12章市民意識及び参加：水銀廃棄物だけではなくその他の廃棄物処理にも市民意識の向上及び市民参加が重要であると、公的機関—民間機関—市民のパートナーシップの過去の例を挙げて説明。

13章水銀廃棄物環境適正処理に関する推称：ガイドラインで述べた内容をまとめ、各章の相関について記載。

補遺A（水銀分析）、補遺B（国連環境計画管理理事会における水銀関連決定事項）、補遺C（国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ（SAICM）における水銀関連事項）、補遺D（経済開発協力機構（OECD）における環境適正管理概念事項）。

[第 6 回バーゼル条約作業部会における議論]

平成 19 年 8 月下中にバーゼル条約事務局へガイドラインを提出後、同年 9 月 1 日から 7 日までスイス・ジュネーブで開催された第 6 回バーゼル条約作業部会

及び技術会合に水銀廃棄物環境適正処理ガイドラインの担当者として参加した。技術会合においては、バーゼル条約に関する様々な技術ガイドラインに関わる議論が行われ、その一部として水銀廃棄物ガイドラインの議論が行われた。水銀廃棄物問題は開発途上国において問題になりつつあり、本ガイドラインは水銀廃棄物環境適正処理を導入するための重要な情報を提供していると考えられる。

[今後の予定]

ガイドラインに関する様々なコメントがバーゼル条約締約国、非締約国、国際機関、関連機関等から寄せられており、ガイドラインの修正及び加筆を行う。

■国際共同研究

水銀およびヒ素の分子細胞毒性メカニズム

Molecular and cellular toxicity of mercury and arsenic

[主任研究者]

山元 恵 (基礎研究部)

研究の総括、細胞培養、分子生物学実験

[共同研究者]

平野靖史郎 (国立環境研究所)

分子生物学実験のサポート

崔 星 (国立環境研究所)

分子生物学実験のサポート

Fumio Matsumura (Univ. of California-Davis)

論文発表における助言

Christoph Vogel (Univ. of California-Davis)

分子生物学実験

[期間]

平成 17 年～19 年度

[研究概要]

亜ヒ酸は、白血病細胞において、比較的高濃度においてはアポトーシスを誘導し、低濃度においては部分的に分化を誘導する、という二面的な性質を持つことが報告されている。しかしながら、この一見矛盾した二面性の分子メカニズムについては、良くわかっていない。これらを理解することは、亜ヒ酸の発ガン性や白血病治療薬としての分子基盤を明らかにすることにつながる。本研究において、U937 ヒト単球性/マクロファージ細胞を用いて、キーとなりうる転写因子への亜ヒ酸の影響を検討した。亜ヒ酸と転写因子との相互作用を解析するためのメインプロトコールとして、ゲ

ルシフトアッセイを用いた。タンパク質/DNA アレイ解析により、6 時間曝露後に、1 μM 、10 μM 亜ヒ酸により転写因子 E2F の活性化が起きることが明らかになった。また、1 μM 亜ヒ酸では転写因子 NF- κB が活性化されるのに対し、10 μM では活性化されなかった。この結果はゲルシフトアッセイにより確認し、1 μM 亜ヒ酸により、NF- κB の構成分子種の中でも RelB/p50 が活性化することが明らかになった。さらに、NF- κB を経由して発現がコントロールされているサイトカイン IL-8、BAFF 遺伝子の発現が、1 μM 亜ヒ酸により活性化されることが明らかになった。これらの結果は、本細胞において、細胞死を引き起こさない低濃度の亜ヒ酸が、NF- κB シグナル伝達系、特に RelB/p50 を通じて、炎症応答を起こすことを示し、本応答を通じて発ガンや炎症系疾患が引き起こされている可能性を示すものと考えられる¹⁾。

[文献]

- 1) Yamamoto M, Hirano S, Vogel C F A, Cui X., Matsumura F: Selective activation of NF- κB and E2F by low concentration of arsenite in U937 human monocytic leukemia cells. J. Biochem. Mol. Toxicol. 22, 136-146, 2008.

6. 平成 19 年度共同研究者一覧

赤木洋勝	岡田和夫	竹田一彦	守口徹
秋葉澄伯	柿木隆介	竹屋元裕	矢木修身
浅山滉	柿田明美	田代久子	矢野真一郎
有村公良	葛西健太郎	笏田彰秀	山下暁朗
安東由喜雄	河上祥一	飛松省三	吉田義弘
安藤哲夫	川畑智	富安卓滋	吉田稔
出雲周二	清野正子	貫名信行	吉本哲郎
井上稔	窪田真知	樋口逸郎	米田幸雄
井村隆介	熊谷嘉人	平野靖史郎	Jean Paul Bourdineaud
岩下真一	後藤正道	平生則子	Jin Ping Cheng
岩原正宣	佐久川弘	古川謙介	Lastu Markus
植川和利	笹川昇	松田憲之	F u m i o M a t s u m u r a
上原孝	佐藤洋	松葉左正	Ricaldo Bezerra de Oliveira
上山秀嗣	佐藤雅彦	丸山征郎	William Henry R o s t e n e
内野誠	志水恒雄	三浦郷子	Christoph Vogel
内山靖	下川満夫	三原洋祐	
浦島充佳	崔星	村上勵	
衛藤光明	高島明彦	森敬介	

※ 五十音順

7. 平成 19 年度報告・発表一覧

[学術刊行物 (英文・査読有)]

Harada K, Koizumi A, Saito N, Inoue K, Yoshinaga T, Date C, Fujii S, Hachiya N, Hirose I, Koda S, Kusaka Y, Murata K, Omae K, Shimbo S, Takenaka K, Takeshita T, Todoriki H, Wada Y, Watanabe T, Ikeda M: Historical and geographical aspects of the increasing perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate contamination in human serum in Japan. *Chemosphere* 66(2), 293-301, 2007.

Usuki F, Fujita E, Sasagawa N: Methylmercury activates ASK1/JNK signaling pathways, leading to apoptosis due to both mitochondria-and endoplasmic reticulum (ER)-generated processes in myogenic cell lines. *Neurotoxicol* 29, 22-30, 2008.

Hirooka T, Fujiwara Y, Yamamoto C, Yasutake A, Kaji T: Methylmercury retards the repair of wounded monolayer of human brain microvascular endothelial by inhibiting their proliferation without nonspecific cell damage. *J Health Sci* 53, 450-456, 2007.

Toyama T, Sumi D, Shinkai Y, Yasutake A, Taguchi K, Tong KI, Yamamoto M, Kumagai Y: Cytoprotective role of Nrf2/Keap1 system in methylmercury toxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 363, 645-650, 2007.

Mori N, Yasutake A, Hirayama K: Comparative Study for Activities of Reactive Oxygen Species Production/Defense System in Mitochondria of Rat Brain and Liver, and Their Susceptibility to Methylmercury Toxicity. *Arch Toxicol* 81, 769-776, 2007.

Shimada H, Yasutake A, Hirashima T, Takamura Y, Kitano T, Waalkes MP, Imamura Y: Strain difference of cadmium accumulation by liver slices of inbred Wistar-Imamichi and Fischer 344 rats. *Toxicol in Vitro* 22, 338-343, 2008.

Yamamoto M, Hirano S, Vogel C FA, Cui X., Matsumura F: Selective activation of NF- κ B and E2F by low concentration of arsenite in U937 human monocytic leukemia cells. *J Biochem Mol Toxicol* 22, 136-146, 2008.

Yamamoto M, Tase N, Okuno T, Kondo Y, Akiba S, Shimozawa N, Terao K: Monitoring of gene expressions in embryoid body differentiation derived from Cynomolgus monkey embryonic stem cells in the presence of bisphenol A. *J Toxicol Sci.* 32: 301-310, 2007.

Sakamoto M, Kubota M, Murata K, Nakai K, Sonoda I, Satoh H: Changes in mercury concentrations of segmental maternal hair during gestation and their correlations with other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environ Res* 106(2), 270-6, 2008.

Teraoka H, Kumagai Y, Iwai H, Haraguchi K, Ohba T, Nakai K, Satoh H: Sakamoto M, Momose K, Masatomi H, Hiraga T: Heavy metal contamination status of Japanese cranes (*Grus japonensis*) in east Hokkaido, Japan-extensive mercury pollution. *Environ Toxicol Chem.* 26(2), 307-12, 2007.

[学術刊行物 (和文・査読有)]

臼杵扶佐子: 神経と環境・中毒神経障害をきたす中毒物質「水銀」. *Clinical Neuroscience* 25, 877-880, 2007.

[学術刊行物 (和文・査読無)]

衛藤光明, 安武 章, 澤田倍美, 徳永英博, 興梶征典: 水俣病の病理—メチル水銀毒性—. *臨床と病理・別冊* 25, 776-779, 2007.

[学術発表 (国外)]

Usuki F: Mild endoplasmic reticulum (ER) stress

preconditioning attenuates methylmercury (MeHg) -intoxication in myogenic cell line. 47th Society of Toxicology's annual meeting, Seattle, USA, 2008. 3.

Fujimura M, Sawada M, Takashima A: Methylmercury induces Alzheimer's disease-like Tau phosphorylation in mouse brain. 47th Society of Toxicology's annual meeting, 2008, Seattle, USA, 2008. 3.

Nagano M, Yasutake A, Miura K: Mechanism of methylmercury biotransformation in human cell lines. 47th Society of Toxicology's annual meeting, Seattle, USA, 2008. 3.

Yoshida M, Watanabe C, Satoh M, Yasutake A: Emergence of methylmercury toxicity long after a perinatal exposure in metallothionein-null and its wild-type C57BL mice strains. 47th Society of Toxicology's annual meeting, Seattle, USA, 2008. 3.

Shimada H, Yasutake A, Nagano M, Waalkes MP, Imamura Y: Strain difference on cadmium toxicity in the liver and testis of inbred Wistar-Imamichi and Fischer 344 rats. 47th Society of Toxicology's annual meeting, Seattle, USA, 2008. 3.

Sawada M, Fujimura M, Yasutake A: Methylmercury exposure induces hyperactivity and neuronal loss in the caudate putamen in mice. Twenty-fourth International Neurotoxicology Conference. San Antonio, Texas, USA, 2007. 11.

Sakamoto M: Difference in methylmercury exposure to fetus and breast-feeding offspring. The 12th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health Sciences. Beijing, China. 2007. 10.

Satoh H, Shimada M, Ohba T, Kameo S, Suzuki K, Sakurai K, Kurokawa N, Murata K, Sakamoto M, Nakai K: Exposure assessment of methylmercury in the Japanese

pregnant women. VIIIth International Society for trace Element Research in Humans Conference. Crete, Greece. 2007. 10.

Sakamoto M, Kubota M, Murata K, Nakai K, Satoh H: Segmental hair mercury concentrations during gestation and correlations among baby hair, maternal blood and cord blood mercury levels at parturition. International Conference on Fetal Programming and Development Toxicity. Torshavn, Faroe Islands, 2007. 5.

[学術発表 (国内)]

蜂谷紀之, 安武 章, 作間未織, 木場一雄, 山田佐知子, 浦島充佳: 東京・佐渡コホートにおける臍帯血メチル水銀濃度と出生児の発育および感染症. 第 78 回日本衛生学会総会, 熊本, 2008.3.

吉田 稔, 佐藤雅彦, 安武 章, 渡辺知保: 胎生期における水銀蒸気とメチル水銀の複合曝露が行動に及ぼす影響. 第 78 回日本衛生学会総会, 熊本, 2008. 3.

坂本峰至, Ricardo Oliveira: 環境エンリッチがラットの脳発達期のメチル水銀投与で起こした神経行動学的障害に及ぼす効果に関する研究. 第 78 回日本衛生学会総会, 熊本, 2008. 3.

坂本峰至, 村田勝敬, 仲井邦彦, 佐藤 洋: メチル水銀の神経毒性を修飾する可能性のある重金属の胎児複合曝露についての研究. 第 78 回日本衛生学会総会, 熊本, 2008.3.

坂本峰至: 水俣病におけるメチル水銀の健康影響から現在の低濃度メチル水銀を含む魚食の状況までの概括分析技術の進歩と多種物質の摂取の実態. 第 78 回日本衛生学会総会, メインシンポジウム 2 多種化学物質への低濃度日常曝露の時代の衛生学, 熊本, 2008. 3.

安武 章: コモンマーモセットにおけるメチル水銀毒性. 平成 19 年度北陸大学学術フロンティア年次研究集会, 金沢, 2008. 3.

安武 章：メチル水銀を用いたこれからの動物実験について．北陸大学学術フロンティア第一回コネクティブラボ，京都，2008. 2.

藤村成剛，澤田倍美，高島明彦：ラット大脳皮質初代培養神経細胞における低濃度メチル水銀による神経細胞死機構 -Rho 蛋白発現に着目した検討．第 30 回日本分子生物学会年会 第 80 回日本生化学学会大会合同大会，横浜，2007. 12.

蜂谷紀之，安武 章，宮本清香，永野匡昭：魚介類を介したメチル水銀曝露のリスク(7)一般集団の曝露規定因子．日本リスク研究学会第 20 回研究発表会，徳島，2007.11.

鳴海里加，島田秀昭，安武 章，永野匡昭，今村順茂：ラットにおけるカドミウムの急性毒性と組織蓄積の系統差 亜鉛トランスポーターの関与．トランスポーター研究会第 1 回九州支部会，熊本，2007. 11.

広岡孝志，藤原泰之，山本千夏，井上頌子，新開泰弘，安武 章，鍛冶利幸：メチル水銀による傷害内皮細胞層の修復阻害 EGF-2 系および VEGF 系は関与するか？．フォーラム 2007 衛生薬学・環境トキシコロジー，大阪，2007. 11.

坂本峰至：妊婦の魚介類を介したメチル水銀摂取が胎児に与える影響とその評価．衛生薬学・環境トキシコロジー フォーラム 2007 金属をめぐる最近の話題，大阪，2007. 11.

広岡孝志，藤原泰之，山本千夏，井上頌子，南有香，新開泰弘，安武 章，鍛冶利幸：メチル水銀は傷害した培養脳微小血管内皮細胞層の修復を EGF-2 システムの抑制を通じて阻害する．メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会 2007，徳島，2007. 9.

宮本謙一郎，若宮純司，村尾光治，江頭伸昭，守口徹：胎児期メチル水銀曝露ラットの脳機能に対す

る n-3 系不飽和脂肪酸の影響．日本脂質栄養学会第 16 回大会，出雲，2007. 8.

中村政明：水銀蒸気曝露ラットにおける脳メタロチオネインの動き 部位ごとの感受性．第 10 回 MT ノックアウトマウス研究会，静岡，2007. 8.

安武 章：水銀化合物処理によるマウス脳メタロチオネインの変動．第 10 回ノックアウトマウス研究会，静岡，2007. 8.

安武 章：水銀化合物によるマウス組織のメタロチオネイン誘導 水銀の化学系の比較．第 26 回チョークトーク - 生体と金属に関する研究会 - ，つくば，2007. 8.

安武 章，中村政明：三種の水銀化合物によるマウス組織のメタロチオネインの誘導．第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会，東京，2007. 6.

永野匡昭，安武 章，三浦郷子：ヒト培養細胞を用いたメチル水銀の生体内変換とそのメカニズムの検討．第 34 回日本トキシコロジー学会，東京，2007. 6.

島田秀昭，鳴海里加，安武 章，永野匡昭，今村順茂：ラットにおけるカドミウムの急性毒性と組織蓄積の系統差．第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会，東京，2007. 6.

臼杵扶佐子，山下暁朗，樋口逸郎，大野茂男：Ullrich 病細胞機能を回復させる NMD (nonsense-mediated mRNA decay) 抑制分子の探索．第 48 回日本神経学会総会，名古屋，2007. 5.

出雲周二，臼杵扶佐子，川村美輪子，安武 章：メチル水銀中毒ラット小脳皮質病変へのグリア細胞の関与．第 48 回日本神経病理学会総会，東京，2007. 5.

平成 19 年度 国際共同研究事業等一覧 [派遣]

用務地	派遣者	用務名	用務	派遣期間
インドネシア共和国 ジャカルタ市	本多俊一	インドネシアにおける環境不適切処理による有害廃棄物由来の水銀汚染調査共同研究	バーゼル条約東南アジア地域センターが行っている廃家電プロジェクトでは、既にインドネシアにおける廃家電インベントリープログラムを完成させており、廃家電の現状把握が出来ている。しかし、その環境不適切処理による環境汚染が危惧されているにもかかわらず、環境汚染状況及び健康被害に関する調査は行われていない。そこで本研究では、環境試料及び生態試料の採取を行いその水銀濃度を分析することで環境不適切処理の現状調査を行った。	H19.4.21-4.29
デンマーク王国 フェロー諸島	上家和子 坂本峰至	国際胎児プログラミング・発達毒性会議	本会議は、人の生涯を通じて最も感受性の高い胎児期において悪影響を及ぼす環境リスク因子に関する国際会議である。最近の研究で、胎児期の軽微な影響が人生を通じてのリスクを引き上げるとい報告がなされており、胎児期プログラミング仮説が実験や疫学研究で支持を得てきている。胎児期の毒性は遺伝子発現と関連しており非常に注目を浴びている研究分野である。特に、メチル水銀やPCB等の胎児影響についての活発な討論が中心に議題を行った。	H19.5.17-5.27 H19.5.16-5.26
スロベニア共和国 リュブリャナ	松山明人	スロベニア共和国イドリア旧水銀鉱山周辺地域における水銀の実体とその環境影響に関する調査	調査目的地付近には、スペイン-アルマデン水銀鉱山に次ぐ世界第二位の水銀鉱山がある。当鉱山は現在、操業を休止しているが、長年の操業によって鉱山周辺から市街地にいたるまで水銀によって広く汚染されており、その特徴は、無機水銀による汚染が主体であることにあり、このことを利用して、環境中の水銀の有機化を定量的に把握し、有機化の尺度となる要因を導くことで詳細な水銀の環境中における動態を把握するべく調査を行った。	H19.5.24-6.1
ブラジル国 アマゾン	坂本峰至	ブラジル国アマゾン・タパジヨス川流域住民健康改善計画プロジェクト事前調査	アマゾン・タパジヨス川流域では過去に金採掘による多量の金属水銀による環境汚染、環境中に放出された金属水銀は酸化されて無機水銀になり一部はメチル化されてメチル水銀となって魚介類に取り込まれ食物連鎖で特に大型肉食魚の水銀濃度が高くなっていると報告されている。更に、金採掘の行われていたアマゾン・タパジヨス川下流域住民の毛髪中水銀濃度も雨季の魚介類摂取時期に高くなっているという報告もされている。本プロジェクトでは雨季・乾期のシーズンごとの主に食されている魚介類中水銀濃度モニタリング・システムの確立を目的とし、アマゾン・タパジヨス川流域住民の毛髪中総水銀及びメチル水銀を測定することによって住民のメチル水銀曝露評価を行うとともに魚介類摂取量調査を行った。	H19.6.18-6.29

用務地	派遣者	用務名	用務	派遣期間
カザフスタン共和国 ヌラ川	松山明人	カザフスタン国ヌラ川流域水銀環境モニタリングプロジェクト	カザフスタン国ヌラ川は、アセトアルデヒド製造工場排水の流出により、水銀によって汚染されていることが明らかとなった。これを受けてカザフスタン政府は、世界銀行より融資を獲得しヌラ川流域の浚渫作業を着手する段階にある。しかし現地側には、高精度に水中の水銀成分をモニタリングできる技術を有しておらず分析に関する信頼性も低い。そこで分析技術の向上および的確なモニタリング手法の確立を、JICA を通じて当センターから専門家を派遣し、現地政府研究機関に対し協力を行った。	H19.7.26-9.1
スイス連邦 ジュネーブ	本多俊一	水銀廃棄物の環境上適正な処理に関するガイドラインに係る検討会	平成 18 年 11 月にケニア・ナイロビで開催された第 8 回バーゼル条約締約国会議において、水銀廃棄物の環境不適正処理による環境汚染が世界的に、特に発展途上国で危惧されていることから、バーゼル条約及び国連環境計画化学物質部門水銀プログラムが中心となり、バーゼル条約水銀廃棄物プロジェクトを着手することが決定した。本派遣において、当プロジェクトに係る検討会に参加した。	H19.8.31-9.9
アメリカ合衆国 ミネソタ州	丸本幸治	超高感度メチル水銀分析法（エチレーション）導入に伴う、環境試料を用いた赤木法（ジチゾン抽出法）との相互制度比較に係る共同研究	天然水及び大気等の試料についてはメチル水銀の保証値を有する標準試料がないため、日常的にメチル水銀の分析値の信頼性を評価する場合には、前処理過程が異なる 2 つ以上の方法により同一試料中のメチル水銀を分析し、その分析値を相互比較することによりその信頼性を評価しなければならない。そこで本共同研究では、天然水及び大気試料を対象として、メチル水銀分析値の高い信頼性を維持していくことを目的として、当研究センターで独自に開発されたジチゾン抽出法（赤木法）と、欧米で普及している高感度メチル水銀分析法（エチレーション法）の相互比較を行った。	H19.9.10-9.24
中華人民共和国 貴陽州	保田叔昭	環境モデル都市事業（貴陽）案件管理ミッション	国際協力銀行（JBIC）の、貴陽州有機化学工場に水銀を使用しない工程を導入することにより猫跳河の水質を改善するプロジェクトにおいて、水銀で汚染された旧工場の解体と水銀処理及び旧工場から東門橋河の入り口に至る排水路の水銀を除去する件について、JBIC からの依頼に基づき、専門家として派遣を行った。	H19.9.9-9.15
インドネシア共和国 セレベス島	保田叔昭	インドネシアセレベス島北部域における、金採掘鉍滓等における海域汚染の実態調査	平成 16 年度 2 月以降計 3 回の招聘を行い、ブイヤット湾環境試料の水銀分析について、技術移転を実施した。 一方当該地区の至る所に分布する金採掘現場から水銀が放出され、環境汚染が懸念されるため、調査を継続することとし、手始めに、小規模金採掘現場の密集するタラワアン地区を調査対象とした。平成 17 年度に予備調査が行われ、河川を経由して海域まで水銀の分布が確認されている。 そこで自然科学室に蓄積された経験を活用し、水銀による環境影響について実態調査を行った。	H19.10.14-10.27

用務地	派遣者	用務名	用務	派遣期間
中華人民共和国 北京市	坂本峰至	第 12 回太平洋地域国際環境保健会議	太平洋地域における環境汚染物質と人の健康に関する情報の交換の場として、20 年にわたって開催されている本国際会議に参加した。	H19.10.25-10.30
中華人民共和国 北京市	上家和田	日中環境協力総合推進（チャイナカウンシル支援）事業に係る第 1 回環境と健康に関するタスクホース会合	中国政府に対する環境と開発の重要課題について助言と政策提案を議論するチャイナカウンシルの環境と健康タスクフォースの第 1 回会議において、大気汚染、水汚染による健康被害への対応、健康被害補償の仕組み、これらに関する日本の教訓などの発表を行った。	H19.10.27-10.31
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 デービス市	山元 恵	水銀およびヒ素の分子細胞毒性メカニズムの共同研究	派遣先大学と共同で行ったヒ素の分子毒性メカニズムに関する成果に関する投稿中の論文に関する追加実験を行った。	H19.11.1-11.22
ニカラグア共和国	保田叔昭 松山明人	ニカラグア共和国ソロトラン湖（マナグア湖）の水銀汚染及び健康影響調査	過去に廃棄された苛性ソーダ工場の残留水銀に起因する湖の環境汚染が住民の健康に及ぼす影響を調査するために、ニカラグア自治大学に調査班が設けられた。その班員の研究活動を支援して、自立的な環境モニタリング体制確立の援助をすること、および水銀分析技術伝達を目的とした共同研究において、試料に含まれる水銀を分子種ごとに分析するための、研究設備の立ち上げと、班員の技術指導、特に水試料のメチル水銀分析技術の移転を実施した。	H19.11.5-12.5
アメリカ合衆国 サンアントニオ	澤田倍美	第 24 回国際神経毒性学会	本学会は水銀を始めとする環境汚染物質、薬剤及び化学物質によって惹起される神経毒性に関して、また、水銀を始めとする環境汚染物質、薬剤及び化学物質によって惹起される神経毒性に関して国際公開討論を行う学会である。本学会に出席することで、水銀による中枢神経毒性発生メカニズムの解明に繋がる情報収集をおこない、水銀のみならず、他の汚染物質による神経毒性に関する最新の知見を得る事ができた。	H19.11.11-11.16

用務地	派遣者	用務名	用務	派遣期間
タイ王国 バンコク	坂本峰至	国際環境プログラムによる第1回特別不定期・地球規模の水銀問題の概要と対策、獲得可能な基金に関する会議	国連環境計画（UNEP）では、2001年より、地球規模での水銀汚染に関連する活動（UNEP水銀プログラム）を開始している。「UNEP第1回水銀に関するアドホック公開作業グループ会合」はタイ・バンコックで開催され、各国政府代表、関係国際機関、NGO等約200名の参加があった。各国から、条約制定等法的拘束力のある文書の作成と自主的なアプローチとの選択に関する意見が表明されるとともに、大気への人為的な水銀排出の削減等、UNEP管理理事会が決議した優先課題に対応するための施策のリストアップと、今後の作業計画についての検討がなされた。	H19.11.11-11.17
中華人民共和国 貴州市	坂本峰至	国際水銀会議第1回準備委員会	2009年の国際水銀会議（ICMGP）は、近年工業化が著しく、水銀鉱山・石炭燃焼・大気汚染等多くの問題を抱えている中国・貴陽で行なわれる。第1回準備委員会では募集テーマの選出、演題応募の具体的な方法・期限、会議の全体構成、セッションの決定、スペシャル・セッションの公募、会場の下見及び基金の募集方法等について、本会議の運営委員として協議に参加した。	H19.12.14-12.18
カザフスタン共和国	松山明人 丸本幸治	JICA 技術協力プロジェクト：カザフスタン国ヌラ川流域水銀環境モニタリングプロジェクト	本派遣は、3年前に実施した水銀モニタリング研修の実施結果を受けて、昨年12月に行われた JICA と現地政府側との国際支援に関する合意を受けて実施される「カザフスタン国ヌラ川流域水銀環境モニタリングプロジェクト」へ参加するものである。 カザフスタン政府が、アセトアルデヒド製造工場排水の流出により、水銀によって汚染されていることが明らかとなったヌラ川流域の浚渫作業を着手するに際し必要となる、高精度に水中の水銀成分をモニタリングする手法の確立及び分析技術の向上に資することを目的としたプロジェクトに JICA を通じて専門家として参加した。	H20.1.22-2.23
モンゴル国 ウランバートル ホンゴルソン	坂本峰至	WHO 調査依頼：モンゴル国ホンゴル村に於ける環境汚染に関する水銀曝露評価	モンゴル国ホンゴル村で水銀に起因すると疑われる人や家畜の健康被害が持ち上がった。モンゴル国保健省は同国に水銀分析可能機関が無いとため、モンゴル WHO を経由で当センターに住民の水銀曝露評価調査依頼があった。直ちに現地へ赴き、200人以上のホンゴルと対照村の毛髪および尿を採取して水銀分析を行なった。その結果、ホンゴル村住民の水銀濃度は毛髪の根元平均(1-3 cm) 0.06 ppm(n=149)、毛先平均 (10-13 cm) 0.065 ppm (n=116)、尿平均 0.132 ng/L (n=148) で、水銀曝露による健康被害が起こる濃度ではないことを報告した。	H20.2.19-2.27
アメリカ合衆国 シアトル	白杵扶佐子 藤村成剛 永野匡昭	第47回アメリカ毒性学会	アメリカ毒性学会は、環境有害物質、その他医薬品等の毒性学も含め、世界中から当該分野の研究者が参加するもので、毒性学分野では世界一の規模の学会である。 環境有害物質、その他医薬品等の毒性学の情報を得るとともに、当該分野について、水銀に特化した研究機関である N I M D の持つ最新の知見を発表した。	H20.3.16-3.22

平成 19 年度 国際共同研究事業等一覧 [招聘]

氏名	所属機関	招聘期間	研究テーマ	受入担当者
Fumio Matsumura	カリフォルニア大学 環境毒物学部 アメリカ合衆国	H19.9.12-9.14	環境汚染物質の毒性における細胞内ストレス応答の役割	山元 恵
Ricardo Bezerra	パラ連邦大学 ブラジル連邦共和国	H19.10.1-12.2	発達中のラット脳へ及ぼすメチル水銀の影響	坂本峰至
Jean Paul Bourdineaud	ボルドー大学 フランス共和国	H19.10.1-11.30	フレンチギアナ河川汚染による人体への健康影響に関する実験的 研究	藤村成剛
Lars Daniel Hylander	ウップサーラ大学 スウェーデン	H20.3.25-3.29	NIMD フォーラム 2008	坂本峰至
Milena Horvat	ジョセフステファン大学 スロベニア共和国	H20.3.25-3.29	NIMD フォーラム 2008	坂本峰至
Desoree Narvaez	UNEP ケミカル 国連	H20.3.25-3.29	NIMD フォーラム 2008	坂本峰至

8. 国水研セミナー 2007

■平成 19 年 7 月 12 日

「神経幹細胞の自己複製と分化を制御するシグナルネットワーク」

京都大学再生医科学研究所附属
幹細胞医学研究センター
末盛博文

胚性幹細胞 (ES 細胞) は体を構成するあらゆる種類の細胞に分化する能力を保持しながら無制限に増殖できる。このような性質を利用して ES 細胞からさまざまな細胞を作り出すことにより、細胞移植医療へ利用できるのではないかと期待されている。細胞移植医療を現実のものとするためには、移植に用いる機能細胞が大量に必要となり、従来のような提供者からの組織提供にでは十分にその需要をまかないきることができないだろう。そこで、ES 細胞を未分化な多能性幹細胞の状態で大規模に増殖させたのち、目的とする細胞種へと分化させ、必要な機能を持つ分化細胞を分離し移植治療に使うことが目標となる。このような医療の実現に向けて国内外でさまざまな機能細胞を効率よく誘導する方法の開発研究が進められている。

京都大学再生医科学研究所では、ヒト ES 細胞株の樹立研究を進めている。その目的は、多能性幹細胞としての優れた性質を持つヒト ES 細胞株を国内で樹立し、権利関係などの制約の無い形で自由に研究に使用できる ES 細胞を国内の研究者に分配して広く使用できるようにすることである。02 年 4 月に文部科学大臣からの樹立計画の承認を受けたのち慎重に研究を進め、これまでに 3 株の細胞株を樹立した。これらのヒト ES 細胞株は詳細な特性解析を行ったあと、国内の研究者へ分配されている。

さらに現在我々は、将来の臨床応用に必要となる品質保証されたヒト ES 細胞株の樹立を目指しその準備を行っている。医療応用にあたっては細胞の品質管理以外にもいくつか問題点が挙げられているが、拒絶反応の制御は大きな課題である。その克服の為に患者の

遺伝子型をもつ ES 細胞株作製の手法がいくつか試みられ、成果が上げられてきている。

ヒト ES 細胞については細胞移植医療への応用が注目されがちであるが、創薬研究での利用も重要である。新薬開発での有効性・安全性試験、毒性試験などでヒト細胞を用いることでより精度の良い解析ができると期待されている。このような目的に必要なヒト組織細胞の供給には人種等の遺伝的背景が一定しない、細胞の状態がさまざまあるなど多くの問題があるが、ES 細胞を利用することで必要な機能細胞を安定的に供給することが可能になるかもしれない。また、特定の試験目的のために遺伝子改変を行った細胞を作ることでもできると考えられる。このような技術開発が進展すれば医薬品開発をより効率的に、安全性高く行うことができるのではないかと期待される。

■平成 19 年 7 月 13 日

「アルツハイマー病発症について：タウ研究からのアプローチ」

理化学研究所脳研究センター
高島明彦

1) アルツハイマー病の発症原因としてのタウ蛋白のリン酸化

アルツハイマー病の診断基準は脳におけるアミロイド凝集班と神経原繊維変化の存在である。従来の考え方では、アミロイド凝集体が直接、培養神経細胞の細胞死を誘導することから、アルツハイマー病における神経細胞死の主な原因はアミロイド凝集であり、神経原繊維変化はアミロイド凝集に付随するものに過ぎないと考えられてきた。しかしながら、近年、アルツハイマー病において、アミロイド沈着よりも神経原繊維変化が先行し、神経原繊維変化のみ (アミロイド沈着が観られない) が観られる疾患 (前頭側頭型痴呆) でも神経細胞死に伴う痴呆症状が観られることがわかってきた。以上のことから、神経原繊維変化がアルツ

ハイマー病発症において重要な意味があると考えられている。なお、神経原繊維変化はタウ蛋白質のリン酸化によって引き起こされるものであるが、タウ蛋白質のリン酸化は、直接、神経細胞の骨格を弱体化して神経細胞死を誘導し、神経原繊維変化はその結果であると考えられている。

2) アルツハイマー病における GSK-3 β のタウ蛋白質リン酸化

それでは脳内におけるタウ蛋白質のリン酸化酵素は何なのだろうか？脳内に存在するタウ蛋白質のリン酸化酵素は数種類同定されているが、神経原繊維変化部位におけるタウ蛋白質のリン酸化部位およびその局在性からグリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 β (GSK-3 β) が脳内での神経細胞死に深く関与していると考えられる。

■平成 19 年 9 月 13 日

「The role of cellular stress response reactions in the toxic reaction of environmental pollutants」

Center for Environmental Health Sciences
and Department of Environmental Toxicology
University of California-Davis, USA

Fumio Matsumura

The field of Environmental Health Sciences (EHS) is greatly affected by many of the major events occurring in modern societies as well as changes in concept of modern toxicology. In this lecture, I intend to describe the recent trends which are likely to shape the future of EHS. Among the topics that are attracting most attentions are: (a) children's health, (b) women's health, (c) obesity, (d) autoimmune, (e) neurodegenerative disease, (f) epigenetic effects, (g) pollution-induced "metabolic diseases". In terms of toxicological study approaches, the main trend is shifting from "acute poisoning" studies to more "chronic effects" of poisoning, and the emphasis on "subtle effects" of pollutants. Another trend is to emphasize studies on "especially vulnerable populations". These changes are dictated by the shift to the social attitude toward diseases occurring on developing embryos, infants and aging populations.

Disease of which frequency are significantly increasing recent years (i.e. modern diseases) will be receiving particular attention by many funding agencies. One of the major areas research interests is "cell stress responses" such as "inflammation" induced by many pollutants.

Inflammation appears to be not only the major cause by well recognized human diseases such as Crohn's syndrome and asthma, but also that for several types of cancers, and metabolic diseases. The finding that inflammation induced by pollutants resemble those induced by bacterial endotoxins has helped us to identify "common denominators" among those diseases. Inflammation appears to be the major cause for disruption of signaling of hormones, vitamins and growth factors. Even the phenomenon of cancer metastasis is also driven by the inflammatory status of cancer cells.

■平成 19 年 10 月 11 日

「メチル水銀毒性発現におけるユビキチン・プロテアソームシステムの役割」

東北大学大学院薬学研究科
黄 基旭

メチル水銀は水俣病の原因物質として知られており、重篤な中枢神経障害を引き起こす環境汚染物質の 1 つである。しかし、その毒性発現機構およびそれに対する生体の防御機構は未だ未解明な部分が多い。そこで我々は、分子レベルでのメチル水銀による毒性発現機構とその調節機構の解明を目指して、メチル水銀感受性に影響を与える因子の検索を網羅的に行った。その結果、メチル水銀毒性に対する感受性決定に生体内の蛋白質分解システムの 1 つであるユビキチン・プロテアソームシステム (UP システム) 関連因子が関わることをはじめて見出した。さらに、その機構について解析を行ったところ、細胞内には UP システムによる分解を受け、かつ、メチル水銀毒性を増強する蛋白質または軽減する蛋白質が存在し、UP システムはそれら蛋白質の細胞内濃度を複雑に調節することによってメチル水銀毒性の発現程度を規定していることが示されている。したがって、これら蛋白質が同定されれば、メチル水銀毒性の発現機構のみならず、その発

現調節機構までもが明らかになると期待される。これまでに、UP システムによって細胞内レベルが調節され、かつ、メチル水銀毒性を増強する蛋白質として Whi2 (機能未知) を、逆に、メチル水銀毒性を軽減する蛋白質として Png1 (N-グリコシル化を触媒する酵素) を同定することに成功している。本セミナーでは、これら蛋白質のメチル水銀毒性発現における役割に関する最近の研究成果を含め、メチル水銀感受性決定機構としての UP システムの役割について話す。

■平成 19 年 10 月 25 日

「Feeding mice with diets made up with mercury-contaminated fish flesh from French Guiana: A model for the environmental poisoning Wayana Amerindians」

University of Bordeaux 1, France

J. P. Bourdineauld

In French Guiana, clandestine gold mining is responsible of the mercury amplification all along the food web. In 2005, 84% of Wayanas Amerindians living in the upper marshes of the Maroni river presented a hair mercury concentration exceeding the limit set up by the World Health Organization (10 µg Hg/g). All individuals aged above one year were ingesting through fish consumption a mercury dose higher than the security limit set up to 200 µg Hg/week. Amerindian children from the upper Maroni were highly contaminated with a mean of 12 ppm in hairs, and were afflicted by neurological disorders such as poorer coordination of the legs, and decreased performance in the Stanford-Binet copying score.

We choose the rodent model (mouse) to mimic as closely as possible the Wayanas' contamination mode. Therefore, we decided to incorporate lyophilized fish flesh to the preparation of mice alimentary pellets. This flesh was originating from fish contaminated by mercury in their natural habitat and caught in French Guiana. More precisely, the *Hoplias aimara* species was chosen because these fish are highly contaminated by methylmercury (4 to 12 µg MeHg/g dw), and because this single species represents 27%

of the Wayanas' dietary mercury intake and 10.7% of the total flesh consumed.

A fish flesh-containing diet was made up from a basic vegetal diet. This diet incorporated 0.1 % lyophilized *H. aimara* flesh, yielding mercury concentrations of 5 ng MeHg per g of food pellets. After 3 and 7 months of feeding with such a regimen, the effects of fish flesh mercury as compared to the control diet were assessed through tissue mercury content analysis, gene expression quantification, mitochondrial respiration assays, chimiokine and neurotransmitters analysis. Behavior was challenged after 2 and 6 months.

Results are showing a dramatic impact of mercury at a contamination pressure of 1 ng Hg/day/g body weight beginning as soon as 1 month of exposure.

■平成 19 年 12 月 10 日

「新世代の金属毒性学」

北陸大学薬学部

鍛冶利幸

毒性学は体系的に構築された他の研究領域とは異なり、社会的な要請に基づいて研究が進められてきた特殊な研究領域であるので、毒性学という体系は厳密には存在しない。演者らは、毒性学を「毒性の表現形の決定とその表現形を担う分子標的/生体システムを解明する科学」と位置付け、重金属の血管毒性学研究を展開してきた。具体的には、血管病変の進展に寄与し得る重金属として知られていたカドミウムと鉛および循環障害を通じて神経毒性を発現すると考えられるメチル水銀の血管内皮細胞に対する毒性について検討を行った。その結果、(1) カドミウムは FGF-2 システムの活性化を通じて細胞毒性を発現する、(2) 鉛はヘパラン硫酸プロテオグリカン分子標的としており、そのコアタンパク質の合成阻害を通じて増殖を阻害する、(3) メチル水銀は FGF-2 を分子標的としており、その発現を低下させて増殖を阻害する、ことが示唆された。今後このような研究を発展させていくには、異なる領域の研究者の共同とケミカルバイオロジーの手法を取り入れることがきわめて重要であると考えてお

り、それについても述べてみたい。

■平成 20 年 1 月 9 日

「ストレスによる小胞体機能破綻の分子メカニズム—診断薬開発への展開—」

北海道大学大学院薬学研究院
上原 孝

私たちはこれまでに内在性脳虚血抵抗因子の単離を進め、その候補蛋白質の一つとして蛋白質ジスルフィドイソメラーゼ (PDI) の同定に成功した。PDI ファミリー蛋白質は植物から高等生物まで広く保存され、未成熟な S-S 結合を有する蛋白質に結合し、酸化還元を繰り返すことで正しい S-S 結合の構築 (成熟化) を行なう酵素である。PDI は脳虚血/低酸素ストレスなどの小胞体ストレスによる神経細胞死を抑制するが、一酸化窒素 (NO) によるそれに対しては無効であった。この原因として、活性中心の Cys 残基に NO が結合 (S-ニトロシル化) することによる酵素活性の消失が予想された。異なった観点からみれば、何らかのニトロソ化学ストレスが負荷された際には S-ニトロシル化による PDI の機能消失が起こり、結果として変性蛋白質蓄積に起因する細胞死が惹起されるのではないかと予想した。

蛋白質 S-ニトロシル化 (SNO-P) を検出する方法として、DAN 法と Biotin-switch 法が汎用されている。DAN 法は SNO-P と水銀をインキュベーションすることで NO を蛋白質から解離させ、それを検出するものである。リコンビナント PDI を NO で処理したところ、濃度依存的な SNO-P 形成が認められた。このことは、確かに PDI が NO の標的となるばかりでなく、おそらく水銀とも高い親和性をもって結合することを示唆している。さらには、細胞内あるいはヒト孤発性神経変性疾患患者 (パーキンソン病、アルツハイマー病) 死後脳においても SNO-PDI は強く検出された。この修飾は PDI の酵素活性 (イソメラーゼ/シャペロン活性) を著しく低下させることが明らかとなった。それでは、小胞体における新生蛋白質の成熟機構が破綻するとどのようなことが起こるのであろうか? 通常、小胞体で成熟される蛋白質は大部分が成熟に失敗し、細胞質に

逆行輸送されて分解を受けている (小胞体関連蛋白質分解, ERAD) と認識されている。変性蛋白質が少量ならば ERAD で分解されるが、過度に生じた場合は小胞体/細胞質内に未成熟変性蛋白質が蓄積することとなる。したがって、分解過程途中の毒性を有したポリユビキチン化蛋白質が細胞内に蓄積する一方、小胞体を起源とするストレスシグナルが活性化されて細胞死が惹起される。事実、NO 処理によってポリユビキチン化蛋白質の蓄積が細胞死に先んじて起こること、ならびに小胞体ストレスシグナルも観察されることが明らかとなっている。

近年の研究は、ストレスの実体、すなわち key molecule の特定に向けられている。私たちはこれまで不明だったラジカルストレスが酵素 (PDI) 分子に結合することで小胞体ストレスを惹起し、神経細胞死に関連することを初めて提示した。仮に、孤発性神経変性疾患や水俣病において発症あるいはフェノタイプ発現に共通のマシナリーが存在するならば、それらの情報は診断/治療法の開発に対して有用であると予想される。現在私たちは上記の知見を基にした早期診断法の開発を行なっているところであり、その計画と進捗状況について併せて報告する。

■平成 20 年 2 月 1 日

「生命・医療倫理の役割と課題」

熊本大学大学院医学薬学研究部生命倫理学分野
浅井 篤

生命・医療倫理学は、生命科学と医療技術の発達をもたらした倫理・法・社会的問題を学際的に考察する応用倫理学の一分野として生まれた。背景には、「臓器移植」、「出生前診断」、「延命技術」といった医療技術の進歩、医師-患者関係の変化、患者・障害者などかつての社会的弱者についての人権尊重意識の高まりなどから、医療現場に医療倫理の問題が山積するようになってきたことが挙げられる。

生命・医療倫理学の扱う分野は、臨床現場や先端医療に関する諸問題、研究倫理、医療政策・医療資源配分、医療専門職のプロフェッショナルリズム、生命・医療倫理教育など多岐にわたる。

目指すものは、①医療提供者と医療を受ける人々の関係における行動規範の確立、②医療専門職・医学研究者の職業倫理の確立、③「生命倫理」に関する社会規範の構築、④現場の倫理的ジレンマの解決模索、⑤医療関係者・医療系学生に対する生命・医療倫理学教育、といったところである。

こうした生命倫理の問題は、医療だけでなく生命科学研究にも適用される。生命科学に携わる研究者は、①研究目的（短期的、長期的）と医科学・医療の目的、②研究に使用される材料・対象・生物、動物、入手手順の適切性、③将来の期待される成果（予想されるシナリオ、社会に対するアウトカム）、④研究者の社会に対する責任、⑤研究の自由と社会的コントロールの必要性、⑥社会の受容・理解（理解の難しさ、科学コミュニケーションの必要性）、⑦基礎研究を臨床的に試験・応用する基準、⑧不正行為（scientific misconduct）について、よく検討しなければならない。

理解を深めるためには実際の課題を具体的に考察することが極めて有効であるため、時間の許す範囲で、実際の事例を紹介した。

■平成 20 年 2 月 12 日

「メチル水銀のケミカルバイオロジー：

分子標的と生体応答」

筑波大学大学院人間総合科学研究科医学系専攻
熊谷嘉人

メチル水銀のような親電子性物質の毒性発現のひとつとして、タンパク質のシステイン残基を介した共有結合が示唆されている。したがって、メチル水銀により修飾を受けたシステイン残基が標的タンパク質の活性に関与する場合には、その機能障害が生じる。一方、生体内には親電子性物質の侵入を感知して応答するシステムが存在することが知られている。

我々は親電子性環境化学物質の感知・応答センサーとリスク軽減因子に関する研究を行っている。メチル水銀を動物や培養細胞に曝露すると、酸化ストレスが生じることが知られているが、その詳細は不明であった。我々は、メチル水銀によって生じる酸化ストレスの一因は、生体内抗酸化タンパク質の機能障害が関係

すると考えた。メチル水銀をマウスに皮下投与すると、脳内の Mn-スーパーオキシドジスムターゼ (Mn-SOD) 活性は低下するが、Cu,Zn-SOD 活性は変動しなかった。メチル水銀曝露による Mn-SOD 活性低下は、その遺伝子発現やタンパクレベルの減少によるものではなかった。両 SOD 分子種の精製標品を用いた実験より、インビボで観察される Mn-SOD 活性低下は、メチル水銀と本酵素の Cys196 を介した共有結合に起因することが示唆された。

脳内で産生される一酸化窒素 (NO) は、神経伝達等に重要な役割を演じているガス状伝達物質である。我々は、メチル水銀が NO 産生を触媒する神経型 NO 合成酵素 (nNOS) に影響するのではないかと考えた。非細胞系での検討より、メチル水銀は nNOS の反応性システイン残基に共有結合することで本酵素活性を阻害することが示唆された。一方、マウスにメチル水銀を曝露すると、脳内の nNOS タンパクレベルの上昇に伴う本活性の増加が見られた。このことは、メチル水銀による nNOS 活性低下に対する生体応答を示唆している。

細胞の親電子性物質に対する応答系として、Nrf2/Keap1 システムが注目されている。細胞内に親電子性物質が侵入すると、Keap1 がセンサーとなり（実際には Keap1 の反応性システイン残基が修飾される）、その結果、転写因子 Nrf2 が活性化されて、その下流遺伝子群の発現が亢進される。メチル水銀は親電子性物質であることから、我々は Nrf2/Keap1 システムがメチル水銀の細胞毒性に対して重要な役割を担っていると考えた。Keap1 の精製標品を用いた結果、メチル水銀は Keap1 に共有結合することが示唆された。一方、メチル水銀を SH-SY5Y 細胞に曝露すると Nrf2 が活性化された。本細胞に Nrf2 を強制発現させるとメチル水銀による細胞毒性は低下し、逆に siRNA 法により Nrf2 の発現を低下させると細胞毒性は上昇した。さらに、Nrf2 欠損および恒常的に Nrf2 を発現した (Keap1 欠損) マウスを使用した実験より、Nrf2 活性化はメチル水銀の細胞内蓄積を抑制し、本金属の毒性軽減に関与していることも示された。

9. 所内研究発表会

■平成 19 年 6 月 19 日

澤田倍美 (基礎研究部)

「フランス領ギアナにおける河川汚染による健康
影響—汚染魚を用いた動物実験の経過報告—」

安武 章 (基礎研究部)

「ポータブル測定装置を用いた、水銀汚染地域の太
気モニタリング」

■平成 19 年 7 月 26 日

坂本峰至 (疫学研究部)

「重金属の胎児移行とメチル水銀濃度との関連に
ついての研究」

蜂谷紀之 (国際・総合研究部)

「低濃度メチル水銀のリスクコミュニケーション」

■平成 19 年 9 月 18 日

永野匡昭 (基礎研究部)

「メチル水銀の生体内変換とそれを利用した今後
の展望」

藤村成剛 (基礎研究部)

「Experimental research on medication for neuronal
impairment induced by methylmercury」

■平成 19 年 10 月 16 日

本多俊一 (疫学研究部)

「水銀廃棄物環境適正処理ガイドラインに
ついて」

山元 恵 (基礎研究部)

「E S 細胞のメチル水銀毒性解明への応用」

■平成 19 年 11 月 21 日

中村政明 (臨床部)

「水俣病におけるバイオマーカーの探索」

■平成 20 年 1 月 30 日

村尾光治 (臨床部)

「水俣病の治療」

宮本謙一郎 (臨床部)

「魚肉中の水銀およびセレン分析」

若宮純司 (臨床部)

「水俣病の病像」

新垣たずさ (国際・総合研究部)

「公害発生地域の社会史に関する研究」

■平成 20 年 2 月 26 日

保田叔昭 (国際・総合研究部)

「タンチョウの水銀調査 経過報告」

丸本幸治 (疫学研究部)

「水俣市における大気浮遊粒子中の水銀の濃度と
粒径分布について」

■平成 20 年 3 月 11 日

松山明人 (疫学研究部)

「水俣湾海中における水銀濃度の経時変化」

劉 曉潔 (疫学研究部)

「中国水銀調査の報告」

臼杵扶佐子 (臨床部)

「メチル水銀による生体ストレス応答と
その破綻」

10. NIMD フォーラム 2008

NIMD Forum 2008

[担当]

坂本峰至 (国際・総合研究部)
 畠中太陽 (国際・総合研究部)
 下田貴之 (総務課)
 保田叔昭 (国際・総合研究部)
 宮本謙一郎 (臨床部)
 永野匡昭 (基礎研究部)
 本多俊一 (疫学研究部)

[業務内容]

国立水俣病総合研究センター (以下、NIMD: National Institute for Minamata Disease) は、1997 年以降、ほぼ毎年、国内外の専門家を招聘し、NIMD 内部研究者と研究発表及び意見交換の場として国際フォーラム (NIMD フォーラムと呼称) を開催している。NIMD 内におけるフォーラムの位置づけは以下の通りである。

- ・世界の水銀研究者とのネットワーク形成の場
- ・世界における水銀汚染・最新の水銀研究についての国内への発信の場
- ・NIMD (特に若手研究者) からの研究成果発信の場
- ・海外、特に発展途上国の研究者への水銀研究の普及の場

平成 19 年度は、以下のフォーラムを実施した。

NIMD フォーラム 2008—持続可能な循環型社会を水銀から探る (平成 20 年 3 月 27 日)

- ・世界各地の水銀曝露事情
- ・水俣におけるリサイクル活動の現状
- ・我が国における水銀汚染土壌の浄化処理対策の現状と水銀汚染土壌浄化処理技術としての低温加熱処理について
- ・スウェーデンにおける水銀ゼロ・エミッション戦略
- ・大気降水中水銀モニタリング
- ・水銀のインベントリー
- ・水銀分析技術の進歩とモニタリング、精度管理の意義
- ・国連環境計画世界水銀プログラム及び水銀廃棄物環境適正管理における活動
- ・水銀モニタリングとリスク評価



スタディービジット

資 料

資 料 1

平成 19 年度研究評価報告書

はじめに

国立水俣病総合研究センター（以下、「国水研」という。）は、水俣病に関する総合医学的研究を推進し、水俣病患者の医療向上を図るとともに、社会科学的、自然科学的な調査研究や水俣病に関する資料の収集・整理・提供など、世界に向けた情報発信を含めた国際貢献について、水俣病発生地域としての特性を活かした活動を行うことを設置の目的としている。

「国水研」は国立試験研究機関として既に設立以来 30 年の実績を持つ研究所であるが、今般、当国水研研究評価委員会は、環境省が行う研究開発における評価のための基本指針「環境省研究開発評価指針」に基づいて、前回（平成 17 年度）の評価以降、今年度までの 3 年間に於ける国水研の研究全般を対象とした「研究評価」を実施した。

評価にあたっては、今般国水研が自ら策定した「国水研の中長期目標について」に照らしつつ、研究者毎に研究目的・研究成果等に関するヒアリングを各自の研究室において実施し、それらを基に評価を行った。

本評価の実施によって、国水研の今後の研究がより充実し、社会に対しさらに貢献するものとなることを期待する。

平成 20 年 1 月 29 日

国立水俣病総合研究センター

研究評価委員会委員長 齋藤 寛

1. 評価の目的と背景

評価は、国水研の設置目的に沿い、国際的に高い水準の研究開発、社会・経済に貢献できる研究開発、新しい学問領域を拓く研究開発等の優れた研究開発を効果的・効率的に推進するために実施する。

評価の意義は、評価を適切かつ公正に行うことにより、研究者の創造性が十分に発揮されるような柔軟かつ競争的で開かれた研究開発環境の創出を実現することにある。評価結果を積極的に公表し、優れた研究開発を社会に周知することによって、研究開発に国費を投入していくことに関し、国民に対する説明責任を果たし、広く国民の理解と支持が得られる。更に、評価を厳正に行うことにより、重点的・効率的な予算、人材等の資源配分に反映できるものである。

国水研における研究開発評価の実施に当たっては、「国の研究評価に関する大綱的指針」(平成 17 年 3 月 29 日内閣総理大臣決定)及び「環境省研究開発評価指針」(平成 18 年 10 月 19 日環境省総合環境政策局長決定)に則って、国水研が行う研究評価及び機関評価についての評価方法を定めた「国立水俣病総合研究センター研究開発評価実施要綱」(平成 19 年 9 月 13 日国水研第 103 号)および「国立水俣病総合研究センター研究評価委員会設置要領」(平成 19 年 9 月 13 日)に基づき、研究評価委員会を設置し、第三者機関による厳正な評価を実施することにより、研究活動の効率化・活性化を図り、より優れた研究開発成果の獲得、優れた研究者の養成を促進し、水俣病研究及び水銀研究の効果的な推進に資することとしている。

2. 評価対象と方法

本委員会は、「国立水俣病総合研究センター研究評価実施細則」(平成 19 年 10 月 2 日)を定め、研究調査活動について、最近 3 年間の研究業績の各課題別評価及び研究総合評価を行うことを委員会の役割とした。評価は、原則として平成 19 年度時点で国水研として実施しているすべての研究とした。

各研究課題について、研究目的、研究方法、研究成果及び進捗状況、文献等の研究内容を記した資料を平成 18 年度年報及び追補として事前に提出を受け、委員会冒頭で説明を受けた「国水研の中長期目標について」に照らしつつ、研究者毎にヒアリングを各自の研究室において実施し、それらを基に評価を行った。

3. 評価の結果の総括

(1) 評価の概要

今回の研究評価は、本委員会が中間評価及び事後評価を実施することを任としていることから、平成 19 年度時点で国水研として実施しているすべての研究 51 件(継続課題研究 32 件、平成 19 年度新規課題研究 7 件、国際共同研究 7 件、及び科研費等による研究 3 件)および業務 9 件について、研究者ごとにプレゼンテーションを受けた。評

価はあくまでも当該研究が国水研の使命に照らしてどうであるの視点から実施した。

(2) 研究課題の設定と進捗

当該研究課題の設定時点で、国水研としての目標・使命が明確になっていなかったことから、研究課題全体として明確な方向性が見出せていない。そのため、課題研究としてプロジェクト構成となっていないため、類似している研究課題も相互の役割が未調整のままであり、系統的な研究が行われていない。1 人でいくつも課題を抱えている研究者もいるが、結局のところ、研究者個人の興味による個人研究の集合に留まっているといわざるを得ない状況が見られた。当然のことながら、単にメチル水銀、水銀を扱えば使命を果たしているというものではなく研究計画の段階での徹底した議論が必要である。国水研の英知を結集して研究に取り組んでほしい。今後、国水研全体で、個々の研究の選択と集中、ならびに再編統合が行われるべきと思われる。

研究の実施にあたっては、研究者同士や研究の横のつながりをもっと考えるべきである。横断的な連携がないため、研究体制が脆弱である。また、本当の意味での共同研究がなされていないように見受けられる。外部から指導・助言を受けると更に効果が出ることもあり、研究課題によっては所外の研究者との連携など、組織的な研究体制の再構築が必要である。

大学等他の機関と比べると、資金的設備的に大変恵まれている。その自覚を持って、対費用を考えていただきたい。効率の面も考慮して個別の研究課題も研究体制も調整すべきである。他機関の研究者との研究協力のあり方を資金面、設備活用面からも工夫すべきではないかと思われる。

研究の進捗に関しては、目標値の明確な設定が必要であり、国水研全体として少なくとも中期的な計画が策定されなければならない。

個別課題では、メチル水銀について未解明の諸課題に幅広く取り組んでいるが、前回も指摘したように、治療を志向した研究、画像を用いた研究が少なかった。

今回、はじめて研究と並行して実施している業務についての説明も受けた。本委員会は研究評価が趣旨とされていることから業務についての詳細な評価は行なっていないが、技術移転など、重要な業務を実施していることが理解できた。なお、研究と業務の区分が明確でないもの、未調整とみられるものがあった。

(3) 研究内容の水準と社会への貢献

国水研では、他の研究機関では実施不可能な研究を多く行っており、その水準は、全体では高いといえるが、個々の研究内容をみるとその水準には大きなばらつきがある。

国水研の研究水準を上げるためには、研究結果とその総括を所内の年報に載せるだけでなく、また国内の学会発表にとどめずに、必ず国際的雑誌にも論文として公表することが重要である。一方で、社会的貢献として、成果をわかりやすく提供していくことも重要である。小中学生など年少者への情報発信もきわめて重要である。

個々の研究については、発展性のある研究が少なくない。しかし、同時にこれら研究を行う必要性が国水研の使命の中でどう位置づけられているのかをさらに明確にしておくことがきわめて重要である。この点からいって、国水研の研究目標・研究計画を明確にし、その目標に向かって体系・系統付け、それに沿って各研究者が共同で推進する体制が必要であることを重ねて表明する。

なお、個別事項であるが、水俣市にある研究所として、人命だけでなく自然、生物にも配慮するポリシーがあるべきである。動物実験のあり方を再検討し、極力実験動物の数を減らし、また多くの研究に同時に活用する方向を模索すべきである。

(4) 評価の反映

これまでの外部研究評価が新規研究の企画に反映されてこなかった状況が見受けられ、前回評価における指摘を繰り返さざるを得ないものが複数件あった。

新規課題についても、これまでの実績を踏まえ発展させた課題なのか、単なる延長なのか、明確でないものがみられた。

今回策定された研究開発評価実施要綱では、研究評価結果への対応として、国水研は、研究評価結果に示された勧告事項にもとづいて、各研究について、方針、計画、内容等を見直し、研究評価委員会に報告するとともに、所長は、研究評価結果が国水研の研究活動に適切に活用されているかどうかについて、毎年フォローアップを行い、その結果を研究評価委員会に報告する、としている。さらに、研究評価結果及び研究評価結果への対応については国水研ホームページ等により公表する、としている。

注目すべき取り組みであり高く評価される。本評価報告に対する確実な対応を期待したい。

なお、今後の研究企画が今回の評価を反映したものとなっているかどうかの判断と指導は、研究の事前評価を担当する研究企画会議に委ねたい。研究企画会議においては、国水研が果たすべき課題かどうかさらに検討していただきたい。

今後の外部評価にあたっては、まず、研究員の自己評価を実施し、その結果を提示した上で行われるべきである。今回は、後追いで自己評価結果の提出を受けたが、今後は絶えず個人としての自己点検のみならず、国水研として自己点検をしたうえで外部評価に臨んでいただきたい。

4. おわりに

国水研の活動が研究としても機関としても中長期的な目標に向かって適切に実施されているか否かは、評価に当たっての重要な視点となるものである。研究評価は、原則として、中長期目標に対応して、5 ヵ年計画の中間年に中間評価、最終年の年度内に最終評価を実施すべきである。今回は、暫定的に平成 17 年度以降の 5 ヵ年計画の 3 年目と位置づけての中間評価を行ったが、次回の最終評価では、今回の指摘が反映され、次の 5 ヵ年に更なる発展が

期待できるような成果が得られることを望むものである。

今後は、国水研としての中期計画を明確にし、プロジェクトとして組織的に研究に取り組むことによって、国際的に評価される高水準の研究を推進し、水銀研究における世界の Center of Excellence となることを目指していただきたい。

平成 19 年度国立水俣病総合研究センター研究評価委員会

平成 18 年 10 月 2 日～3 日開催

- | | |
|-------|-------------------------------|
| 齋藤 寛 | 長崎大学 学長 |
| 安部眞一 | 熊本大学大学院 自然科学研究科 教授 |
| 伊規須英輝 | 産業医科大学 産業生態科学研究所 環境中毒学教室 教授 |
| 内野 誠 | 熊本大学大学院 医学薬学研究部 神経内科学分野 教授 |
| 大浜栄作 | 鳥取大学 医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経病理部門 教授 |
| 住吉昭信 | 宮崎大学 学長 |
| 高橋隆雄 | 熊本大学大学院社会文化科学研究科 教授 |
| 中山宏明 | 九州大学 名誉教授 |
| 矢木修身 | 東京大学大学院 工学系研究科附属水環境制御研究センター教授 |

平成 19 年度研究評価委員会評価を受けて着手した対応

国水研では、平成 19 年 10 月 2-3 日に実施され、平成 20 年 1 月 29 日におまとめいただいた研究評価委員会(齋藤寛委員長) 評価結果における各指摘事項について、平成 19 年度時点で、下記のとおり、対応に着手しました。

指摘事項 1. 研究目標・研究計画が不明確

← 中期目標にもとづく中期計画を所内で策定、このうち具体的な重点分野の設定については、所内横断的に重点研究分野検討会を設置して議論し策定。

指摘事項 2. 研究目標に向かったの体系化、横断的連携が欠如

← 重点研究分野検討会において、既に進行中の研究を重点研究分野毎に再分類し、研究手法、対象等の共通性の高い課題ごとにグループ化。グループミーティングを年数回開催し、共同推進体制を目指す。当面、新年度研究企画についてグループとして企画を提示。今後は所内発表の共同開催、所外への成果発表前の検討などをグループ単位で実施。

指摘事項 3. 類似している研究も相互の役割が未調整

← 研究グループ化により調整。新年度研究企画の評価において、再度確認。

指摘事項 4. 研究者個人の興味による個人研究の集合に留まっている

← 重点研究分野毎の再分類に際し、調整、統合をすすめた。新年度研究企画の評価において、再度確認。

指摘事項 5. 研究と業務の区分が未調整

← 中期計画策定において整理した。新年度研究企画の評価において、再度確認。

指摘事項 6. 外部から指導・助言、所外の研究者との連携が組織的に必要

← 新年度研究企画においては共同研究者の役割の明示、共同研究者と研究協力者、指導者を意識的に区分。一方、組織的には連携大学院化を具体的に推進。

指摘事項 7. 潤沢な研究費を効率的に活用すべき

← 今年度各研究における経費を明らかにする。新年度研究企画においては必要予定経費の積算も企画上に提示する。一方、組織的には他機関の研究者との研究協力のあり方を資金面、設備活用面から検討する。

指摘事項 8. 治療を志向した研究、画像を用いた研究が必要

← 新年度新規事業として脳磁計導入を決定。

指摘事項 9. 動物実験のあり方を再検討

← 新年度研究企画の再調整において考慮した。研究のグループ化により、多くの研究に同時に活用する方向を調整。また、当面、耐震工事による暫定的な所内環境となることを契機にさらに調整。

指摘事項 10. 国際的雑誌に論文として公表することが重要

← 論文作成に関する諸費用は優先的に確保。所内でのグループミーティング等の活用、所内事前登録等により活性化を進める。また、既に平成 18 年度版から実施しているが、年報への業績掲載に際し、査読の有無、英文和文、等によって論文を分類。

指摘事項 11. まず、自己評価が行われるべき

← 次回の研究評価に向けて、グループミーティングの報告、所内発表の場なども活用しつつ、常に検証していく体制を検討する。

指摘事項 12. 成果をわかりやすく提供

← 情報センター展示について更新作業に着手。パンフレット類の見直し、HPの見直しも平成 19 年度から実施している。さらに、時事解説等を準備中。

指摘事項 13. 小中学生など年少者への情報発信

← 平成 19 年度、市内小中学校長会の視察を受け入れ、出前授業などの可能性について検討に着手している。

以上の取組みのうえで、次年度には、研究企画については、研究企画会議のご意見も戴き、研究評価委員会のご意見に対応した研究企画を策定するとともに、22 年度からの次期中期計画に向けて、所内での検討を開始いたします。

国水研としては、これらの取組みを通じて、国際的に評価される高水準の研究を推進し、水銀に関する研究における Center of Excellence となることを目指してまいります。

平成 20 年 2 月 7 日

国立水俣病総合研究センター所長 上家和子

資料 2

平成 19 年度研究企画官会議

平成 20 年 2 月 18 日

総 評

コ メ ン ト

全体的にテーマは相当整理されてきている。

総体的に研究の進行速度が遅くなっているような気がする。

環境省の機関として研究を進める必要性がある。

全体的に研究項目の数が少なくなり、ひとつの研究にかける時間が多くなり研究結果が出やすくなった。

問 題 点

グループ全体が実質的に機能化することを切望する。

行政的な政策課題に機能的に対応することが必要。

特定の研究者に加重な負担がかかることに対してどう報いるか。(バーンアウトが心配)

研究者の専門性を考慮した焦点の絞りが必要。

毎年ほんの少しずつしか研究を実施していない研究課題が比較的多い。また、研究はそれなりに実施されていても、期待したデータが得られていない研究課題も少なくない。このような研究を複数年にわたって継続するのは、経費と時間の無駄であり、大きな問題である。大学の研究者が同様のことをしたら、大学院生はデータがないため卒業できず、さらに、研究費も入らなくなるので、研究室を存続させることができなくなる。

国立水俣病総合研究センターは環境省の機関であり、研究の成果は常に「環境省の研究」として受け止められる。また、研究費が税金からまかなわれている以上、実施した研究の成果を公表し、国民へと還元することも当然の義務であり、これらのことを認識して職務にあたるべきである。そういった観点でみると、研究の進み具合の程度や、論文の発表数などで、研究者毎に大きな開きがあり、また、一人で同時に行っている研究の本数が多すぎる。また、環境行政、水俣病対策と密接に関連する研究については、本省の政策及び政策の基礎資料となっている研究成果等の情報を十分把握しておく必要があるが、不足している面があるのも事実である。一方で、環境省で実施している関連する研究との連携と棲み分けも求められている。

全体として、前年に比較してかなりまとまりがあるものになっているが、依然として十分な相互のコミュニケーションがとれているとは思われない。

今回は業務と研究に分けて課題の設定がなされている。このことはセンター職員、とくに臨床部への負担の軽減と評価については重要である。しかし業務の中からも臨床研究として、所内での十分な検討ののち論文化できるものもあるのではないかと。

個々の研究テーマについて、もっと明確な見通し、仮説が欲しい。それでないともコスト意識も希薄になるように思われる。

研究目的の明確でないもの、対象者数が少なく統計処理ができないもの、研究期間が少なく、一年に1-2ヶ月分のデータしか出ていないもの、専門外の研究を行っているもの、長期間研究を行っているのに論文などを発表できない研究課題がある。

提 言

研究者の業績評価システムを作ること。(予算等に反映させる)

環境省研究班との共同研究をもっと活発化すること。

各研究者が複数の研究課題に取り組むのは止めて、一つの研究課題に出来るだけ専念できるようなシステムにした方が良い。また、年間発表論文数に応じて次年度の研究費を決めるなど、研究者を活性化する方策を立てることも必要である。

研究成果の論文化と国民への説明があってはじめて研究が完了するものであるという前提で、これまでの研究成果を踏まえた研究費の配分が必要。行政と密接に関連する業務等については、環境省、特に特殊疾病対策室等と密接な連携を図る必要がある。

研究の発展のためには、外部との共同研究を一層推進して欲しい。そのためには研究費の分配なども考慮する必要がある。

大項目としての研究テーマの設定に際して、もっと明確な相互間の関連についてのシエーマが欲しい。その中で個々の研究がどういう位置にあるのか、また最終的に大きな研究のゴールをどこに求めるかが明らかになると思われる。

国立の研究所であるので、常に国際的な視野を持つ必要がある。そのためには最新の研究のレビューなどを通して、研究センターが我が国の水銀研究をどのように方向付けようとしているかを示せるよう努力して欲しい。

水俣病患者のフォローアップは、非常に困難ではあるが研究センターにとっては非常に重要な使命であり、粘り強く継続して欲しい。

外部評価を一本化し、事前、中間、事後評価をおこなう評価委員会にする。

評価委員の数を増やし、今以上にそれぞれの分野を評価できるようにする。

目的や方法論が明確でないものは、事前評価で採用しない。

5 年計画の研究も 3 年間の中間評価で、結果が望めないものについては、中止する。

平成 19 年度国立水俣病総合研究センター 研究企画官会議メンバー

二塚 信 九州看護福祉大学 学長

永沼 章 東北大学大学院薬学研究科 教授

有村公良 鹿児島大学医学部 准教授

小林一司 環境省環境保健部特殊疾病対策課 主査

中村邦彦 国立水俣病総合研究センター 主任研究企画官

平成 20 年度研究企画について

国立水俣病総合研究センターでは、平成 19 年 10 月 2-3 日に実施され、平成 20 年 1 月 29 日におまとめいただいた研究評価委員会(齋藤寛委員長)評価結果および平成 20 年 2 月 18 日に開催された企画官会議(二塚信座長)においていただいた平成 20 年度の研究全体および各研究企画へのご指摘事項をもとに、所内で各研究企画を精査し、別添のとおり、研究の大枠およびグループを編成し、グループミーティングを重ねて、別表のとおり、今年度研究を開始いたしましたので、ここにご報告申し上げます。

研究の推進に際しては所内関連研究者によるグループミーティングを重ねるとともに、その進捗状況を各グループリーダーから所内研究者に報告する体制といたしました。

今年度は 5 年計画の 4 年目と位置づけられています。

来年度 21 年度には、新中期計画策定作業を行うため、今年度後半からは今期計画のまとめにむけた進行管理を行ってまいります。

平成 20 年 5 月 13 日

国立水俣病総合研究センター所長 上家和子

平成 20 年度研究・業務企画一覧

大枠 1「地域に貢献する研究・業務」

■「水俣病に係る社会・疫学的調査グループ」 蜂谷紀之

研究課題	研究担当者	共同研究者	
(1) 水俣病発生の社会的影響と地域再生に関する研究	蜂谷紀之	劉 暁潔	志水恒雄*
(2) 公害発生地域の社会史に関する研究	新垣たずさ	吉本哲郎*	平生則子*
		下川満夫*	坂本峰至
(3) 水俣病患者の生活状況調査	劉 暁潔	蜂谷紀之	
(4) 胎児性水俣病患者の自覚症状に関するフォローアップ業務	坂本峰至	中村政明	劉 暁潔

* 国水研外研究者

■「八代海地域研究グループ」 保田叔昭

研究課題	研究担当者	共同研究者	
(1) 海洋生態系における水銀の動態	保田叔昭	森 敬介*	M. Lasut*
(2) 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回収技術の開発	松山明人	赤木洋勝*	岡田和夫*
(3) 水俣湾、水俣川等に残留する浚渫対象外水銀含有底質(25ppm以下)および埋設水銀含有底質が水圏環境に与える影響について	松山明人	丸本幸治	畠田彰秀*
		富安卓滋*	赤木洋勝*
		井村隆介*	保田叔昭
		矢野真一郎*	
(4) メチル水銀の超高感度分析法の開発と大気中水銀のメチル化・脱メチル化反応過程の解明	丸本幸治	松山明人	佐久川 弘*
		赤木洋勝	竹田一彦*
(5) 水俣病発生時期に生まれた不知火海沿岸住民保存への緒メチル水銀濃度調査	坂本峰至	赤木洋勝*	澤田倍美
		中村政明	
(6) メチル水銀中毒における脳機能の客観的評価法の開発	中村政明	宮本謙一郎	植川和利*
		村尾光治	飛松省三*
		岩下真一*	柿木隆介*
		三原洋祐*	坂本峰至
		上山秀嗣*	劉 暁潔

(7) 水俣病剖検例の病理組織標本の永久保存を目指したデジタル化	澤田倍美	藤村成剛	衛藤光明*
		竹屋元裕*	

* 国水研外研究者

■【八代海地域業務グループ】 中村政明

研究課題	研究担当者	共同研究者	
(1) 水俣病患者のリハビリテーションと介護支援 (a) 水俣病患者のリハビリテーション	臼杵扶佐子	遠山さつき	宮本清香
(1) 水俣病患者のリハビリテーションと介護支援 (b) 介護予防等在宅支援モデル	中村政明	若宮純司	田代久子*
		宮本清香	川畑 智*
		遠山さつき	
(1) 水俣病患者のリハビリテーションと介護支援 (c) メチル水銀汚染地域住民の健増進への取り組み (健康相談、毛髪測定等)	宮本清香	遠山さつき	臼杵扶佐子
		中村政明	
(2) 健康セミナー	若宮純司	中村政明	
(3) 国水研一般公開	国水研職員		

* 国水研外研究者

大枠 2「ヒトの健康に貢献する研究・業務」

■「水銀の作用メカニズム研究グループ(分子機構)」 臼杵扶佐子

研究課題	研究担当者	共同研究者	
(1)メチル水銀毒性発現の分子経路の解明とその臨床応用に関する研究 (a) 培養細胞を用いたメチル水銀毒性発現の分子基盤の解明とその臨床応用に関する研究	臼杵扶佐子	山下暁朗*	笹川 昇*
(1)メチル水銀毒性発現の分子経路の解明とその臨床応用に関する研究 (b) モデル動物を用いたメチル水銀毒性発現の分子経路の解明と治療に関する研究	臼杵扶佐子	藤村成剛	出雲周二*
		樋口逸郎*	
(2)神経再生(神経細胞の増殖および突起形成/伸展)に対するメチル水銀の作用およびその薬剤治療に関する研究	藤村成剛	澤田倍美	出雲周二*
		臼杵扶佐子	高島明彦*
(3)腸内細菌叢によるメチル水銀のリスク軽減方法の探索	永野匡昭	安武 章	澤田倍美
(4)水銀曝露に対する生体応答に関する研究 (a) メチル水銀の中枢神経毒性における脈絡叢の関与に関する研究	中村政明	安武 章	安東由喜雄*
		藤村成剛	
(4)水銀曝露に対する生体応答に関する研究 (b) 水銀毒性に対する生体防御機構に関する研究	中村政明	安武 章	熊谷嘉人*
		澤田倍美	安東由喜雄*
(5)水銀の発生学的神経毒性の解明	山元 恵	藤村成剛	田賀哲也*
(6)生体試料中のメチル水銀分析法のマニュアル化業務	山元 恵	宮本謙一郎	中野篤浩*

* 国水研外研究者

■「水銀の作用メカニズム研究グループ(動物モデル)」 藤村成剛

研究課題	研究担当者	共同研究者	
(1)Tau 蛋白リン酸化に起因する神経変性におけるメチル水銀の作用に関する研究	藤村成剛	澤田倍美	高島明彦*
		J. P. Cheng*	
(2)メチル水銀曝露によるマウス中枢神経系に対する影響 —病理組織学的および行動学的検索を用いた解析—	澤田倍美	藤村成剛	安武 章
(3)環境レベルメチル水銀の生体影響に関する研究 —無機水銀急性毒性への影響—	安武 章	澤田倍美	

(4)無機水銀の神経毒性作用に関する研究	安武 章	澤田倍美	佐藤雅彦*
		中村政明	吉田 稔*
(5)環境エンリッチメントの脳発達期のメチル水銀投与で起こした神経行動学的障害に及ぼす効果に関する研究	坂本峰至	R. Oliveira*	澤田倍美
		柿田明美*	中村政明
(6)新たなメチル水銀胎内曝露モデル:トゲマウスにおけるメチル水銀毒性	安武 章	澤田倍美	井上 稔*
(7)フレンチギアナ河川汚染による人体への健康影響に関する実験的研究	藤村成剛	澤田倍美	J. P. Bourdineaud*
		安武 章	W. H. Rostene*

* 国水研外研究者

■【リスク認知・情報提供グループ】 安武 章

研究課題	研究担当者	共同研究者	
(1)日本人の毛髪水銀分析	安武 章	蜂谷紀之	
(2)世界における水銀汚染地域の毛髪水銀調査	藤村成剛	松山明人	中村政明
(3)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	蜂谷紀之	安武 章	宮本清香
		永野匡昭	
(4)魚介類摂食に伴う妊婦・出産年齢女性のメチル水銀曝露評価に関する研究	坂本峰至	窪田真知*	佐藤 洋*
		本多俊一	
(5)妊娠中生活習慣および出生後発育と臍帯血水銀濃度に関する研究	蜂谷紀之	安武 章	浦島充佳*
(6)胎児性水俣病患者の生活と神経系運動機能に関する調査	坂本峰至	中村政明	劉 曉潔
(7)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	坂本峰至	情報センター関係職員	
(8)水銀研究のレビュー	若宮純司	坂本峰至	有村公良*
		佐々木真敬	
(9)研修受け入れ活動	安武 章	国水研職員	

* 国水研外研究者

大枠 3「地球環境に貢献する研究・業務」

■「地球環境フィールドグループ」 松山明人

研究課題	研究担当者	共同研究者	
(1) カザフスタン共和国ヌラ川水銀モニタリングに係わる技術移転	松山明人	丸本幸治	
(2) 国際循環資源における水銀廃棄物インベントリーに関する研究	本多俊一	坂本峰至	松山明人
(3) フレンチギアナ河川汚染による人体への健康影響に関する実験的研究	藤村成剛	澤田倍美	J. P. Bourdineaud*
		安武 章	W. H. Rostene*
(4) タンチョウヅルにおける水銀の体内分布	保田叔昭	澤田倍美	

* 国水研外研究者

■「国際業務グループ」 坂本峰至

研究課題	研究担当者	共同研究者	
(1) 国際共同研究事業の推進	坂本峰至	畠中太陽	国水研研究者
(2) 開発途上国からの来訪者の研修指導	坂本峰至	畠中太陽	
(3) JICA タパジヨス川流域メチル水銀に関する保健監視システム強化プロジェクト	坂本峰至	畠中太陽	赤木洋勝*
		国水研研究者	
(4) NIMD フォーラム	坂本峰至	国際研究推進室	国水研職員

* 国水研外研究者

資料3

平成 19 年度人事異動

年月日	職名	氏名	異動事由	備考
19.4.1	所長	上家和子	転入	厚生労働省大臣官房参事官 (健康・医政担当)より
19.4.1	国立水俣病総合研究センター 併任	池田りか	転入	環境省総合環境政策局 環境保健部企画課 特殊疾病対策室室長補佐
19.4.1	国際・総合研究部 国際・情報室(情報系)	畠中太陽	転入	環境省地球環境局 地球温暖化対策課より
19.5.1	総務課長	須藤伸一	転出	環境省自然環境局 野生生物課課長補佐へ
19.5.1	総務課長	池田りか	所内異動	
19.10.15	総務課庶務係長	川久保康範	転出	環境省総合環境政策局 環境保健部環境安全課 企画係長へ
19.10.15	総務課庶務係長	辻脇基成	転入	環境省自然環境局 国立公園課企画係長より
20.3.31	基礎研究部長	中村邦彦	定年退職	

平成 19 年度
国立水俣病総合研究センター年報
第 28 号
30周年記念特別号

平成20年10月発行

編集・発行 国立水俣病総合研究センター

熊本県水俣市浜4058番18号

郵便番号 867-0008

電話番号 (0966)63-3111(代)

F A X (0966)61-1145

ホームページ www.nimd.go.jp
