国立水俣病総合研究センター

第 39 号

平成 30 年度

環境省

国立水俣病総合研究センター

平成 30 年度国立水俣病総合研究センター年報の刊行に当たって

平成 30 年度は、国立水俣病総合研究センターにとって、創立 40 周年という大きな節目の年でした。昨年 11 月には、内外の研究者や地元関係者、関連機関の関係者にご参集いただき、盛大に記念式典を執り行うことができました。

この 40 年間、当センターは、水俣病の病態像の解明や治療法の開発、水銀汚染地域の住民健診のデータの解析、水俣病の原因となった水銀のモニタリングなど、水俣病と水銀に関する研究を総合的に推進してまいりました。こうした研究の成果は、水俣病に苦しむ患者の方々や、その関係者のみならず、国際的にも高い評価をいただいてきたものと自負しています。

また、社会状況の変化を的確に捉え、当センターとして期待される役割を果たせるよう、組織体制や研究内容の充実を図ってきました。

平成 30 年度には、組織体制について、長らく空席であった基礎研究部長と環境・保健研究部長のポストに、内部から適材適所で人材を充て、研究の推進体制を強化しました。また、4 名の新進気鋭の研究者を採用し、これまで培ってきた研究に、こうした新たな研究の活力を融合させ、更なる飛躍を目指した布石も打つことができました。

他の研究機関との連携強化に向けた取組みについても積極的に推進しており、磁気パルスで神経組織を刺激する「磁気刺激装置」を用いて疼痛やしびれを軽減させる臨床研究について、久留米大学との共同研究を本格化させました。この研究の推進に向けては、久留米大学から若手医師を派遣いただき、診療と臨床研究の体制を充実させました。

研究面についても、平成 29 年 8 月に発効された、国際的に水銀の排出を管理・削減する「水銀に関する水俣条約」を実効あるものとすべく、当センターとしても、大気中の水銀のモニタリングや水銀汚染地域での健康影響調査などの研究を精力的に進めてきました。

また、昨年に取得した、毛髪や尿中の水銀の分析技術に関する ISO（国際標準化機構）の認証に基づく検査体制についても、着実に整備を図ってきました。

以上、平成 30 年度の活動状況をいくつか紹介しましたが、これらの他にも、多くの研究分野において進展が認められました。本年 3 月に行われた外部評価においても、5 年間の中期計画の 4 年目として、最終年度の研究の取りまとめに向けた研究成果を報告し、概ね研究が適切に推進され、成果も十分に挙げられてきていることを高く評価いただいています。

しかしながら、今後、水銀研究において、「水俣」の地にある本研究所が世界の中心拠点となっていくためには、なお一層の努力が必要となります。平成 30 年度に採用した新たな若い力を含め、職員全体が切磋琢磨しながら今後の研究に取り組んでいくことはもちろんのこと、関係する皆さまのご理解とご支援も不可欠です。

本年報には、平成 30 年度の国水研の研究活動の全般を掲載しています。本年報をご精読いただき、今後、当センターが水銀研究に特化した世界で唯一の研究所として、皆様のご期待に添える研究機関となるよう、ご鞭撻を賜れば幸いです。

令和元年 7 月

環境省　国立水俣病総合研究センター所長

重藤　和弘

目　次

Ⅰ. 平成 30 年度国立水俣病総合研究センター概要
1. 組織・運営 ……2
2. 予算・定員 ……4

Ⅱ. 平成 30 年度研究及び業務報告
1. 病態メカニズムグループ……9
(1) メチル水銀中毒の予防および治療に関する基礎研究 …… 12
(2) メチル水銀の選択的細胞傷害および個体感受性に関する研究 …… 16
(3) メチル水銀による遺伝子発現変化と病態への影響、その防御に関する研究 …… 21
(4) メチル水銀毒性に対する修飾因子に関する研究 …… 27
(5) 含イオウ求核低分子に着目したメチル水銀の選択的細胞傷害に関する研究…… 30
(6) メチル水銀による中枢神経系における後期毒性機序の研究…… 33

2. 臨床グループ …… 37
(1) メチル水銀曝露のヒト健康影響評価および治療に関する研究…… 40
(2) 水俣病患者に対するリハビリテーションの提供と情報発信…… 45
(3) 地域福祉支援業務…… 50
(4) 水俣病病理標本を用いた情報発信…… 55
(5) 慢性期の水俣病の病型による日常生活動作（ADL）の経時変化の検討 …… 58

3. 曝露・影響評価グループ…… 60
(1) 糖代謝異常のメチル水銀動態・毒性発現へ及ぼす影響に関する研究 …… 62
(2) 水銀・セレンの生物における組織内局在に関する研究 …… 67
(3) クジラ由来の高濃度メチル水銀の健康リスク評価 …… 71
(4) メチル水銀の胎児影響及び水銀の共存元素に関する研究…… 76
(5) 食用の深海性魚介類の総水銀・メチル水銀濃度と魚介類由来の栄養素を考慮した
リスクーベネフィットに関する研究 …… 82

4. 社会・情報提供グループ…… 85
(1) 胎児性水俣病患者の社会的環境に関する研究…… 87
(2) メチル水銀曝露と健康リスクに関する疫学研究…… 90
(3) 水俣病情報センターにおける情報発信および資料整備…… 93
(4) 毛髪水銀分析を介した情報提供 …… 98

5. 自然環境グループ…… 100
(1) 大気中水銀観測ネットワークを利用した日本近海における水銀の大気
ー海洋間移動および生物移行に関する研究…… 104

(2) 水俣湾及びその周辺海域の環境中における水銀の動態に関する研究 …… 110
(3) 水銀放出地帯およびその周辺環境における気中水銀の簡易モニタリング手法の開発と応用に関する研究 …… 116
(4) 酸化態水銀標準ガス発生装置の作成、及びその装置を用いた大気メチル水銀に関連する化学反応の基礎研究 …… 122
(5) 水銀安定同位体組成に基づく環境中の水銀動態の解明 …… 126
(6) メタゲノム解析を用いた沿岸域における水銀メチル化過程に関与する微生物機能遺伝子群の動態解明 …… 130
(7) 水俣湾における魚類を頂点とした食物網構造および水銀蓄積経路に関する研究 …… 135

6. 国際貢献グループ …… 140
(1) 後発開発途上国等のための水銀分析技術の簡易・効率化 …… 142
(2) ベトナムの住民におけるメチル水銀の曝露評価 …… 147
(3) 世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査 …… 151
(4) 国際共同研究事業の推進 …… 154
(5) NIMDフォーラム及びワークショップ …… 156

7. 平成 30 年度　報告・発表一覧 …… 158
8. 平成 30 年度　外部共同研究報告 …… 164
9. 平成 30 年度　共同研究者一覧 …… 167
10. 平成 30 年度　客員研究員研究概要 …… 168
11. 平成 30 年度　外部研究費　獲得状況一覧 …… 169
12. 平成 30 年度　所内研究発表会 …… 171
13. 関係機関等との連携 …… 173
14. 創立 40 周年事業開催報告 …… 174
15. 平成 30 年度　一般公開 …… 176
16. 平成 30 年度　国際貢献事業等一覧 …… 180
17. 平成 30 年度　研修見学等一覧 …… 183
18. 平成 30 年度　来訪者（要人，政府・省庁関係者，一般客） …… 187

資料 …… 188
1. 国立水俣病総合研究センターの中長期目標について …… 189
2. 国立水俣病総合研究センター中期計画 2015 …… 193
3. 平成 30 年度研究・業務一覧 …… 204
4. 平成 30 年度人事異動 …… 206

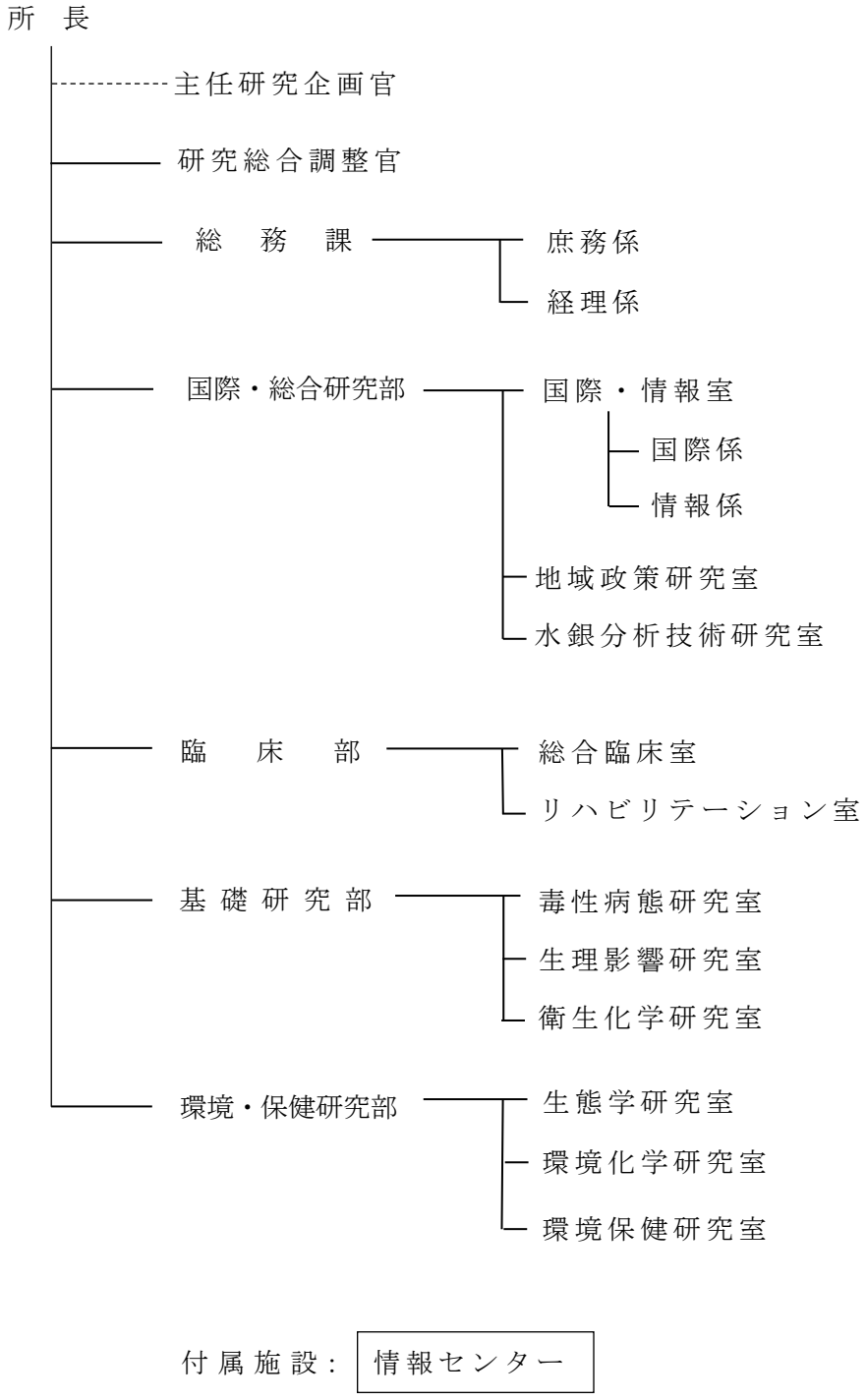
Ⅰ．平成 30 年度国立水俣病総合研究センター概要

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、基礎研究部及び環境・保健研究部と事務部門の総務課を合わせ 4 部 1 課 11 室体制、定員 30 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。



付属施設：情報センター

（平成 31 年 3 月 31 日現在）

（2）職員構成（定員 30 人　現員 27 人）

所長	技官	重藤　和弘
主任研究企画官（併）	技官	松山　明人
研究企画官（併）	同	藤村　成剛
研究企画官（併）	同	中村　政明
研究企画官（併）	同	山元　　恵
主席研究員（併）	同	坂本　峰至
研究総合調整官	同	藤村　成剛
○総務課		
総務課長	事務官	三宅　俊一
庶務係長	同	田中　剛史
庶務係員	同	井越　有香
経理係長	同	永谷　晃啓
経理係員	同	辻　　勇
○国際・総合研究部		
国際・総合研究部長	技　官	松山　明人
国際・情報室長（併）	事務官	三宅　俊一
地域情報専門官（併）	同	三宅　俊一
国際係長	同	新垣たずさ
情報係長	同	槌屋　岳洋
情報係員（併）	同	井越　有香
主査	技　官	勝田　孝
主査	同	杉田　髙行
地域政策研究室長（併）	同	松山　明人
研究員	同	原田　利恵
水銀分析研究室長（併）	同	松山　明人
主任研究員	同	原口　浩一
○臨床部		
臨床部長	技　官	中村　政明
総合臨床室長（併）	同	中村　政明
看護師	同	板谷　美奈
検査技師	同	三浦　陽子
リハビリテーション室長（併）	同	重藤　和弘
作業療法士	同	中村　　篤
○基礎研究部		
基礎研究部長（併）	技　官	藤村　成剛
毒性病態研究室長（併）	同	藤村　成剛
主任研究員	同	丸本　倍美
生理影響研究室長（併）	同	藤村　成剛
主任研究員	同	住岡　暁夫
衛生化学研究室長（併）	同	藤村　成剛
主任研究員	同	永野　匡昭
主任研究員	同	鵜木　隆光
○環境・保健研究部		
環境・保健研究部長	技　官	山元　　恵
生態学研究室長（併）	同	山元　　恵
主任研究員	同	吉野　健児
環境化学研究室長	同	丸本　幸治
主任研究員	同	伊禮　　聡
環境保健研究室長（併）	同	山元　　恵
主任研究員	同	坂本　峰至
研究員	同	劉　　暁潔

（平成 31 年 3 月 31 日現在）

2. 予算・定員

(1) 予算

（単位：千円）

区　分	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度
総額	676,955	678,066	778,105	748,756	771,213
事務費	68,197	65,018	68,228	66,501	77,439
研究費	452,494	471,902	581,853	618,317	571,182
施設整備費	156,264	141,146	128,024	63,938	122,592

(2) 定員

区　分	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度
総　務　課	4	4	4	4	4
国際・総合研究部	7	7	7	7	7
臨　床　部	6	6	6	6	6
基 礎 研 究 部	7	7	7	7	7
環境・保健研究部	6	6	6	6	6
計	30	30	30	30	30

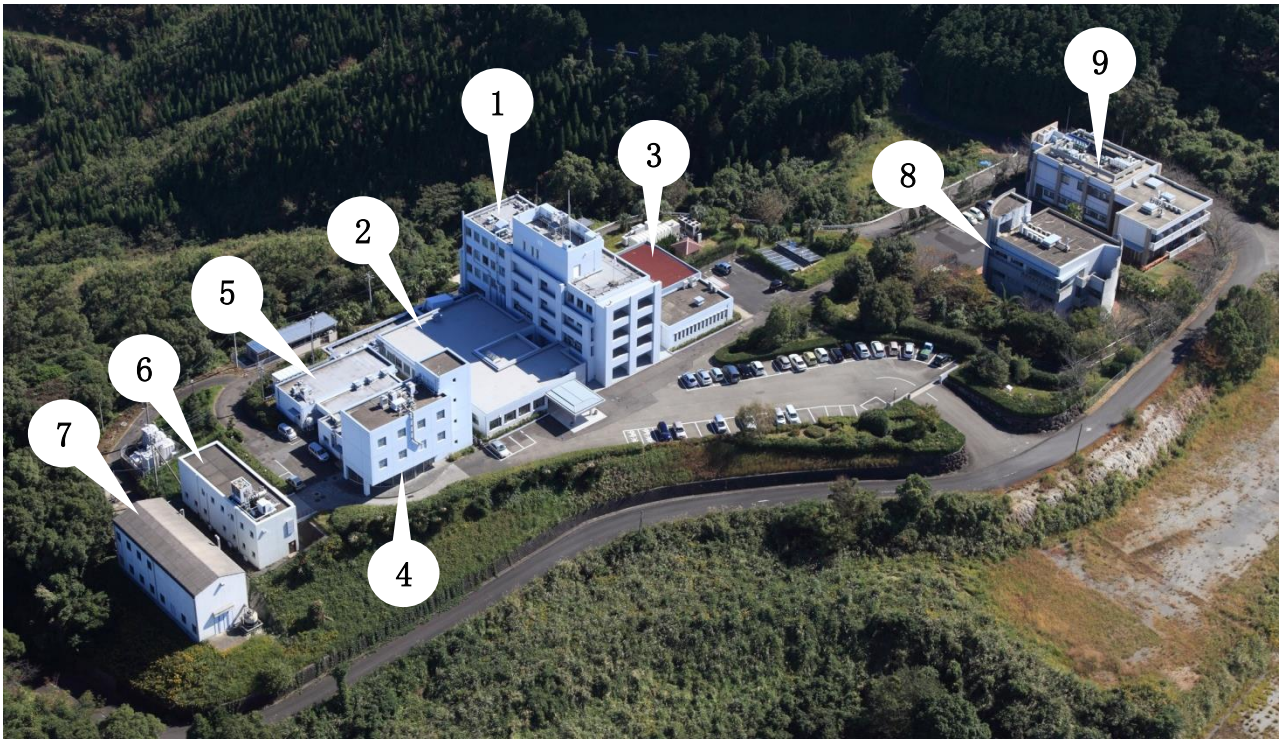
（3） 主要施設整備状況

平成 30 年度における施設整備としては、主に以下の改修工事を実施した。

国立水俣病総合研究センターでは、センターから 700m離れたところにある水俣市の水道管まで自営の水道管を敷設し、ポンプでセンターまで送水している。この水道管はセンターが竣工した昭和 53 年以来一度も更新されておらず、経年劣化による破れや錆の混入が懸念されることから、更新工事を行った。

また、汚水浄化槽についても、センターが竣工した昭和 53 年以来一度も更新されておらず、経年劣化によるコンクリートの欠損や配管の腐食が既に発生していることから、更新工事を行った。

（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. 本館（高層棟）
2. 本館（低層棟）
3. リハビリ棟
4. リサーチ・リソース・バンク棟
5. 動物実験棟
6. ラジオアイソトープ実験棟
7. 特殊廃液処理棟
8. 国際研究協力棟
9. 共同研究実習棟

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及び新潟県の剖検試料を保存し、研究者に研究資料として提供することを目的として、平成 8 年 4 月に開設された。

■動物実験棟［ 5 ］

本施設は、SPF（特定病原菌非汚染）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、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、照明等の環境因子が適切に制御されている。SPF 棟はエアシャワー、オートクレーブ、パスボックス、パスルーム等が備えられ、可能な限りの微生物制御が行われている。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、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る。

■ラジオ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る。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る。

■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害化処理を行っている。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害化処理が行われる。

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、外部への漏出防止のために万全の態勢が確立されている。

■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 月に開設された。海外から共同研究や研修のために当センターを訪問した研究者は3階に設けられた宿泊室に滞在し、当センターの研究施設を利用して共同研究や研修を実施する。

現在この施設では、海洋生物を含む環境中の水銀動態に関する研究が進められている。海水循環システムを備え、海洋生物の飼育も可能である。

■共同研究実習棟［ 9 ］

共同研究実習棟では、当センターの環境化学研究室及び生態学研究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る。特に水と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る。日常的に、試料サンプリングを行い、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ある。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)が併設されている。

■水俣病情報センター［ 10 ］

水俣病情報センターは、当センターの付属施設として平成 13 年に設置され、平成 23 年度 4 月には歴史的資料保有施設として総理大臣から指定を受けている。

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、並びに(3)水俣病に関する学術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ある。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る。

Ⅱ．平成 30 年度研究及び業務報告

1. 病態メカニズムグループ
Pathomechanism Group

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、メチル水銀の組織や個体の感受性差を明らかにするためのメチル水銀曝露がもたらす生体ストレス応答差やシグナル伝達系変動の差に関する検討、メチル水銀に対する生体応答差をもたらす因子に関する検討、メチル水銀による神経細胞死やメチル水銀傷害後の神経再生に関する検討、メチル水銀曝露後の水銀排泄に対する食物繊維の影響等を生化学的、分子生物学的、病理学的な視点から遂行する。このようにして、メチル水銀の毒性発現メカニズムを明らかにしていくとともに、メチル水銀による毒性発現をブロックする薬剤や神経再生を促進する薬剤についても検討する。

当グループの各研究についての平成 30 年度概要は以下のとおりである。

［研究課題名と研究概要］

1. メチル水銀中毒の予防及び治療に関する基礎研究（プロジェクト研究）

藤村成剛（基礎研究部）

(1) ROCK阻害剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

— 環境省・特別研究費「水俣病の治療向上に関する研究調査」—

これまでの ”ROCK 阻害剤による脊髄末梢神経軸索の再生作用” に関する研究結果を整理し、代表研究者として学会等発表を行った。また、代表研究者として論文投稿を行い、査読者コメントに対応し（アストログリアの発現評価についての追加実験）、受理された。さらに、本メチル水銀中毒モデルにおいて生じていると考えられる疼痛（疼痛閾値の低下）評価についての検討を開始した。

(2) 振動刺激処置のメチル水銀中毒における筋萎縮に対する効果に関する基礎研究

ラット下肢の不動化処置による廃用性筋萎縮に対する振動刺激処置の回復効果についてメカニズム解析を行い、振動刺激が MGF（メカノ増殖因子）発現誘導を介した筋再生作用を示すことを明らかにした。また、代表研究者として学会等発表を行った。さらに、メチル水銀中毒モデルにおける振動刺激処置の効果について検討を行い、不動化モデルと同様に筋萎縮に対する回復効果を示すことを明らかにした。

(3) 神経活性化抑制剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

これまでの ”抗酸化剤による神経細胞活性化抑制作用” に関する研究結果を整理し、代表研究者として論文投稿を行い、査読者コメントに対応し、受理された。

2. メチル水銀の選択的細胞傷害及び個体感受性に関する研究（基盤研究）

藤村成剛（基礎研究部）

(1) メチル水銀の胎児期曝露における神経症状誘発要因に関する基礎研究

“メチル水銀妊娠期曝露下の母ラット脳神経で起こるシナプス刈り込み”についてメカニズム解析を行い、メチル水銀が小脳プルキンエ細胞におけるエンドサイトーシス（細胞内への物質の取り込み）および神経突起の形成抑制を介して“シナプス刈り込み”を引き起こしていることを明らかにした。また、代表研究者として学会等発表を行った。

(2) メチル水銀神経毒性の個体感受性に関する基礎研究

メチル水銀中毒モデルを用いて、時間経過追跡が可能な血中の抗酸化因子としてセレノプロテイン P（血漿中のセレン含有蛋白）および血中酸化/抗酸化指標と神経行動（後肢交差）発症との関係について解析を行った。その結果、神経症状の発症

前にチオール抗酸化物質の低下が起こり、その低下度とその後に生じる神経症状の重症度が相関することが明らかになった。 本結果から、チオール抗酸化物質が個体感受性の違いの要因として重要であることが示唆された。

(3) 外部研究機関との共同研究

本研究センターでは行っていないメチル水銀毒性の研究領域（小胞体ストレス, 次世代影響等）について、外部研究機関との共同研究を行い、学会等発表および論文発表に繋げた。

3. メチル水銀による遺伝子発現変化と病態への影響、その防御に関する研究（基盤研究）

臼杵扶佐子（研究顧問）

メチル水銀による酸化ストレス、小胞体ストレス等環境ストレス下における mRNA 監視機構（NMD）動態について、NMD 感受性 *Hnrnpl_NMD* mRNA、非感受性 *Hnrnpl* isoform mRNA の発現を指標に検討し、この現象がストレス下における転写活性の変化によるものではなく、確かに NMD の抑制によるものであることを確認した。ストレス下における NMD 抑制は、NMD 標的 mRNA を安定化してストレス応答系に寄与すると考えられ、NMD 活性はメチル水銀による酸化ストレス、小胞体ストレス等環境ストレス下における個体感受性を考える上で重要と思われる。得られた知見は、今年度 Scientific Reports に論文投稿し、受理掲載された。

胎生期 8 ppmメチル水銀曝露モデルラットにおける雄の出生率低下について、胎生期における雄決定遺伝子であるSry遺伝子のエピゲノム制御異常による可能性について検討し、雄の出生率低下は胎生期におけるSry遺伝子の発現低下による雄分化異常によるものではないことを確認した。

4. メチル水銀毒性に対する修飾因子に関する研究（基盤研究）

永野匡昭（基礎研究部）

食物の機能からメチル水銀（MeHg）のリスクを軽減することを目的として、本年度は日本人を想定した MeHg 連続投与後の組織中水銀濃度に対する小麦ふすま及びフラクトオリゴ糖（FOS）の影響について検討した。小麦ふすまは血液、脳、肝臓及び腎臓中総水銀濃度を有意に減少し、その効果は MeHg 単回投与時と同等であった。一方、FOS は血液及び肝臓中総水銀濃度を減少させたが、MeHg 単回投与時に有意な減少が認められた脳及び腎臓では対照群と変わらなかった。今回の結果では、MeHg 連続投与後における FOS の効果は単回投与時と比べて小さかった。

5. 含イオウ求核低分子に着目したメチル水銀の選択的細胞傷害に関する研究（基盤研究）

鵜木隆光（基礎研究部）

メチル水銀 (MeHg) 曝露による中枢神経系への細胞傷害は部位、細胞種及び発達段階で異なるが、その理由を説明できる知見は少ない。そこで MeHg 毒性防御に寄与しうる含イオウ求核低分子群の中枢神経系における存在量を時間的・空間的に解析し、その差異が MeHg による傷害に特異性をもたらす一因子であるかを解明する。

本年度は主に脳発達段階での解析を行った。その結果、活性イオウ分子である CysSSH 及び H_2S 量の脳発達段階依存的な増加が見られた。低用量 MeHg の胎生期曝露（母体への 5 ppm MeHg の飲水曝露）を行ったラット脳において同様の解析を行ったところ、CysSSH 及び H_2S 量の特異的な減少が見られた。本曝露条件は細胞死を引き起こさない低用量であることを鑑みると、これらの分子種が高い反応性をもって MeHg を捕獲・不活化すること、また MeHg 曝露により惹起される酸化ストレスを防ぐことで消費され、細胞のレドックスバランスの維持に寄与していることが示唆される。これらの分子種は胎生期から出生後までの発達段階に応じ脳内量が増加したことから、MeHg への抵抗性獲得に寄与していることが示唆される。

6. メチル水銀による中枢神経系における後期毒性機序の研究 （基盤研究）

住岡暁夫（基礎研究部）

メチル水銀の曝露は、脳内で酸化ストレスを誘導し様々な過程を経て神経細胞死を引き起こす。神経細

胞死に至る過程を解析することで、メチル水銀中毒の脳内作用部位の特異性を司るメカニズムの解明や、治療法の改善などが期待できる。そこでメチル水銀による酸化ストレス以降の後期毒性機序について研究に取り組む。

(1) メチル水銀毒性のセンサーベクターの開発に関する研究

脳内にメチル水銀が曝露し神経細胞死が起こるまでの過程を捉えるため、メチル水銀毒性を簡便に見出すセンサーベクターを開発する。メチル水銀曝露による、タンパク質翻訳時のセレノシステイン挿入の障害を利用し、メチル水銀依存的な蛍光シグナルが得られるセンサーベクターを遺伝子工学的な手法で開発する。本年度は、メチル水銀により障害を受けることが報告されているチオレドキシン還元酵素の発現ベクターを作成した。培養細胞に遺伝子導入し、セレン濃度依存的なチオレドキシン還元酵素の全長配列/部分配列の発現変化を観察し、セレノシステインの翻訳障害を確認した。

(2) メチル水銀による神経細胞の興奮毒性経路に対する作用に関する研究

酸化ストレスをリスクとする神経毒性経路の一つ興奮毒性に注目する。メチル水銀暴露による興奮性シナプスの障害を検証し、メチル水銀中毒のメカニズム解析を行う。本年度は、メチル水銀曝露実験の準備として、マウスを導入しメチル水銀の飲水投与を実施している。更にマウスから脳組織を採取し、興奮毒性の場であるシナプスを生化学的手法で分画し、シナプス上の受容体タンパク質の発現量を観察する手法を確立した。

(3) メチル水銀による神経細胞のタウタンパク質毒性経路に対する作用に関する研究

酸化ストレスをリスクとする神経毒性経路の一つタウタンパク質の異常に注目する。メチル水銀暴露によるタウの過剰リン酸化や凝集などの異常を検証し、メチル水銀中毒のメカニズム解析を行う。本年度は、メチル水銀曝露実験の準備として、タウの過剰リン酸化が観察される CST 遺伝子欠損マウスを導入し、交配で得られた欠損型マウスにメチル水銀の飲水投与を実施している。更に研究の基盤となるタウの異常なリン酸化と凝集を観察する手法を確立し、学会等発表を行った。

■病態メカニズムグループ（プロジェクト研究）

メチル水銀中毒の予防及び治療に関する基礎研究（PJ-18-01）
Fundamental research on prevention and treatment of methylmercury toxicity

［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（研究顧問）
研究全般に対する助言
永野匡昭（基礎研究部）
メチル水銀中毒モデルにおける水銀分布解析
中村　篤（臨床部）
メチル水銀中毒モデルにおける症状解析
沖田　実，中野治郎（長崎大学・医学部）
メチル水銀中毒モデルにおける症状解析
樋口逸郎（鹿児島大学・医学部）
メチル水銀中毒モデルにおける筋肉病理解析

［区分］
プロジェクト研究

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［グループ］
病態メカニズム

［研究期間］
2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］
メチル水銀中毒 (Methylmercury toxicitya)、予防及び治療 (Prevension and treatment)

［研究課題の概要］
メチル水銀中毒における毒性発症メカニズムを明らかにし、その毒性を予防及び治療する薬剤等の効果を実験的に検証する。

［背景］
メチル水銀は再生困難な神経細胞を傷害するため、重篤かつ不可逆的な神経機能障害をもたらす。しかしながら、メチル水銀毒性は、予防または早期の進行抑制によりその毒性を軽減できる可能性がある（文献[1-3]）。また、一旦進行した神経症状についても薬剤等の処置によってその神経症状を軽減できる可能性もある（文献[1-4]）。

［目的］
メチル水銀による神経機能障害の予防及び治療を可能にするため、メチル水銀神経毒性の作用メカニズムを明らかにし、薬剤等のメチル水銀毒性に対する効果を実験的に検証する。

［期待される成果］
メチル水銀による神経機能障害に対する薬剤等の効果を確認することによって、メチル水銀による神経障害を予防及び治療する薬剤等の開発に繋がる可能性がある。

さらに、既に確立された神経毒性の評価系（文献[1, 5]）においてメチル水銀以外の環境毒及び神経変成疾患原因物質に対する薬剤の改善効果についても検討し、全般的な神経機能障害の軽減に繋がることも期待できる。

［年次計画概要］
1. 2015 年度
1-1. ROCK阻害剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究
メチル水銀神経毒性に対するROCK阻害剤の治療効果を検討するため、治療評価に適したメチル水銀中毒モデルの確立を行う。
1-2. GSK-3β 阻害剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

メチル水銀胎児期曝露による脳神経形成不全に対する薬剤研究のため、培養神経幹細胞を用いた GSK-3β 阻害剤の薬効解析を行う。

1-3. 振動刺激処置のメチル水銀中毒における筋萎縮に対する効果に関する基礎研究

メチル水銀神経毒性に対する振動刺激処置の治療メカニズムを解明するために、実験動物を用いた振動刺激処置実験に関する文献調査を行い、実験手技及び装置の準備を行う。

2. 2016 年度

2-1. ROCK阻害剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

確立したメチル水銀中毒モデル（治療評価に適した）を用いて、ROCK 阻害剤の神経病変及び神経症状に対する効果について検討を行う。

2-2. GSK-3β阻害剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

低濃度メチル水銀の胎児期曝露モデルにおける大脳皮質の神経細胞数について検討を行う。

2-3. 振動刺激処置のメチル水銀中毒における筋萎縮に対する効果に関する基礎研究

ラット下肢の不動化処置によって、水俣病で観察される筋萎縮を呈する動物モデルを作成する。さらに、ラット足底部に対する振動刺処置の手法を確立する。

3. 2017 年度

3-1. ROCK阻害剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

生化学データ（脊髄における軸索形関連タンパク等の発現変化）を追加し、これまでの研究結果を整理する。

3-2. GSK-3β阻害剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

メチル水銀の胎児期曝露モデルにおける脳神経細胞への影響について、例数を追加した解析を行う。

3-3. 振動刺激処置のメチル水銀中毒における筋萎縮に対する効果に関する基礎研究

不動化モデルにおける筋萎縮等に対する振動刺激処置の治療効果について検討を行う。

3-4. 神経活性化抑制剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

培養神経細胞を用いて、神経活性化抑制剤（MAPK 阻害剤等）のメチル水銀神経毒性に対する効果について検討を行う。

4. 2018 年度

4-1. ROCK阻害剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

これまでの“ROCK 阻害剤による脊髄末梢神経軸索の再生作用”に関する研究結果を整理する。さらに、本モデルにおいて生じていると考えられる疼痛に対する ROCK 阻害剤の効果について検討を開始する。

4-2. 振動刺激処置のメチル水銀中毒における筋萎縮に対する効果に関する基礎研究

ラット下肢の不動化処置による廃用性筋萎縮に対する振動刺激処置の回復効果についてメカニズム解析を行う。さらに、メチル水銀中毒モデルにおける筋萎縮に対する振動刺激処置の効果について検討を行う。

4-3. 神経活性化抑制剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

これまでの“抗酸化剤等による神経細胞活性化抑制作用”に関する研究結果を整理する。

5. 2019 年度

5-1. ROCK阻害剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

本メチル水銀中毒モデルにおいて生じていると考えられる疼痛（疼痛閾値の低下）に対する ROCK 阻害剤の効果およびその抑制メカニズムについて検討を行う。

5-2. 振動刺激処置のメチル水銀中毒における筋萎縮に対する効果に関する基礎研究

これまでの不動化モデルにおける振動刺激の効果についての研究結果を整理する。

［2018年度の研究実施成果の概要］

1. ROCK阻害剤のメチル水銀神経毒性に対する効

果に関する基礎研究

これまでの ”ROCK 阻害剤による脊髄末梢神経軸索の再生作用”に関する研究結果を整理し、代表研究者として学会等発表を行った。また、代表研究者として論文投稿を行い、査読者コメントに対応し(アストログリアの発現評価についての追加実験)、受理された 。さらに、本メチル水銀中毒モデルにおいて生じていると考えられる疼痛評価(疼痛閾値の低下)についての検討を開始した。

2. 振動刺激処置のメチル水銀中毒における筋萎縮に対する効果に関する基礎研究

ラット下肢の不動化処置による廃用性筋萎縮に対する振動刺激処置の回復効果についてメカニズム解析を行い、振動刺激が MGF(メカノ増殖因子)発現誘導を介した筋再生作用を示すことを明らかにした。また、代表研究者として学会等発表を行った。さらに、メチル水銀中毒モデルにおける振動刺激処置の効果について検討を行い、不動化モデルと同様に筋萎縮に対する回復効果を示すことを明らかにした。

3. 神経活性化抑制剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

これまでの“抗酸化剤等による神経細胞活性化抑制作用に関する研究結果”を整理し、代表研究者として論文投稿を行い、査読者コメントに対応し、受理された。

［備考］

本課題研究の一部は、環境省・特別研究費「水俣病の治療向上に関する研究調査, 2015-2019年度」として研究費を得ている。さらに、31年度からは、環境省・特別研究費「メチル水銀による神経・筋機能障害に対する神経・筋線維の再生治療に関する実験的研究」として研究費を得ることが決定している。

また、本課題研究の一部は、課題名「環境毒性物質による神経/筋機能障害に対する神経軸索/筋線維再生治療の実験的研究」として、2019-2021 年度科学研究費補助金・基盤研究(C)（代表）に採択された。

［2019年度の実施計画］

1. ROCK阻害剤のメチル水銀神経毒性に対する効果に関する基礎研究

本メチル水銀中毒モデルにおいて生じていると考えられる疼痛（疼痛閾値の低下）に対する ROCK 阻害剤の効果およびその抑制メカニズムについて検討を行う。

2. 振動刺激処置のメチル水銀中毒における筋萎縮に対する効果に関する基礎研究

これまでの不動化モデルにおける振動刺激の効果についての研究結果を整理する。

［研究期間の論文発表］

1) Fujimura M, Usuki F (2015) Low concentrations of methylmercury inhibit neural progenitor cell proliferation associated with up-regulation of glycogen synthase kinase 3β and subsequent degradation of cyclin E in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 288, 19-25.

2) 藤村成剛 (2015) メチル水銀毒性とRho蛋白質. 特集: 環境と健康に及ぼすメチル水銀研究の新展開. 環境臨床医学, 24, 79-83.

3) Fujimura M, Usuki F (2017) Site-specific neural hyperactivity via the activation of MAPK and PKA/CREB pathways triggers neuronal degeneration in methylmercury-intoxicated mice. Toxicol. Lett., 271, 66-73.

4) Fujimura M, Usuki F (2018) Methylmercury induces oxidative stress and subsequent neural hyperactivity leading to cell death through the p38 MAPK-CREB pathway in differentiated SH-SY5Y cells. Neurotoxicology, 67, 226-233.

5) Fujimura M, Usuki F, Nakamura A (2019) : Fasudil, a ROCK inhibitor, recovers methylmercury-induced axonal degeneration by changing microglial phenotype in rats. Toxicol. Sci., 168, 126-136.

［研究期間の学会発表］

1) 藤村成剛: メチル水銀毒性と Rho 蛋白質. 第 24 回日本臨床環境医学会学術集会, 東京, 2015. 6.

2) Fujimura M, Usuki F: Inhibition of the Rho/ROCK pathway prevents neuronal degeneration in vitro and in vivo following methylmercury exposure. ASIATOX 2015, Jeju, Korea, 2015. 6.
3) 藤村成剛: メチル水銀の神経毒性における Rho 蛋白質の役割. メタルバイオサイエンス研究会 2017, 岡山, 2017. 10.
4) Fujimura M, Usuki F: Methylmercury induces oxidative stress and subsequent neural hyperactivation through p38 MAPK-CREB pathway, leading to neuronal cell death in differentiated SH-SY5Y cells. ConBio2017, 神戸, 2017. 12.
5) 藤村成剛: メチル水銀中毒モデルラットにおける脊髄末梢神経の軸索変性に対する ROCK 阻害剤ファスジルの回復効果. 平成 29 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2017. 12.
6) Fujimura M, Usuki F: Recovery effect of a ROCK inhibitor, Fasudil, on axonal degeneration of dorsal spinal nerve root in methylmercury-intoxicated rats. 57th Annual Meeting of Society of Toxicology, San Antonio, 2018. 3.
7) 藤村成剛: メチル水銀による神経・筋機能障害に対する神経・筋線維の再生治療に関する実験的研究. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018. 11.

［文献］

1) Fujimura M, Usuki F, Kawamura M, Izumo S (2011) Inhibition of the Rho/ROCK pathway prevents neuronal degeneration in vitro and in vivo following methylmercury exposure. Toxicol. Appl. Pharmacol., 250, 1-9.
2) Fujimura M, Usuki F (2015) Methylmercury causes neuronal cell death through the suppression of the TrkA pathway: In vitro and in vivo effects of TrkA pathway activators. Toxicol. Appl. Pharmacol., 282, 259-266.
3) Fujimura M, Usuki F (2015) Low concentrations of methylmercury inhibit neural progenitor cell proliferation associated with up-regulation of glycogen synthase kinase 3β and subsequent degradation of cyclin E in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 288, 19-25.
4) Usuki F, Tohyama S (2011) Vibration therapy of the plantar fascia improves spasticity of the lower limbs of a patient with fetal-type Minamata disease in the chronic stage. BMJ Case Rep., pii: bcr0820114695. doi: 10.1136/bcr.08.2011.4695.
5) Fujimura M, Usuki F (2012) Differing effects of toxicants (methylmercury, inorganic mercury, lead, amyloidβ and rotenone) on cultured rat cerebrocortical neurons: differential expression of Rho proteins associated with neurotoxicity. Toxicol. Sci., 126, 506-514.

■病態メカニズムグループ（基盤研究）

メチル水銀の選択的細胞傷害および個体感受性に関する研究（RS-18-01）
Research on selective cytotoxicity and sensitivity of individuals toward methylmercury

［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（研究顧問）
研究全般に対する助言
Bourdineaud JP（Bordeaux University in France）
低濃度メチル水銀の胎児移行の解析
上原　孝（岡山大学）
メチル水銀毒性における小胞体ストレスの関与についての解析

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［グループ］
病態メカニズム

［研究期間］
2015 年度－2019 度（5 ヶ年）

［キーワード］
メチル水銀 (Methylmercury)、選択的細胞傷害 (Selective cytotoxicity)、個体感受性 (Sensitivity of individuals)

［研究課題の概要］
現在まで解明されていないメチル水銀の選択的細胞傷害及び個体感受性について、培養神経細胞及びメチル水銀毒性モデル動物を用いて実験的に明らかにする。

［背景］
メチル水銀の主な標的器官は脳神経系であるが、毒性感受性は脳の発達段階で異なるのみならず、同年齢層においても部位や細胞によって異なる。例えば、成人期においてメチル水銀曝露は、大脳皮質の一部、小脳の顆粒細胞、後根神経節に細胞死を引き起こすが、その他の神経細胞では病変は認められない。これまでの研究において小脳における細胞選択性に抗酸化酵素が重要な役割を果たしていること（文献 [1]）及び胎児性曝露における神経の脆弱性にシナプス形成不全が関与している事（文献 [2]）が示唆されているが、全体的な解明にまでには至っていない。また、個体間でメチル水銀曝露量と重症度が必ずしも相関しないことから、その感受性には個体差があると考えられる。更に、脳神経系以外の組織においても、このようなメチル水銀毒性の選択的細胞傷害及び個体感受性については未だ情報が不足しており、メチル水銀中毒の診断、予防及び治療を行う上での障害となっている。

［目的］
培養神経細胞及びメチル水銀中毒モデル動物から採取した選択的細胞傷害を示す細胞群を用いて、分子病理学的、生化学的、分子生物学的な手法により、細胞分化・細胞増殖等の細胞学的問題に関わる因子について検討し、メチル水銀の選択的細胞傷害について明らかにする。また、これらの知見を発展させて、個体のメチル水銀感受性を左右する因子を明らかにし、メチル水銀中毒の診断、毒性防御及び治療に応用することを目指す。

更に、本研究に関しては、本研究センターでは行っていないメチル水銀毒性の研究領域（小胞体ストレス，次世代影響等）について、外部研究機関との共同研究を積極的に行い、論文発表及び学会発表に繋げる。

［期待される成果］

メチル水銀の選択的細胞傷害メカニズム及び個体感受性に関する知見により、メチル水銀中毒の診断、毒性防御及び治療への寄与が期待される。更に選択的細胞傷害と個体感受性の問題は、メチル水銀中毒だけではなく、他の神経向性中毒物質や環境ストレス因子、さらには神経変性疾患の病態解明にも繋がることが期待される。

［年次計画概要］

1. 2015 年度

1-1. メチル水銀神経毒性の選択的細胞傷害に関する基礎研究

メチル水銀を曝露したマウス脳各部位における抗酸化酵素の mRNA および蛋白質発現について解析を行う。

1-2. メチル水銀の胎児期曝露における神経症状誘発要因に関する基礎研究

メチル水銀胎児期曝露モデルラットにおけるシナプス形成経路について解析を行う。

1-3. 外部研究機関との共同研究

外部研究機関との共同研究を円滑に進めて、論文発表および学会発表に繋げる。

2. 2016 年度

2-1. メチル水銀神経毒性の選択的細胞傷害に関する基礎研究

マウス脳の各種神経細胞における抗酸化酵素の酵素活性について解析を行う。

2-2. メチル水銀の胎児期曝露における神経症状誘発要因に関する基礎研究

メチル水銀胎児期曝露モデルラットにおけるシナプス形成経路について研究結果を整理する。

2-3. 外部研究機関との共同研究

外部研究機関との共同研究を円滑に進めて、論文発表および学会発表に繋げる。

3. 2017 年度

3-1. メチル水銀神経毒性の選択的細胞傷害に関する基礎研究

マウス脳各部位における抗酸化酵素の発現解析結果について、研究結果を整理する。

3-2. メチル水銀の胎児期曝露における神経症状誘発要因に関する基礎研究

メチル水銀妊娠期曝露における母ラットの神経系への影響について解析を行う。

3-3. 外部研究機関との共同研究

外部研究機関との共同研究を円滑に進めて、論文発表及び学会発表に繋げる。

4. 2018 年度

4-1. メチル水銀の妊娠期曝露における母体影響に関する基礎研究

“メチル水銀妊娠期曝露下の母ラット脳神経で起こるシナプス刈り込み”（シナプス蛋白質の一過性の減少およびその後の回復）についてメカニズム解析を行う。

4-2. メチル水銀神経毒性の個体感受性に関する基礎研究

これまでのメチル水銀中毒症および動物実験の解析結果によって、メチル水銀摂取量と毒性が必ずしも相関しないことがわかっている。そこで、個体感受性の違いの要因と考えられる抗酸化因子等のメチル水銀毒性に対する防御因子について、動物個体間の違いについて検討を行う。

4-3. 外部研究機関との共同研究

本研究センターでは行っていないメチル水銀毒性の研究領域（小胞体ストレス，次世代影響等）について、外部研究機関との共同研究を積極的に行い、論文発表および学会発表に繋げる。

5. 2019 年度

5-1. メチル水銀の妊娠期曝露における母体影響に関する基礎研究

これまでの ”メチル水銀妊娠期曝露下の母ラット脳神経で起こるシナプス刈り込み”に関する研究結果を整理する。

5-2. メチル水銀神経毒性の個体感受性に関する基礎研究

これまでの“チオール抗酸化能と個体感受性の違いの関連性”に関する研究結果を整理する。

また、血中のチオール抗酸化物質に対するメチル水銀の作用についてメカニズム解析を行う。

5-3. 外部研究機関との共同研究

本研究センターでは行っていないメチル水銀毒性の研究領域（小胞体ストレス，次世代影響等）について、外部研究機関との共同研究を積極的に行い、論文発表および学会発表に繋げる。

［2018 年度の研究実施成果の概要］

1. メチル水銀の妊娠期曝露における母体影響に関する基礎研究

“メチル水銀妊娠期曝露下の母ラット脳神経で起こるシナプス刈り込み”についてメカニズム解析を行い、メチル水銀が小脳プルキンエ細胞におけるエンドサイトーシス（細胞内への物質の取り込み）および神経突起の形成抑制を介して“シナプス刈り込み”を引き起こしていることを明らかにした。また、代表研究者として学会等発表を行った。

2. メチル水銀神経毒性の個体感受性に関する基礎研究

メチル水銀中毒モデルを用いて、時間経過追跡が可能な血中の抗酸化因子としてセレノプロテイン P（血漿中のセレン含有蛋白）および血中酸化/抗酸化指標と神経行動（後肢交差）発症との関係について解析を行った。その結果、神経症状の発症前にチオール抗酸化物質の低下が起こることが明らかになった。本結果から、チオール抗酸化物質が個体感受性の違いの要因として重要であることが示唆された。

3. 外部研究機関との共同研究

本研究センターでは行っていないメチル水銀毒性の研究領域（小胞体ストレス，次世代影響等）について、外部研究機関との共同研究を行い、学会等発表および論文発表に繋げた。

［2019年度の実施計画］

1. メチル水銀の妊娠期曝露における母体影響に関する基礎研究

これまでの“メチル水銀妊娠期曝露下の母ラット脳神経で起こるシナプス刈り込み”に関する研究結果を整理する。

2. メチル水銀神経毒性の個体感受性に関する基礎研究

これまでの“チオール抗酸化能と個体感受性の違いの関連性”に関する研究結果を整理する。また、血中のチオール抗酸化物質に対するメチル水銀の作用についてメカニズム解析を行う。

3. 外部研究機関との共同研究

本研究センターでは行っていないメチル水銀毒性の研究領域（小胞体ストレス，次世代影響等）について、外部研究機関との共同研究を積極的に行い、論文発表および学会発表に繋げる。

［研究期間の論文発表］

1) Kariyazono Y, Taura J, Hattori Y, Ishii Y, Narimatsu S, Fujimura M, Takeda T, Yamada H (2015) Effect of in utero exposure to endocrine disruptors on fetal steroidogenesis governed by the pituitary-gonad axis: a study in rats using different ways of administration. J. Toxicol. Sci., 40, 909-916.

2) Cheng J, Fujimura M, Bo D (2015) Assessing pre/post weaning neurobehavioral development for perinatal exposure to low doses of methylmercury. J. Environ. Sci. (China), 38, 36-41.

3) Fujimura M, Usuki F, Cheng J, Zhao W (2016) Prenatal low-dose methylmercury exposurimpairs neurite outgrowth and synaptic protein expression and suppresses TrkA pathway activity and eEF1A1 expression in the rat cerebellum. Toxicol. Appl. Pharmacol., 298, 1-8.

4) Iwai-Shimada M, Takahashi T, Kim, MS, Fujimura M, Ito H, Toyama T, Naganuma A, Hwang GW (2016) Methylmercury induces the expression of TNF-α selectively in the brain of mice. Sci. Rep., 2016, 6, 38294.

5) Takahashi T, Fujimura M, Koyama M, Kanazawa M, Usuki F, Nishizawa M, Shimohata T (2017)

Methylmercury cause blood-brain barrier damage in rats via upregulation of vascular endothelial growth factor expression. Plos One, 0170623.

6) Fujimura M, Usuki F (2017) *In situ* different antioxidative systems contribute to site-specific methylmercury neurotoxicity in mice. Toxicology, 392, 55-63.

7) Hiraoka H, Nakahara K, Kaneko Y, Akiyama S, Okuda K, Iwawaki T, Fujimura M, Kumagai Y, Takasugi N, Uehara T (2017) Modulation of unfolded protein response by methylmercury. Biol. Pharm. Bull., 40, 1595-1598.

8) Cambier S, Fujimura M, Bourdineaud JP: (2018) A likely placental barrier against methylmercury in pregnant rats exposed to fish-containing diets. Food Chem. Toxicol., 122, 11-20 .

9) Takahashi T, Kim MS, Iwai-Shimada M, Fujimura M, Toyama T, Naganuma A, Hwang GW (2018) Induced chemokine CCL4 has a protective role against methylmercury toxicity. Toxics, 2018, 6, 36.

［研究期間の学会発表］

1) 藤村成剛, Cheng J, Zhao W: メチル水銀の胎児期曝露による小脳神経シナプス形成におよぼす影響. 第 42 回日本毒性学会学術年会, 金沢, 2015. 6.

2) 藤村成剛, 臼杵扶佐子: 低用量メチル水銀のラット胎児期曝露は TrkA-eEF1A1 経路の抑制を介して神経突起形成不全及びシナプス恒常性変化を引き起こす. 第 38 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2015. 12.

3) 藤村成剛, 臼杵扶佐子, 永野匡昭: 脳内 CREB リン酸化に対するメチル水銀の影響. 平成 27 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2016. 1.

4) Fujimura M, Usuki F: Low in situ expression of antioxidative enzymes in cerebellar granule cells susceptible to methylmercury in a rat model of Minamata Disease. 55th Society of Toxicology, New Orleans, USA, 2016. 3.

5) Takahashi T, Fujimura M, Usuki F, Nishizawa M, Shimohata Y: Blood-brain barrier dysfunction caused by vascular endothelial growth factor upregulation in a rat model of subacute methylmercury intoxication. Brain and Brain PET 2015, Vancouver, Canada, 2015. 6.

6) 人見将也, 武田知起, 服部友紀子, 藤村成剛, 石井祐次, 山田英之: メチル水銀の妊娠期飲水曝露による胎児の肝メタボローム変動とその性差: 毒性に直結する因子の抽出の試み. フォーラム 2015:衛生薬学・環境トキシコロジー, 神戸, 2015. 9.

7) 奥田洸作, 牧野堅人, 外山喬士, 藤村成剛, 熊谷嘉人, 上原孝: メチル水銀による小胞体ストレスを介した神経細胞死惹起機構. 平成 27 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2016. 1.

8) 武田知起, 人見将也, 服部友紀子, 藤村成剛, 石井祐次, 山田英之: メチル水銀の妊娠期飲水曝露が胎児のメタボロームに及ぼす影響の性差. 平成 27 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2016. 1.

9) Fujimura M, Usuki F: Low *in situ* expression of antioxidative enzymes in brain susceptible to methylmercury in rodent models of Minamata Disease. NIMD Forum 2016, Minamata, 2016. 12.

10) Fujimura M, Usuki F: Low expression of antioxidant enzymes causes vulnerability to methylmercury in deep layer of cerebrocortical neurons in mice. 56th Society of Toxicology, Baltimore, 2017. 3.

11) 藤村成剛, 臼杵扶佐子: MAPK-CREB 経路を介した c-fos の発現上昇は、メチル水銀中毒げっ歯類モデルにおいて神経変性に先行する. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016. 12.

12) 藤村成剛, 臼杵扶佐子: メチル水銀中毒における大脳皮質神経細胞の選択的神経細胞傷害に関する研究. 平成 28 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2016. 12.

13) 人見将也, 武田知起, 服部友紀子, 藤村成剛, 石井祐次, 山田英之: メチル水銀による雄胎児特異的コルチコステロン増加とその機構:メタボロミク

スを用いた解析. 第 33 回日本薬学会九州支部大会, 鹿児島, 2016. 12.

14) Takeda T, Hitomi M, Hattori Y, Fujimura M, Yamada H: Change in fetal hepatic metabolome by maternal exposure to methylmercury: a search for cellular components linking to toxicity. NIMD Forum 2016, Minamata, 2016. 12.

15) 人見将也, 武田知起, 服部友紀子, 藤村成剛, 石井祐次, 山田英之: メチル水銀の妊娠期曝露によるコルチコステロン増加とその影響. 平成 28 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2016. 12.

16) 人見将也, 武田知起, 服部友紀子, 藤村成剛, 田中嘉孝, 石井祐次: メチル水銀の次世代毒性の性差:胎児コルチコステロンとその下流遺伝子の誘導の意義. フォーラム 2017:衛生薬学・環境トキシコロジー, 岡山, 2017. 10.

17) Fujimura M, Usuki F: Methylmercury induces oxidative stress and subsequent neural hyperactivation through p38 MAPK-CREB pathway, leading to neuronal cell death in differentiated SH-SY5Y cells. ConBio2017, 神戸, 2017. 12.

18) 平岡秀樹, 中原健吾, 藤村成剛, 熊谷嘉人, 高杉展正, 上原孝:メチル水銀による小胞体ストレスを介した細胞死惹起機構. メタルバイオサイエンス研究会 2017, 東京, 2017. 12.

19) 人見将也, 武田知起, 服部友紀子, 藤村成剛, 石井祐次: メチル水銀次世代影響の性差に関する研究. 雄胎児の副腎ステロイド撹乱の意義. 平成 29 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2017. 12.

20) 藤村成剛, 臼杵扶佐子: 低濃度メチル水銀の妊娠期曝露はラット母体脳において TrkA 経路およびシナプス刈り込みを介した神経突起およびシナプスの再形成を引き起こす. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2018. 11.

21) 藤村成剛, 臼杵扶佐子: 低濃度メチル水銀の妊娠期曝露はラット母体脳において TrkA 経路およびシナプス刈り込みを介した神経突起およびシナプスの再形成を引き起こす. 平成 30 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2018. 12.

22) 平岡秀樹, 中原健吾, 藤村成剛, 岩脇隆夫, 熊谷嘉人, 上原孝:メチル水銀による小胞体ストレスを介した細胞死惹起機構. メタルバイオサイエンス研究会, 仙台, 2018, 11.

23) 平岡秀樹, 中原健吾, 藤村成剛, 岩脇隆夫, 熊谷嘉人, 上原孝:メチル水銀による小胞体ストレスを介した細胞死惹起機構. 平成 30 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2018. 12.

［文献］

1) Fujimura M, Usuki F (2014) Low *in situ* expression of antioxidative enzymes in rat cerebellar granular cells susceptible to methylmercury. Arch. Toxicol., 88, 109-113.

2) Fujimura M, Cheng J, Zhao W (2012) Perinatal exposure to low dose of methylmercury induces dysfunction of motor coordination with decreases of synaptophysin expression in the cerebellar granule cells of rats. Brain Res., 1464, 1-7.

■病態メカニズムグループ（基盤研究）

メチル水銀による遺伝子発現変化と病態への影響、その防御に関する研究（RS-18-02）

Study on changes in gene expression induced by methylmercury exposure, their effects on pathological conditions, and protection against toxicity.

［主任研究者］
臼杵扶佐子（研究顧問）
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（横浜市立大学分子生物学）
nonsense-mediated mRNA decay (NMD)構成因子の抗体および siRNA 作成
藤村成剛（基礎研究部）
動物実験
大脳皮質神経細胞、astrocyte 分離

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［グループ］
病態メカニズム

［研究期間］
2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］
メチル水銀感受性 (susceptibility to methyl-mercury) 、生体ストレス応答(cellular stress response)、遺伝子発現 (gene expression)、細胞内酸化還元系 (cellular redox system)、セレン含有抗酸化酵素群 (antioxidant selenoenzymes) 、胎生期曝露 (fetal period exposure)、血液 DNA (DNA from the blood cells)、エピゲノム変化 (epigenetic change)

［研究課題の概要］
メチル水銀感受性に差のある培養細胞系とメチル水銀中毒モデルラットを用いて、メチル水銀毒性発現の分子基盤に関する研究から明らかになったメチル水銀に対する生体応答の個体差を引き起こす可能性のある分子遺伝学的因子、生化学的因子について検証し、メチル水銀に対する生体応答の差を決定する因子、メチル水銀毒性の個体差を引き起こす因子を明らかにする。臍帯メチル水銀濃度測定により胎生期のメチル水銀曝露が明らかになっている胎児性、小児性水俣病患者の血液 DNA を抽出し、エピゲノム解析を行い、epigenetic な影響の可能性がある候補遺伝子を得る（臨床研究倫理審査委員会承認 13/003「胎児期のメチル水銀曝露がエピゲノムに及ぼす影響に関する研究」）。候補遺伝子について、メチル水銀胎生期中毒モデルラットを用いて検証し、メチル水銀による epigenetic な影響の有無について明らかにする。

［背景］
これまで、培養細胞系、メチル水銀中毒モデルラットを用いて、メチル水銀毒性発現の分子基盤について検討を続け、メチル水銀毒性発現には酸化ストレス傷害が重要な役割を果たすことを *in vitro, in vivo* において明らかにしてきた [1-5]。さらに、メチル水銀による酸化ストレス発生メカニズムとして、セレノ基に対するメチル水銀の親和性がもたらす細胞内の相対的な活性型セレンの低下により酸化還元系の重要なセレン含有酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ 1 (GPx1)やチオレドキシンリダクターゼ 1 (TrxR1)が、mRNA 監視機構である nonsense-mediated mRNA decay (NMD) [6-9] の作動により転写後障害されることが、酸化ストレス発生の引き金として重要であることを明らかにした [10]。メチル水銀曝露後早期に発生する酸化ストレスに対し抗酸化防御系で対応できない場合、細胞ストレスシグナル伝達系の活性化が生じ、毒性後期には小胞体ストレスが起こってアポトーシスが

もたらされることも明らかになった[11]。

これまでの結果から、メチル水銀毒性発現の過程でメチル水銀感受性を左右する分子遺伝学的、生化学的因子として、細胞内酸化還元系酵素群（特にセレン含有酵素）、細胞内セレン動態、抗酸化防御予備能、ストレス関連転写因子 ATF4、ストレス関連蛋白質 GRP78 などがあげられる。これまでのメチル水銀毒性病態メカニズムの研究から、メチル水銀毒性を防御する因子として、N-acetyl-L-cysteine (NAC)[1]、ビタミン E 誘導体 Trolox [2, 3]、GPx1 mimic seleno organic compounds Ebselen[10]、小胞体ストレスプレコンディショニング [12] などが得られている。

［目的］

1. メチル水銀毒性発現に関与する遺伝子群を明らかにする
2. メチル水銀毒性発現の個体差をひきおこす個人の感受性に関係する分子生物学的、生化学的背景を知る
3. メチル水銀による epigenetic な影響の有無に関する情報を得る

［期待される成果］

メチル水銀毒性の個体差、感受性差を引き起こす分子遺伝学的、生化学的因子が明らかになり、個々の症例に最も適した予防、治療法を選択する個別化医療に対する有用な情報が得られる。また、メチル水銀による epigenetic な影響の有無が明らかになる。

［年次計画概要］

1. 2015 年度

メチル水銀毒性発現に関与する遺伝子群について検討し、メチル水銀毒性発現の個体差をひきおこす個人の感受性に関係する分子生物学的、生化学的背景に関する情報を蓄積する。

胎児期メチル水銀曝露量が明らかな胎児性、小児性水俣病患者の血液 DNA のエピゲノム変化について検討し、メチル水銀による epigenetic な影響を受けた可能性のある候補遺伝子を得る。

2. 2016 年度

メチル水銀毒性の個体差、感受性差を引き起こすと考えられる分子遺伝学的、生化学的因子を欠損させる系を用いて、メチル水銀の選択的細胞傷害や個体感受性を左右する因子について検討する。特に、ER stress preconditioning による membrane transporter upregulation における phospho-eIF2α/ATF4 pathway、NMDの関与について明らかにする。

また、インフォームドコンセントのもとに患者及びコントロールより血液DNAを抽出、得られたサンプルのエピゲノム解析を続け、エピゲノム変化に関する情報を蓄積する。メチル水銀によってエピゲノム変化を起こす可能性のある候補遺伝子について、胎生期メチル水銀曝露モデルラットの成熟期サンプルを用いてその発現について検討する。

3. 2017 年度

メチル水銀毒性の個体差、感受性差を引き起こすと考えられる分子遺伝学的、生化学的因子について、培養神経細胞、アストロサイトを用いて検討する。メチル水銀によってエピゲノム変化を起こす可能性のある候補遺伝子について、胎生期メチル水銀曝露モデルラットの成熟期サンプルを用いてその発現に関する検討を続ける。

4. 2018 年度

メチル水銀によってエピゲノム変化を起こす可能性のある候補遺伝子について、胎生期メチル水銀曝露モデルラットを用いて、その発現の経時変化について検討する。

5. 2019 年度

これまでの研究成果を総括、不足研究を追加し、論文投稿を行う。

［2018 年度の研究実施成果の概要］

1. メチル水銀曝露下におけるNMD 変動とその誘因因子

昨年度の検討で、メチル水銀による酸化ストレス、小胞体ストレス等環境ストレス下における NMD 動態について、isoform セットである PTC (premature translation termination codon) を有する NMD 感受性 *heterogenous nuclear ribonucleoprotein L (Hnrnpl*

_NMD)* mRNA、もたない非感受性の *Hnrnpl* mRNA の発現を検討した。siRNA を用いて NMD を抑制した細胞では thapsigargin (TPG) を用いた小胞体ストレス下で、NMD 感受性の *Hnrnpl_NMD* mRNA のみが増加することから、この現象がストレス下における転写活性の変化によるものではなく、確かに NMD の抑制によるものであることを確認した（図 1A, B）。NMD 感受性 *Hnrnpl_NMD* mRNA の発現は、メチル水銀高感受性のマウス筋芽細胞株 C2C12-MtPK160[2, 3]において、メチル水銀曝露下で有意に増加し、TPG 前投与の小胞体ストレス下でさらに発現が増加した（図 2A, B）。

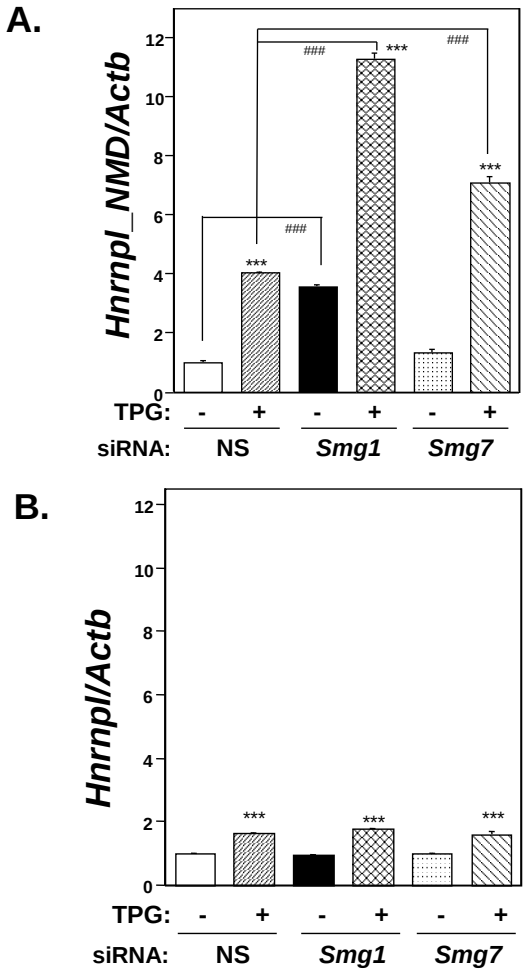


図1. NMD抑制細胞における小胞体ストレス下でのmRNA発現変動
A. NMD感受性*Hnrnpl_NMD* mRNA発現
B. NMD非感受性*Hnrnpl* mRNA発現

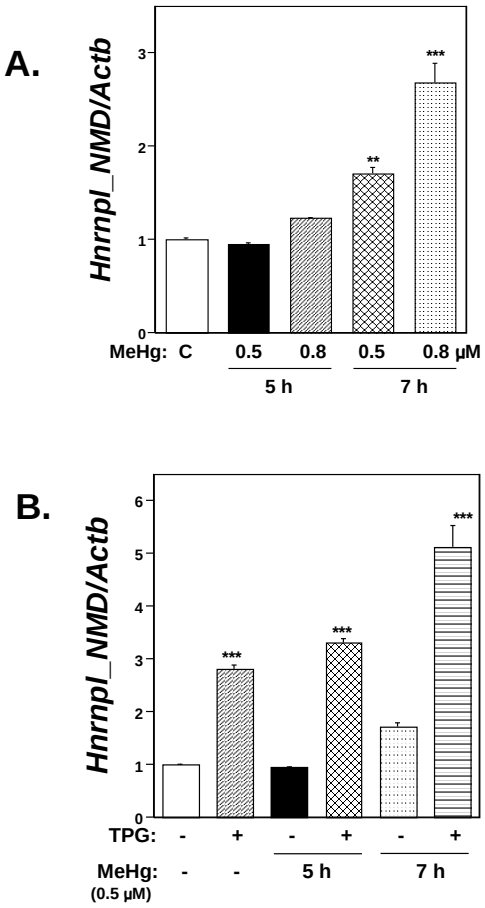


図2. ストレス下での*Hnrnpl_NMD* mRNA発現変動
A. メチル水銀曝露下での発現変動
B. TPG前投与後メチル水銀曝露下における発現変動

ラット大脳皮質より抽出した神経細胞 (CNC)、アストロサイト (AGC) においてもメチル水銀による酸化ストレス、小胞体ストレス等環境ストレス下における NMD 抑制をすでに明らかにしているが、NMD の標的となる生体内分子は、ストレス関連転写因子 ATF4、アミノ酸トランスポーター、tRNA synthetase など多数が報告されている。ストレス下ではさまざまなストレス応答蛋白質が合成されるが、その中には NMD の標的となるものも多い。ストレス下における NMD 抑制は、NMD 標的 mRNA を安定化してストレス応答系に寄与すると考えられ、ストレス防御系において重要である。NMD 活性は個体感受性を考える上でも重要な因子と思われる。

メチル水銀による酸化ストレス、小胞体ストレス等環境ストレス下における NMD の動態とその抑制メカニズムに関する知見は、今年度 Scientific Reports に論文投稿し、受理掲載された。

2. メチル水銀の選択的細胞傷害や個体感受性を左右する因子に関する統括

これまでの検討より、メチル水銀の選択的細胞傷害や個体感受性を左右する因子として、selenoenzyme (GPx, TrxR1), selenoprotein P, ATP-binding cassette sub-family C member 4 (ABCC4), ATF4, GRP78, NMD 動態等が明らかになったが、特に GPx, TrxR1, GRP78, selenoprotein P は多型が知られており、個体感受性を左右する因子として重要と思われる。

3. 胎児期のメチル水銀曝露がエピゲノムに及ぼす影響に関する検討

妊娠期間中 8 ppmのメチル水銀を飲水投与した母親ラットにおける雄の出生率は昨年度と同様、平均36％と低下を認めた。雄決定遺伝子である Sex-determining region Y (Sry) 遺伝子は、胎生期にエピゲノム制御されることが明らかになっている[13)]。そこで、雄の出生率低下が胎生期におけるメチル水銀のSry遺伝子発現抑制による可能性について検討した。全出生ラットの18日齢の尾よりDNAを抽出し、作成したSry遺伝子プライマーを用いてPCRを行ったが、すべての雌でSry遺伝子は検出されず、雄の出生率低下は胎生期におけるSry遺伝子のエピゲノム制御の異常によるものではないことが明らかになった。さらに、今年度も、胎児性、小児性水俣病患者の血液DNAのエピゲノム変化の解析から得られたメチル水銀によるエピゲノム変化を起こす可能性のある候補遺伝子の中でラットプライマー作成が可能であったABCC4、LIM homeobox protein 8 (LHX8)について検討した。生後36日の小脳で、メチル水銀排出に関係するABCC4の発現はコントロールに比し増加する個体が多かったが、発現が低い個体も認められたため、抽出したDNAを用いてメチル化解析を行った。しかし、コントロールと比較して異常は認められず、ABCC4の発現変化はepigenetic な影響によるものではないと考えられた。LHX8の発現変化は、今回の検討では認められなかった。これまでの検討では、epigenetic な影響によると考えられる遺伝子発現の変化は認められていない。胎生期 8 ppmメチル水銀曝露モデルラットの成熟期小脳より抽出したDNAを用いたマイクロアレイによるメチル化解析で、プロモーター領域のメチル化状態にコントロールと差のある遺伝子が得られ、メチル水銀によるepigenetic な影響をひきおこす標的遺伝子に関してさらに検討を進めている。

［2019 年度の実施計画］

本課題は、RS-18-01に合併させて、胎生期 8 ppm メチル水銀曝露モデルラットのサンプルを用いたマイクロアレイの解析を進める。

［研究期間の論文発表］

1) Usuki F, Fujimura M, Yamashita A (2019) Environmental stresses suppress nonsense-mediated mRNA decay (NMD) and affect cells by stabilizing NMD-targeted gene expression. Sci Rep 9:1279. doi.org/10.1038/ s41598-018-38015-2.
2) Usuki F, Fujimura M, Yamashita A (2017) Endoplasmic reticulum stress preconditioning modifies intracellular mercury content by upregulating membrane transporters. Sci Rep 7 (1): 12390. doi:10.1038/ s41598-017-09435-3.
3) Usuki F, Fujimura M (2015) Decreased plasma thiol antioxidant barrier and selenoproteins as potential biomarkers for ongoing methylmercury intoxication and an individual protective capacity. Arch Toxicol 2015; doi:10.1007/s00204-015-1528-3.

［研究期間の学会等発表］

1) Usuki F, Fujimura M, Yamashita A: Suppression of nonsense-mediated mRNA decay under environmental stresses. ConBio2017 (2017 年度生命科学系学会合同年次大会)、神戸、2017.12

2) 臼杵扶佐子: 環境ストレス下における nonsense-mediated mRNA decay (NMD) 抑制. メチル水銀ミーティング、東京、2017.12

3) Usuki F, Fujimura M, Yamashita A: Suppression of nonsense-mediated mRNA decay under environmental stresses. 57th Annual Meeting of Society of Toxicology,SanAntonio, 2018.3

4) 臼杵扶佐子、藤村成剛、山下暁朗: 小胞体ストレスプレコンディショニングによる細胞内メチル水銀蓄積抑制をもたらす膜トランスポーターの発現増加メカニズム. 第39回日本分子生物学会年会、横浜、 2016.11

5) Usuki F: Mild endoplasmic reticulum stress preconditioning modifies intracellular mercury content through the upregulation of membrane transporters. NIMD FORUM 2016, Minamata, 2016. 12

6) 臼杵扶佐子: 小胞体ストレスプレコンディショニングによる膜輸送体発現増加と細胞内水銀濃度. メチル水銀ミーティング、東京、2016.12

7) 臼杵扶佐子、藤村成剛: メチル水銀毒性の防御及び治療に関する実験的研究. メチル水銀による健康影響等に関する調査研究発表会、新潟、2017. 2

8) Usuki F, Fujimura M: Modification of intracellularmercury content through the upregulation of membrane transporters induced by integrated stress responses 56th Annual Meeting of Society of Toxicology, Baltimore, 2017. 3

9) 臼杵扶佐子, 藤村成剛: メチル水銀中毒バイオマーカーとしての血漿チオール抗酸化バリアとセレノ蛋白質. メチル水銀ミーティング、東京、2016.1

10) Usuki F, Fujimura M: Mild endoplasmic reticulum stress preconditioning upregulates gene expression of membrane transporters. 55th Annual Meeting of Society of Toxicology, New Orleans, 2016. 3

［文献］

1) Usuki F and Ishiura S (1998) Expanded CTG repeats in myotonin protein kinase increases oxidative stress. NeuroReport 9: 2291-2296.

2) Usuki F, Takahashi N, Sasagawa N et al. (2000) Differential signaling pathways following oxidative stress in mutant myotonin protein kinase cDNA-transfected C2C12 cell lines. Biochem Biophys Res Comm 267: 739-743.

3) Usuki F , Yasutake A, Umehara F et al. (2001) In vivo protection of a water-soluble derivative of vitamin E, Trolox, against methylmercury-intoxication in the rats. Neurosci Lett 304: 199-203.

4) Usuki F, Yasutake A, Umehara F, Higuchi I (2004) 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 Neuropathol, 108, 1-9.

5) 臼杵扶佐子 (2006) 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）p. 431- 4.

6) Usuki F, Yamashita A, Higuchi I et al. (2004) Inhibition of nonsense-mediated mRNA decay rescues the mutant phenotype in collagen VI-deficient Ullrich's disease. Ann Neurol 55: 740-744.

7) Usuki F, Yamashita A, Kashima I et al. (2006) 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.

8) 山下暁朗、臼杵扶佐子(2009) NMD による mRNA 排除と疾患…難治性遺伝性疾患治療への試み. 蛋白質・核酸・酵素増刊 mRNA プログラム多様性と非対称性の獲得戦略（稲田利文、大野睦人編集）, 2219-2225 頁, 共立出版, 東京.

9) 臼杵扶佐子、山下暁朗(2010) Nonsense- mediated mRNA decay （NMD）による変異 mRNA 排除と疾患. 細胞工学 29: 155-160.

10) Usuki F, Yamashita A, Fujimura M (2011) Methyl-mercury-induced relative selenium deficiency causes oxidative stress through its post-

transcriptional effect. J Biol Chem 286: 6641-9.

11) Usuki F, Fujita E, Sasagawa N (2008) Methyl mercury activates ASK1/JNK signaling pathways, leading to apoptosis due to both mitochondria- and endoplasmic reticulum (ER)-generated processes in myogenic cell lines. NeuroToxicology 29:22-30.

12) Usuki F, Fujimura M, Yamashita A (2013) Endoplasmic reticulum stress preconditioning attenuates methylmercury-induced cellular damage by inducing favorable stress responses. Scientific Reports 3:2346, 2013 doi: 10.1038/ srep02346.

13) Kuroki S, Matoba S, Akiyoshi M et al. (2013) Epigenetic regulation of mouse sex determination by the histone demethylase Jmjd1a. Science 341: 1106-1109.

■病態メカニズムグループ（基盤研究）

メチル水銀毒性に対する修飾因子に関する研究（RS-18-03）
Study on the modifying factors in the toxicity of methylmercury

［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］
藤村成剛（基礎研究部）
研究全般に対する助言
瀬子義幸（山梨県富士山科学研究所）
腸内細菌によるメチル水銀代謝に関する助言

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［グループ］
病態メカニズム

［研究期間］
2015 年度－2019 年度（5ヶ年）

［キーワード］
メチル水銀 (Methylmercury)、小麦ふすま (Wheat bran)、腸内フローラ (Gut microflora)、排泄 (Excretion)

［研究課題の概要］
食物の機能からメチル水銀（MeHg）のリスクを軽減することを目的として、水銀排泄作用が報告されている小麦ふすまの水銀排泄メカニズムについて検討する。また、腸内細菌による MeHg の代謝は MeHg の排泄促進と考えられていることから、腸内細菌の増殖や活性を選択的に変化させ、水銀排泄への影響について検討する。更に、水銀排泄作用の点から MeHg のリスク軽減の可能性について検討する。

［背景］
現代の MeHg 曝露は、主に魚介類の摂食によるものである。第 61 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議における MeHg の再評価以降、魚食文化を有する我が国においても妊婦等を対象とした魚介類等の摂食に対して勧告が行われた。一方、ブラジル・アマゾンのタパジョス川の下流域は今日、世界中で最も高い水銀曝露を受けている地域の 1 つであり、この流域に住む先住民は日々の食糧を魚、果物、野菜及びキャッサバに大きく依存している。[1] したがって、このような地域では、主食である魚から栄養を最大限に得て、水銀毒性を最小限にする予防策が必要 [2] と考えられている。

これまでのヒトを対象とした研究から、パクチーが水銀の尿中排泄を促す [3] ことやトロピカルフルーツの摂食頻度が多い女性では毛髪水銀値が低い [4] ことが報告されている。動物実験ではクロレラによる尿及び糞中水銀排泄量の増加 [5]、小麦ふすまによる水銀排泄速度の増大や組織中水銀濃度の減少 [6] がある。しかしながら、いずれもそのメカニズムについては明らかとなっていない。

小麦ふすまは、我が国において特定保健用食品の関与成分の1つ（おなかの調子を整える食品）であり、また一般家庭ではパンやクッキーなどに混ぜて使用されている。そこで、日常的で安価な食品による MeHg のリスクを軽減することを目的として、小麦ふすまの水銀排泄メカニズムについて検討してきた。その結果、MeHg 曝露後の小麦ふすまによる水銀排泄作用は、主に尿中への MeHg 排泄量の増加によることが明らかとなった。

［目的］
本研究の目的は、
1) 小麦ふすまの水銀排泄メカニズム、

2) MeHg 代謝に関与すると考えられる腸内細菌の増殖に影響を及ぼす食品成分の水銀排泄への影響、

3) 水銀排泄作用の点からMeHgのリスク軽減の可能性について明らかする。

［期待される成果］

MeHg の吸収を抑える、又は MeHg の排泄を促す成分を含む食品を摂取することにより、魚介類のメリットは生かし、魚介類摂食による MeHg の健康へのリスクを軽減させるための食べ合わせやレシピの提案に繋がることが期待される。その結果、健康の維持・増進を図るうえで食生活の助けとなり、人々の安心と安全に貢献できると考える。

［2018 年度の研究実施成果の概要］

1. 日本人を想定した MeHg 連続経口投与後の組織中水銀濃度に対する食品成分の影響

MeHg 連続投与後の組織中総水銀濃度を図 1 に示す。小麦ふすまは測定したすべての組織中総水銀濃度を有意に減少し、その効果はMeHg単回投与時と同等であった。一方、フラクトオリゴ糖（FOS）は血液及び肝臓中総水銀濃度を減少させたが、MeHg 単回投与時に有意な減少が認められた脳及び腎臓では対照群と変わらなかった。今回の結果では、MeHg連続投与後におけるFOSの効果は単回投与時と比べて小さかった。

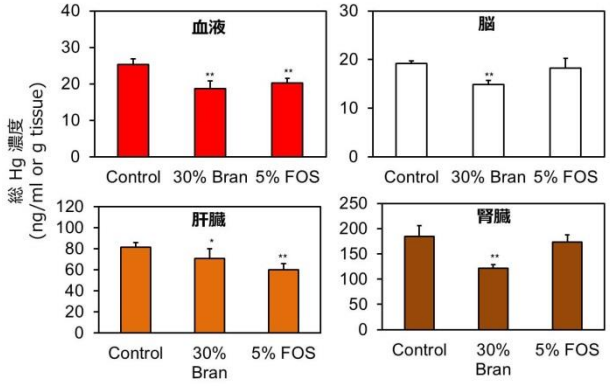


図 1. MeHg 連続投与後の組織中総水銀濃度
データは平均値±標準偏差、対照群に対する有意差
（$^{*}p < 0.05$ 及び $^{**}p < 0.01$ by Bonferroni test）

MeHg連続投与後28日間の尿中水銀排泄量は単回投与時と同様、小麦ふすま群では有意に増加したが（$p < 0.01$）、FOS 群では対照群と変わらなかった（データは示していない）。糞中水銀排泄量については測定中である。

2. FOS の水銀排泄メカニズムの検討

FOS の糞への水銀排泄メカニズムを解明するにあたり、既存検体を用いて MeHg 単回投与後の糞中水銀排泄量が有意に増加した期間と増加しなかった期間の無機水銀量を測定した。対照群と FOS 群の間で水銀排泄量に差がなかった MeHg 投与 1-3 日後の無機水銀の割合は、いずれの群も 3-4 割と変わらなかった（図 2）。一方、FOS 摂取により水銀排泄量に有意な増加が認められた投与 11-14 日後では、FOS 群における無機水銀の割合は対照群と比べて有意に増加していた（$p < 0.01$）。この結果から、MeHg 投与 11-14 日後に FOS 群で観察された糞中水銀排泄量の増加は、無機水銀量によるものであった（無機水銀の排泄量：対照群 1.61 ± 0.28% vs FOS 群 3.62 ± 0.91%、$p < 0.01$）。

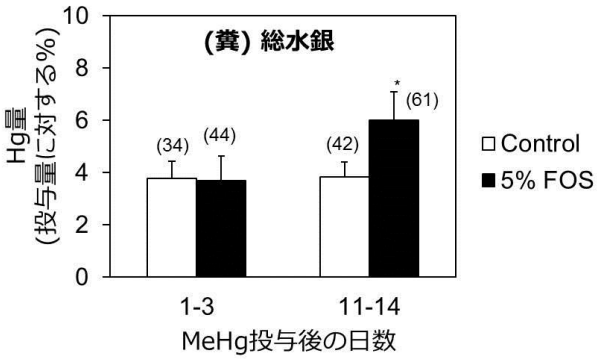


図 2. MeHg 単回投与後の糞中累積水銀量
データは平均値±標準偏差、カッコ内の数値は無機水銀の割合、対照群に対する有意差
（$^{*}p < 0.05$ by Student's *t*-test）

糞中無機水銀量の増加の理由として、生体内での MeHg の無機水銀への変換が考えられる。生体内での MeHg の無機水銀への変換には、組織における活性酸素の関与と腸内細菌の関与が知られている。一昨年度、FOS 群で組織における MeHg 変換の亢進は認められなかったことや、昨年度の抗生物質を用いた実験結果から考えると、

腸内細菌が関与している可能性が高い。このことと今回の結果から、FOS の糞への水銀排泄メカニズムの一端として、腸内細菌による MeHg 代謝の亢進が考えられた。

［備考］

本研究の一部は、公益財団法人 日本食品化学研究振興財団の平成 30 年度研究助成（代表）「魚食からのメチル水銀曝露を想定した低濃度メチル水銀曝露時の組織中水銀濃度に対するフラクトオリゴ糖および小麦ふすまの影響に関する基礎的研究」により実施された。

［研究期間の論文発表］

なし

［研究期間の学会発表］

1) Nagano M, Fujimura M, Inaba K: Wheat bran enhances urinary elimination and reduces mercury levels in blood and brain after methylmercury exposure in mice. 55th Society of Toxicology, New Orleans, USA, 2016. 3.
2) Nagano M, Fujimura M, Inaba K: The effects of wheat bran, fructooligosaccharide and glucomannan on tissue concentration after methylmercury exposure in mice. NIMD Forum 2016, Minamata, 2016. 12.
3) Nagano M, Fujimura M: Fructooligosaccharide enhances fecal elimination and reduces mercury level in brain after methylmercury exposure in mice. 56th Annual Meeting of Society of Toxicology, Baltimore, USA, 2017. 3.
4) 永野匡昭, 藤村成剛, 小林弥生, 稲葉一穂: 小麦ふすまの水銀排泄作用とそのメカニズムの検討. 第 5 回メタロミクス研究フォーラム, 京都, 2017. 11.
5) Nagano M, Fujimura M, Kobayashi Y, Inaba K: The Effect of Wheat Bran on Tissue Level and Excretion of Mercury after Methylmercury Exposure in Mice. 57th Annual Meeting of Society of Toxicology, San Antonio, USA, 2018. 3.
6) 永野匡昭, 藤村成剛: メチル水銀曝露後の組織中水銀濃度に対するフラクトオリゴ糖の効果. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018. 11.

［文献］

1) Lemire M, Mergler D, Fillion M et al. (2006) Elevated blood selenium levels in the Brazilian Amazon Sci Total Environ 366: 101-11.
2) Passos CJ, Mergler D, Fillion M et al. (2007) Epidemiologic confirmation that fruit consumption influences mercury exposure in riparian communities in the Brazilian Amazon. Environ Res 105: 183-193.
3) Omura Y, Beckman SL (1995) Role of mercury (Hg) in resistant infections & effective treatment of Chlamydia trachomatis and herpes family viral infections (and potential treatment for cancer) by removing localized Hg deposits with Chinese parsley and delivering effective antibiotics using various drug uptake enhancement methods. Acupunct Electrother Res 20: 195-229.
4) Passos CJ, Mergler D, Gaspar E et al. (2003) Eating tropical fruit reduces mercury exposure from fish consumption in the Brazilian Amazon Environ Res 93: 123-130.
5) Uchikawa T, Kumamoto Y, Maruyama I et al. (2011) The enhanced elimination of tissue methylmercury in Parachlorella beijerinckii-fed mice. J Toxicol Sci 36: 121-126.
6) Rowland IR, Mallet AK, Flynn J et al. (1986) The effect of various dietary fibres on tissue concentration and chemical form of mercury after methylmercury exposure in mice. Arch Toxicol 59: 94-98.

■病態メカニズムグループ（基盤研究）

含イオウ求核低分子に着目したメチル水銀の選択的細胞傷害に関する研究（RS-18-21）

Research on selective cytotoxicity of methylmercury focusing on sulfur nucleophiles

［主任研究者］
鵜木隆光（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（研究顧問）
研究全般に対する助言
藤村成剛（基礎研究部）
研究全般に対する助言、動物実験のサポート
熊谷嘉人（筑波大学）
研究全般に対する助言
秋山雅博（筑波大学）
LC-MS/MS-MRM による解析

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［研究期間］
2018 年度－2019 年度（2 ヶ年）

［キーワード］
メチル水銀 (Methylmercury)、レドックスバランス (Redox balance)、酸化ストレス (Oxidative stress)、活性イオウ分子 (Reactive sulfur species)、時空間的解析 (Spatio-temporal analysis)

［研究課題の概要］

メチル水銀 (MeHg) 曝露による中枢神経系への細胞傷害は部位、細胞種及び発達段階で異なるが、その理由を説明できる知見は少ない。MeHg 毒性防御に寄与しうる含イオウ求核低分子群の中枢神経系における存在量を時間的・空間的に解析し、その差異が MeHg による傷害に特異性をもたらす一因子であるかを検討する。

［背景］

MeHg は化学的に親電子性を有し、タンパク質や核酸の求核置換基と容易に共有結合するため、MeHg による生体高分子の化学修飾が毒性発現に寄与するとされている。また、MeHg 曝露に際し、酸化ストレスを伴う細胞内レドックス（酸化還元）バランスの破綻が細胞傷害をもたらす。このような MeHg 毒性に対し、細胞内に豊富に存在するグルタチオン (GSH) は抱合体形成を通じ、その細胞外への排出を促進する。また、神経疾患の防御因子として知られる硫化水素（H_2S、生理的条件で多くは脱プロトン化し HS^-として存在すると考えられる）は解毒代謝物として $(MeHg)_2S$ の生成に寄与する（文献 [1]）。一方で近年、生体内ではイオウ転移酵素を介しシステイン (CysSH) へ過剰なイオウ原子が挿入されたシステインパースルフィド (CysSSH) が産生され、CysSSH を起点とし GSSH といった多彩な分子群が産生されることが明らかとなった（文献 [2, 3]）。これら活性イオウ分子と称される分子群は高い求核性・抗酸化性を有し、$(MeHg)_2S$ 生成を介した不活化や細胞内レドックスバランスの維持を通じて MeHg による細胞傷害の防御因子としての機能を発揮することが期待されるが（文献 [4]）、中枢神経系におけるその局在量は詳細に解明されていない。

MeHg による中枢神経系の細胞傷害は部位、細胞種及び発達段階で異なり、その特異性の一因は抗酸化酵素の発現量に起因すると考えられるが（文献 [5]）、全容の解明には至っておらず、MeHg による毒性発現機構の理解、リスク評価への情報が不足している。

［目的］

従前より知られる GSH、H_2S/HS^-に加え、高い求核性・抗酸化性から MeHg 毒性防御に寄与（言い換えればその不足がリスクとなる）しうる活性イオウ分子といった含イオウ求核低分子群の中枢神経系における含有量を部位、細胞種、発達段階、更に MeHg 曝露の有無をもって網羅的に解析し、当該分子群の存在量の差異が MeHg による細胞傷害に特異性をもたらす一因子であるかを検討する。

［方法］

ラットを用い、種々の発達段階・部位及び細胞種に由来する試料を調製し、含イオウ求核低分子群を親電子プローブにより標識し、液体クロマトグラフィータンデム質量分析計多重反応モニタリング (LC-MS/MS-MRM) に供して定量すると共に、当該分子群の産生に関わるタンパク質の発現量を解析する。また、メチル水銀曝露よる含イオウ求核低分子群の量変動を解析する。

［期待される成果］

MeHg による細胞傷害に特異性を生むメカニズムへの理解と、リスク評価並びに毒性防御への寄与が期待される。

［年次計画概要］

1. 2018 年度
 (1) 胎児及び生後ラットから脳サンプルを調製し、各発達段階における含イオウ求核低分子量を解析する。
 (2) ラット脳部位特異的に含イオウ求核低分子量を解析する。
 (3) MeHg 曝露による当該分子の量変動を解析する。
2. 2019 年度
 (1) ラット脳部位特異的な含イオウ求核低分子量解析を継続する。
 (2) 各種初代培養神経細胞を調製し、細胞種特異的に含イオウ求核低分子量を解析する。
 (3) MeHg 曝露による当該分子の量変動を解析する。
 (4) 得られた知見を整理し、論文発表及び学会発表する。

［2018 年度の研究実施成果の概要］

ラット脳における胎生期から出生後を通じての含イオウ求核低分子の経時的な量変動を解析した。E（胎生日数）14、E20、P（出生後日数）1、P10、P20 ラットより全脳及び大脳、海馬、小脳の各ホモジネートを調製し、限外ろ過に供して低分子画分を得た。本画分中の含イオウ求核低分子をチオールアルキル化試薬により標識し、安定同位体標識した既知濃度の標準物質と共に LC-MS/MS-MRM に供して定量を行った。その結果、CysSH に加え、活性イオウ分子である CysSSH 及び H_2S 量の脳発達段階依存的な増加が見られた。一方、GSH においては解析した発達段階を通じて顕著な量変動を示さなかった。

低濃度 MeHg の胎生期曝露（母体への 5 ppm MeHg の飲水曝露）を行った E20 及び P1 ラット脳において同様に含イオウ求核低分子量を解析したところ、未曝露群に比し CysSH 及び GSH 量は変動を示さなかった一方、活性イオウ分子である CysSSH 及び H_2S 量の減少が見られた。また、本曝露系では P21 における脳内水銀量は僅少量まで減少するが（文献[6]）、これに符合するように P20 での CysSSH 及び H_2S 量は未曝露群と同等であった。

本研究によりラット胎児期脳への低濃度 MeHg 曝露において、CysSSH や H_2S といった活性イオウ分子の減少が確認された。本曝露条件は細胞死を引き起こさない低用量であることを鑑みると、これらの活性イオウ分子が高い反応性をもって MeHg を捕獲・不活性化すること、また MeHg 曝露により惹起される酸化ストレスを防ぎ細胞のレドックスバランスの維持に寄与していることが示唆される。これらの活性イオウ分子は胎生期から出生後までの発達段階に応じ脳内量が増加したことから、MeHg への抵抗性獲得に寄与していることが示唆される。

成人型水俣病では小脳顆粒細胞層といった特定部位に傷害を示す。そこで成獣脳より調製した急速切片を用い、活性イオウ分子量の脳部位特異性を解

析し、その差異が MeHg による細胞傷害に選択性をもたらしうるか解析中である。また、当該障害部位において、MeHg 曝露後の活性イオウ分子量変動を経時的に確認し、活性イオウ分子の枯渇とそれに次ぐレドックスホメオスタシスの破綻が細胞傷害へと繋がるか、その変遷についても解析中である。

［2019 年度の実施計画］

1. ラット脳部位特異的な含イオウ求核低分子量の解析実験を継続する。また、MeHg 曝露下における当該分子の量変動を解析する。
2. 含イオウ求核低分子量の細胞種特異的に着目し、ラット脳より大脳皮質神経細胞、海馬神経細胞、小脳顆粒細胞、アストロサイトを調製し、当該分子量及び産生酵素の発現解析を行い、MeHg による傷害性との関連を明らかとする。
3. 得られた知見を整理し、論文発表及び学会発表する。

［研究期間の論文発表］

1) Unoki T, Akiyama M, Kumagai Y, Gonçalves FM, Farina M, da Rocha JBT, Aschner M (2018) Molecular pathways associated with methylmercury-induced Nrf2 modulation. *Front. Genet*., 9: 373.

［研究期間の学会発表］

1) 鵜木隆光, 秋山雅博, 熊谷嘉人, 藤村成剛: メチル水銀の選択的細胞傷害に対する含イオウ求核低分子の影響. 平成 30 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2018. 12.
2) 鵜木隆光, 秋山雅博, 新開泰弘, 石井功, 山本雅之, 赤池孝章, 熊谷嘉人: Nrf2 および CSE は環境中親電子物質によるマウス肝細胞毒性の抑制に必須である. フォーラム 2018：衛生薬学・環境トキシコロジー, 佐世保, 2018. 9.

［文献］

1) Yoshida E, Toyama T, Shinkai Y, Sawa T, Akaike T, Kumagai Y (2011) Detoxification of Methylmercury by Hydrogen Sulfide-Producing Enzyme in Mammalian Cells. *Chem. Res. Toxicol*., 24, 1633-1635.
2) Ida T, Sawa T, Ihara H, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Kumagai Y, Suematsu M, Motohashi H, Fujii S, Matsunaga T, Yamamoto M, Ono K, Devarie-Baez NO, Xian M, Fukuto JM, Akaike T (2014) Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111, 7606-7611.
3) Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, Motohashi H (2017) Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nat. Commun*., 8, 1177.
4) Abiko Y, Yoshida E, Ishii I, Fukuto JM, Akaike T, Kumagai Y (2015) Involvement of Reactive Persulfides in Biological Bismethylmercury Sulfide Formation. *Chem. Res. Toxicol*., 28, 1301-1306.
5) Fujimura and Usuki (2017) *In situ* different antioxidative systems contribute to the site-specific methylmercury neurotoxicity in mice. *Toxicology*, 392, 55-63.
6) Fujimura M, Cheng J, Zhao W (2012) Perinatal exposure to low dose of methylmercury induces dysfunction of motor coordination with decreases of synaptophysin expression in the cerebellar granule cells of rats. *Brain Res*., 1464, 1-7.

■病態メカニズムグループ（基盤研究）

メチル水銀による中枢神経系における後期毒性機序の研究（RS-18-25）
Research on the mechanism of the late stage of methylmercury neurotoxicity

［主任研究者］
住岡暁夫（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）
研究全般に対する助言とサポート
臼杵扶佐子（研究顧問）
研究全般に対する助言とサポート

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［グループ］
病態メカニズム

［研究期間］
2018 年度－2019 年度（2 ヶ年）

［キーワード］
メチル水銀(Methylmercury)、シナプス(Synapse)、軸索(Axon)、生体イメージング(Bioimaging)

［研究課題の概要］
メチル水銀(MeHg)の曝露は、脳内で酸化ストレスを誘導し様々な過程を経て神経細胞死を引き起こす。そこで、MeHg により神経細胞死に至る後期毒性機序について研究に取り組む。このために、MeHg 毒性のセンサーベクターを開発するとともに、MeHg によるシナプスと軸索への障害作用を検証する。

［背景］
MeHg の毒性機序は、酸化ストレス傷害をトリガーとする。しかし、酸化ストレス傷害の作用は多岐にわたるため、MeHg 曝露が中枢神経系で神経細胞死をもたらす経路や、MeHg の病変部位の特異的な局在性を説明する分子メカニズムなど、未だ不明な点が多い (図 1)。そこで、MeHg により神経細胞死に至る後期毒性機序について研究に取り組む。

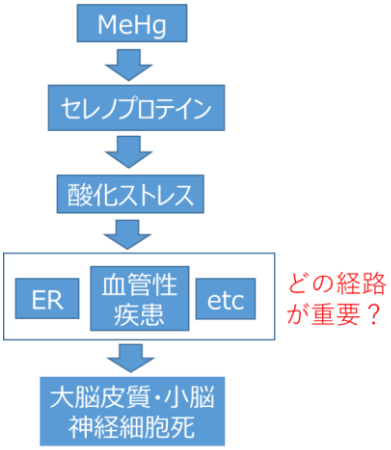


図 1. MeHg の毒性経路の概念図
脳内の MeHg はセレノプロテインに作用し、酸化ストレスを誘導し、様々な過程を経て神経細胞死を引き起こす。

MeHg 曝露が神経細胞死をもたらす経路を解析するにあたり、MeHg が脳に移行してから神経細胞死にいたるまでの適切な時期に観察する必要がある。しかし、MeHg の脳への移行は採取した組織中の Hg 量を測定し評価するため、煩雑な手間と時間的・空間的分解能の低さが問題になる。そこで、MeHg によるセレノシステインの翻訳障害 [1)]を利用して、MeHg による障害を可視化するセンサーベクターを開発する。

脳の高次機能は神経回路網における情報伝達によって担われる。この情報伝達は、神経細胞間を繋ぐシナプスと神経細胞内の軸索構造で行われる。興奮毒性によるシナプスの異常は酸化ストレスとの関連性が報告されている [2)]。興味深いことに、興奮毒性の主

要な因子であるグルタミン酸受容体は、サブユニット毎に特異的な脳内の発現分布・発生時期を示し [3]ており、MeHg の病変の局在性と関連する可能性がある。そこで、MeHg による興奮毒性経路への作用を検証する。

神経細胞内で情報伝達を担う軸索のマーカータンパク質として微小管重合タンパク質 Tau が知られている。Tau 蛋白質の病変は ALS やアルツハイマー病などの様々な神経変性疾患の原因と考えられている。興味深いことに、MeHg は微小管の重合を阻害し、マウスへの MeHg 曝露は Tau 蛋白質のリン酸化修飾の増大を引き起こす [4-5]。そこで、MeHg による Tau 病変経路への作用を検証する。

［目的］

MeHg 毒性の後期の毒性メカニズムを明らかにする。このために、MeHg 毒性のセンサーベクターを開発する。並びに、脳内で神経細胞の情報伝達を担うシナプスの異常として興奮毒性経路と、軸索の異常として Tau 病変経路に着目した研究を遂行する。

［期待される成果］

MeHg 毒性のセンサーベクターの開発によって、これまで困難であった細胞やマウスの生体を用いたリアルタイムの MeHg 障害の観察が可能になる。このセンサーベクターを利用した MeHg 毒性の可視化マウスによって、メカニズムの理解とこれまで見落とされていた障害の発見などが期待できる。

MeHg と神経細胞の興奮毒性の主要な因子であるグルタミン酸受容体のサブユニット発現との関連を明らかにすることで、MeHg の選択的神経傷害メカニズムへの知見が得られる。そして、Tau 蛋白質を介した神経変性経路への関わりを明らかにすることで、MeHg による軸索障害のメカニズムについて知見が得られると期待できる。

［年次計画概要］

1. 2019 年度

チオレドキシン還元酵素 (TrxR1) 遺伝子の変異型発現ベクターを作成し、酵素の発現とセレノシステインの翻訳に関与する酵素タンパク質内の配列を同定する。チオレドキシン還元酵素と蛍光タンパク質を融合した発現ベクターを作成し、MeHg 曝露に反応して蛍光を発するセンサーベクターを作成する (図 2)。センサーベクターとしてのシグナル強度とノイズを評価し、改善を図る。

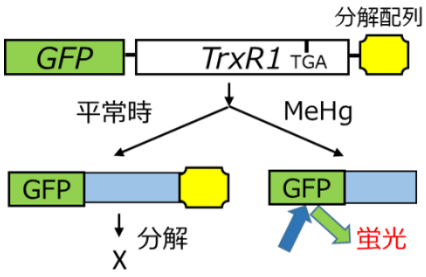


図 2. MeHg 毒性センサーの設計例

TrxR1 の N 末端に蛍光タンパク質、C 末端に分解配列を融合した遺伝子を設計する。細胞内で平常時は、全長が合成され分解配列により分解を受ける。MeHg 投与時には、セレノシステインの翻訳に障害を受け不完全長が合成され、N 末端側に配置された蛍光タンパク質によって蛍光シグナルを示す。

MeHg に曝露したマウスから脳組織を採取後、シナプスを分画し、興奮性シナプス上の受容体構成タンパク質の分布を観察し、障害の有無を検証する。MeHg 曝露モデルとして、小脳顆粒細胞の初代培養を作成し、MeHg の作用を検証する。

MeHg に曝露した Tau リン酸化亢進マウスから脳組織を採取し、界面活性剤を用いた分画で、Tau の過剰リン酸化と凝集を観察し、MeHg の作用を検証する。

［2018 年度の研究実施成果］

1. メチル水銀毒性のセンサーベクターの開発に関する研究

本計画ではセンサーベクターの設計にあたり、MeHg によるセレノシステインの翻訳異常を中核としている。そこで、本年度はこのセレノシステインの翻訳異常について培養細胞系で追試した。TrxR1 の N 末端に FLAG タグ、C 末端に HA タグを挿入した発現ベクターを作成し、培養細胞での一過的発現系で、MeHg の作用を検証した（図 3）。

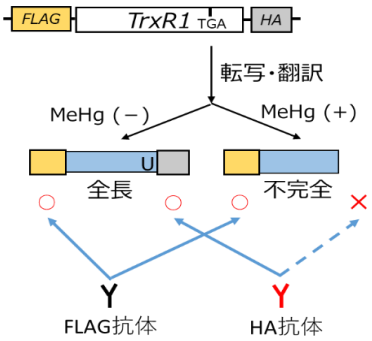


図 3. MeHg によるセレノシステイン翻訳障害の検証法

TrxR1 の N 末端に FLAG タグ、C 末端に HA タグを挿入した遺伝子を設計する。細胞内で平常時は全長が合成され、MeHg 投与時には、セレノシステインの翻訳障害で不完全長が合成される。抗 FLAG 抗体は全長、不完全長を認識し、抗 HA 抗体は全長のみを認識する。

FLAG-MeHg-HA を HEK293 細胞に遺伝子導入したところ、TrxR1 の発現が抗 FLAG 抗体のブロットで、全長 TrxR1 の発現が抗 HA 抗体のブロットで確認された。次に 3.0 μM MeHg を投与したところ、TrxR1 の発現は変わらないが、全長 TrxR1 の発現量低下が観察された。更に、0.1-3.0 μM MeHg で、投与量依存的な全長 TrxR1 の発現量低下が観察された（図 4）。

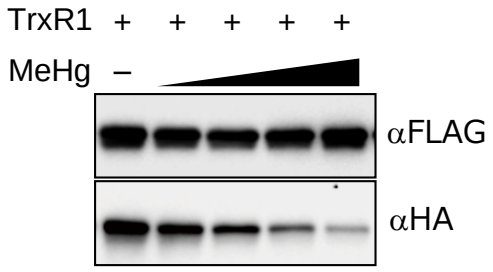


図 4. MeHg による細胞内セレノシステイン翻訳障害

FLAG-MeHg-HA を HEK293 細胞に遺伝子導入し、MeHg (0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 μM) で刺激した。回収した細胞を可溶化し、SDS-PAGE、Western blot で TrxR1 の発現を観察した。MeHg の投与濃度依存的な全長 TrxR1 の発現低下が観察され、セレノシステイン翻訳障害が確認された。

以上の結果から、MeHg によるセレノシステインの翻訳異常が、培養細胞系で追試された。並びに、この翻訳異常が MeHg の量に依存していることから、この現象は MeHg による障害を定量的に評価がすることが可能であり、毒性センサーとして期待できることが明らかになった。

2. メチル水銀による神経細胞の興奮毒性経路に対する作用に関する研究

興奮性シナプスの活性は、シナプス上のイオンチャンネル型受容体の数で調節されている。イオンチャンネル型受容体は、シナプスに加え細胞体やシナプス近傍に分布するため、シナプスの活性を評価するにはシナプスを単離する必要がある。そこで本年度は、生化学的にシナプスの分画を検討した。その結果、遠心と界面活性剤を用いた生化学的手法でシナプスを十分に単離することを確認した。更にマウスへの MeHg の飲水投与実験を開始した。

3. メチル水銀による神経細胞のタウタンパク質毒性経路に対する作用に関する研究

軸索のマーカーである微小管重合タンパク質 Tau は、タウオパチーと総称される様々な神経変性疾患で過剰なリン酸化や凝集が観察されている。従って、MeHg による作用を Tau のリン酸と凝集で評価する。しかし、Tau のリン酸化修飾は、70 以上の候補部位とそれぞれ異なる感受性を有しており、網羅的な観察は困難である。そこで、本年度は Tau の修飾部位にリン酸化を模した変異を導入し、培養細胞での発現と phostag-SDS-PAGE による泳動分離によって、主要なリン酸化部位を同定した。更に家族性前頭側頭型認知症で報告される Tau の変異体を作成し、培養細胞系で発現系を利用して、Tau の凝集を観察するための分画法を新たに確立した。そして、以上の成果を 2018 年の分子生物学会年会で報告した。

［備考］

本課題研究の一部は、科研費・若手 B「脂質代謝異常によるアルツハイマー病発症機構，平成 26－30

年度」として研究費を得ている。

［研究期間の論文発表］

なし

［研究期間の学会発表］

1) 住岡暁夫: 神経変性因子 Tau の網羅的解析による毒性機序の研究．分子生物学会 2018, 横浜, 2018. 11.

［文献］

1) Usuki F, Yamashita A, and Fujimura M. (2011) Post-transcriptional defects of antioxidant selenoenzymes cause oxidative stress under methylmercury exposure. J Biol Chem. 286, 6641-6649.
2) Bondy S C, and LeBel C P. (1993) The relationship between excitotoxicity and oxidative stress in the central nervous system. Free Radic Biol Med. 14, 633-642. Review.
3) Tomita S, Chen L, Kawasaki Y, Petralia R S, Wenthold R J, Nicoll R A and Bredt D S. (2003) Functional Studies and Distribution Define a Family of Transmembrane Ampa Receptor Regulatory Proteins. Journal of Cell Biology 161, 805-816.
4) Fujimura M, Usuki F, Sawada M and Takashima A (2009) Methylmercury Induces Neuropathological Changes with Tau Hyperphosphorylation Mainly through the Activation of the C-Jun-N-Terminal Kinase Pathway in the Cerebral Cortex, but Not in the Hippocampus of the Mouse Brain. Neurotoxicology 30, 1000-1007.
5) Miura K, Inokawa M, and Imura N (1984) Effects of methylmercury and some metal ions on microtubule networks in mouse glioma cells and in vitro tubulin polymerization. Toxicology and Applied Pharmacology 73, 218-231.

2. 臨床グループ
Clinical Group

【研究】

水俣病被害者の高齢化に伴い、水俣病による中枢神経障害に起因する症状の他に、変形性頚椎症やメタボリックシンドロームなどによる症状が加わり、臨床的な神経学的所見だけで水俣病を診断することは困難になってきていることから、他の疾患と鑑別するのに有用な水俣病を含めたメチル水銀中毒の客観的診断法の確立が望まれている。

また、痙縮やジストニアなどの不随意運動、慢性難治性疼痛などが水俣病患者の生活の質（QOL）の低下に深く関与しており、有効な治療法が望まれている。

そこで、本研究グループでは、水俣病患者の神経機能の客観的な評価のための脳磁計及び MRI を用いた脳機能の評価法の確立を目指した研究を行っている。また、上記の症状に対して、有効な治療法を検討し、水俣病患者の QOL の向上を目指すために、「水俣病の治療向上に関する検討班」と「地域医療部会」を立ち上げ、活動を開始した。更に、平成27年度から水俣病患者の運動失調、疼痛・しびれ、振戦に対して磁気刺激治療と痙縮に対するボツリヌス治療を開始した。

当グループの各研究についての平成 30 年度研究概要は以下のとおりである。

［研究課題名と研究概要］

1. メチル水銀曝露のヒト健康影響評価及び治療に関する研究（プロジェクト研究）

中村政明（臨床部）

水俣病の病態の客観的評価法の確立のために、脳磁計と MRI を用いて、水俣病認定患者およびコントール地区である熊本地区の症例の所見の比較検討を行っている。

脳磁計を用いた評価法の確立のために、体性感覚誘発脳磁場（SEF）の客観的評価の精度を上げるために、共同研究者のワシントン大学の Samu 教授（脳磁計に付属しているデノイズスクリプトの開発者）から提供された最新のスクリプトを用いて、これまで取得した脳磁計の raw data からのノイズの除去を行い、解析を行ったところ、水俣病認定患者は、コントロールと比較して、N20m の振幅および波形の安定訂正が低下している可能性がこれまでの結果以上に示唆された。また、水俣病認定患者では SEF の γ 活動が低下しているため、感覚野の connectivity が障害されている可能性がある。感覚野の connectivity の評価法の確立のために、今年度は標準脳を用いて感覚野の位置の同定を行った（産業技術総合研究所の岩木先生との共同研究）。

MRI を用いた評価法の確立のために、明らかな他原因による脳の器質的疾患を有する者を除外した 12 例の水俣病認定患者と 72 例の健常者を対象に、水俣病認定患者の白質の神経線維の走行の解析を行った。その結果、水俣病認定患者では、水俣病の病変部位である後頭葉皮質、頭頂葉皮質、小脳直下の白質で異方性の低下が認められた（宮崎大学の平井教授との共同研究）。

水俣病に治療研究では、メグセンターで水俣病患者の疼痛・しびれに対する磁気刺激治療を行った。さらに、胎児性患者1名、成人型患者2名に対して、ボツリヌス治療を行い、痙縮の改善が得られた。

【業務】

臨床部は、水俣病患者の高齢化を踏まえ地域の福祉向上を目指し、関係機関と協力して積極的に水俣病対策に関する業務を行っている。胎児性、小児性を中心とした水俣病患者のデイケアを取り入れた外来リハビリテーションに加えてリハビリテーションの啓発活動（リハビリテーション技術講習会及び介助技術講習会）により知識の共有、地域への情報発信、さまざまな慢性期神経疾患の疼痛、痙縮に対する振動刺激治療や末梢神経磁気刺激の有用性についての検討を行っている。更に、平成26年度に導入した起立運動や歩行運動をアシストするロボットスーツHAL

(Hybrid Assistive Limb)を装着しての平行棒内歩行訓練を行っている。

また、水俣病被害者やその家族に有効な在宅支援の在り方を検討するために、平成18年度より3年間、「介護予防等在宅支援モデル事業」を、平成21年度より3年間、「介護予防等在宅支援のための地域社会構築推進事業」、平成24年度より1年間、「水俣病被害者支援のための地域社会福祉推進事業」を実施してきた。今年度も引き続き、これまでの実績を踏まえて、更に介護予防事業が水俣病発生地域に根付くように、水俣市及び出水市での福祉活動を支援した。

平成28年度よりアンケート調査による手工芸のプログラムの改善を開始するとともに、地域リビングへの参加者の改善を目指して、平成29年度より国水研のホームページとfacebookを用いて地域リビングの広報活動を開始した。

水俣病の剖検例の病理組織標本及び資料は、他の疾患等と異なり、極めて貴重なものであるため、デジタル化して永久保存するとともに有効活用できるよう、体制の整備を進めている。

また、本年度より水俣病患者のADLの維持・改善を目的に、21名の水俣病患者からADLの経年変化を評価するための基礎データを得るための調査を開始した。

当グループの各業務についての平成 30 年度業務概要は以下のとおりである。

［業務課題名と業務概要］

1. 水俣病患者に対するリハビリテーションの提供と情報発信（業務）

中村　篤（臨床部）

胎児性・小児性を中心とした水俣病患者を対象に、生活の質（QOL）の向上を第一の目的として、デイケアの形で外来リハビリテーションを週 2 回実施し、振動刺激、促通反復療法（川平法）、ロボットスーツHAL、昨年より導入した末梢神経磁気刺激を組み合わせたリハビリテーションを提供した。HAL 導入により平行棒内自由歩行が改善した慢性期胎児性水俣病患者に関する症例報告が、リハビリテーション専門誌に掲載された。また、胎児性・小児性水俣病患者の生活実態を把握するため、協力を得られた 10 名について、自立した生活や社会参加を継続するために必要な活動能力である手段的日常生活動作 (IADL)、機能的自立度、生きがいやストレス対処能力等に関する調査を行い、結果をまとめた。地域のリハビリテーションや介護に携わる専門スタッフとともに知識や技術を向上し、地域住民へ還元することを目的とした講習会は、介助技術について「知っておこう福祉用具の使い方・選び方」、また、リハビリテーション技術について「姿勢と歩行の神経メカニズムとニューロリハビリテーション」のテーマで開催したが、いずれも参加者に好評で、知識の共有、地域への情報発信につながった。

2. 地域福祉支援業務（業務）

中村政明（臨床部）

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、平成 18 年度より 3 年間、「介護予防等在宅支援モデル事業」を、平成 21 年度より 3 年間、「介護予防等在宅支援のための地域社会構築推進事業」、平成 24 年度より 1 年間、「水俣病被害者支援のための地域社会福祉推進事業」を実施してきた。

今年度は、これまでの実績を踏まえて、さらに介護予防事業が水俣病発生地域に根付くように、水俣市では「手工芸で脳トレ」を行うことで水俣市社会福祉協議会の公民館活動を支援するとともに、「もやい音楽祭」の委員活動を行った。さらに、より良い手工芸を提供するために、地域リビング参加者にアンケート調査を行い、手工芸のプログラムを改善したところ、参加者のより高い満足度を得ることが出来た。この成果は、日本看護学会論文集で論文発表した。また、水俣地区の住民の福祉向上のために、水俣社協と協力して匂いステック（OSIT-J)による認知能力の評価を行った。認知症が疑われる方に関しては、認知症地域支援推進員に連絡して訪問していただくなどの対策を行った。

また、出水市に関しては、出水市社会福祉協議会・高尾野支所・野田支所の「いきいきサロン活動」の支援を行った。アンケート調査で出水市の参加者にも高い満足度が得られていることが分かった。

多くの地域住民に介護予防事業に参加していただくために、国水研のホームページと facebook を用いて地域リビングの広報活動を行った。特に、facebook では、毎回実施した手工芸教室の活動報告と次回の予告を行い、最新の情報を発信した。

3. 水俣病病理標本を用いた情報発信（業務）

丸本倍美（基礎研究部）

水俣病の剖検例の病理組織標本は、他の疾患等と異なり人類が二度と得ることが出来ない極めて貴重なものであり、世界中で水俣病の病理組織標本を多数保有している研究機関は当センターのみである。しかしながら、病理組織標本は年月の経過とともに褪色が起こるため永久に保管することが困難である。現在、永久保存を目指し、水俣病症例の病理組織標本を継続的にデジタル化している。合わせて、デジタル化した病理組織標本を、病理を学ぶ学生および研究者のための教材として活用するためのホームページを作成している。

また、当センターでは、病理組織標本の他にも貴重な病理に関する試料を多数保有しており、それらの整理・保存作業も継続的に実施している。

4. 慢性期の水俣病の病型による日常生活動作(ADL)の経時変化の検討（業務）

劉　暁潔（環境・保健研究部）

水俣病患者の ADL の維持・改善を目的に、水俣病患者から ADL の経年変化を評価するための基礎データを得るための調査を開始した。調査は、水俣市立明水園に入所している患者で、5 年前の時点で脳血管障害・脊髄症などがない患者で調査協力の同意が得られた 21 名を対象とした。5 年前と現在の ADL を客観的に比較するために、カルテからのデータ収集および聞き取り・診察を行い、以下の項目のデータを収集した：① N 式老年者精神状態尺度（NM スケール）、② N 式老年者日常生活動作能力評価尺度（N-ADL）、③ 個々の日常生活動作の評価：歩行状態（自力歩行・車いす・寝たきり）、食事、起坐、寝返り、排泄、着脱衣、入浴、④ 水俣病の症状の把握：疼痛、しびれ、振戦、痙縮、⑤ 5 年間に新たに発症した合併症の把握。

■臨床グループ（プロジェクト研究）

メチル水銀曝露のヒト健康影響評価および治療に関する研究（PJ-18-02）

Research on methylmercury exposure health effects in humans and therapeutic development

［主任研究者］

中村政明（臨床部）

研究の総括、研究全般の実施

［共同研究者］

三浦陽子（臨床部）

脳磁計（MEG）、筋電図の測定

板谷美奈（臨床部）

診察・検査の補助

劉　暁潔（環境・保健研究部）

水俣病認定患者とのコンタクト

山元　恵（環境・保健研究部）

毛髪水銀濃度の測定

坂本峰至（環境・保健研究部）

臍帯水銀濃度に関する情報提供

楠　真一郎（水俣市立総合医療センター）

板谷　遼（水俣市立総合医療センター）

MRI 検査の助言、サポート

平井俊範（宮崎大学大学医学部）

MRI の解析

花川　隆（国立精神・神経医療研究センター）

resting state fMRI の解析の助言

萩原綱一（九州大学）

飛松省三（九州大学）

MEG 研究の助言

SamuJuhanaTaulu（the University of Washington）

MEG 研究の助言

岩木　直（産業技術総合研究所）

MEG 解析のスクリプトの作成

大林光念（熊本大学）

糖尿病性ニューロパチーの MEG 解析

水俣病の治療向上に関する検討班

水俣病患者の治療法の検討

衛藤誠二（鹿児島大学医学部）

磁気刺激治療の助言

井崎敏也（岡部病院）

ボツリヌス治療の実施

橋田竜騎、松瀬博夫、戸次将史（久留米大学）

疼痛に対する磁気刺激治療、ボツリヌス治療

［区分］

プロジェクト研究

［重点項目］

メチル水銀の健康影響

［グループ］

臨床

［研究期間］

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］

水俣病 (Minamata disease)、脳磁計 (magneto-encephalography)、MRI、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation)、ボツリヌス治療 (botulinum toxin therapy)

［研究課題の概要］

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、本研究では脳磁計（MEG）と MRI を用いた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。

また、胎児性・小児性水俣病を含む水俣病患者の QOL の向上を目指して、症状及び合併症に対して、病態を把握するとともに、有効な治療法について検討する。

［背景］

水俣病の診断は、疫学的条件と神経症候の組み合わせに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、水俣病被害者へのより良いフォローアップを行う上で、病態の客観的評価の確立が求められている。近年、MEG[1)]や MRI など、開頭することなく脳の働きを視覚化する技術（非侵襲計測技術）の進歩により、メチル水銀中毒の脳機能の科学的な解明が期待されるようになった[2)]。

水俣病、とりわけ胎児性・小児性水俣病の症状であるジストニアなどの不随意運動や慢性難治性疼痛はこれまであまり有効な治療法がなく、患者の ADL の低下の大きな一因になってきた[3)]。近年、前述の症状に対する有効な治療法として、神経内科や機能外科（神経細胞、神経線維、脊髄、末梢神経などの神経組織に対して直接手術操作を行うことで、患者の困っている疼痛、不随意運動、痙縮、痙攣などの症状を緩和する治療法で、最近注目されている）[4)]分野の治療が急速に発展してきている。水俣病の後遺症、合併症に対して高度先進医療を含めた有効な治療法を模索する。

［目的］

メチル水銀曝露の病態を客観的に評価するために、水俣病被害地域（水俣・出水地区）とコントロール地区（熊本地区）の高齢者において、臨床生理学検査を実施し、比較検討を行う。

また、水俣病患者に対して、病態の把握及び有効な治療法の検討を行い、ADL 及び QOL の改善を目指す。

［期待される成果］

MEG を用いた中枢性感覚障害を客観的に評価する方法や MRI を用いた脳萎縮部位の同定や脳内のネットワークの解析が確立されれば、混迷している水俣病の診断に寄与するとともに、治療の効果を客観的に評価できることが期待される。更に、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情報が得られることが期待される。

水俣病の症状である痙縮、慢性難治性疼痛、不随意運動などの症状の精査を行うことで原因が明らかになる可能性がある。また、神経内科や機能外科などの治療を受けることで、これまで悩まされてきた痙縮、慢性難治性疼痛、不随意運動などの症状が軽減するとともに、リハビリテーションの効果があがる可能性がある。最終的に治療のガイドラインが作成できれば、メチル水銀中毒の後遺症で苦しんでいる多くの方を救済できることが期待される。

［年次計画概要］

1. 2015 年度

水俣病の病態の客観的評価法の確立のために、水俣病認定患者及びコントロール地区である熊本地区の症例を集めて、MEG による感覚障害の客観的評価に適した解析法の検証・開発を行う。更に、治療研究に必要な MEG による疼痛の客観的評価法を確立する。

また、MRI を用いた脳萎縮部位の同定や脳内のネットワークの解析に必要な resting state fMRI が出来るようにする。

水俣病患者の治療研究を行っていく体制を整備する。また、水俣病患者の QOL を妨げる要因の一つである難治性疼痛に対する磁気刺激療法をメグセンターで実施できるようにする。

2. 2016 年度

水俣病の病態の客観的評価法の確立のために、水俣病認定患者及びコントロール地区である熊本地区のデータを比較して、MEG による感覚障害の客観的評価に適した解析法の検証・開発、及び MRI を用いた脳内のネットワークの解析を行う。

水俣病患者の治療研究を「水俣病の治療向上に関する検討班」と「地域医療部会」を中心に進めていく（詳細は「平成 27 年度の研究実施成果の概要」を参照）。

3. 2017 年度

前年度と同じ方針で研究を継続。

4. 2018 年度

MEG と MRI を用いた水俣病の病態の客観的評価法のb確立および磁気刺激治療・ボツリヌス治療による水俣病患者の ADL の改善を目指す。

5. 2019 年度

水俣病の病態の客観的評価法の研究の継続とまとめ（可能であれば論文投稿）

治療研究に関しては、ガイドライン作成を行う。

［2018 年度の研究実施成果］

1. コントロールと水俣病認定患者の SEF データの比較・検討:

今年度は、共同研究者のワシントン大学の Samu 先生（脳磁計に付属しているデノイズスクリプトの開発者）から提供された最新のスクリプトを用いてノイズ除去を行ったデータを用いて、コントロール 159 名と水俣病認定患者 30 名の SEF データの比較・検討を行った（SEF の評価項目：① N20m の振幅、② N20m の波形の安定性）。

図 1（右手刺激の結果）に示すように、水俣病認定患者は、コントロールと比較して、N20m の振幅および波形の安定性が低下している可能性が示された。

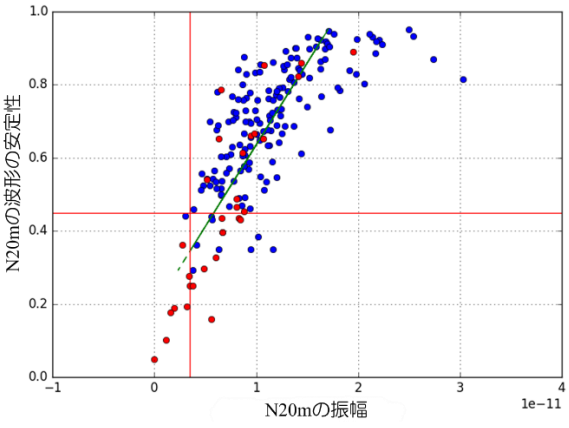


図 1：水俣病認知患者とコントロールの SEF 所見

●：コントロール　●：水俣病認定患者

2. 感覚野のネットワークの定量システムの開発:

昨年までの研究により、水俣病認定患者はコントロールと比較して、感覚野のγバンドがはっきりしなかったことから、感覚野のネットワークが破綻している可能性が考えられた。そこで、第 1 次体性感覚野と第2次体性感覚野との connectivity を調べるスクリプトの作成を開始した。

感覚野のネットワークを定量化するためには、脳画像の個人差を緩和するために、標準化脳を用いた感覚野の同定が必要ある。今年度は、158 名のコントロールの脳画像と標準脳画像を対照させることで、感覚野の位置を同定した（図 2）。

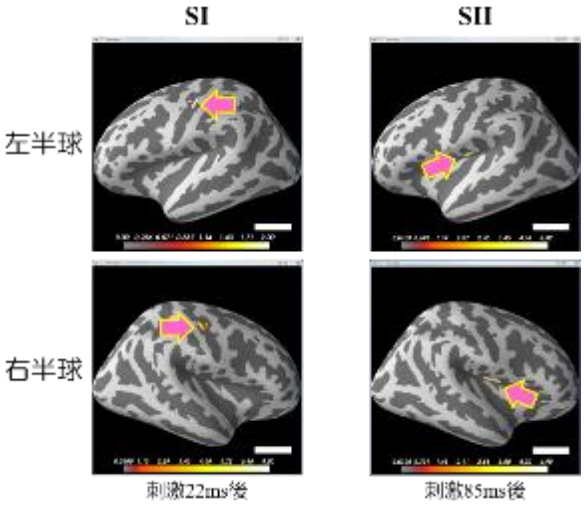


図 2：標準化脳を用いた感覚野の同定

次年度は、今回得られた感覚野の位置情報をもとに、第一次体性感覚野 (SI) と第二次体性感覚野 (SII) の connectivity（方向と強さ）を定量化する予定である。

3. DTI を用いたコントロールと水俣病認定患者の神経線維の走行の比較:

DTI を用いて、コントロールと水俣病認定患者の異方性と拡散を比較した。

中枢神経では方向のそろった有髄神経線維軸索により、水分子の拡散方向に制限があり、この状態を異方性が強いと評価する。

水俣病認定患者 12 名とコントロール 72 名について、FSL を用いた TBSS 解析による FA 評価により、異方性を比較した。水俣病認定患者では、水俣病の病変部位である後頭葉皮質、頭頂葉皮質、小脳直下の白質で異方性の低下が認められた（図 3）。

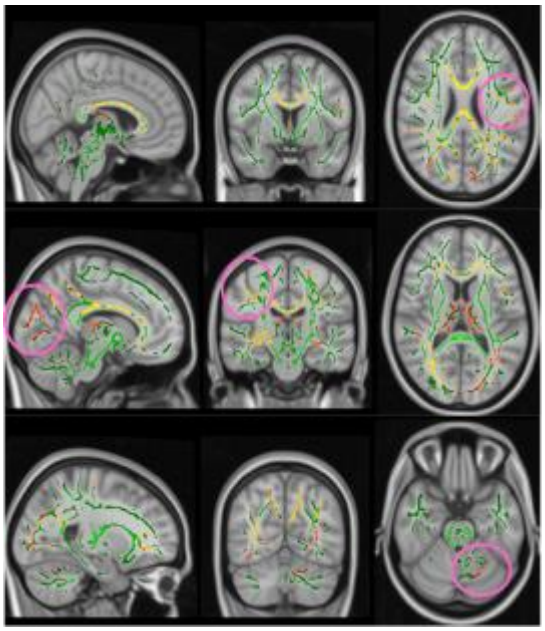


図 3:FA 評価による異方性の評価
赤および黄色：水俣病認定患者がコントロールと比べて有意に異方性が低下している部位

このことから、大脳皮質の萎縮による白質の変性が考えられた。今後、神経所見との対比を行い、臨床的意義を明らかにしていく予定である。

4. 神経障害性疼痛に対する磁気刺激治療の検討:

今年度は 7 名の神経障害疼痛も患者に対して、運動野への磁気刺激治療を行ったが、1 名が途中で離脱、1名が磁気刺激に対する不快感のため脱落した。

有効性が認められた 3 名で、中枢感覚伝導時間（CSCT）の改善が認められたことから、CSCT が疼痛の治療効果を評価するマーカーになることが示唆された。無効であった視床出血の症例は、MEG 検査で N20m が消失していたことから、N20m の振幅は予後を推定するマーカーになることが示唆された。今後、症例を蓄積して検証していく予定である。

ただし、週 1～2 回の磁気刺激治療で効果を上げるには長期間必要なため、次年度は、集中的磁気刺激治療の効果と安全性を検討する。

5. 痙縮に対するボツリヌス治療:

胎児性患者 1 名、成人型患者 2 名に対して、ボツリヌス治療を行い、痙縮の改善が得られた。胎児性患者については、次年度は磁気刺激治療を併用することで、ボツリヌス治療の期間が延長できるかどうかについて検討する予定である。

［備考］

毎月 1 回、水俣市立総合医療センターに研修に来られている医学部生に対して、水俣病の説明および MEG･TMS の体験実習を行っている。

［2019 年度の実施計画］

1. SI―対側の SI、SI―同側の SII、SI―対側の SII の connectivity（方向と強さ）を定量化する.
2. 拡散テンソル画像(DTI)解析で見られた水俣病認定患者の白質の神経線維の走行と臨床症状を比較することで、臨床的意義を明らかにする。
3. 脳磁図の所見と DTI を用いた感覚野の connectivity との関連性を検討する。
4. 水俣病の後遺症である疼痛･しびれに対する集中的磁気刺激治療における効果と安全性を検討する。
5. 痙縮に対するボツリヌス注射と脊髄磁気刺激の併用療法の効果と安全性を検討する。

［研究期間の論文発表］

1) Nakamura M, Etoh S, Sakamoto T, Nakamura T, Jie LX, Miura Y, Itatani M, Hanakawa T (2018) Potential therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for tremor in Minamata disease: A case report. J. Neurol. Sci., 388, 47-49.

［研究期間の学会発表］

1) 中村政明:脳磁計と MRI を用いた水俣病の病態に関する臨床研究. メチル水銀による健康影響等に関する調査研究発表会, 水俣, 2016.1.
2) 平井俊範、中村政明、阿部 修、東 美奈子、門田善仁、服部洋平: MRI を用いた水俣病患者の脳構造の統計学的解析. 平成 28 年度水俣病に関する総合的研究. 2016. 12.
3) 中村政明:脳磁計と MRI を用いた水俣病の病態に関する臨床研究及び水俣病患者の疼痛と筋緊張

の亢進に対する治療の試み.メチル水銀による健康影響等に関する調査研究発表会, 新潟, 2017. 2.

4) 平井俊範、中村政明、阿部　修、東　美奈子、門田善仁、服部洋平: MRI を用いた水俣病患者の脳構造の統計学的解析. 平成 29 年度水俣病に関する総合的研究. 2017. 12.
5) 中村政明:脳磁図を用いた感覚障害客観的評価と治療への展望. 脳科学研究拠点構築プロジェクトアプローチセミナー. 富山. 2018.2.
6) 中村政明、三浦陽子、板谷美奈:慢性期水俣病患者に対する反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）の試み. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌. 2018.5.
7) Toshinori Hirai, Osamu Abe, Masaaki Nakamura, Minako Azuma, Yoshihito Kadota, Zaw Aung Khant: Human Brain Structural Change Related to Organic Mercury Poisoning (Minamata disease). 41st European Society of Neuroradiology Annual Meeting. The Netherlands. 2018. 9.
8) 中村政明:水俣病の治療研究の現状. 平成 30 年度新潟水俣病講演会. 新潟. 2018.11.
9) 平井俊範、中村政明、阿部　修、東　美奈子、門田善仁、服部洋平: MRI を用いた水俣病患者の脳構造の統計学的解析. 平成 30 年度水俣病に関する総合的研究. 2018. 12.
10) 戸次将史、中村政明、山田　圭、橋田竜騎、松瀬博夫、志波直人:中高年齢者における脳磁計と筋電図を用いた感覚伝播の評価. 第 40 回脊髄機能診断研究会. 東京. 2019. 2.

［文献］

1) 中里信和(2006)脳磁図検査の臨床応用. 神経内科 65: 508-519.
2) 鶴田和仁, 藤田晴吾, 藤元登四郎, 高田橋篤史(2008)有機水銀中毒患者における体性感覚誘発磁場(SEF)の検討. 第 38 回日本臨床神経生理学会.
3) 原田正純(2000)胎児性メチル水銀症候群. 領域別症候群シリーズ. 30 Pt 5, pp. 102-104.
4) 大江千廣(2004)不随意運動外科治療の歴史と展望. Clinical Neuroscience 22: 1280- 1283.

■臨床グループ（業務）

水俣病患者に対するリハビリテーションの提供と情報発信（CT-18-01）

Rehabilitation programs for patients with Minamata disease and dissemination of information on care and rehabilitation

［主任担当者］

中村　篤（臨床部）

リハビリテーション全般、講習会実施

［共同担当者］

臼杵扶佐子（研究顧問）

医療相談、身体状況に対する医学的サポート、リハビリテーションおよび講習会企画サポート

［区分］

業務

［重点項目］

地域の福祉向上への貢献

［グループ］

臨床

［業務期間］

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］

水俣病患者 (Minamata disease patients)、リハビリテーション(rehabilitation)、生活の質(QOL)、日常生活動作(ADL)、振動刺激 (vibration stimulation)、HAL (Hybrid Assistive Limb)、電気刺激(electric stimulation) 、情報発信 (dissemination of information)

［業務課題の概要］

胎児性、小児性を中心とした水俣病患者の生活の質（QOL）の向上を第一の目的に、デイケアの形で外来リハビリテーション（リハ）を実施する。身体機能や日常生活動作（ADL）、精神機能においてリハが必要な方々を対象とし、対象者を生活者として診る視点から実施する。これまで明らかにしてきた痙縮に対する振動刺激治療 [1)-4)]やロボットスーツ Hybrid Assistive Limb (HAL)、末梢神経電気刺激による運動誘発等のニューロリハビリテーションの手法を積極的に取り入れ、加齢に伴う身体能力や機能の変化、さらに合併している病態 [5)-7)] に対応したプログラムによる症状の改善とADL 改善をめざす。外来リハ参加者の生活の場、即ち自宅や入所施設、日々の活動施設などでのQOL の向上のために、またADL 訓練や介助方法の指導、福祉用具や住環境整備についての指導のために適宜訪問リハを行う。

さらに、水俣病発生地域の医療の一翼を担い、リハ技術、介助技術を地域に普及させるために、介護、リハ、医療関係者を対象にして、第一線で活躍している講師を招き、講習会を開催し、介助技術、リハ技術に関する講演、実技指導により、知識の共有、技術の向上を図る。

［背景］

多くの医療機関や施設では、運営や保険制度上の問題から慢性期（維持期）にある対象者に対して、個々の障害特性にあった充分なリハの提供が難しい状況にある。このような中で、個々の機能および能力を把握し、それぞれのニーズに即した機能および能力の訓練や、達成可能な活動・作業を用いたリハの提供は、保険制度にとらわれない当センターの特徴を活かしたものであり、当センターの役割として重要なことである。さらに、これまで胎児性水俣病患者の緊張性疼痛や痙縮に対して振動刺激治療が有用であること、促通反復療法（川平法）をとりいれることで運動機能が改善し、ADL 能力が向上することを明らかにして学会発表、論文発表を行ってきた [1)-3)]。これらの情報は、情報センターでもすでに開示しているが、さらに広めていく必要がある。

［目的］

身体機能、ADL および精神機能においてリハが必要な胎児性・小児性を中心とした水俣病患者を対象に、外来リハをデイケアの形で実施し、利用者個々の QOL の向上、機能の維持改善を図る。さらに、リハ効果、その内容および新しいリハ情報に関して、積極的に情報発信する。

［期待される成果］

リハが必要な胎児性・小児性を中心とした水俣病患者の QOL の向上、機能の維持が図れる。胎児性・小児性を中心とした水俣病患者の症状、経過の把握が可能となる。リハ効果、その内容および新しいリハ情報に関して、地域の専門職へ情報発信が可能となる。

［年次計画概要］

下記について 5 年間を通して実施する。

1. 対象者の生活、機能を維持し、より豊かなものにするために、生活全般に関わるさまざまな「作業活動」を治療や援助、あるいは指導の手段として用いる作業療法を中心としたリハを行う。
2. 振動刺激治療、電気刺激治療、促通反復療法（川平法）、ロボットスーツ HAL 等ニューロリハビリテーションの手法を積極的に取り入れ、加齢に伴う身体能力や機能の変化、さらに合併している病態に対応したプログラムによる症状の改善と ADL 改善をめざす。
3. 対象者に関わる家族、介護者、施設スタッフと情報交換しながら連携を図り、身体状況や障害に応じた環境調整のための情報や生活場面におけるハンディキャップに対する対処方法などの指導及び情報の提供を行う。
4. 対象者の日常生活の場や、社会生活の場での指導及び援助、症状に応じた服薬指導や検査、症状に応じた病院紹介を適宜行う。
5. 地域のリハ、介護の専門職の技術の向上を図り、知識や情報を共有するために、専門職を対象とした講習会や講演会を開催し、情報の提供に努める。
6. 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に参加し、問題のある患者に対する支援（相談、訪問リハなど）に努める。

［2018 年度の業務実施成果の概要］

1. 水俣病患者に対する外来リハの提供

本年度も継続して、デイケアの形での外来リハを、月曜日と水曜日の週 2 回行った。振動刺激治療や促通反復療法（川平法）を疼痛、痙縮を認める症例に継続して実施するとともに、ロボットスーツ HAL を導入して歩行訓練を行い、症状の変化を追った。また、昨年度より導入した末梢神経磁気刺激装置（パスリーダー）を利用した神経筋促通は今年度も引き続き実施した。さらに、生活に必要な基本動作や摂食・嚥下機能の訓練も強化して実施した。以下に主な内容と今年度の外来リハ利用者を示す。

(1) 物理療法

足底腱膜の緊張亢進に伴う疼痛軽減を目的に行ったハンディマッサージャーを用いる振動刺激治療（図 1A）が、胎児性水俣病患者の疼痛の軽減のみでなく痙縮の改善にも有用であることが明らかとなり [1, 2]、ADL の改善へとつながっている [3]が、今年度はさらに振動刺激による筋肉への影響について、プロジェクト研究(PJ-18-01)で共同研究を行い、廃用性筋委縮にも有用であることが明らかとなった。今後さらに臨床面でも検討していきたい。また、昨年度より導入した末梢神経磁気刺激装置パスリーダーは 2 例に導入したが、それぞれ神経筋賦活に効果が得られている。（図 1B）

A　　B

図 1. (A) 足底振動刺激治療
(B) パスリーダーによる末梢神経磁気刺激

(2) 運動療法

筋緊張の正常化や運動の協調性を向上させる目的で促通反復療法（川平法）を下肢に対し継続して実施した。振動刺激治療と併用することで足背屈運動機能が向上し、移乗時の立位動作の改善が得られることはすでに報告しているが [1)-3)]、股関節、膝関節の促通反復療法、さらに右前脛骨筋に末梢神経磁気刺激を組み合わせることで、平行棒内歩行時の足の踏み出しに改善が得られた。

60 代となった車椅子移動の胎児性水俣病患者の筋力低下予防のために導入したロボットスーツ HAL も 4 年目となったが、今年度も起立運動や歩行運動に対する HAL のアシストを利用しての HAL 装着による平行棒内歩行訓練（図 2A）を継続して実施した。振動刺激、促通反復療法 (川平法)、末梢神経磁気刺激、HAL 装着平行棒内歩行訓練を組み合わせて実施することで、HAL 歩行訓練時の足の踏み出しが改善し、日によって変動はあるものの一年を通してみると分速、歩幅ともにやや改善がみられ、また身体負荷の指標である Physiological Cost Index (PCI) の値も昨年度に比べ常に 2 以下となり安定した値を示した。HAL 未装着による平行棒内自由歩行における分速、PCI が HAL 導入 3 か月で著明に改善した結果は、リハ専門誌に今年度掲載された。HTLV-I 関連脊髄症を合併した筋力低下の強い症例での HAL 装着免荷歩行（図 2B）では、末梢神経磁気刺激の導入で、HAL 装着時の生体電位発現増強と大腿ひき上げ力増強、内転歩行・足背屈力改善が得られており、今年度パスリーダー研究会で報告したが、今後さらに経過を追っていきたい。

A. B.

図 2. (A) HAL 装着平行棒内歩行訓練
(B) HAL 装着免荷歩行訓練

(3) ADL 訓練

不随意運動のために嚥下障害のある利用者に対し、とろみによる誤嚥予防のみでなく昼食前の嚥下マニュアルにそった嚥下訓練やアイスマッサージを継続して実施するとともに、食事時の監視を強化して行った。また、福祉用具タチアップを使用して、残存機能を生かした立位や移乗の訓練を行った(図 3)。 姿勢改善につながるクッションの相談指導、車椅子調整、装具の不具合に関する相談なども適宜行った。

【タチアップ】

図 3. 福祉用具を利用した立位、移乗動作訓練

(4) 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した。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。作業療法ジャーナル誌への作品掲載や情報センターでの作品展示など、作品を発表する機会の提供により作品づくりの意欲が高まって、精神機能の維持、向上がもたらされている。

(5) 2019 年カレンダーの作製

外来リハでのさまざまな活動を盛り込み、当センターのリハ活動を広く理解していただくために、今年度も 2019 年カレンダー(図 5)を作製した。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ているとともに、カレンダーに外来リハ利用者の写真、作品を用いることで、リハへの意欲向上に結びついていて、利用者自ら知人や家族へプレゼントするなど、カレンダーを楽しみにされている。

図 5. 2019 年オリジナルカレンダー

表 1　今年度の外来リハ利用者

延利用者数　151 名　(H30.4 ~H31.1)

年齢	性別	移動手段	ADL 状況
63	男	車椅子	要介助
66	男	独歩	
67	女	独歩	
67	女	車椅子	要介助
62[a]	男	車椅子	要介助

a 明水園より紹介　（2019 年 1 月 31 日現在）

2. 胎児性・小児性水俣病患者の生活実態調査

昨年度より、高齢期に入りつつある胎児性・小児性水俣病患者の生活実態を明らかにし、今後必要な支援を把握していくために、自立した生活を送り社会参加を継続するために必要な活動能力である手段的日常生活動作 (IADL：Instrumental Activities of Daily Living) を中心とした訪問実態調査（臨床倫理/17/001）を開始した。IADL や機能的自立度評価などの生活行為及び生きがいやストレス対処能力等の心理的側面に関するデータ収集を協力が得られた 10 名について訪問により行った。このうち 4 名については結果をまとめ学会発表を行った。

3. 地域との連携

外来リハ利用者の生活の場での QOL の向上を図るため、ほっとはうす等施設側との情報交換を密に行い、利用者の抱えている問題点の解決に努めた。また、通所している作業所関係者も含め、情報交換を行った。

4. 講習会の開催

2018 年 9 月、住まいと介護研究所所長の谷口先生を講師に「知っておこう福祉用具の選び方・使い方」というテーマで、第 11 回介助技術講習会を開催し、20 代から 70 代のリハ専門職、介護職、福祉関係から一般の方まで 59 名の参加があった。また、2019 年 1 月には、畿央大学ニューロリハビリテーション研究センター長　森岡周先生を講師に「姿勢と歩行のニューロリハビリテーション」のテーマで第 10 回リハビリテーション技術講習会を開催し、理学療法士、作業療法士等の専門職を中心に 110 名の参加があった。谷口先生は実技を交えた具体的な介助方法について講演され、森岡先生は豊富な研究データを元にした講演で、いずれも参加者に大変好評であった。講習会の内容およびアンケート結果については、例年通りホームページ新着情報でリハ通信の形で公開し、情報発信を行った。講習会は、リハ技術、介助技術に対する知識の共有と地域への情報発信につながっている。

［業務期間の論文発表］

1) 臼杵扶佐子：「公害・薬害とリハビリテーション」1 水俣病．総合リハビリテーション、46:789-791、2018

2) 中村　篤、臼杵扶佐子：ロボットスーツ HAL の導入により平行棒内自由歩行が改善した慢性期胎児性水俣病患者の 1 例．総合リハビリテーション、46 :667-670、2018

3) Usuki F, Tohyama S (2016) Three case reports of successful vibration therapy of the plantar fascia for spasticity due to cerebral palsy-like syndrome, fetal-type Minamata disease.　Medicine 95 (15) e3385. doi: 10.1097/MD.0000000000003385.

［業務期間の学会等発表］

1) 中村　篤：水俣病患者に対するリハビリテーション治療．新潟水俣病講演、新潟、2018.11

2) 臼杵扶佐子、中村　篤：胎児性水俣病患者、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）患者へのパスリーダーを用いた末梢神経磁気刺激の効果．第 4 回

PeMas 研究会、東京、2018.10

3) 中村　篤、臼杵扶佐子、田平隆行: 胎児性・小児性水俣病認定患者の生活行為および心理的要因に関する調査. 第 52 回 日本作業療法学会、名古屋、2018.9
4) 中村　篤、臼杵扶佐子: ロボットスーツ HAL の訓練効果を高めるための併用療法. 第 59 回 日本神経学会、札幌、2018. 5
5) 中村　篤、臼杵扶佐子: 慢性期胎児性水俣病患者に対するロボットスーツ HAL の短期・長期効果. 日本作業療法学会、東京、2017. 9
6) 中村　篤、臼杵扶佐子: ADL, 筋力低下に差を認める 2 症例へのロボットスーツ HAL の導入. 九州理学療法士・作業療法士合同学会、宮崎、2017. 11
7) 中村　篤、臼杵扶佐子: 胎児性水俣病患者に対するロボットスーツ HAL の導入効果. 九州理学療法士・作業療法士合同学会、鹿児島、2016. 11
8) 中村篤、臼杵扶佐子:リハビリテーションの紹介. パレアアクシア企画展Ⅱ、熊本、2016. 7
9) 臼杵扶佐子: 胎児性水俣病患者に対するリハビリテーション治療効果. メチル水銀による健康影響等に関する調査研究発表会、新潟、2016. 2

［文献］

1) 遠山さつき、臼杵扶佐子 (2011) 振動刺激による疼痛および痙縮の緩和が ADL 改善に有効であった胎児性水俣病患者の 1 例. 総合リハビリテーション 39:1091-1094.
2) Usuki F, Tohyama S (2011) Vibration therapy of the plantar fascia improves spasticity of the lower limbs of a patient with fetal-type Minamata disease in the chronic stage. BMJ Case Reports doi:10.1136/bcr.08. 2011.4695
3) 遠山さつき、臼杵扶佐子 (2013) 3 年間の振動刺激治療がもたらした慢性期胎児性水俣病患者の ADL 能力の向上. 作業療法ジャーナル 47: 1185-1189.
4) Usuki F, Tohyama S (2016) Three case reports of successful vibration therapy of the plantar fascia for spasticity due to cerebral palsy-like syndrome, fetal-type Minamata disease. Medicine 95 (15) e3385. doi: 10.1097/MD.0000000000003385.
5) Usuki F, Maruyama K (2000) Ataxia caused by mutations in the α-tocopherol transfer protein gene. J Neurol Neurosurg Psychiatr 69: 254-256.
6) 遠山さつき、宮本清香、臼杵扶佐子 (2011) 作業療法において対人スキルが向上した軽度精神発達遅滞を伴う成人例. 作業療法 30:213-218.
7) Tohyama S, Usuki F (2015) Occupational therapy intervention to inspire self-efficacy in a patient with spinal ataxia and visual disturbance. BMJ Case Reports doi: 10.1136/bcr-2014-208259

■臨床グループ（業務）

地域福祉支援業務（CT-18-02）

Community development project for home care support, including health care practice

［主任担当者］

中村政明（臨床部）

業務の統括、地域福祉活動への参加

［共同担当者］

板谷美奈（臨床部）

地域リビング活動の企画・実施

劉　暁潔（環境・保健研究部）

水俣地区の地域リビング活動の補佐

田代久子（水俣市社会福祉協議会）

水俣地区における活動の責任者

慶越道子（出水市社会福祉協議会・高尾野支所）

高尾野地区における活動の責任者

島元由美子（出水市社会福祉協議会・野田支所）

川端康平（出水市社会福祉協議会・野田支所）

野田地区における活動の責任者

片川隆志（出水市社会福祉協議会）

出水地区における活動の責任者

［区分］

業務

［重点項目］

地域の福祉向上への貢献

［グループ］

臨床

［業務期間］

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］

水俣病 (Minamata disease)、地域福祉 (area welfare)、介護予防 (care prevention)、臨床研究 (clinical research)

［業務課題の概要］

これまでに当センターが行ってきた介護予防支援事業の活動が、地域社会へと根付く活動になることを目指した業務である。

また、地域との連携を深めることで、臨床研究への協力につなげる。

［背景］

水俣病の公式確認（1956 年 5 月 1 日）以来既に約 63 年が経過し、患者の多くは高齢化し、日常生活能力の低下とともに、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、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テーションを含む支援のあり方を検討してきた。2006 年度より 3 年間、「介護予防等在宅支援モデル事業」、2009 年度より 3 年間、「介護予防等在宅支援のための地域社会構築推進事業」、2012 年度より 1 年間、「水俣病被害者支援のための地域社会福祉推進事業」を実施してきたところである。

また、水俣病の臨床研究を進めるには、地域住民との信頼関係の構築が不可欠である。

［目的］

これまでの実績を踏まえて、更に介護予防事業が水俣病被害地域に根付くように、水俣市及び出水市での福祉活動を支援する。

また、脳磁計（MEG）、MRI の検査の説明を行い、研究への同意が得られれば検査登録を行う。

更に、水俣病被害者の健康不安を取り除くため、必要に応じて、水俣市立総合医療センターに設置しているメグセンターへ受診を勧める。

［期待される成果］

本事業が地域に根付くことで、地域全体で水俣病患者を含めた高齢者を支援していくための仕組みが構築されることが期待される。

更に、臨床研究に協力していただける被験者の確保につながることが期待される。

また、必要に応じてメグセンター受診を勧めることで、水俣病被害者の健康不安解消につながることが期待される。

［年次計画概要］

1. 2015 年度

水俣市社会福祉協議会主催の地域リビングと、出水市社会福祉協議会・高尾野支所、野田支所主催のいきいきサロン活動の支援を継続して行う。

「もやい音楽祭実行委員会」の委員活動を行い、地域との連携を深める。

2. 2016-2019 年度

水俣市及び出水市で行われている福祉活動を引き続き支援する。

水俣病患者が多く存在する水俣市及び出水市の沿岸地域の方に MEG、MRI 検査を勧めるほか、健康面で不安がある方には、メグセンターへ受診を勧める。

［2018 年度の業務実施成果］

水俣市社会福祉協議会と出水市社会福祉協議会と共同して下記の活動を行った。

I. 水俣市での介護予防支援業務

1. 地域リビング（水俣市社会福祉協議会：水俣社協）の概要

19 地区を対象に延回数 44 回、延人数 508 名（平均 11.5 名/回）に対して、クラフトバンドや、和紙を使用した小物作り、認知症予防の生活のしかたについて講話を行った（図 1）。

2. アンケート調査による手工芸プログラムの検討

アンケート調査が手工芸プログラムの検討に有効なことから、本年度も地域リビング参加者の満足度およびニーズを確認して今後の活動に活かすために、

図 1：水俣市で実施している地域リビング活動

水俣市の地域リビング（手工芸教室）の参加者に対して満足度アンケートを実施した。

アンケート内容（2019 年 1 月 24 日時点）：

①性別②年齢③難易度④満足度⑤国水研への要望など

結果：

■ 参加地区数：19 地区

■ 参加人数：406 名

①性別：男性 82 名（20%）、女性 324 名（80%）

②平均年齢：76.6 歳

75 歳以上の後期高齢者：250 名（62%）

③難易度：「丁度よい」266 名（66%）、「やや簡単」57 名（14%）、「やや難しい」45 名（11%）、「簡単」25 名（6%）、「難しい」13 名（3%）

④ 満足度：「満足」352 名（87%）、「やや満足」32 名（8%）、「普通」21 名（5%）、「やや不満」1 名「不満」0 名（図 2）

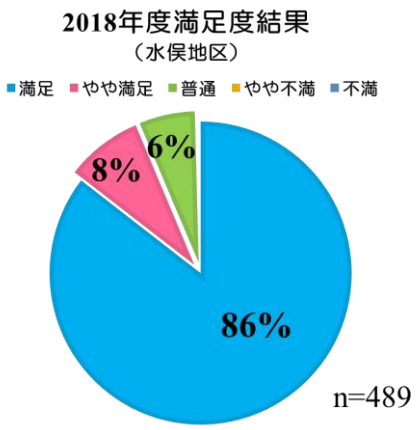


図 2: 2018 年度手工芸教室に対する満足度

⑤国水研への要望

・脳のトレーニングに役立つ
・回数を増やしてほしい、ずっと続けてほしい
・国水研に興味をもった
・物作りと水俣病との関係を知りたいなど

また、地域リビングに参加している高齢者との交流を目的として、2018 年 11 月 12 日に水俣市社会福祉協議会が開催した地域リビング交流会に参加した（図 3）。

図 3：地域リビング交流会の様子

今後、さらに国水研が地域に愛される存在になるように、地域の高齢者との交流を図り、更に手工芸教室の作品を展示し広報活動を行った。次年度は、現在活動している 19 ヶ所に加えて、新規開拓に取り組んでいく。

3.「もやい音楽祭実行委員会」の委員活動

今年度も委員活動を行い、地域との連携を深めた。

4. 認知症予防（スティック型嗅覚同定能力検査法を用いた認知症スクリーニング）への取り組み

高齢者の認知症予防と臨床研究の協力を得るために水俣市社会福祉協議会と協力し、水俣市 23 地区 255 名（男性 54 名、女性 201 名、平均年齢 77.48 歳）に対し、スティック型嗅覚同定能力検査およびアンケートを実施した。（図 4）

図 4：スティック型嗅覚同定能力検査法を用いた認知症スクリーニングの様子

結果：嗅覚同定能力平均点数 6.43 点、平均同定率 53.6％アンケート結果①物忘れの自覚 67.06％②1 か月当たりの地域活動参加の回数：4 回/月が 1 番多いという結果であった。

検査の結果、点数の低かった方には認知症地域支援推進員に連絡して訪問をしてもらった。

5. 水俣・芦北地域水俣病被害者等保健福祉ネットワークの参加

2019 年 3 月 14 日に全体会議に出席し、会議終了後、熊本県庁にネットワークで国水研が行っている水俣病の治療研究を発表する機会を設けていただくよう要請した。

II. 出水市での介護予防支援業務

1. ふれあいいきいきサロン活動（出水市社会福祉協議会・高尾野支所・野田支所）の概要

本年度は、臨床研究への参加を呼び掛けるために、水俣病被害者の多い海岸地区を 1 地区増やし（新蔵中）手工芸教室を実施した。

15 地区を対象に「ものづくりで楽しく脳トレ」（13 回）、外部講師による「健康体操」（9 回）、「音楽療法」（11 回）を延人数 465 名（平均 14 名/回）に実施した（H31. 1 月末まで）（図 5）。

図 5：出水市で実施しているサロン活動

2. アンケート調査による手工芸プログラムの検討

水俣市の参加者とほぼ同等の高い満足度が出水市の参加者にも得られていることが分かった。

アンケート内容（2019 年 1 月 24 日時点）：

①性別②年齢③難易度④満足度⑤国水研への要望など

結果：

- ■ 参加地区数：6 地区
- ■ 参加人数：198 名

①性別：男性 51 名（26%）、女性 147 名（74%）

②平均年齢：77.6 歳

75 歳以上の後期高齢者：118 名（60%）

③難易度：「丁度よい」98 名（49%）、「やや簡単」32 名（16%）「やや難しい」27 名（14%）、「簡単」37 名（19%）、「難しい」4 名（2%）

④ 満足度：「満足」174 名（88%）、「やや満足」13 名（7%），「普通」11 名（5%），「やや不満」0 名「不満」0 名（図 6）。

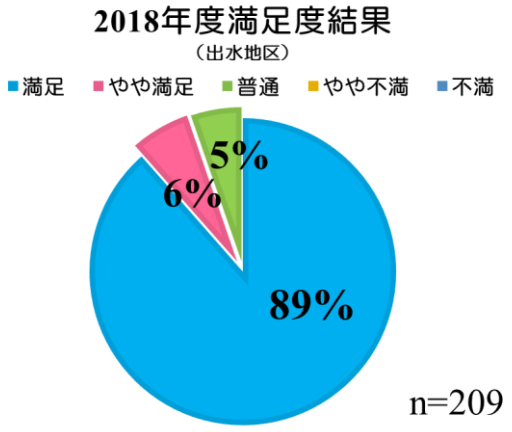


図 6: 2018 年度手工芸教室に対する満足度

⑤ 国水研への要望

- ・超高齢化に向けた状況にこのような出前講座はとてもありがたいです
- ・脳のトレーニングにとても良いと思います
- ・楽しかったです
- ・国立水俣病総合研究センターを初めて知りました
- ・市民に対しサービスを最一杯しようという気持ちがよく伝わります
- ・指の体操になりました

3. 出水市沿岸地区への臨床研究への呼びかけ

臨床研究への協力と健康不安解消のため、出水市沿岸地区へ脳磁計・頭部 MRI 検査のリクルートを行ない、これまで 14 名の方の協力が得られた。次年度は、脳磁計検査へのリクルートを引き続き行うと共に、出水市社会福祉協議会に依頼し認定患者の多い地区への手工芸教室を新規に実施できるよう活動する。

III. 介護予防事業の広報活動

今年度も介護予防事業をアピールするため、ホームページでは次回実施予定をフェイスブックでは介護予防活動の報告と次回の実施内容の情報発信を行った(図 7)。

図 7:フェイスブックを用いた活動報告

[2019 年度の実施計画]

1. 水俣市社会福祉協議会の地域リビングの支援と、もやい音楽祭の実行委員会、水俣・芦北地域水俣病被害者等保健福祉ネットワークの活動を行う。
2. 出水市社会福祉協議会・高尾野支所・野田支所主催のいきいきサロン活動を支援する。
3. 国水研の HP とフェイスブックを用いて介護予防教室の広報活動を行う。
4. アンケートを引き続き行い、プログラムの評価・見直しを行う。
5. 水俣病患者が多く存在する水俣市(新規に 1 地区追加)および出水市の海岸地域(新規に 1 地区追加)の方に脳磁計・MRI 検査を進めるほか、健康面で不安がある方には、メグセンターへの受診を勧める。
6. 高齢者の認知症対策と臨床研究の協力を得るために、水俣社協と協力して、水俣市で問題になっている認知症対策をすすめる。
7. 津奈木町に手工芸教室ができるよう準備をすすめる。

[業務期間の論文発表]

1) 板谷美奈、中村政明、劉　暁潔 (2017) A市における満足度アンケート調査を用いた介護予防(手工芸教室)のプログラムの検討. 日本看護学会論文集 ヘルスプロモーション, 134-137.

[業務期間の学会発表]

1) 板谷美奈、中村政明、劉　暁潔: 水俣市における満足度調査を用いた介護予防支援(手工芸)の最適条件の検討. 第 48 回日本看護学会ーヘルスプロモーションー学術集会. 山口. 2016. 9.

[文献]

なし

■臨床グループ（業務）

水俣病病理標本を用いた情報発信（CT-18-03）
Information transmission using the Minamata disease pathology specimens

［主任担当者］
丸本倍美（基礎研究部）
業務全般の実施
［共同担当者］
藤村成剛（基礎研究部）
中村政明（臨床部）
病理標本デジタル化公開準備委員会委員
衞藤光明（介護老人保健施設樹心台）
業務を進める上での助言
菰原義弘（熊本大学）
竹屋元祐（熊本大学）
業務を進める上での助言
大西紘二（熊本大学）
病理標本デジタル化公開準備委員会委員
業務を進める上での助言
植木信子（東京都医学総合研究所）
八木朋子（東京都医学総合研究所）
国水研専用 WEB ページの作成
新井信隆（東京都医学総合研究所）
業務を進める上での助言

［区分］
業務

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［グループ］
臨床

［業務期間］
2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］
水俣病 (Minamata disease)、神経病理 (Neuropathology)、病理組織標本(Histopathological slides)、デジタル化 (Digitation)、情報発信 (Information transmission)

［業務課題の概要］
水俣病の剖検例の病理組織標本は、他の疾患等と異なり人類が二度と得ることが出来ない極めて貴重なものであり、世界中で水俣病の病理組織標本を多数保有している研究機関は当センターのみである。しかしながら、病理組織標本は年月の経過とともに褪色が起こるため永久に保管することが困難である。よって、これらをデジタル化し永久保存を目指す。合わせて、デジタル化した病理組織標本を、病理を学ぶ学生及び研究者のための教育用症例として活用することを目指す。
また、当センターでは、病理組織標本の他にも貴重な病理に関する試料を多数保有しており、それらの整理・永久保存及び活用を目指す。

［背景］
1996 年に水俣病に関する貴重な試料を保管する目的でリサーチリソースバンク棟が建設され、国立水俣病総合研究センターでは現在まで同施設において、様々な貴重な標本を収集、保管している。保管している標本は主として熊本大学医学薬学研究科より当センターに貸与されている試料であるが、それ以外にも多数の貴重な標本を保管している。水俣病に関する病理標本及び資料を整理・保管することは当センターの責務の一つである。また、当センターは、単一疾患の病理標本が多数保存されている世界的にも例を見ない施設である。

［目的］
当センターにおいて適切に標本を整理・保存し、標本を有効活用することが本業務の主な目的である。
パラフィンブロックを再包埋・ラベリングすることによ

り、将来、研究に再利用できる試料として整理・保管する。また、病理組織標本は年月が経過すると褪色が起こるため、永久に保存することが困難である。よって、これらの病理組織標本をデジタル化することにより永久保存し、後世に残す資料とする。また、デジタル化した標本を世界中の研究者及び学生が教育資料として利用できるようにする。

［期待される成果］

貴重な水俣病に関する標本を整理・永久保管することにより、国研としての役割を果たすことができる。パラフィンブロックの将来の研究への活用が可能となる。また、デジタルデータを用いた教育への活用及び国際貢献が可能となる。

［年次計画概要］

1. 2015 年度
病理組織標本のデジタル化
・後の試料管理に関する熊本大学との協議
・ジタル化した標本のホームページでの公開開始
・リサーチリソースバンクに保管されている試料の整理・管理

2. 2016 年度
病理組織標本のデジタル化
・リサーチリソースバンクに保管されている試料の整理・管理
・病理標本デジタル化公開準備委員会の設置
・デジタル化した標本の公開準備

3. 2017 年度
病理組織標本のデジタル化
・リサーチリソースバンクに保管されている試料の整理・管理
・国水研にて貴重な様々な病理標本を永久保管するための規定作成
・東京都医学総合研究所の脳神経病理データベース内で水俣病病理組織標本の公開を開始

4. 2018 年度
病理組織標本のデジタル化
・リサーチリソースバンクに保管されている試料の整理・管理
・東京都医学総合研究所の脳神経病理データベース内で水俣病病理組織標本を学ぶためのWEB ページの作成

5. 2019 年度
病理組織標本のデジタル化
・リサーチリソースバンクに保管されている試料の整理・管理
・東京都医学総合研究所の脳神経病理データベース内で水俣病病理組織標本を学ぶための英語版 WEB ページの作成

［2018 年度の業務実施成果の概要］

1. 病理標本の整理・管理
2. 病理組織標本のデジタル化（53 症例/60 症例(5ヵ年の目標数)）を継続的に実施
3. パラフィンブロックの再包埋作業（80/204 症例(5ヵ年の目標数) ）
4. 水俣病に関する 35 ㎜スライドのデジタル化を開始
5. 東京都医学総合研究所の脳神経病理データベース内に水俣病病理組織標本を活用するための国水研専用ページの作成を継続
6. リサーチリソースバンクに保管されている試料の整理作業

［2019 年度の実施計画］

1. 病理標本の整理・管理、病理組織標本のデジタル化（残り 7/60 症例）を継続的に実施
2. パラフィンブロックの再包埋作業（残り 124/204 症例）を継続的に実施
3. 水俣病に関する 35 ㎜スライドのデジタル化
4. 東京都医学総合研究所の脳神経病理データベース内に作成された国水研専用ページの充実（病理組織標本の症例数を増やす等）
5. 紙資料の分別整理を重点的に実施

［備考］

なし

［業務期間の論文発表］

なし

［業務期間の学会発表］

なし

■臨床グループ（業務）

慢性期の水俣病の病型による日常生活動作（ADL）の経時変化の検討（CT-18-10）

Examination of the moment-to-moment change of the activities of daily living (ADL) by the clinical entities of Minamata disease

［主任研究者］
劉　暁潔（環境・保健研究部）
研究の総括・研究全般の実施

［共同研究者］
中村政明（臨床部）
研究全般の助言・サポート
中村　篤（臨床部）
調査実施の協力
板谷美奈（臨床部）
調査の補佐
三浦陽子（臨床部）
調査の補佐
穴井　茜（国際・総合研究部）
調査の補佐
安田国士（明水園）
調査の協力

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［グループ］
臨床グループ

［研究期間］
2018 年度－2019 年度（2 年間）

［キーワード］
水俣病認定患者(minamata disease patients)、日常生活動作 (ADL)、生活の質 (QOL)、介護 (care)、福祉 (Social Welfare)

［研究課題の概要］
水俣病患者の入所施設の認定患者において、5 年前と現在の ADL を評価することで、最終的に慢性期の水俣病の病型による ADL の経年変化の違いを明らかにする。

［背景］
2004～2009 年度に実施した胎児性・小児性水俣病患者の疫学調査、生活状況調査により、これらの患者は壮年期に入り、重度の運動障害に加え、日常生活能力の低下が進行していることを明らかにした [1), 2)]。
水俣病認定患者は高齢化に伴い身体機能とともに日常生活能力の低下が進行している状況にあると考えられるが、客観的な ADL の変化に関する評価はこれまで行われていなかった。

［目的］
慢性期の水俣病の ADL の変化及び病型による ADL 低下の経年変化の違いを明らかにする。

［期待される成果］
慢性期の水俣病の病型による ADL の変化を明らかにすることで、水俣病患者の ADL の低下を防ぐための対策に必要な基礎データが得られることが期待される。

［年次計画概要］
現在施設入所者は約 60 名であることから、各年度 30 名を目標に以下の検討を行う。
1. 2018 年度
5 年前の看護データと現在の介助状況に基づいて、水俣病患者の ADL の変化を評価するための基礎データを取得する。ADL の変化に水俣病の進行がどの程度関与しているかを調べるために、調査対象者は

5 年前の時点で脳血管障害・脊髄症などがない患者を対象とする。調査を開始する前に、本調査に関する疫学倫理審査の承認を受け、水俣病認定患者から調査協力同意書を得る。

2. 2019 年度

前年度に引き続き調査を行う。2 年間行ったデータを解析し、慢性期の水俣病の病型によるADL低下の経年変化の違いを明らかにする。さらに、ADL 低下に水俣病の進行がどの程度関与しているかについても検討する。

［2018 年度の研究実施成果］

まず、調査について当センターの疫学研究倫理審査会を受けて、承認された。

次に、水俣市立明水園に入所している患者（約 60 名）の中に、5 年前から入所している方で脳血管障害・脊髄症などがない 33 名を調査対象にした。調査を開始する前に、8 名の患者から直接調査協力同意書を得たほか、明水園に協力して頂き、13 名の家族からも同意書を得られ、合わせて 21 名の同意書を得ることができた。

本年度は調査の同意が得られた 21 名の患者の 5 年前と現在の ADL を客観的に比較するために、以下の項目のデータを収集した。

① N式老年者精神状態尺度（NMスケール）
② N式老年者日常生活動作能力評価尺度（N-ADL）
③ 個々の日常生活動作の評価：歩行状態（自力歩行・車いす・寝たきり）、食事、起坐、寝返り、排泄、着脱衣、入浴
④ 水俣病の症状の把握：疼痛、しびれ、振戦、痙縮
⑤ 5年間に新たに発症した合併症の把握

[2019 年度の実施計画]

昨年度収集したデータをもとに、水俣病患者の病型（成人発症・小児性・胎児性）のADL変化の特徴を明らかにするために、以下の検討を行う。

① NMスケール、N-ADL、個々の日常生活動作の5年間（2013年度と2018年度の資料の比較）における変化について、水俣病の病型による差がみられるかどうかを検証する。
② 現在のADLの低下に水俣病の進行がどの程度関与しているかを検討するために、5年間のADLの変化と水俣病の症状及び5年間で新たに発症した合併症との間に関連があるかどうかを検証する。

［研究期間の論文発表］

無し

［研究期間の学会発表］

無し

［文献］

1) 劉　暁潔，他（2007）胎児性水俣病患者の現在のActivity of Daily Living(ADL)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．日衛誌．62：905-910
2) 劉　暁潔，他（2009）胎児性・小児性水俣病患者のActivity of Daily Living(ADL)の経年変化．第68回日本公衆衛生学会，奈良

3. 曝露・影響評価グループ
Exposure and Health Effects Assessment Group

メチル水銀曝露に対するハイリスクグループとして、高濃度の水銀に曝露した集団、及び水銀に対する高感受性のグループが挙げられる。曝露・影響評価グループは、メチル水銀の高濃度曝露集団として、和歌山県太地町における疫学的調査、及び胎児や疾患を持つ人々などの高感受性集団に対するメチル水銀曝露の影響の解明とリスク評価を目指した基礎研究を行っている。

当グループの各研究についての平成 30 年度研究概要は以下のとおりである。

［研究課題名と研究概要］

1. 糖代謝異常のメチル水銀動態・毒性発現へ及ぼす影響に関する研究（基盤研究）

山元　恵（環境・保健研究部）

(1) H29 年度までに得られた結果（・Dynamic Weight Bearing test：体荷重測定試験によるメチル水銀曝露に伴う KK-Ay 糖尿病モデルマウスの神経行動障害の半定量的評価、・マクロファージマーカーCD204 による脳・末梢神経組織の病変の検出、・生物試料中のメチル水銀の簡易分析法 (Yoshimoto et. al. J. Toxicol. Sci. 2016) を用いた脳の総水銀・メチル水銀の分析）をまとめて論文に投稿し、受理された (J. Appl. Toxicol. 2019 Feb;39(2):221-230)。

(2) 糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の生体内動態の解明を目的とした実験研究として、12 週齢の KK-Ay マウス、BL/6 正常マウスにメチル水銀 (3 dose) を単回投与し、経時的に（4d, 7d, 11d, 14d）サンプリングした血液及び組織（脳、腎臓、肝臓、膵臓）中の総水銀分析を終えた。現在、生体内動態の比較・解析を進めている。

(3) 糖代謝異常の病態下における母児のメチル水銀動態の解明を目的として、共同研究体制の確立、及び各関係機関における倫理委員会申請の承認を経て、糖代謝異常の罹患者及び健常者の試料（毛髪、血液）採取（計 28 検体）を行った。得られた試料中の総水銀分析を進めている。

2. 水銀・セレンの生物における組織内局在に関する研究（基盤研究）

丸本倍美（基礎研究部）

従来の病理組織学的手法では、メチル水銀及びセレンを可視化することができない。よって、メチル水銀に曝露された動物及びヒトにおけるこれらの組織内分布は病理学的に明らかになっていない。

これまでの検索により、X 線プローブマイクロアナライザー（EPMA）を用いることで、光顕レベルでの組織内水銀及びセレンの局在を明らかにできることが示された。よって、EPMA を用い、メチル水銀に曝露された動物（実験例・自然例）及びヒトにおいて、諸臓器内における水銀及びセレンの組織内分布を明らかにしていく。

3. クジラ由来の高濃度メチル水銀の健康リスク評価（基盤研究）

中村政明（臨床部）

太地町の成人で明らかな健康影響が見られなかった原因を明らかにするために、血球水銀濃度と関連性のある蛋白質の検出を試みた。質量分析解析を用いて、これまでに二次元電気泳動で水銀濃度と関連する可能性が考えられた候補蛋白質（14 個）の同定を行った。そのうち 3 つの蛋白質（ApoE、TTR、adiponectin）に着目して、太地町住民 120 名の血漿中の濃度を測定し、血球水銀濃度との関連性を調べたところ、TTR と有意な正の相関及び adiponectin と負の相関がみられた。

これまで、メチル水銀曝露による小児発達への影響調査を行い、133 例のデータを取得した。胎児期のメチル水銀曝露の指標である保存臍帯組織中のメチル水銀濃度と小児期のメチル水銀曝露の指標である毛髪水銀濃度に相関が見られたことから、母親の魚介類摂取に関する食習慣は妊娠期も出産後もほぼ同様な傾向であると考えられた。班会議を開催し、メチル水銀の胎児期曝露及び小児期曝露による小児発達への影響について詳細な検討を行っている。ま

た、太地町住民のメチル水銀の胎児期曝露の経年変化及び胎児期のメチル水銀曝露の後影響を検討するために、臍帯収集(68 個)を行った。

4. メチル水銀の胎児影響及び水銀の共存元素に関する研究(基盤研究)

坂本峰至(環境・保健研究部)

(1) 胎児、新生児、離乳及び成獣ラットにおける脳へのメチル水銀取り込み

胎児及び新生児は、メチル水銀(MeHg)毒性に対して高感受性であることが知られている。しかし、胎児から成獣に至る各ライフステージにおける血液から脳への MeHg の相対的取込みの違いについて詳細な検討は行われていない。本研究では、妊娠後期ラット及び新生児、離乳、成熟ラットに MeHg 0.08μg(0.4 nmol)Hg / g を皮下投与し、脳、肝、腎の総水銀濃度の経時変化を測定し、胎児期から成獣における各ステージでの臓器、特に脳への MeHg 取り込みの違いについて明らかにすることを目的とした。胎児に続いて、新生児で高い脳中 Hg レベルが検出され、胎児に加え新生児も脳への MeHg の取り込みの高さという観点で、MeHg 曝露へのリスクが高い時期であることが示唆された。本結果は、Environ Res., 2018 Nov; 167:15-20.(IF=4.732)に掲載された。

(2) 水俣湾の埋立地に封じ込まれている高濃度水銀含有汚泥中の水銀の化学形態別分析と溶出試験(科研費研究)

水俣湾の埋立地護岸からの汚泥流出時が起こった場合における、MeHg の環境へ与えるリスク評価に資するデータを得る為に、水俣湾の浚渫工事前に採取された貴重な保存汚泥試料(n=4)と、浚渫されていない地点から得た現在の水俣湾底質(n=5)を用い、MeHgとTHgの化学形態別分析、X線吸収微細構造分析(XAFS)、溶出試験を実施した。水俣湾保存汚泥の水銀の MeHg は中央値 0.03%で、XAFS 分析からも示唆されたように水銀の主要化学形態が比較的溶出しにくいβ硫化水銀であると推察された。これらのことから、万が一、地震のような不可抗力な事態発生により汚泥の一部が埋立地から流出しても、水俣病が起きた時と同様な非常に高い MeHg 汚染のリスクは生じないと考える。但し、水俣湾埋立地に高濃度の水銀を含む汚泥が存在し、MeHg の溶出率が高いこともあり、引き続き底質中水銀や間隙水及び護岸近接海水中における THg や MeHg の継時的モニタリング等で安全対策に万全を尽くす必要がある。

5. 食用の深海性魚介類の総水銀・メチル水銀濃度と魚介類由来の栄養素を考慮したリスクーベネフィットに関する研究(基盤研究)

出雲公子(環境・保健研究部)

食材として近年注目を集めている深海性魚介類の中には比較的水銀濃度が高い魚種が存在するため、データが不足している魚種を中心にメチル水銀、総水銀測定を行い水銀濃度のデータを得る。一方で魚介類はセレン、ω-3 多価不飽和脂肪酸など健康に有益な成分の摂取源であり、魚介類摂取のリスクとベネフィットの双方を考える上で重要なこれら栄養素のデータも得て解析を行う。更に魚介類の可食部中のメチル水銀濃度の評価のために、可食部そのものではなく、通常は廃棄される鰓(えら)を利用したモニタリングの可能性を探るため、同一個体の筋肉と鰓の水銀、セレン等の基礎的なデータを収集、解析する。

本年度は、収集した対象魚種の深海性魚類、及び底生魚類(対照群)について、(1)カサゴにおける臓器ごとの総水銀濃度の関連の検討 (2)深海性魚類の総水銀分析 (3)セレン分析とセレン:総水銀モル比の解析を行った。同一産地のカサゴにおいて漁獲時期、大きさにかかわらず、鰓と筋肉の総水銀濃度には強い相関関係があり、鰓の総水銀濃度から筋肉の総水銀濃度の推定が可能と考えられ、市販魚から採取した鰓を、魚類の水銀モニタリングに利用できる可能性が示唆された。深海性魚介類の総水銀濃度については少数の予備的分析で、水銀濃度が高いことが既に報告されているキンメダイ以外の魚種では平均値は暫定規制値を下回っていた。またセレン分析を行った全例においてセレン:総水銀のモル比は 1 以上であった。次年度は各魚種のメチル水銀、セレン、ω-3 多価不飽和脂肪酸の分析を進める。

■曝露・影響評価グループ（基盤研究）

糖代謝異常のメチル水銀動態・毒性発現へ及ぼす影響に関する研究（RS-18-04）
Effect of glucose metabolism disorders on methylmercury toxicokinetics and toxicity

［主任研究者］

山元　恵（環境・保健研究部）

研究の総括、実験全般の実施

［共同研究者］

中村政明（臨床部）

研究デザイン全般のサポート

坂本峰至（環境・保健研究部）

疫学研究デザイン、動物実験のサポート

柳澤利枝（国立環境研究所）

動物実験のサポート

竹屋元裕（熊本大学）

病理実験

衞藤光明（介護老人保健施設樹心台）

病理実験

茂木正樹（愛媛大学）

動物実験のサポート

森　友久（星薬科大学）

動物実験のサポート

中野篤浩（元基礎研究部長）

水銀分析、疫学研究デザインのサポート

西田健朗（熊本中央病院）

ヒト試料収集

二塚　信（熊本機能病院）

ヒト試料収集

秋葉澄伯（鹿児島大学）

疫学研究デザイン、統計解析のサポート

郡山千早（鹿児島大学）

疫学研究デザイン、統計解析のサポート

柴田英治（産業医科大学）

ヒト試料収集

辻　真弓（産業医科大学）

ヒト試料収集

周東　智（北海道大学）

薬物動態解析のサポート

［区分］

基盤研究

［重点項目］

メチル水銀の健康影響

［グループ］

曝露・影響評価

［研究期間］

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］

糖尿病 (diabetes mellitus)、疾患モデル動物 (pathological animal model)、メチル水銀の動態 (toxicokinetics of methylmercury)

［研究課題の概要］

1. 糖尿病に伴う代謝異常によるメチル水銀毒性の修飾について、糖尿病モデルマウスを用いて解析する。
2. 糖尿病に伴う代謝異常がメチル水銀の動態や代謝に及ぼす影響を明らかにするために、糖尿病罹患者と非罹患者における毛髪、血液中の水銀動態や生化学的パラメータとの相関について比較解析する。

［背景］

1. メチル水銀の動態・代謝の修飾因子の一つとして、疾患に伴う代謝異常が挙げられる[1-3]。従来の研究において、糖尿病・高血圧の罹患者における毛髪中の水銀値は、同地区の被験者における平均値と比較して高いことが報告されている[4]。また、メタボリックシンドローム被験者の毛髪中の水銀値は健常者に比べて高い傾向を示すことが報告されている[5]。これらの報告は、摂取した水銀の各組織への

移行・蓄積は、疾患由来の代謝異常の影響を受ける可能性を示唆しているが、これまで糖尿病などのメタボリックシンドロームの罹患状態における水銀の動態については明らかになっていない。

2. これまでの研究において、4 週齢の 2 型糖尿病マウス (KK-Ay) と正常マウス (BL/6) に、体重あたり等容量のメチル水銀に曝露すると、毒性発現に差異が観察された。その一因は、2 型糖尿病における体脂肪量の増加及び脂肪組織における水銀の低蓄積性に伴う各組織におけるメチル水銀の体内分布の変化に伴う結果と解釈している[6]。

3. 12 週齢の KK-Ay マウス（糖尿病発症後）と BL/6 マウスを用いて 4 週齢マウスによる実験と同様な検討を行った結果、KK-Ay マウスにおいて毒性発現は観察されたものの、神経行動障害を明確にとらえることが困難であった。そこで、メチル水銀による齧歯類の神経行動障害の客観的な評価法の一環として、これまでメチル水銀研究への応用例が報告されていない体荷重測定装置 (DWB :Dynamic Weight Bearing test) による神経行動障害の半定量的評価法を確立することを試みた。昨年度までの検討により、本研究におけるマウスの神経行動障害の半定量的評価が DWB test により可能であることを示唆する試験結果が得られている。

［目的］

糖尿病モデル動物における水銀動態、及び糖尿病患者における生体試料中の水銀を解析することにより、糖代謝異常がメチル水銀の動態・毒性発現に及ぼす影響を解明することを目的とする。

［期待される成果］

糖代謝異常がメチル水銀の動態や代謝へ及ぼす影響の一端が明らかになる。水銀曝露の健康影響評価における毛髪・血液中水銀の曝露指標としての精度アップが期待される。

［年次計画概要］

1. 2015 年度

(1) 平成26年度まで検討を進めてきた12週齢KK-Ayマウスを用いたDWB testによるメチル水銀による神経行動障害の実験結果の解析を完結させ、論文化する。

(2) KK-Ayマウスにおけるメチル水銀の体内動態解析の予試験の一つとして、KK-AyマウスにおけるBBBの異常に関する報告を確認する。

(3) 糖尿病患者の生体試料に関する研究について、共同研究機関との調整や倫理委員会申請等を行い、ヒト試料の採取を開始する。

2. 2016 年度

(1) KK-AyマウスとBL/6マウスにメチル水銀を曝露し、各組織（脳、肝臓、腎臓等）における水銀動態に関する比較検討を行う。適切な実験条件設定に関する予試験を行い（マウスの週齢、メチル水銀の濃度、曝露期間等）、得られた知見を元に本試験を開始する。水銀濃度の測定、電顕観察等を行う。

(2) ヒト試料を用いた研究について、各種手続きを完了させ、関係機関において生体試料の採取を開始する。得られた試料（毛髪、血液）中の水銀を解析するとともに、各種血液生化学的パラメータとの相関について解析を行う。

3. 2017 年度

(1) 平成28年度に得られた結果を元に遺伝子発現解析等を含めたメカニズムに関する検討を完結させる。

(2) 対象者のグループを追加して同様の検討を行う。

4. 2018 年度

(1) 平成29年度までに未検討の他種の糖尿病マウスを用いて平成29年度までの研究と比較検討を行う。

(2) 対象者のグループを追加して同様の検討を行う。

5. 2019 年度

(1) 平成30年度までの研究との比較検討を行う。

(2) 対象者のグループを追加して同様の検討を行う。

［2018 年度の研究実施成果の概要］

(1) 平成 29 年度までに得られた結果（・DWB test によるメチル水銀曝露に伴う KK-Ay 糖尿病モデルマウスの神経行動障害の半定量的評価、・マクロファージマーカーCD204 による脳・末梢神経組織における病変の検出、・2016 年に発表した生物試料中のメチル水銀の簡易分析法 (J. Toxicol. Sci. 2016)[7)]を用いた脳の総水銀・メチル水銀の分析）をまとめて論文として投稿し、受理された (J. Appl. Toxicol. 2019 Feb;39(2):221-230)。

(2) 糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の生体内動態の解明を目的とした実験研究として、12 週齢の KK-Ay マウス、BL/6 正常マウスにメチル水銀 (3 dose) を単回投与し、経時的に（4d, 7d, 11d, 14d）サンプリングした血液及び組織（脳、腎臓、肝臓、膵臓）中の総水銀分析を終えた。現在、生体内動態の比較・解析を進めている。

(3) 糖代謝異常の病態下における母児のメチル水銀動態の解明を目的として、共同研究体制の確立、及び各関係機関における倫理委員会申請の承認を経て糖代謝異常の罹患者及び健常者の試料（毛髪、血液）採取（計 28 検体）を行った。現在、得られた試料中の総水銀分析を進めている。

［備考］

1. 科研費「疾患由来の代謝異常がメチル水銀の毒性発現に及ぼす影響」（挑戦的萌芽研究：平成 23－25 年度）を以て本研究を開始した。
2. 科研費「糖尿病の病態におけるメチル水銀の動態・毒性発現の修飾機構」（基盤研究(C)：平成 28－30 年度）に採択されている。

［2019 年度の実施計画］

1. これまで実施した 12 週齢の KK-Ay マウス、BL/6 マウスを用いたメチル水銀の生体内動態の比較実験に関するデータ解析を終え、論文化を行う。
2. 糖尿病モデルマウス、正常マウスを用いたメチル水銀の母仔移行の比較に関する実験を実施し、実験条件を確立する。
3. 糖代謝異常の罹患者及び健常者の試料採取を継続し、得られた試料中の分析を進める。

［研究期間の論文発表］

1) Shao Y, Yamamoto M, Figeys D, Ning Z, Chan HM. (2015): Proteomic Analysis of Cerebellum in Common Marmoset Exposed to Methylmercury. Toxicol. Sci. 146: 43-51.

2) Muniroh M, Khan N, Koriyama C, Akiba S, Vogel CF, Yamamoto M. (2015): Suppression of methylmercury-induced IL-6 and MCP-1 expressions by *N*-acetylcysteine in U-87MG human astrocytoma cells. Life Sci. 134: 16-21.

3) Shao Y, Yamamoto M, Figeys D, Ning Z, Chan HM. (2016): Proteome profiling reveals regional protein alteration in cerebrum of common marmoset (Callithrix jacchus) exposed to methylmercury. Toxicology. 347-349: 29-39.

4) Sakamoto M, Murata K, Domingo JL, Yamamoto M, Oliveira RB, Kawakami S, Nakamura M. (2016): Implications of mercury concentrations in umbilical cord tissue in relation to maternal hair segments as biomarkers for prenatal exposure to methylmercury. Environ. Res. 149: 282-287.

5) Yamamoto M, Khan N, Muniroh M, Motomura E, Yanagisawa R, Matsuyama T, Vogel CF. (2017): Activation of IL-6 and IL-8 expressions by methylmercury in human U937 macrophages involves RelA and p50. J. Appl. Toxicol. 37: 611-620.

6) David J, Nandakumar A, Muniroh M, Akiba S, Yamamoto M, Koriyama C. (2017): Suppression of methylmercury-induced MIP-2 expression by N-acetyl-L-cysteine in murine RAW264.7 macrophage cell line. Eur. J. Med. Res. 22: 45.

7) Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S, Sanefuji M, Koriyama C, Yamamoto M, Ishihara Y, Kusuhara K, Kawamoto T, Japan Environment & Children's Study Group (JECS). (2018): The association between whole blood

concentrations of heavy metals in pregnant women and premature births: The Japan Environment and Children's Study (JECS). Environ Res. 166:562-569.
8) Yamamoto M, Motomura E, Yanagisawa R, Hoang VAT, Mogi M, Mori T, Nakamura M, Takeya M, Eto K. (2019): Evaluation of Neurobehavioral Impairment in Methylmercury-Treated KK-Ay Mice by Dynamic Weight-Bearing Test. J. Appl. Toxicol. 39: 221-230.
9) Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamamoto-Hanada K, Kanatani K, Bamai YA, Onishi K, Senju A, Araki S, Shibata E, Morokuma S, Sanefuji M, Kitazawa H, Saito M, Umezawa M, Onoda A, Kusuhara K, Tanaka R, KawamotoT, the Japan Environment & Children's Study Group. (2019): Associations between Metal Levels in Whole Blood and IgE Concentrations in Pregnant Women Based on Data from the Japan Environment and Children's Study. J. Epidemiol. Jan 12. doi: 10.2188/jea.JE20180098.

［研究期間の総説・書籍］

1) 坂本峰至, 山元 恵. (2015) : 水銀の健康影響. 生活と環境. 700 : 16-22.
2) Sakamoto M, Tatsuta N, Izumo K, Phuong PT, Loi VD, Yamamoto M, Nakamura M, Nakai K, Murata K. (2018): Health impacts and biomarkers of prenatal exposure to methylmercury. Toxics. 6. pii: E45.

［研究期間の学会発表］

1) Yamamoto M, Muniroh M, Khan N, Motomura E, Yanagisawa R, Matsuyama T, Vogel CF: Activation of IL-6 and IL-8 expressions by methylmercury in human U937 macrophages involves activation of nuclear factor kappa B. 54th Society of Toxicology, San Diego, 2015. 3.
2) Shao Y, Yamamoto M, Figeys D, Ning Z, Chan HM: Proteomic Analysis of Cerebellum in Common Marmoset Exposed to Methylmercury. 54th Society of Toxicology, San Diego, 2015. 3.
3) Yamamoto M, Khan N, Muniroh M, Motomura E, Yanagisawa R, Matsuyama T, Vogel CF: Activation of IL-6 and IL-8 expressions by methylmercury in human U937 macrophages involves activation of nuclear factor kappa B. International Conference on Mercury as a Global Pollutant 2015, Jeju, 2015. 6.
4) Muniroh M, Khan N, Koriyama C, Akiba S, Vogel CF, Yamamoto M: Suppression of methylmercury-induced IL-6 and MCP-1 expressions by *N*-acetylcysteine in U-87MG human astrocytoma cells. International Conference on Mercury as a Global Pollutant 2015, Jeju, 2015. 6.
5) 坂本峰至, 村田勝敬, 山元 恵, 中村政明:胎児期メチル水銀曝露指標としての臍帯組織中水銀濃度の意義に関する研究. 第 86 回日本衛生学会学術総会, 北海道, 2016. 5.
6) 山元 恵, 柳澤利枝, 茂木正樹, 森 友久, 中村政明, 竹屋元裕, 衞藤光明:糖尿病マウスにおけるメチル水銀曝露に伴う神経行動障害の新規評価法. 平成 28 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2016. 12.
7) Yamamoto M, Motomura E, Yanagisawa R, Hoang VAT, Mogi M, Mori T, Nakamura M, Takeya M, Eto K: Evaluation of Neurobehavioral Disorders in Methylmercury-Exposed KK-Ay Mice by Dynamic Weight Bearing Test. 56th Society of Toxicology, San Antonio, 2017. 3.
8) Yamamoto M, Motomura E, Yanagisawa R, Hoang VAT, Mogi M, Mori T, Nakamura M, Takeya M, Eto K: Evaluation of Neurobehavioral Disorders in Methylmercury-Exposed KK-Ay Mice by Dynamic Weight Bearing Test. 13th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Providence, 2017. 7.
9) Yamamoto M: Experimental study on methylmercury toxicity and its prevention. International Conference on Translational Medicine and Health Sciences, Semarang, 2017. 10.

10)島村昇吾, 坂本峰至, 山元 恵, 宮本 篤, 白石光也：幼仔ラットにおけるメチル水銀投与の影響とMARCKS タンパク質との関与. 第 45 回日本毒性学会学術年会, 大阪, 2018. 7.

11)Namba T, Honda T, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamazaki T: Enhancement of aquaporin-4 expression in mouse periaqueductal gray by methylmercury. 第 41 回日本神経科学大会, 兵庫, 2018. 7.

［文献］

1) WHO (2008) Guidance for identifying population at risk from mercury exposure.

2) Tamashiro H, Arakaki M, Akagi H, Futatsuka M, Roht LH. (1985) Mortality and survival for Minamata disease. Int. J. Epidemiol. 14: 582-588.

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

4) Nakagawa R. (1995) Concentration of mercury in hair of diseased people in Japan. Chemosphere. 30: 135-140.

5) Park SB, Choi SW, Nam AY. (2009) Hair tissue mineral analysis and metabolic syndrome. Biol. Trace. Elem. Res. 130: 218-228.

6) Yamamoto M, Yanagisawa R, Motomura E, Nakamura M, Sakamoto M, Takeya M, Eto K. (2014) Increased methylmercury toxicity related to obesity in diabetic KK-Ay mice. J. Appl. Toxicol. 34: 914-923.

7) Yoshimoto K, Anh HT, Yamamoto A, Koriyama C, Ishibashi Y, Tabata M, Nakano A, Yamamoto M. (2016) Simple analysis of total mercury and methylmercury in seafood using heatingvaporization atomic absorption spectrometry. J. Toxicol. Sci. 41: 489-500.

■曝露・影響評価グループ（基盤研究）

水銀・セレンの生物における組織内局在に関する研究（RS-18-05）
Research on the tissue localization of mercury and selenium in the mammals

［主任研究者］
丸本倍美（基礎研究部）
研究の総括、実験全般の実施

［共同研究者］
坂本峰至（環境・保健研究部）
研究に関する助言
丸本幸治（環境・保健研究部）
水銀及びセレン濃度分析
鶴田昌三（愛知学院大学）
EPMA 分析に関する助言

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［グループ］
曝露・影響評価

［研究期間］
2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］
メチル水銀(Methylmercury)、無機水銀(Inorganic mercury)、セレン(Selenium)、X 線プローブマイクロアナライザー(Electron Probe Microanalyzer)

［研究課題の概要］
従来の病理組織学的手法では、メチル水銀及びセレンを可視化することができない。よって、メチル水銀に曝露された動物及びヒトにおけるこれらの組織内分布は病理学的に明らかになっていない。

これまでの検索により、X 線プローブマイクロアナライザー（EPMA）を用いることで、光顕レベルでの組織内水銀及びセレンの局在を明らかにできることが示された。よって、EPMA を用い、メチル水銀に曝露された動物（実験例・自然例）及びヒトにおいて、諸臓器内における水銀及びセレンの組織内分布を明らかにしていく。

［背景］
メチル水銀は病理組織学的に可視化することができない。よって、メチル水銀に曝露された生体において、メチル水銀はどの組織に分布し、どの細胞に取り込まれ、集積しやすいのかなどの詳細は病理組織学的に不明である。

また、メチル水銀は体内に取り込まれた後、時間の経過とともに生体内で無機化され、無機水銀として存在し、無機水銀の一部はセレンと結合して存在することが知られる。鯨類では生体内のセレンが水銀の毒性軽減に役立つことが知られ、セレンの役割が重要視されている。しかしながら、セレンも組織学的に可視化できないため、どの組織に分布しているのか、どの細胞で無機水銀と結合しているのかなどの詳細は組織学的に不明である。

これまでの検討により、新潟大学・渡辺らが開発したパラフィンブロックを用いる分析手法 [1,2]にて、EPMA を用いて病理組織標本上の水銀及びセレンの分布を示すことが可能であることが分かった。自然例として 1 例ずつではあるが、実施したヒトの諸臓器及びハンドウイルカの骨格筋において水銀とセレンの分布を明らかにした。

また、実験動物に短期間メチル水銀を曝露してメチル水銀の組織内分布の検索を実施したが、曝露期間が 4 週間と短かったため、メチル水銀が凝集しておらず、光顕レベルでの観察には不適であることが分かった。短期間曝露では組織内分布を示すより、細胞内での局在を病理組織学的に示すことに適していると考察した。平成 27 年度の結果、短期間曝露では光顕レベルでの EPMA の検索に適さないと考察し、

平成28年度は24週間のメチル水銀長期曝露実験を実施した。長期曝露においても電顕レベルでの細胞内局在を検索することは可能であったが、通常の病理検索で観察に用いる×200～500 倍程度の倍率で観察できるほど、水銀やセレンが凝集していないことが示唆された。よって、光顕レベルでの EPMA 検索は相当長期間に曝露された症例でなければ適さないと考察し、光顕レベルの解析は自然例（イルカ・クジラなど）・水俣病症例で適していると推察した。よって、平成 29 年度は、自然例（ハンドウイルカ）の諸臓器における水銀・セレンなどの金属の分布を EPMA により検索した。その結果、ハンドウイルカの腎臓では水銀及びセレンの沈着は糸球体毛細血管壁やその他の部位の血管壁に多く認められることが示された。水俣病症例では近位尿細管を中心とした尿細管に多くの水銀及びセレンの沈着が認められるのに対し、ハンドウイルカでは分布が異なっていた。分布が動物種により大きく異なることが示唆されたため、今年度はこれまでに検索を行っていない動物種での検索を行うこととした。また、水俣病症例においては病型によって、その分布や凝集塊の大きさが異なるのかを検討した。

［目的］

昨年度の結果より、水銀及びセレンの組織内分布が動物種により大きく異なることが示唆されたため、今年度はこれまでに検索を行っていない動物種での検索を行うこととした。また、水俣病症例においては分類された病型によって、水銀及びセレンの分布や凝集塊の大きさが異なるのかを検討した。

［方法］

1. 材料

1) 動物：アカゲザル・マーモセット・ネコ・マウス
検索した臓器：腎臓

2) 水俣病症例
病型：急性型・長期経過重症型・小児型（武内・衞藤分類による）
検索した臓器：腎臓（いずれの症例も水銀濃度約50ppm）

2. 方法

1) EPMA による解析
分析元素：Hg・Se など
加速電圧：25 kV
照射電流：0.6 μA
分析時間：11～13 時間

2) WDS・EDS
反射電子組成像で見られた顆粒状物質の定性分析

3) 病理組織学的検索

4) Autometallography 法

［期待される成果］

メチル水銀は病理組織学的に可視化することができないため、メチル水銀に曝露された生体において、メチル水銀はどの組織に分布し、どの細胞に取り込まれやすいのかなどの詳細は病理組織学的に不明である。

また、鯨類では生体内のセレンが水銀の毒性軽減に役立つことが知られ、セレンの役割が重要視されている。ヒト水俣病症例においても、メチル水銀に長期間曝露された場合、諸臓器内のセレン濃度が上昇することが知られている。

ヒト水俣病症例や自然例（ハンドウイルカなど）において、メチル水銀やセレンが組織内でどのように分布していたか明らかになっていないため、これらを可視化することにより、水銀及びセレンがどの組織のどの細胞に分布しているのかなどを明らかにすることが期待される。

実験動物にメチル水銀を曝露し、経時的に諸臓器を検索することで水銀及びセレンの分布の変化を明らかにすることが期待される。

［年次計画概要］

1. 2015 年度

・ラットにおけるメチル水銀の短期間高濃度曝露実験の実施
・諸臓器の EPMA による低倍率での観察

2. 2016 年度
・ラットにおけるメチル水銀の長期曝露実験（約半年）の実施
・諸臓器の EPMA による低倍率での観察
・TEM 検索による細胞内における水銀及びセレンの局在解析
・諸臓器における電顕レベルでの経時的な病理組織学的変化の解析

3. 2017 年度
・イルカの諸臓器内における水銀及びセレンの EPMA による分布解析
・水銀（総水銀・メチル水銀）及びセレン濃度の分析

4. 2018 年度
・これまでに検索していない動物種の腎臓における水銀及びセレンの EPMA による分布解析
・病型の異なる水俣病症例の水銀及びセレンの EPMA による分布解析

5. 2019 年度
・これまでの研究のまとめ
・ヒト症例の論文投稿
・イルカの検索結果の論文投稿

［平成 30 年度の研究実施成果の概要］
1. これまでに検索を実施していない動物種の腎臓における検索結果
これまでに実施した検索結果より、水銀及びセレンの組織内分布・細胞内での凝集は動物種によって異なることが示唆されたため、今年度はこれまでに検索を実施していない動物種において検索を行った。今年度は特に腎臓に注目し検索を行った。検索を行ったのはメチル水銀に長期間曝露されたアカゲザル・マーモセット・ネコ・マウスの腎臓である。これらの動物種を検索した所、腎臓の近位尿細管の細胞質内において、水銀及びセレンは微小な凝集として認められた。前年度までに検索を実施したラットの腎臓における凝集塊の大きさや分布に類似していた（表 1）。

表 1　動物種による凝集塊の大きさ及び分布

水銀およびセレンの細胞内凝集	大きな凝集塊を作る		小さな凝集
腎臓内での分布	尿細管	大小血管壁および間質	尿細管
動物種	ヒト	イルカ	ラット
			マウス
			アカゲザル
			マーモセット
			ネコ

2. 水俣病症例の腎臓の検索結果
これまでに検索したヒト急性型における水銀及びセレンの腎臓内分布は尿細管上皮細胞の細胞質内であった。武内・衞藤が分類した水俣病のすべての病型において同じ分布を取るのかを検討した。腎臓における総水銀濃度が約 50ppm の症例を選択して検索を行った。その結果、腎臓内における分布は急性型と同様で、尿細管に認められた。急性型では比較的大きな凝集塊を作るのに対し、長期経過重症型及び小児型では細胞内に小さな凝集塊として存在していた（表 2）。

表 2　病型による凝集塊の大きさの違い

水銀およびセレンの細胞内凝集	大きな凝集塊を作る	小さな凝集
腎臓内での分布	尿細管	尿細管
病型	急性型	長期経過重症型・小児型

［備考］
なし

［研究期間の論文発表］
なし

［研究期間の学会発表］
なし

［文献］
1) 渡辺孝一，小林正義：病理組織切片内における金属元素分布の測定―EPMA 元素マッピングの新し

い活用法—. 表面科学 22:332-336, 2001.
2) 小林正義, 渡辺孝一, 宮川修:波長分散型X線マイクロアナライザーにより生体組織切片の元素分布を得る試料作製法. Niigata Dent J 26(1): 29-37, 1996.
3) Tadao Takeuchi, Komyo Eto(1999)The Pathology of Minamata Disease, Kyushi University Press

■曝露・影響評価グループ（基盤研究）

クジラ由来の高濃度メチル水銀の健康リスク評価（RS-18-06）

Health risk assessment of high methylmercury exposure derived from whale

［主任研究者］

中村政明（臨床部）

研究の総括、研究全般の実施

［共同研究者］

坂本峰至（環境・保健研究部）

生物試料水銀分析、研究全般に対する助言

山元　恵（環境・保健研究部）

生物試料水銀分析、小児検診の補佐・食事調査

三浦陽子（臨床部）

注意集中力検査の補佐

板谷美奈（臨床部）

小児検診の補佐・食事調査

小西行郎（同志社大学）

小児の神経発達の評価

村田勝敬（秋田大学）

岩田豊人（秋田大学）

小児神経生理学検査

仲井邦彦（東北大学）

龍田　希（東北大学）

知能検査

乙部貴幸（仁愛女子短期大学）

注意集中力検査

植田光晴（熊本大学医学部）

プロテオミクス解析

郡山千早（鹿児島大学医学部）

統計解析

太地町役場

太地町教育委員会

那智勝浦町教育委員会

和歌山県新宮保健所

［区分］

基盤研究

［重点項目］

メチル水銀の健康影響

［グループ］

曝露・影響評価

［研究期間］

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］

メチル水銀 (Methylmercury) 、クジラ・イルカ (Wales/Dolphins)、健康影響 (Health Effects)、プロテオミクス(Proteomics)、小児の発達影響(influences of child development)

［研究課題の概要］

高濃度メチル水銀曝露集団である太地町成人で明らかな健康影響が見られなかった理由を明らかにする。

メチル水銀の感受性が胎児期・小児期に高いことが知られているため、メチル水銀曝露による小児発達への影響を明らかにする。

［背景］

クジラ、イルカなどの海洋哺乳動物の中には、マグロ、カジキなどの大型肉食魚を上回る水銀濃度を示すものが知られている。和歌山県東牟婁郡太地町は伝統的に捕鯨を主要産業としており、食文化として鯨肉食が根づいている地域である。太地町役場から調査要請を受け、住民のメチル水銀曝露状況を把握した上で、健康影響の評価の調査を開始した。

2009 年度のスクリーニング的な調査では、住民の一部には国内の他地域には見られない高濃度メチル水銀曝露が確認されており、神経症状発現の下限値である 50 ppm[1)]を上回る毛髪水銀濃度も散見される。しかしながら、診察したどの住民にもメチル水銀

摂取に起因すると考えられる症状は認められていない。この理由を解明するために、2014 年にプロテオミクス解析を行うための血漿サンプルを神経内科学的検診参加者 153 名から採取した。これまでに、血漿では、セレン濃度が水銀濃度と相関することを確認している。

メチル水銀の感受性が胎児期・小児期に高いことが知られている。そこで、メチル水銀曝露による小児発達への影響を明らかにするために、2012 年から小児検診を行っている。

［目的］

太地町住民（成人）で明らかに健康影響がみられなかった理由を明らかにするとともに、メチル水銀の感受性が高い胎児期・小児期の発達影響の有無を明らかにすることを目的とする。

［期待される成果］

食物連鎖の最上位にある鯨を多食する太地町成人で健康影響が見られなかった理由を明らかにすることにより、日本人の食生活で重要な位置を占める魚食の安全性に対するクライテリアの確立及びメチル水銀の毒性軽減のための創薬の手掛かりが得られることが期待される。

また、太地町・那智勝浦町で小児検診を行うことで、メチル水銀曝露による小児発達への影響が明らかになることが期待される。

［年次計画概要］

1．2015 年度

(1)太地町の成人において明らかな健康影響がみられなかった理由の解明

これまでの成人の健康調査で明らかな健康影響が見られなかった理由を明らかにするために、神経内科検診を受けた 153 名の血球を用いてセレンのメチル水銀毒性に対する防御機構を検討する。

アザラシやセイウチを食べる習慣のある高濃度メチル水銀曝露集団であるカナダのイヌイット住民で認められたセレンの摂取による PON1 活性の増加が太地町住民で見られるかどうかを検討する。

(2)メチル水銀曝露による小児発達への影響調査

太地町での結果がメチル水銀によるものかを明らかにするために、太地町の調査の他に隣町の那智勝浦町での調査も併せて行なう。

2．2016 年度

(1)太地町の成人において明らかな健康影響がみられなかった理由の解明

セレン以外のメチル水銀毒性防御機構を明らかにするために、神経内科検診を受けた 20 名の血漿を用いてプロテオミクス解析を行い、メチル水銀曝露によって変化する蛋白質の網羅的探索を行う。最終的には ELISA を行い、蛋白質の濃度測定による候補蛋白質の絞り込みを行う。

(2)メチル水銀曝露による小児発達への影響調査

太地町での結果がメチル水銀によるものかを明らかにするために、太地町・那智勝浦町での調査を行う。

3．2017 年度

(1)太地町の成人において明らかな健康影響がみられなかった理由の解明

セレン以外のメチル水銀毒性防御機構を明らかにするために、神経内科検診を受けた 8 名の血漿を用いてプロテオミクス解析を行い、メチル水銀曝露によって変化する蛋白質の網羅的探索を行う。最終的には ELISA を行い、蛋白質の濃度測定による候補蛋白質の絞り込みを行う。

(2)メチル水銀曝露による小児発達への影響調査

太地町での結果がメチル水銀によるものかを明らかにするために、太地町・那智勝浦町での調査を行う。

4．2018 年度

(1)太地町の成人において明らかな健康影響がみられなかった理由の解明

2 次元電気泳動で得られた血漿水銀と相関がみられる候補蛋白質について、ELISA を行い相関があるかどうかを検証する。

(2)メチル水銀曝露による小児発達への影響調査

これまでの結果の取りまとめ（論文原稿作成）

(3)太地町の神経内科診察を行った住民の臍帯の収集を行い、神経所見との関連を検討する。

5. 2019 年度

(1)太地町の成人において明らかな健康影響がみられなかった理由の解明

メチル水銀の毒性と関連性が示唆された蛋白質について、培養細胞を用いてメチル水銀毒性の修飾作用を検討する。

［2018 年度の研究実施成果］

1. 太地町の成人において明らかな健康影響がみられなかった理由の解明

これまでに、セレンが太地町の成人で明らかな健康影響が見られなかった一因であることを明らかにした。

「メチル水銀の毒性を軽減するメカニズムがある」、「メチル水銀の毒性を修飾する蛋白質の血漿濃度は、血球水銀濃度と関連がみられる」という仮説の元、血球水銀濃度と関連がみられる血漿蛋白質の探索を行った。

メチル水銀の生体内動態に影響を及ぼし得る因子（糖尿病、高血圧、癌、喫煙などを持つ人）のない血漿水銀高値の（男性 2 名・女性 2 名）と低値（男性 2 名・女性 2 名）の血漿を用いて、血球水銀濃度と関連性が見られる蛋白質を探索した。この結果、最終的に、血球水銀濃度と正の関連が考えられる 9 個のスポットと負の関連が考えられる 5 個のスポットを選定し、質量分析装置を用いて、蛋白質同定を行った（表 1）。

表 1: 質量分析装置による蛋白質同定

サンプル名 通し番号	サンプル名 Group ID	同定方法	Mowse Score	ペプチドマッチ数	同定結果（一般名称）
L1	1547	MSMS Ion serch	151	5	Complement component C7
L5	1861	MSMS Ion serch	51	3	Apolipoprotein E
L7	1817	MSMS Ion serch	63	2	Apolipoprotein F
L10	1702	MSMS Ion serch	100	1	Apolipoprotein C-Ⅲ
L14	1708	MSMS Ion serch	113	1	Apolipoprotein C-Ⅲ
H3	341	MSMS Ion serch	160	6	Alpha-1B-glycoprotein
H5	1786	MSMS Ion serch	72	4	Apolipoprotein A-1
H9	1726	MSMS Ion serch	68	1	Transthyretin
H10	1714	MSMS Ion serch	72	2	Serum amyloid A protein
H11	2519	MSMS Ion serch	65	3	Complement component C7
		MSMS Ion serch	51	3	Complement factor B
H12	1713	MSMS Ion serch	75	2	Serum amyloid A
H14	2523	MSMS Ion serch	60	2	Complement component C7
H17	1848	MSMS Ion serch	128	2	Adiponectin
H22	2516	MSMS Ion serch	134	5	Complement component C7

L: 血球水銀濃度と負の関連が考えられる蛋白質
H: 血球水銀濃度と正の関連が考えられる蛋白質

1）。

これらの中から、下記の理由で、3 個の候補蛋白質に絞った。

①ApoE：ApoE は水銀毒性を促進するため

②TTR：TTR は SH 基を有するため、メチル水銀と反応する可能性があるため

③Adiponectin：抗酸化作用を有するため、メチル水銀毒性軽減に関与する可能性があるため

次に、ELISA 法を用いて、太地町住民 120 名の血漿中の ApoE、TTR、Adiponectin の濃度を測定し、血球水銀濃度との関連性を Spearman 順位相関係数の検定を用いて解析した。図1に示すように、TTR と有意な正の相関および adiponectin と有意な負の相関がみられた。次年度に in vitro の系で TTR および adiponectin の水銀毒性への効果を検証する予定である。

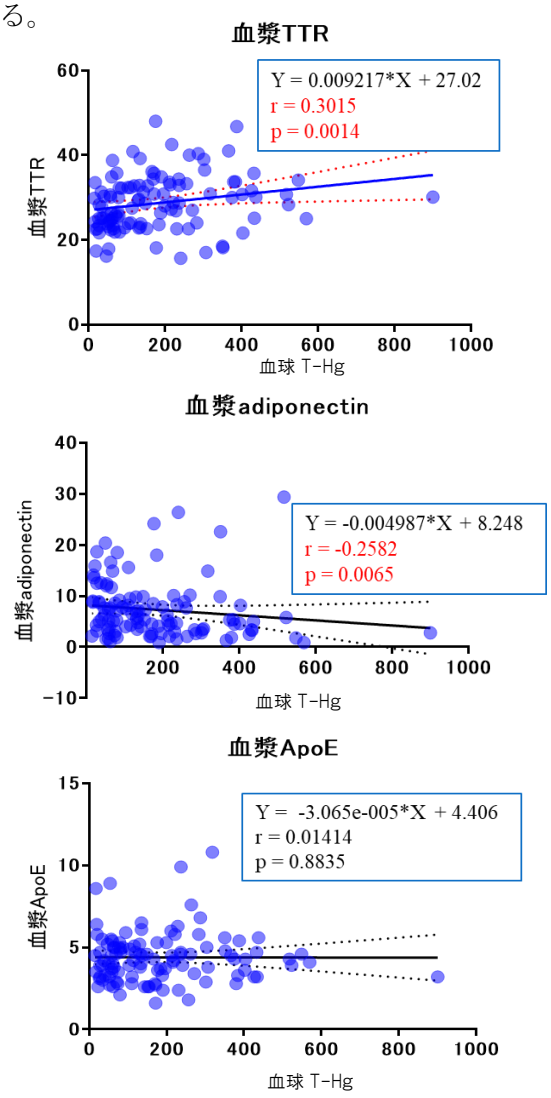


図 1：ELISA 法による血漿水銀濃度と ApoE、TTR、Adiponectin との関連性

2. メチル水銀曝露による小児発達への影響調査

これまで、メチル水銀曝露による小児発達への影響調査を行い、133例のデータを取得した。

胎児期のメチル水銀曝露の指標である保存臍帯組織中のメチル水銀濃度と母親の現在の毛髪水銀濃度に相関が見られたことから(図2)、母親の魚介類摂取に関する食習慣は妊娠期も出産後もほぼ同様な傾向であると考えられた。

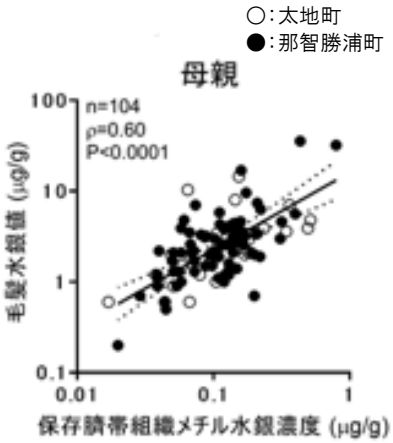


図2 : 母親の毛髪水銀濃度と保存臍帯組織中のメチル水銀濃度の関連

現在、小児検診の班会議を行い、下記の項目について、メチル水銀の胎児期曝露および小児期曝露による小児発達への影響について詳細な検討を行っている。

1) WISC知能検査・ボストンネーミング検査:
仲井邦彦、龍田 希(東北大学)
①全検査IQ:全般的な知的発達の水準を把握するもの
②言語性IQ:音声処理過程の能力を測定する指標
③動作性IQ:運動処理過程の能力を測定する指標
④ボストンネーミング検査

2) 注意力・読字検査:乙部貴幸(仁愛女子短期大学)
①CPT (Continuous Performance Test)
②読字検査
③追跡眼球運動

3) 神経生理検査:村田勝敬、岩田豊人(秋田大学)
①聴性脳幹反応 (Auditory Brain-stem Response: ABR)
②視覚誘発電位 (Visual evoked potentials: VEP)
③色覚検査

4) 小児神経診察:小西行郎(同志社大学)

また、太地町住民のメチル水銀の胎児期曝露の経年変化および胎児期のメチル水銀曝露の後影響を検討するために、臍帯収集(68個)を行った。

[備考]

本研究は、課題名「鯨・マグロ類多食集団における高濃度メチル水銀曝露のリスク評価と生体防御機構」として、2016-2018 年度、科学研究費補助金・基盤研究(B)に採択された。

[2019 年度の実施計画]

1. in vitro の系で TTR および adiponectin の水銀毒性への効果を検証する。
2. メチル水銀の胎児期曝露および小児期曝露による小児発達への影響について、論文を作成するとともに太地町住民への結果説明会を開催する。
3. 太地町住民のメチル水銀曝露の経年変化および胎児期のメチル水銀曝露の後影響を検討するために、臍帯収集を行う。

[研究期間の論文発表]

1) Sakamoto M, Itai T, Yasutake A, Iwasaki T, Yasunaga G, Fujise Y, Nakamura M, Murata K, Chan HM, Domingo JL, Marumoto M (2015) Mercury speciation and selenium in toothed-whale muscles. Environ. Res., 143(Pt A), 55-61.

2) Sakamoto M, Murata K, Domingo JL, Yamamoto M, Oliveira RB, Kawakami S, Nakamura M (2016) Implications of mercury concentrations in umbilical cord tissue in relation to maternal hair segments as biomarkers for prenatal exposure to methylmercury. Environ. Res., 149, 282-287.

3) Ser PH, Omi S, Shimizu-Furusawa H, Yasutake A, Sakamoto M, Hachiya N, Konishi S, Nakamura M,

Watanabe C（2016） Differences in the responses of three plasma selenium-containing proteins in relation to methylmercury-exposure through consumption of fish/whales. Toxicol. Lett., 267, 53-58.

4) Sakamoto M, Tatsuta N, Izumo K, Phan PT, Vu LD, Yamamoto M, Nakamura M, Nakai K, Murata K（2018）Health Impacts and Biomarkers of Prenatal Exposure to Methylmercury: Lessons from Minamata, Japan. Toxics., 6, 45.

5) 坂本峰至、中村政明、村田勝敬（2018） 地球規模汚染物質としての水銀とその曝露評価および健康影響. 日衛誌, 73, 258-164.

［研究期間の学会発表］

1) Nakamura M, Hachiya N, Yasutake A, Yamamoto M, Usuki F, Sakamoto M: Methylmercury exposure and health survey in a whaling town, Japan. International Association for the Scientific Study of Intellectual and Developmental Disabilities, Melbourne, 2016.8.

2) 山元 恵、板谷美奈、中村政明、郡山千早、坂本峰至: 和歌山県紀南地域在住の小児における毛髪および保存臍帯組織中の水銀値と魚食との関連. 平成 30 年度メチル水銀研究ミーティング. 東京. 2018.12.

3) Yamamoto M, Itatani M, Nakamura M, Koriyama C, Sakamoto M: Associations between mercury levels in hair and fish consumption among children in the south area of Wakayama Prefecture, Japan. 58th Annual Meeting of Society of Toxicology, Baltimore, 2019. 3

■曝露・影響評価グループ

メチル水銀の胎児影響及び水銀の共存元素に関する研究（RS-18-07）
Studies on fetal exposure to methylmercury and coexisting elements with mercury

［主任研究者］
坂本峰至（環境・保健研究部）
研究の総括、実験全般の実施

［共同研究者］
中村政明（臨床部）
臨床症状と病理所見の確認
山元　恵（環境・保健研究部）、丸本倍美（基礎研究部）、安武　章（元基礎研究部）
生体試料の生化学・組織学的分析
丸本幸治（環境・保健研究部）
松山明人（国際・総合研究部）
板井啓明（東京大学）、森敬介（ひのくにベントス研究所）、冨安卓滋、児玉谷仁（鹿児島大学）、
Horvat M（スロベニア・シュテファン研究所）
環境試料の採取・底質及び抽出液中水銀分析
衞藤光明（介護老人保健施設樹心台）、
竹屋元裕（熊本大学）
ヒト・動物の病理検索
村田勝敬（秋田大学）、中野篤浩（元基礎研究部長）、Chan　HM、Poulain　A（カナダ・オタワ大）、
Domingo JL（スペイン・ロビーラ・イ・ビルジリ大学）
研究助言及び統計解析

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［グループ］
曝露・影響評価

［研究期間］
2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］
メチル水銀(Methylmercury)、胎児(Fetus)、曝露評価(Exposure assessment)、曝露指標(Biomarker)、水俣病(Minamata Disease)、共存因子(Confounders)

［研究課題の概要］
メチル水銀 (MeHg) の曝露評価・影響に関する研究：高感受性の集団である胎児における MeHg 曝露評価と影響について、交絡因子を考慮に入れて体系的に検討する。
水銀 (Hg) の共存元素に関する研究：環境・水俣の歴史的試料を用い、化学形態別 Hg 分析や共存因子解析を実施し、水俣病発生の特性を検討する。

［背景］
胎児脳は MeHg 毒性に対する感受性が高く、WHO も胎児期の MeHg 曝露評価は次世代を担う、児の脳を守るために重要な研究と位置付けている。
水俣病の原因は、突出した MeHg 汚染であるが、交絡因子、特にセレン (Se) と硫黄 (S) も同時に検討する。

［目的］
1. MeHg の曝露評価、胎児移行性及び胎児影響について交絡因子を含めて体系的に検討する。
2. 水俣病の歴史的試料の化学形態別 Hg 分析や共存元素の解析により、水俣における過去の MeHg 汚染の実態と特異性を検討する。

［期待される成果］
ヒトの胎児期の MeHg 曝露評価・リスク低減に繋がる知見が得られ、感受性が高い児の脳を守るためのリスクマネージメントに寄与する。
水俣病に関して、自然界の通常汚染とは異なる特異性が明らかになる。また、水俣湾汚泥の流出時 MeHg リスク評価に資するデータが得られる。

［年次計画概要］

1．2015 年度

(1) 胎児の MeHg 曝露指標としての臍帯組織中 Hg 濃度の意義の検討で、母親毛髪中 Hg や臍帯血中 Hg 濃度への変換係数を算出。

(2) MeHg の一定濃度連続曝露と高濃度間欠曝露が体内 MeHg 負荷量や病理像へ及ぼす影響について、動物実験やヒト曝露モデルで検討。

(3) 歯クジラにおける Hg と Se の共存についての解析：Environ Res (2015)に掲載される。

2．2016 年度

(1) 母体血と臍帯血における Hg と Se、DHA やビタミン E の MeHg 毒性防御共存因子の関連の検討。

(2) 水俣湾の浚渫前の保存ヘドロの総水銀（THg）、MeHg 分析、溶出試験、及び XAFS 分析。

(3) 胎児 MeHg 曝露指標としての臍帯組織中の Hg 濃度の意義：Environ Res (2016) に掲載される。

(4) 高濃度間欠 MeHg 曝露が及ぼす MeHg 蓄積と神経系への影響：Environ Res (2017) に掲載。

3．2017 年度

(1) 出産時の母体血/臍帯血に関し、赤血球/血漿に分け化学形態別 Hg や元素分析の実施。

(2) 母体血と臍帯血における Hg と MeHg 毒性防御因子の Se、DHA、ビタミン E との関連の検討：Environ Int (2017) に掲載される。

4．2018 年度

(1) 出産時の母体血及び臍帯血に関し、赤血球及び血漿に分け化学形態別 Hg や元素解析を行い、学会発表し、論文を作成。

(2) 浚渫前の保存ヘドロ及び現在の水俣湾底質 Hg の化学形態別分析、溶出試験を実施し、結果を学会発表し、論文を作成。

(3) 妊娠後期、新生児、離乳時及びラットの成人期の各ライフスパンにおける血液からの脳への MeHg 蓄積に関するリスクを検討し、論文を作成。

5．2019 年度

(1) 水俣病発生当時の試料（MeHg 発生源のアセトアルデヒド蒸留液、浚渫汚泥、汚染魚、廃液投与実験で発症させたネコの臓器、水俣病患者の臓器）を用いて各曝露パスウェイにおける MeHg とセレンの動態を検討する。（科研費基盤研究 (C) 採択）

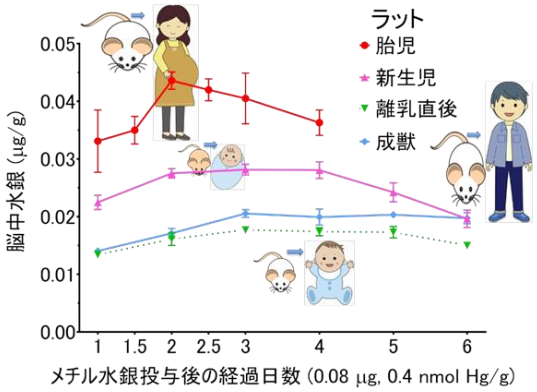


図 1. ヒトの異なったライフステージにおける MeHg 曝露へのリスク推定：ラットを使っての脳への MeHg 取り込みに関する研究（まとめ）

(2) 妊娠ラットを用い、妊娠期と授乳期における、児への MeHg の負荷量を詳細に検討する。

［2018 年度の研究実施成果の概要］

1．胎児、新生児、離乳および成獣ラットにおける脳への MeHg 取り込みの検討

(1)背景・目的：胎児から成獣に至る各 Life Stage における脳への MeHg 取込みを明らかにする。

(2)方法：妊娠後期ラット及び新生児、離乳、成熟ラットに MeHg 0.08μg（0.4 nmol）Hg / g を皮下投与し、脳、肝、腎の THg 濃度の経時変化を検討する。

(3)結果・考察：胎児では注入後 2 日でピークに達したが、妊娠雌ラット脳中 Hg 濃度は時間とともに徐々に増加した。胎児の脳の Hg 濃度は、母親の脳の濃度より約 1.5 倍高い値に達した。生後のラットでは、MeHg 投与 1～4 日後の新生児脳中 Hg 濃度が、成獣および離乳ラットより 30～40％高く、MeHg 注射から 2～4 日後にピークに達し、その後減少した。生前、生後の実験を通して脳中 Hg 濃度は胎児で最も高く、続いて新生児の順であった。胎児における母親より高い血液および脳中 Hg 濃度は、経胎盤的中性アミノ酸輸送系を介しての高い MeHg 移行によって説明できる。発達中の脳自体が MeHg に高感受性で、更に、母親より高くなる脳中 MeHg 濃度が、胎児へのリスクを増大の要因と考えられる。続いて、新生児で高い脳中 Hg レベルが検出され、

胎児に加え新生児も脳への MeHg の取り込みの高さという観点で、MeHg 曝露へのリスクが高い時期であることが示唆された。

Sakamoto M, Tatsuta N, Chan HM, Domingo JL, Murata K, Nakai K (2018) Brain methylmercury uptake in fetal, neonate, weanling, and adult rats. ***Environ Res***., 2018; 167:15-20. (IF=4.73)

2. 水俣湾保存汚泥 Hg の化学形態別分析:埋立地汚泥流出時のリスク評価に資する研究

(1)背景:MeHg 排出は、1950-54 年をピークとし、1968 年のアセトアルデヒド生産終了まで続いた。生産中止後、急激に魚介類中 Hg 濃度は減少したが、その後も暫定基準値(THg で 0.4 μg/g)を超える魚介類の生息が確認され、住民の不安は消えなかった。そこで、熊本県は 1977 年に、湾内の THg で 25 μg/g(乾重量)を超える堆積汚泥を浚渫して移し、その上をビニールで覆い、更に土壌で覆土して埋立地を造成した。その結果、底質 THg 平均値は 4.7 μg/g に低下した。魚介類の Hg 濃度も浚渫前に比べて約 1/2 に低下し、平均値は暫定基準値以下になった。但し、浚渫終了後も底生魚の中に基準値を超える個体が確認されている。更に、地震により護岸が被害を受ける可能性の指摘もあり、高濃度 Hg 含有ヘドロ漏出に対する危惧が高まっている。

(2)目的:汚泥流出時が起こった場合における環境へ与える MeHg リスク評価に資するデータを得る。

(3)試料:埋立地下の高濃度 Hg 含有汚泥に相当する汚泥で浚渫工事前にされ保存されている汚泥の 4 試料、現在の水俣湾 5 ヶ所(浚渫対象領域外 4 ヶ所、図 1)。対照(C)としての八代市沖 1 ヶ所。

(4)方法:THg 濃度は湿式灰化－還元気化原子吸光光度法、MeHg 濃度を改良型のジチゾン抽出－ECD－GC 法で測定。X 線吸収微細構造解析(XAFS) の実施で、最も高濃度の THg 濃度を示した汚泥 PM4 における Hg の主要化学形態を推定。溶出試験として、約 100 mg の試料を測に 40 ml の濾過海水を加え、23 ℃の実験室内で 20 時間水平振とうし、ろ過液中の THg を、米国 EPA 法 1631、MeHg を環境省マニュアル法と米国 EPA 法 1630 を組み合せた高感度ハイブリッド法で測定。

図 2. 現在の水俣湾のサンプリング地点
(環境庁環境保健部『水俣病 その歴史と対策 1997』より引

(5)結果・考察: 現在の水俣湾底質 THg 中央値は対照の 34 倍、保存汚泥は対照の 1340 倍であった。現在の水俣湾底 MeHg 中央値は対照の 5.2 倍、保存汚泥 MeHg 対照の 152 倍であった。対照の THg

表 1. 対照(八代海底質)、現代の水俣湾底質、水俣湾保存汚泥中 THg, MeHg, S 及び TOC 濃度

ID		THg (μg/g)	MeHg (ng/g)	MeHg (%)	S (mg/kg)	TOC (mg/g)
Control	Yatsushiro	0.18	0.71	0.407	3333	9.6
M1	Current Minamata 1	0.83	1.75	0.21	1323	1.9
M2	2	2.26	2.7	0.117	1162	2.4
M3	3	6.10	7.8	0.128	4743	14.0
M4	4	7.25	3.7	0.051	1403	1.4
M5	5	12.20	8.5	0.069	1163	5.3
Sub Total	Median (n=5)	6.10	3.70	0.12	1323	2.4
PM1	Preserved Minamata 1	22.4	7.8	0.035	4159	9.4
PM2	2	80.7	20.7	0.026	7212	10.0
PM3	3	401	195	0.049	22697	38.0
PM4	4	3620	503	0.014	4219	100.0
Sub Total	Median (n=4)	241	108	0.031	5716	24.0

中に占める MeHg は 0.4 %で、現在の水俣湾は 0.12%、保存水俣湾汚泥は 0.03 %であった(表 1)。

今回測定した水俣湾底質中 Hg 濃度は 0.83-12.2 μg/g で、最高値(M5)でも浚渫基準値の 1/2 以下であった。今回測定の水俣湾底質は、Matsuyama らの浚渫後の水俣湾底質(2013-14 年に採取)を中心とする 107 か所の平均値の結果と比較すると、THg と MeHg 濃度及び MeHg %はそれぞれ約 2 倍の高さで、今回の調査では M5 を除き、浚渫対象領域外の底質で調査を行った結果と考えた。

図 3(a) に THg と MeHg、(b) に THg と MeHg %の関連を示した。全体的傾向として、THg と MeHg 濃度は、両対数グラフでほぼ直線(log y=0.68 log x + 0.22)の関係で、底質・汚泥中 MeHg 濃度は、THg 濃度の

0.68 乗に比例し増加した。MeHg %は THg 濃度が高くなるに従い、片対数上で指数関数的に低下した。

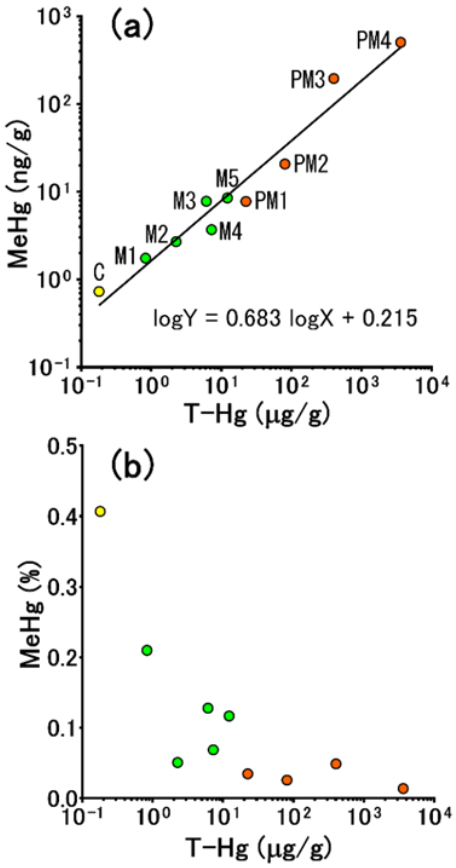


図 3. THg と MeHg の関連 (a) THg と MeHg%の関連

MR4 汚泥と標準 Hg 化合物のスペクトルのピーク波形から判断して、汚泥中 Hg は β 硫化水銀(β-HgS)が主要化学形態であると推察された(図 4)。

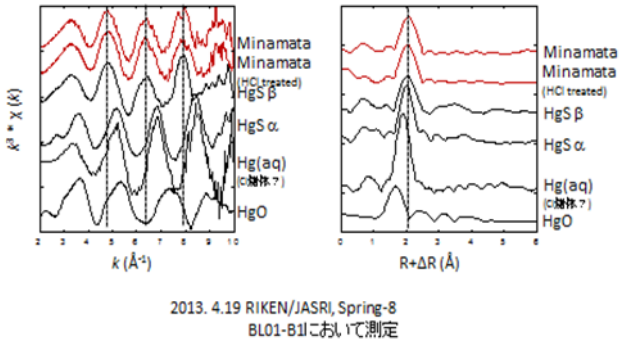
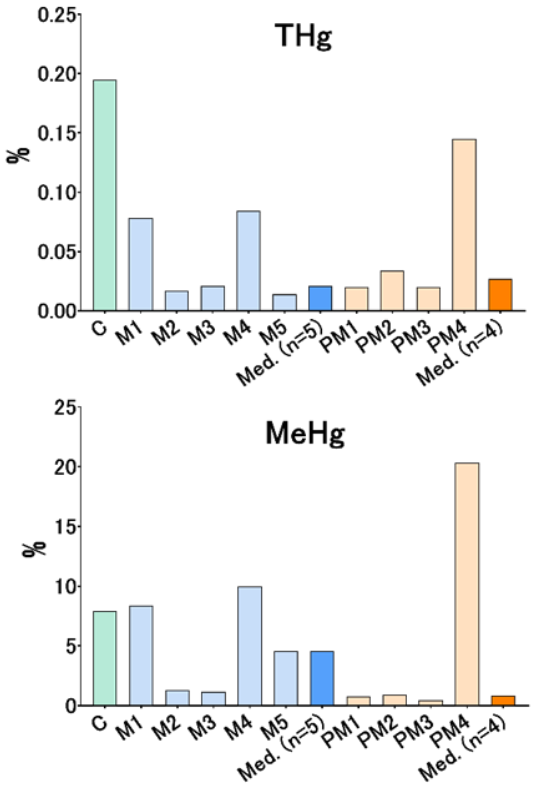


図 4. PM4 と標準水銀化合物の X 線吸収微細構造解析結果

この結果は、Sakamoto らが水俣湾の汚泥中 Hg の 90 %が溶解性の低い HgS であると推定した連続溶出試験の結果とほぼ一致する。S 濃度は、保存水俣湾汚泥が現在の水俣湾底質より中央値で 4.3 倍高く、高濃度の S 存在環境下では、2 価の無機 Hg は S と結合し HgS を作り易く、HgS の形成は Hg の bioavailability を低下させ、現在の水俣湾のベントスや魚介類 Hg 濃度が、アセトアルデヒド生産時と比べると遥かに低い現状を説明すると考える。

試料に含まれる THg から、海水へ溶出された THg の総量は、対照で 0.20 %、現在の水俣湾底質中央値で 0.021 %、保存汚泥中央値で 0.027 %であった。各試料で、THg に比べて、MeHg が遥かに海水に溶出され易かった。このことは、図 3 で示したように XAFS 分析で汚泥中 Hg は比較的溶出しにくい β-HgS が主要化学形態と推察されたことから理解できる。MeHg として存在する Hg は THg と比較して溶出し易いことは、MeHg がベントスの摂食、もしくは直接鰓等の臓器を通して底生魚介類へ移行し易いことを示唆しており、保存汚泥と現在の水俣湾底質の MeHg 濃度が対照より高いこと、及び浚渫前に暫定基準値を超える魚介類が生息し、浚渫工事完了後でも底生魚類の一部に基準値を超える個体があることを説明すると考える。



(6)まとめ:保存汚泥の Hg の MeHg は中央値 0.03 %で、XAFS 分析からも示唆されたように比較的溶出

図 5. 対照(八代海底質)、現在の水俣湾底質、水俣湾保存汚泥中 THg, MeHg の海水への抽出%

しにくいβ-HgSであると推察された。これらのことから、万が一、地震のような不可抗力な事態発生により汚泥の一部が埋立地から流出しても、水俣病が起きた時と同様な非常に高いMeHg汚染のリスクは生じないと考える。但し、水俣湾埋立地に高濃度のHgを含む汚泥が存在し、MeHgの溶出率が高いこともあり、引き続き底質中Hgや間隙水及び護岸近接海水中におけるTHgやMeHgの継時的モニタリング等で安全対策に万全を尽くす必要がある。

［備考］

本研究はJSPS科研費JP15K00533の助成を受けたものである。

［2019年度の実施計画］

1. 水俣病発生当時の試料（MeHg発生源のアセトアルデヒド蒸留液、浚渫汚泥、汚染魚、廃液投与実験で発症させたネコの臓器、水俣病患者の臓器）を用いて、各曝露パスウェイにおけるMeHgとSeの動態を検討する。（科研費）
2. 妊娠ラットを用い、妊娠期と授乳期における、児へのMeHgの負荷量を詳細に検討する。
3. 胎児性水俣病を外挿する研究を、ラット新生児で行った研究成果を論文として発表する。
4. 出産時の母体血及び臍帯血に関し、赤血球及び血漿でHgやその他元素と比較し、論文発表する。

［研究期間の論文発表］

【論文・書籍 (英文)】

1) Sakamoto M, Tatsuta N, Chan HM, Domingo JL, Murata K, Nakai K (2018) Brain methylmercury uptake in fetal, neonate, weanling, and adult rats. Environ Res., 2018 Nov; 167:15-20.
2) Sakamoto M, Tatsuta N, Izumo K, Phan PT, Vu LD, Yamamoto M, Nakamura M, Nakai K, Murata K. Health Impacts and Biomarkers of Prenatal Exposure to Methylmercury: Lessons from Minamata, Japan. Toxics, 2018 Aug 3; 6(3).
3) Maeda E, Murata K, Kumazawa Y, Sato W, Shirasawa H, Iwasawa T, Izumo K, Tatsuta N, Sakamoto M, Terada Y. Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: A case-control study. Environ Res., 2019 Jan; 168: 357-363.
4) Tatsuta N, Nakai K, Sakamoto M, Murata K, Satoh H. Methylmercury Exposure and Developmental Outcomes in Tohoku Study of Child Development at 18 Months of Age. Toxics, 2018
5) Karita K, Iwata T, Maeda E, Sakamoto M, Murata K. Assessment of Cardiac Autonomic Function in Relation to Methylmercury Neurotoxicity. Toxics, 2018 Jul 20; 6(3).
6) Sakamoto M, Chan HM, 他3名 (2018) Placental transfer and levels of mercury, selenium, vitamin E, and docosahexaenoic acid in maternal and umbilical cord blood. Environ Int 111:309-315.
7) Sakamoto M, 他7名 (2017) Stable and episodic/bolus patterns of methylmercury exposure on mercury accumulation and histopathologic alterations in the nervous system. Environ Res 152: 446-453.
8) Sakamoto M, 他6名 (2016) Implications of mercury concentrations in umbilical cord tissue in relation to maternal hair segments as biomarkers for prenatal exposure to methylmercury. Environ Res 149: 282-7.
9) Sakamoto M, 他9名 (2015) Mercury speciation and selenium in toothed-whale muscles. Environ Res 143(Pt A): 55-61.
10) Hoang VAT, Sakamoto M(7th), Yamamoto M, 他5名 (2017) Hair mercury levels in relation to fish consumption among Vietnamese in Hanoi. J Toxicol Sci 42(5):651-662.
11) Hoang VAT, Sakamoto M, Yamamoto M (2017) Mercury and selenium levels, and their molar ratios in several species of commercial shrimp in Japan regarding the health risk of methylmercury exposure. J Toxicol Sci 42(4):509-517.
12) Ha E, Sakamoto M(6th), 他5名 (2017) Current progress on understanding the impacts of mercury on
human health. Environ Res 152: 419-433.

13) Ser PH, Sakamoto M(5th), Hachiya N, Nakamura M, 他 6 名 (2016) Differences in the responses of three plasma selenium-containing proteins in relation to methylmercury-exposure through consumption of fish/whales. Toxicol Lett 267: 53-58.
14) Iwata T, Sakamoto M(3rd), 他 5 名 (2016) Characteristics of hand tremor and postural sway in patients with fetal-type Minamata disease. J Toxicol Sci 41(6): 757-763.

【論文・書籍 (和文)】
1) 坂本峰至, 中村政明, 村田勝敬 (2018) メチル水銀の胎児期曝露影響－地球汚染物質としてのメチル水銀とその曝露評価および健康影響. 日本衛生学会雑誌 73(3): 258-264.
2) 坂本峰至, 板井啓明, 村田勝敬 (2017) メチル水銀の胎児期曝露影響－水俣病から環境保健学研究へ－. 日本衛生学会雑誌 72(3): 140-148.
3) 坂本峰至, 村田勝敬 (2017) 水俣病. 環境による健康リスク IV 環境汚染による健康障害事例. 日本医師会雑誌 146 特別号(2): 296-299.
4) 斉藤 貢, 坂本峰至 (2017) 水銀に関する水俣条約. 環境による健康リスク I 環境問題の基礎. 日本医師会雑誌 146 特別号(2): 67-70.
5) 坂本峰至, 山元 恵 (2015) 水銀の健康影響. 生活と環境 700:16-22.
6) 坂本峰至 (2015)「水銀に関する水俣条約」(巻頭言). 環境ホルモン学会 18(3): 1

［研究期間の学会発表］
【国際学会等発表】Sakamoto 筆頭のみ
1) Environmental Impact 2018, Naples, Italy, 2018. 6. (JSPS KAKENHI Grant Number 15K00533).
2) The ISES-ISEE 2018 Joint Annual Meeting. Ottawa, Canada. 2018. 8.
3) 53rd Congress of the Euro Societies of Toxicology, Bratislava, 2017. 9.
4) WHO Workshop at ICMGP2017, Providence, 2017. 7.
5) 13th International Conference on Mercury as a Global Pollutant (ICMGP), Providence, 2017. 7.
6) 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity, Fukuoka, 2016. 11.
7) 15th World Congress of the International Association for the Scientific Study of Intellectual and Developmental Disabilities Congress, Melbourne, 2016. 8.
8) 6th Federation of European Societies on Trace Elements and Minerals, Catania, 2016. 5.
9) 9th Congress Toxicology in Developing Countries, Natal, 2015. 11.
10) Eurotox2015, Porto, 2015. 9.
11) 12th International Conference on Mercury as a Global Pollutant (ICMGP), Jeju, 2015. 6.

【国内学会等発表】 坂本筆頭のみ
1) メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018.
2) メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2018.
3) 第 89 回日本衛生学会学術総会, 名古屋, 2019. (JSPS KAKENHI Grant Number 15K00533)
4) 第 88 回日本衛生学会学術総会, 東京, 2018. 3.
5) メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2017. 12.
6) 第 76 回日本公衆衛生学会総会 シンポジウム 44 鹿児島, 2017.
7) 第 87 回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 2017. 3.
8) 第 87 回日本衛生学会学術総会 シンポジウム1（依頼講演）, 宮崎, 2017. 3.
9) 公開シンポジウム「メチル水銀研究の現状と展望」（依頼講演）, 仙台, 2017. 2.
10) メチル水銀ミーティング, 東京, 2016.
11) 第 46 回公害指定地域医師会東海ブロック連絡会 (依頼講演), 四日市, 2016. 10.
12) 第 43 回日本毒性学会学術年会 シンポジウム 8「メチル水銀毒性研究の最前線」 (依頼講演), 名古屋, 2016. 6.
13) 第 86 回日本衛生学会学術総会, 旭川, 2016. 5.
14) 坂本峰至: 水俣病. 第 86 回日本衛生学会学術総会 シンポジウム7「温故知新―新たな視点から見直す公害」 (依頼講演), 旭川, 2016. 5.
15) 平成 27 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2016. 1.
16) 26 回日本微量元素学会, 札幌, 2015. 7.

■曝露・影響評価グループ（基盤研究）

食用の深海性魚介類の総水銀・メチル水銀濃度と魚介類由来の栄養素を考慮したリスクーベネフィットに関する研究（RS-18-18）

Total mercury, methylmercury and nutrients in edible deep-sea fish

［主任研究者］

出雲公子（環境・保健研究部）

研究の総括、実験全般の実施

［共同研究者］

坂本峰至（環境・保健研究部）

研究全般に対するサポート

山元　恵（環境・保健研究部）

実験全般に対するサポート

郡山千早（鹿児島大学）

脂肪酸分析に対するサポート、統計解析に関する助言

柏田祥策（東洋大学）

セレン分析

小松正治（鹿児島大学）

サンプルの選定、収集に関する助言

堀内正久（鹿児島大学）

栄養学に関する助言

［区分］

基盤研究

［重点項目］

メチル水銀の健康影響

［グループ］

曝露・影響評価

［研究期間］

2017 年度－2019 年度（3 ヶ年）

［キーワード］

メチル水銀 (methylmercury)、総水銀 (total mercury)、セレン(Selenium)、ω-3 系多価不飽和脂肪酸(ω-3 Polyunsaturated fatty acids)、深海性魚介類(deep sea fish)

［研究課題の概要］

近年、深海性魚介類の食用を含めた新たな活用方法について注目が集まっている一方、深海性魚介類の中には比較的水銀濃度が高い魚種が存在することが知られている。本研究では情報が不足している深海性魚類を中心に総水銀、メチル水銀測定を行い水銀濃度のデータを得る。魚介類はヒトの主要なメチル水銀の曝露源であると同時にセレン、ω-3 多価不飽和脂肪酸など健康に有益な栄養成分の摂取源でもあることから、魚介類摂取のリスクとベネフィットの双方を考え、これら栄養素の分析、解析も行う。更に魚類の可食部位のメチル水銀濃度の評価のために、可食部位ではなく通常は廃棄される鰓（えら）を利用したモニタリングへの可能性を探るため、同一個体の筋肉と鰓の総水銀、メチル水銀等の基礎的なデータを収集、解析する。

［背景］

近年、深海性魚介類の新たな活用について注目されており、従来ほとんど市場には流通していなかった魚種が一部の地域では食用に供され、インターネット、マスコミ等で紹介される例もある。深海性魚介類の一部には比較的水銀濃度が高い魚種が存在するが [1)]、水銀濃度のデータが十分ではない魚種もある。今後、人々が摂取する機会が増える可能性がある深海性魚類のメチル水銀曝露リスクの検証に資するデータを作成する必要がある。

一方で、魚介類には多くの栄養素が含まれており、メチル水銀の毒性を修飾する因子としてセレンと ω-3 多価不飽和脂肪酸(DHA)がある [2)-4)]。深海性魚類に含まれるこれら栄養素について検討することは、特にメチル水銀のハイリスクグループである妊婦の魚介類摂取のリスクとベネフィットの双方を考える上で重要で

ある。また深海性魚類との比較対照として底生魚類のカサゴについても検討する。カサゴは現在も継続されている熊本県による水俣湾環境調査の対象魚類であり、水銀濃度の平均値は毎年、暫定規制値を下回っているものの、個体別の調査では規制値を超える個体例が報告されている [5)]。一方で他の海域で漁獲されるカサゴの個体別水銀濃度についての報告は少ない。

更に本研究で収集するサンプルを使用して、将来的に市販魚の継続的な水銀濃度のモニタリングを行うシステムを構築できる可能性を目指し、従来は廃棄される鰓(えら)に含まれる水銀の測定が魚類の可食部位の総水銀・メチル水銀濃度の推定に有用であるかを検討する。

［目的］

1. 食用の深海性魚介類に含まれる総水銀・メチル水銀(リスク因子)と、セレン・DHA 等の栄養素(ベネフィット因子)を測定して関連を検討し、深海性以外の魚類との違いを明らかにする。
2. 同一個体の筋肉(可食部位)と鰓(廃棄部位)の総水銀、メチル水銀、セレン濃度を測定して相関関係を解析し、魚介類の可食部位のメチル水銀濃度推定のために鰓を利用することの可否について検討する。

［方法］

1. 対象とする魚類について市場を通じて入手する。各魚種につき 50～100 検体程度を試料とし、可食部位(筋肉、肝)及び廃棄部位(鰓)を採取する。
2. 分析項目
   (1) 総水銀(環境省水銀分析マニュアル)[6)]
   (2) メチル水銀(簡便法)[7)]
   (3) セレン(誘導プラズマ質量分析法)
   (4) 脂肪酸(キャピラリーGC-FID 法)
3. データ解析
   (1) 各魚種の可食部位(筋肉、肝)の総水銀及びメチル水銀濃度の比較、 メチル水銀／総水銀(%)及びセレン／水銀(モル比)の比較、 ω-3 多価不飽和脂肪酸濃度と総水銀、メチル水銀、セレン濃度との関連について解析する。
   (2) 鰓(廃棄部位)と筋肉(可食部位)の総水銀及びメチル水銀濃度の相関について解析する。

［期待される成果］

水銀濃度の報告例が少ない食用の深海性魚介類について、総水銀、メチル水銀、及びセレン、ω-3 多価不飽和脂肪酸のデータを得て、水銀とセレン、ω-3 多価不飽和脂肪酸を併せて解析することで、深海性魚介類のリスク-ベネフィットを考察するのに必要な情報を発信できる。また筋肉と鰓の水銀濃度の解析から、廃棄部位である鰓を可食部位の水銀濃度推定に活用するモニタリングの可能性について検討できる。

［2018 年度の研究実施成果の概要］

対象魚種の深海性魚類及び底生魚類(対照群)の収集は、深海性魚類についてキンメダイ 80 検体、ナンヨウキンメ 51 検体、トウジン 50 検体、メルルーサ 10 検体、アンコウ 2 検体を入手した。底生魚類のカサゴについては 102 検体(長島産)を入手した。

1. カサゴにおける臓器ごとの総水銀濃度の関連の検討については 2017 年 8～12 月に漁獲された 50 例(8～12 月群)で各組織の相関関係を解析し、更に 2018 年 4～8 月に漁獲された 52 例(4～8 月群)と比較検討した。
   (1) 8～12 月群の各組織の総水銀濃度の中央値は筋肉 155ng/g、鰓 32ng/g、肝臓 239ng/g で、50 例中 3 例の筋肉において暫定規制値 400ng/g を超えていた。同一個体の筋肉と鰓の総水銀濃度の間には有意な強い相関がみられた(Spearman 順位相関係数 $\rho=0.917$, $P<0.01$)。
   (2) 4～8 月群の体重・体長は 8～12 月群に比べ有意に小さかった。総水銀濃度の中央値は筋肉 169ng/g、鰓 45ng/g で、52 例中 8 例の筋肉において規制値を超えていた。
   (3) 8～12 月群と 4～8 月群の筋肉と鰓の総水銀濃度の値の分布は直線的にほぼ重なっており、漁獲時期や体重・体長が異なっていても相関関係は変わらなかった。

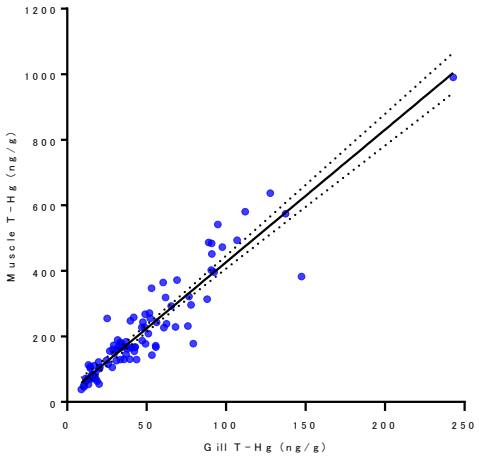


図　鰓から筋肉中総水銀濃度を推定する回帰分析

(4) 筋肉と鰓の総水銀濃度が揃っている両群合わせた合計 97 検体での Spearman 順位相関係数は ρ=0.919 で有意であり、鰓の総水銀濃度から筋肉の総水銀濃度を推定する回帰式 Y=4.04*X+22.26（R^2=0.877）を算出した。

2. 深海性魚類の総水銀分析

深海性魚類の可食部位について各魚種 10 検体ずつの予備的分析を行った。総水銀濃度の中央値はキンメダイ 576ng/g、ナンヨウキンメ 348ng/g、トウジン 250 ng/g、メルルーサ 264ng/g であった。対照群のカサゴに比べて高いものの、キンメダイ以外の 3 魚種では中央値、平均値共に規制値は超えていなかった。アンコウ 2 検体についても可食部位となる筋肉、肝臓は、共に規制値を下回っていた。

3. セレン分析とセレン：総水銀モル比の解析

カサゴ 50 検体、ナンヨウキンメ、トウジン、メルルーサ各 10 検体についてセレン分析を行った。セレン：総水銀モル比は全て 1 以上であった。

4. メチル水銀分析の実施及びω-3 多価不飽和脂肪酸の分析法の検討

生物試料中のメチル水銀の簡易分析法について、標準物質の分析で手技が安定していることを確認した後、カサゴ筋肉の試料分析を開始した。ω-3 多価不飽和脂肪酸分析については、試料より脂肪酸を直接メチルエステル化する方法の予備試験を行った結果、十分な収量が得られなかったため、試料から総脂質を抽出後にメチルエステル化する方法に変更することとした。

［研究期間の論文発表］

なし

［研究期間の学会発表］

出雲公子，他 5 名．魚類の鰓を利用した市販魚の筋肉中総水銀濃度の推定：カサゴでの検討．第 89 回日本衛生学会学術総会，名古屋，2019. 2.

［文献］

1)厚生労働省　薬事・食品衛生審議会　食品衛生分科会　乳肉水産食品部会（2010）資料 2－4 魚介類に含まれる水銀の調査結果（まとめ）

2)Sakamoto M, Yasutake A, Kakita A, Ryufuku M, Chan HM, Yamamoto M, Oumi S, Kobayashi S, Watanabe C. (2013) Selenomethionine protects against neuronal degeneration by methylmercury in the developing rat cerebrum. Environ Sci Technol. 19;47(6):2862-8.

3)Sakamoto M, Kubota M, Liu XJ, Murata K, Nakai K, Satoh H. (2004) Maternal and Fetal Mercury and n-3 Polyunsaturated Fatty Acids as a Risk and Benefit of Fish Consumption to Fetus. Environ Sci Technol. 15;38(14):3860-3.

4)Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Kawakami S, Murata K. (2012) Mercury and docosahexaenoic acid levels in maternal and cord blood in relation to segmental maternal hair mercury concentrations at parturition. Environ Int.;44:112-7.

5)金田一充章、松山明人.(2005) 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 Vol.28(8):529-533.

6)環境省（2004）水銀分析マニュアル

7)Yoshimoto K, Anh HT, Yamamoto A, Koriyama C, Ishibashi Y, Tabata M, Nakano A, Yamamoto M (2016) Simple analysis of total mercury and methylmercury in seafood using heating vaporization atomic absorption spectrometry. J Toxicol Sci 41: 489-500.

4. 社会・情報提供グループ
Social and Information Service Group

社会情報提供グループでは、水俣病情報センターにおいて、隣接する水俣市の水俣病資料館、熊本県の環境センターとともに、水俣病及び環境問題に関する理解を深めるための国内外への情報発信と教育活動等に力を入れてきた。

また、水俣市との包括的連携に関する協定（平成27年）を踏まえ、水俣市へ政策提言書（平成29年3月28日付け国水研発第1703281号）を提出するなど、地域内に立地する研究機関としての存在感を高める活動を行ってきた。

2018年度以降も引き続き、水俣市との協力関係を維持する努力を行い、地域に貢献できる研究を行っていくことを目標とする。

そして、当センターが保有する水俣病関連資料の整備とその歴史的考察、及び科学的検証を経た健康影響を含むリスク情報等の発信を行う。これらを通じた社会への利益還元を目指す。

当グループの各研究及び業務についての2018年度の概要は以下のとおりである。

［研究課題名と研究概要］

1. 胎児性水俣病患者の社会的環境に関する研究（基盤研究）

原田利恵（国際・総合研究部）

水俣病情報センターが主に2003～2014年度にかけて行った水俣病患者、家族、介護者、医療関係者、支援者等に行った聞き取り調査のデータ、約90件のなかから、胎児性水俣病患者に関する情報を取り出し、彼らをとりまく社会的環境、医療・介護、社会生活の実態等について分析し、記述をする。

これまで胎児性水俣病についての医学的研究や検査結果に関する論文、または、支援者、ジャーナリスト、作家等の描いた作品はあったが、胎児性患者の生活世界、つまり、胎児性患者本人の視点からみた内面世界を解き明かそうとする論考は少ない。したがって、分析の際は、できる限り胎児性患者の視点に沿って、彼らが何を望んでいるのか、どのような暮らし方をしようとしているのか、もし、望む生き方が実現されていないとしたら、その阻害要因は何か、といったことに関して読み取り、補助的資料も援用しながら、判明したことを社会学的な手法で事例研究としてまとめる。

2. メチル水銀曝露と健康リスクに関する疫学研究（基盤研究）

穴井茜（国際・総合研究部）

本課題では、過去及び近年の既存のデータを活用して、メチル水銀曝露量の簡便な推定方法の検討、水銀曝露による長期的な健康リスク・健康影響等について検討を行った。メチル水銀曝露量の簡便な推定方法の検討として、2017年に得られた481件のデータを用いた。毛髪と魚介類摂取頻度に関する調査票から推定したメチル水銀曝露量の間には、有意な相関が認められた。これより、調査票を用いてメチル水銀曝露量の推定ができることが示唆された。その他、昭和50年代に水俣市が実施した住民健康調査のデータ解析及び、水俣地域の高齢者の健康状態の変化に関する調査票の検討を進めている。

［業務課題名と業務概要］

1. 水俣病情報センターにおける情報発信及び資料整備（業務）

原田利恵（国際・総合研究部）

展示設備では、1階バーズビュー・スペースのプロジェクターを更新した。また、エントランスにパンフレットケース、2階オープンスペースにインフォメーションカウンターを設置した。

企画展については、公害資料館ネットワークの巡回パネル展「なぜ今、公害から私達は学ぶのでしょうか？」を2階ロビーで展示した（10月）。1階小展示室においては、水銀条約に関する展示を昨年から継続している。

講堂については、国水研主催のものだけではなく、外部の講和や環境学習などに年間を通じて活用され

ている。

情報発信として、水俣市立水俣病資料館、熊本県環境センターと合同で、熊本市においてロビー展を開催し、国水研の研究を紹介した(8 月～9 月)。

12 月に開催された第 6 回公害資料館連携フォーラム in 東京に関して、実行委員会委員として、企画に携わり、7 月と 11 月に行われた事前の現地調査に参加し、二つの分科会を担当した。そして、2 月に熊本市にて開催された「水銀に関する水俣条約記念フォーラム 2018-19」の会場において水銀条約に関する展示をした。

資料整備関係では、水俣病関係資料の目録整理と資料のデジタル化及び目録の公開等の作業を継続して進めた。また、熊本県水俣病保健課、水俣市立水俣病資料館、一般財団法人水俣病センター相思社等と協力し、各館で所蔵する資料の目録データを統合した水俣病関係資料統合データベースの試行運用を開始した(2 月)。

また、水俣市と締結した包括的連携に関する協定を踏まえ、市に提出した政策提言を実装化していくための業務を新たに加えた。

2. 毛髪水銀分析を介した情報提供(業務)

永野匡昭(基礎研究部)

2018 年は、国水研及び水俣病情報センター来訪者のうち希望者 498 名に対して毛髪水銀測定を行い、測定結果について簡単な解説を付けた上で各個人に通知した。

また、電話・メール等によって寄せられた「水銀化合物摂取」等に関する質問や相談を受け、専門的な見地から情報提供や助言を行った。

■社会・情報提供グループ（基盤研究）

胎児性水俣病患者の社会的環境に関する研究（RS-18-23）

The Sociological Study on the Social Environment of Fetal Minamata Disease Victims

［主任研究者］
原田利恵（国際・総合研究部）
研究全般

［共同研究者］
蜂谷紀之（国水研シニアアドバイザー）
研究全体への助言
劉　暁潔（環境・保健研究部）
データのとりまとめ
穴井　茜（国際・総合研究部）
データ分析への助言
田尻雅美（熊本学園大学）
研究への助言
金刺宏子（はぐれ雲工房）
研究への助言
加藤タケ子（ほっとはうす）
ヒアリング・研究協力
伊東紀美代（ほたるの家）
ヒアリング・研究協力
永野いつ香（はまちどり）
ヒアリング・研究協力

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［グループ］
社会・情報提供

［研究期間］
2018～2019 年度（2 ヶ年）

［キーワード］
水俣病患者(Minamata Disease Victim)、社会学(Sociology)、社会的環境(Social Environment)、地域社会(Local Community)、アイデンティティ(Identity)

［研究課題の概要］

胎児性水俣病患者をとりまく社会的環境について、家族、介護者、医療関係者、支援者等へのヒアリングで得られたデータをもとに、彼らの医療・介護、社会生活の実態等について分析し、記述をする。

［背景］

水俣病患者については胎児のときに水銀曝露をし、水俣病の症状を伴って生まれた胎児性患者、小児のときに曝露し、水俣病を発症した小児性患者、成人になって以降発症した患者、その他、既往症があり発症した患者など、水俣病患者と言っても多種多様である。

なかでも胎児性患者については、症状が重いことから、頻繁にメディアに取り上げられ、水俣病運動の「象徴」として扱われたり、支援者から神聖な存在として扱われたりする場合などもある。

一方で、胎児性患者は発話が困難である場合が多いので、胎児性患者側からの主体的な情報発信は少ない。もちろん、作家やジャーナリスト、支援者などが彼らに丁寧に寄り添うことで、気持ちを汲んで代弁することはこれまでにもされてきた。しかしながら、声なき声を拾い上げることに成功している例もあれば、なかには代弁者の意見の押し付け、代弁者が望む患者像のラベリングが行われている危険性も孕む。

このことによって、場合によっては、患者に接する介護の現場が混乱し、適切なケアが行われないということが起こりうる。したがって、胎児性患者の生活世界を社会学的な調査手法によって、明らかにすることが、患者の QOL を向上させる一助となると期待する。

水俣病問題において、社会科学的な研究が少ないと言われるが、胎児性水俣病患者に関する研究においても同様である。胎児性水俣病患者は、胎児期

に高濃度のメチル水銀曝露を受けながら、この世に生を受けたサバイバーであるが、水俣条約が発効し、世界的に水銀の管理が厳格化されるなか、重篤な水俣病の症状を発症するほどの胎児期の大量の水銀曝露が起こることは考えにくい。つまり、症例としてみれば、後にも先にも見られない症例であると言える。

そのようななか、患者らの高齢化が進行し、また彼らの身体機能の衰え、日常生活動作 (ADL) の低下の進行が早く、比較的若くして亡くなるケースも少なくないなか、胎児性患者に関する社会科学的研究の蓄積が急がれる。

［目的］

胎児性水俣病患者の医療・介護、社会生活の実態等の生活世界をできる限り、 胎児性患者の視点から明らかにする。また、これまでの胎児性水俣病患者の扱われ方に問題がないか検証する。

［方法］

胎児性水俣病患者の生育暦、家族関係、社会関係、心身の状態、介護の状況、経済状況等、彼らをとりまく社会的環境を本人もしくは関係者へのヒアリングにより把握する。

［期待される成果］

水俣病情報センターなどが過去に実施してきた水俣病被害者ならびに関係者に対する聞き取り調査等の事業の成果公表・情報発信につながる。

胎児性水俣病患者の Quality of Life (QOL) に貢献し得るデータと分析結果を提供できる。副次的効果として、関係各所との連携を築くことが可能となる。

また将来、臨床部と連携して、たとえば胎児性患者において、特定の ADL の低下が見られるなどの知見が得られれば、研究成果をより具体的なかたちで関係各所にフィードバックできるといったことが期待される。

［年次計画概要］

1. 2018 年度

水俣病情報センターが主に 2003～2014 年度にかけて行った水俣病患者、家族、医療関係者、福祉関係者、支援者等に行った聞き取り調査のデータを取りまとめ、分析する。また、必要に応じてフォローアップ調査を行う。

2. 2019 年度

2018 年度に取りまとめた調査内容を論文化し、『環境社会学研究』等の学会誌に論文を投稿する。

［2018 年度の研究実施成果］

本年は主に文献リサーチと聞き取り調査データの分析を中心に行った。

1. 文献リサーチ

医学系論文郡では、胎児性水俣病患者の ADL 機能が加齢による影響以上に急速に進んでいる可能性が高いことを把握した。その上で高齢者介護等に関する福祉系論文郡から、例えば、認知症ケアにおいては対象者の生活史を把握することが重要であるといった研究目的に関する示唆を得られた。社会学系論文郡では、聞き取り調査データをまとめるにあたって、分析枠組みとして、生活史研究、オーラルヒストリー研究の手法が有効であり、分析視角としては、環境社会学における「被害―加害構造論」、生活環境主義における「経験論」、都市社会学における「生活構造論」、「生活世界」概念などを援用できるのではないかという知見を得られた。

2. 聞き取り調査データの分析

情報センターが所有する聞き取り調査の件数は 95 件である（複数回のヒアリングで重複している件数も含む）。調査対象者は多岐にわたるが、聞き取りは特定の調査項目に沿って行われているのではなく、自由に進められている。したがって、聞き取り調査データのみでは、ADL の経年変化的なものを分析するのは困難であることが判明したので、この部分においてはフォローアップ調査が必要になる。一方、調査者の恣意が極力排除されているという意味において、既存の概念を打破する可能性を秘めたデータとも言える。

現段階でのデータの読み込みによって見えてきたのは、医療や福祉、行政サービスが届いていない段

階において、患者と家族、取り巻く人々の生活改善のための工夫や戦略等が主体的に行われていたらしいということである。

3. フォローアップ調査

胎児性水俣病患者さんが通所する施設等を定期的に訪問し、患者さんや家族、関係者の話を聞いた。

4. 研究会等の開催

研究内容については、社会・情報提供グループ内だけではなく、臨床部や環境・保健研究部の研究員との横断的な研究会「環境と保健の研究会」を立ち上げ、全 13 回開催した。研究内容について助言を得、情報交換を行った。

［2019 年度の実施計画］

2018年度に取りまとめた調査内容を論文化し、『環境社会学研究』等の学会誌に論文を投稿する。

そのために必要な文献リサーチ及びフォローアップ調査を継続して行い、共同研究者等の助言を得ながら、論文の精度を上げる。

成果物の形として、医学、福祉、行政等の領域の対象外の事象をすくい取り、詳細に記述する事例研究にまとめる方向で進めていく。

［備考］

なし

［研究期間の論文発表］

なし

［研究期間の学会発表］

なし

［文献］

1) 原田正純,田尻雅美（2009）「小児性・胎児性水俣病に関する臨床疫学的研究―メチル水銀汚染が胎児および幼児に及ぼす影響に関する考察」『社会関係研究』,熊本学園大学社会関係学会編.
2) 野沢淳史（2015）博士論文「公害被害補償と障害福祉の関連についての環境社会学的研究―胎児性・小児性水俣病患者の自立の条件とその支援の課題に焦点を当てて」.
3) 田尻雅美（2016）博士論文「胎児性・小児性水俣病の社会福祉的ケアの課題と将来への展望:被害の多様性を踏まえた分析」.
4) 金城芳秀，東博文，中野篤浩，坂本峰至，二塚信，前田和穂（1991）水俣病患者の健康状態研究―ADL および自覚症状を中心として. 民族衛生. 57:142-153.
5) 森山弘之（1994）胎児性患者の主要症候，精神症状に関する研究. 水俣病に関する調査報告書. 東京: 日本公衆衛生協会, 120-126.
6) 牛島佳代，北野隆雄，二塚信（2003）: 水俣病認定患者の健康と生活の実態に関する調査研究,1999. 日本衛生学雑誌 No.58(3),395-400.
7) 劉暁潔，坂本峰至，加藤たけ子他（2007）胎児性水俣病患者の現在の Activity of Daily Living(ADL)実態と 15 年前との比較およ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 No.62(3), 905-910.

■社会・情報提供グループ（基盤研究）

メチル水銀曝露と健康リスクに関する疫学研究（RS-18-24）
Epidemiological studies on methylmercury exposure and health risk

［主任研究者］
穴井　茜（国際・総合研究部）
データ収集・整理・解析

［共同研究者］
蜂谷紀之（シニアアドバイザー）
データ収集・解析
永野匡昭（基礎研究部）
水銀の分析
中村政明（臨床部）
データ収集・解析
板谷美奈（臨床部）
アンケート解析

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の健康影響

［グループ］
社会・情報提供

［研究期間］
2018 年度－2019 年度（2 ヶ年）

［キーワード］
メチル水銀 (methylmercury)、疫学研究 (epidemiological study)、曝露評価 (exposure assessment)

［研究課題の概要］
本研究では、過去及び近年に実施された調査等のうち十分に解析されなかったデータの整理・解析を行う。また、その結果を将来の環境政策等の基礎資料及び歴史的資料として後世に残していくことを目指す。

［背景］
我が国は、過去に深刻なメチル水銀による環境汚染を経験した。その我が国において実施された様々な調査等で得られたデータは大変貴重である。例えば、それらのデータを解析したものは、将来の環境政策等の基礎資料及び歴史的資料等として貢献し得る。しかしながら、それら貴重なデータの中には十分に解析が行われなかったものも少なくない。そのため、これらのうちこれまで十分に解析されなかったデータ・資料については改めて整理・解析し、後世に残していくことが大変重要である。

［目的］
本研究では、過去に十分な解析がなされなかった既存のデータを整理・解析する。また、解析結果から得られた情報を後世で利用できる形で残し、整理する。更に、過去のデータを元に、新たな調査の検討を行う。

［方法］
本研究は 3 つの柱から構成される。以下、それぞれの柱に対する方法について示す。

1. 水俣市住民健康調査における母親の魚介類摂取と児の発育との関連の検討
昭和 50 年代に水俣市が行った住民健康調査から得られたデータを活用し、母親の魚介類摂取量等と児の発育状態との関連の可能性について統計解析を用いて検討する。
2. 水俣地域住民の過去のメチル水銀曝露と加齢に伴う健康状態の変化に関する研究
水俣地域住民の 60～70 歳の住民を対象とし、過去のメチル水銀曝露と加齢に伴う健康状態の変化との関連性について検討する。H30-31 年度の 2 ヶ年では、調査留意点・調査項目の検討等を

含む、研究デザイン・調査票の検討を行う。

3. メチル水銀曝露量の簡便な推定方法の検討

過去に九州圏内で行われたイベント等にて、参加者から得られた毛髪と魚介類摂取頻度に関する調査票データを用い、メチル水銀曝露量を推定する。生体試料である毛髪から推定されるメチル水銀曝露量と、魚介類摂取頻度に関する調査票から推定されるメチル水銀曝露量の比較及び相関性を解析する。

［期待される成果］

1. 水俣市住民健康調査における母親の魚介類摂取と児の発育との関連の検討

昭和 30～40 年代頃の水俣市在住女性の魚介類摂取等と昭和 50 年代に 7 歳未満であった児の発育との関連の可能性について明らかにすることができる。得られた結果は、歴史的な資料として、水俣地域及び、水銀汚染が懸念される開発途上国等の住民の福祉と医療の向上に寄与できる。

2. 水俣地域住民の過去のメチル水銀曝露と加齢に伴う健康状態の変化に関する研究

胎児期、小児期に中・高濃度のメチル水銀曝露を経験した住民の福祉と医療の向上に寄与できる。また、今後の環境政策等の基礎データとしての蓄積が期待される。

3. メチル水銀曝露量の簡便な推定方法の検討

生体試料を用いないメチル水銀曝露量推定方法を確立することで、国民がより簡単に自らのメチル水銀曝露量を推定することが可能になる。また、健康的な食生活の実現を支援するリスクコミュニケーションのツールとしての活用が期待される。

［年次計画概要］

2018 年度

1. 水俣市住民健康調査における母親の魚介類摂取と児の発育との関連の検討

昭和 50 年代に水俣市が行った住民健康調査から得られたデータの整理、解析を行う。

2. 水俣地域住民の過去のメチル水銀曝露と加齢に伴う健康状態の変化に関する研究

研究のデザイン、調査留意点及び、調査項目について検討する。

3. メチル水銀曝露量の簡便な推定方法の検討

既存のデータを用いて、毛髪から推定されるメチル水銀曝露量と、魚介類摂取頻度に関する調査票から推定されるメチル水銀曝露量の比較及び相関性の検討を行う。また、得られた成果の学会発表を行う。

2019 年度

1. 水俣市住民健康調査における母親の魚介類摂取と児の発育との関連の検討

研究成果について、学会発表及び論文作成を行う。

2. 水俣地域住民の過去のメチル水銀曝露と加齢に伴う健康状態の変化に関する研究

質問票の作成、調査協力者との打ち合わせ等の調査準備を行う。

3. メチル水銀曝露量の簡便な推定方法の検討

研究成果について論文を作成する。

［2018 年度の研究実施成果］

1. 水俣市住民健康調査における母親の魚介類摂取と児の発育との関連の検討

解析を行うために、解析の前段階として母親・児データの紐づけ等のデータ整理を行った。その結果、問診調査データベース 23,172 件のうち、質問票回答者のうち、7 歳以下の対象者は 2946 名であった。そのうち母親不明者 390 名、性別不明者 1 名の計 391 名を除外し、母親と紐づけができた対象者は 2555 名（男児 1229 名、女児 1256 名）であった。来年度、母親の魚介類摂取等と児の発育状態との関連性等について解析を行う。

2. 水俣地域住民の過去のメチル水銀曝露と加齢に伴う健康状態の変化に関する研究

水俣地域において、メチル水銀汚染が最も深刻であったと予測される昭和 30～34 年に出生又は小児であった住民は、現在 60～70 歳である。本研究では、これらの住民を対象とするため、高

齢者を対象とした調査における調査留意点について検討した。その結果、高齢者を対象とした場合、質問票各項目への二重回答、回答抜け、文字の未解読が多いため、回答後の確認を徹底することが必要であることが示唆された。また調査票は一枚以内、文字は大きく、選択肢を少なくする必要があることが示唆された。来年度、研究デザインをより明確にし、調査票の検討、調査の調整・準備を行う。

3. メチル水銀曝露量の簡便な推定方法の検討

過去に九州圏内で行われたイベント参加者481名（男性112名、女性369名）から得られた毛髪及び調査票の回答から、それぞれメチル水銀曝露量を推定した。毛髪から推定したメチル水銀曝露量（est-HHg）と、魚介類摂取頻度に関する調査票から推定したメチル水銀曝露量（est-sFFQ）を比較した結果、女性において、est-sFFQ は est-HHg より有意に高かった（est-sFFQ GM = 1.23 μg/kg-bw/week, est-HHg GM = 0.97 μg/kg-bw/week, p<0,000）。男女ともに est-sFFQ の最大値は est-HHg の最大値の約 3 倍の値を示した。また、男女ともに、est-sFFQ と est-HHg の間に有意な相関性が認められた（男性 r = 0.289, p < 0.001, 女性 r = 0.340, p < 0.000）。本研究より、魚介類摂取頻度に関する調査票を用いてメチル水銀曝露量の推定ができる可能性が示唆された。しかしながら、調査票によるメチル水銀曝露量の推定は、特に女性において過大に推定してしまう可能性がある。来年度、性別・年齢層別の解析及び、est-HHg と est-sFFQ の差に影響を与える要因の解明を目指す。

［備考］

なし

［2019 年度の実施計画］

1. 水俣市住民健康調査における母親の魚介類摂取と児の発育との関連の検討

整理したデータの解析を行う。

2. 水俣地域住民の過去のメチル水銀曝露と加齢に伴う健康状態の変化に関する研究

質問項目の検討、質問票の作成等の調査準備を行う。

3. メチル水銀曝露量の簡便な推定方法の検討

est-HHg と est-sFFQ の差に影響を与える要因の解明、性別・年齢層別の解析を行い、論文化する。

［研究期間の論文発表］

なし

［研究期間の学会等発表］

1) 穴井 茜, 蜂谷紀之: 1975 年から 81 年に実施された水俣市住民健康調査結果の解析（2）愁訴項目の層化分析. 第 89 回日本衛生学会学術総会, 名古屋, 2019. 2.

2) 穴井 茜, 永野匡昭, 蜂谷紀之: メチル水銀曝露量リスクにおける簡便な評価法に関する研究. 第 89 回日本衛生学会学術総会, 名古屋, 2019. 2.

3) 蜂谷紀之, 穴井 茜: 1975 年から 81 年に実施された水俣市住民健康調査結果の解析（1）結果概要. 第 89 回日本衛生学会学術総会, 名古屋, 2019. 2.

［文献］

1) Iwasaki, Y. et al. (2003) Estimation of Daly Mercury Intake from Seafood in Japanese Women: Akita Cross-Sectional Study. *The Tohoku Journnal of Experimenatal Medicine* 200, 67-73.

2) Yaginuma-Sakurai, K. et al. (2009) Assessment of exposure to methylmercury in pregnant Japanese women by FFQ. *Public Health Nutrition* 12(12), 2352-2358

3) Sakamoto, M. et al. (2010) Reprospective study on temporal and regional variations of methylemercury concentrations in preserved umbilical cords collected from inhabitants of the Minamata area, Japan. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 73, 1144-1149

4) 村田勝敬ほか. (2011) メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向. *日衛誌* 66, 682-695
5) 村田勝敬ほか. (2005) 胎児性メチル水銀曝露の小児発達影響と臨界濃度―セイシェルおよびフェロー諸島の研究を中心に―. *日衛誌* 60, 4-14

■社会・情報提供グループ（業務）

水俣病情報センターにおける情報発信及び資料整備（CT-18-08）

Transmission of information on Minamata Disease, and organization of documents and materials in Minamata Disease Archives

［主任担当者］

原田利恵（国際・総合研究部）
情報収集及び資料の学術的分析

［共同担当者］

三宅俊一（国際・総合研究部）
情報センター統括
槌屋岳洋（国際・総合研究部）
資料整備・展示等
勝田　孝（国際・総合研究部）
資料整備・展示等
情報センター関係職員
資料整備、展示室等の運用
穴井　茜（国際・総合研究部）
情報収集及び資料の学術的分析
蜂谷紀之（シニアアドバイザー）
情報収集及び資料の学術的分析

［区分］

業務

［重点項目］

地域の福祉向上への貢献

［グループ］

社会・情報提供

［業務期間］

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］

水俣病(Minamata disease)、水銀(mercury)、情報発信(transmission of information)

［業務課題の概要］

水俣病及び水銀に関する資料整備等を推進し、一般の利用に供するとともに、展示室や講堂等を活用した情報発信を行う。

［背景］

水俣病情報センターは、水俣病及び水銀に関する資料整備等を推進し、これらの情報を広く一般に提供すること等を目的として、2001 年 6 月に開館した。また、収集した水俣病関連資料の管理に関しては、行政機関の保有する情報の公開に関する法律等の定めにより、学術・歴史的資料等を保存・管理する国の施設として、2010 年 4 月に総務大臣の指定を受けた。また、2011 年 3 月には、公文書等の管理に関する法律の施行に伴い、内閣総理大臣が指定する歴史資料等保有施設（同法施行令 3 条 1 項）となった。

［目的］

水俣病情報センターの機能充実及び効果的な運用を通じて、水俣病及び水銀に関する情報の発信を国内外へ行う。

［期待される成果］

1. 水俣病及び水銀についての一層の理解の促進に貢献すること
2. 水俣病及び水銀に関する研究の支援と推進に貢献すること
3. 隣接する施設との連携・協力を一層強化し、効果的な環境学習の場を提供すること

［年次事業概要］

1. 2015 年度

(1)歴史資料等保有施設として、適正かつ有効な運用を行いつつ、展示内容の更新及び多言語化対応の改修の実施。

(2)展示室や講堂の利用を通じた情報提供を行うとともに、隣接する水俣市立水俣病資料館及び熊本県環境センター等と連携・協力して効果的な活用を図る。
(3)全国的な場での情報発信に努める。

2. 2016 年度
(1)歴史資料等保有施設として、適正かつ有効な運用を行う。
(2)展示室や講堂の利用を通じた情報提供を行うとともに、隣接する水俣市立水俣病資料館及び熊本県環境センター等と連携・協力して効果的な活用を図る。
(3)全国的な場での情報発信に努める。

3. 2017 年度
(1)歴史資料等保有施設として、適正かつ有効な運用を行う。
(2)展示室や講堂の利用を通じた情報提供を行うとともに、隣接する水俣市立水俣病資料館及び熊本県環境センター等と連携・協力して効果的な活用を図る。
(3)全国的な場での情報発信に努める。

4. 2018 年度
(1)歴史資料等保有施設として、適正かつ有効な運用を行う。
(2)展示室や講堂の利用を通じた情報提供を行うとともに、隣接する水俣市立水俣病資料館及び熊本県環境センター等と連携・協力して効果的な活用を図る。
(3)全国的な場での情報発信に努める。

5. 2019 年度
(1)歴史資料等保有施設として、適正かつ有効な運用を行う。
(2)展示室や講堂の利用を通じた情報提供を行うとともに、隣接する水俣市立水俣病資料館及び熊本県環境センター等と連携・協力して効果的な活用を図る。
(3)全国的な場での情報発信に努める。

［2018 年度の業務実施成果の概要］
1. 展示
(1) 展示設備の更新など
1 階バーズビュー・スペースの映像展示に使用しているプロジェクターについて、故障が頻発していることから、新機種に変更した。また、1 階エントランスにパンフレットケース、2 階オープンスペースにインフォメーションカウンターを設置した。なお、バーズビュー・スペースでは現在、水俣の美しい四季折々の映像、水俣湾の様子を撮影した「海中散歩」及び航空映像の「空から見た水俣」の3点を上映している。
(2) 企画展など
①10 月 1 日～31 日までの 1ヶ月間、公害資料館ネットワークの巡回パネル展「なぜ今、公害から私達は学ぶのでしょうか？」を 2 階ロビーで展示した。
②1 階小展示室において、水銀条約に関する展示を昨年から継続している。
2. 講堂
(1) 水俣市立水俣病資料館が実施する語り部講和や熊本県環境センターが実施する環境学習などに年間を通じて活用されている。
(2) 胎児性水俣病患者や福祉、マスコミ関係者等による「若かった患者の会・水俣ば生きる会」主催の講演会『いま、生きることを考える～それぞれの場所で～』が行われた。
(3) 国水研が主催する国水研創立 40 周年記念事業及び NIMD フォーラム（11 月）、介助技術講習会（9 月）、リハビリテーション技術講習会（1 月）、各種研修対応などの会場として使用した。2019 年 3 月末現在の来館者等の実績は、表 1 の通りである。
3. 資料整備
(1) 2017 年度に水俣病関西訴訟資料調査研究会から取得した資料について目録を公開した（目録追加数 17 件）。
(2) これまで国水研に寄贈された水俣病関係資料の

目録整理と資料のデジタル化に関する作業を実施した(2018年度は新たに4,128件の目録整理を完了)。2019年3月末現在の収蔵資料の目録件数及びデジタルファイル数を表2に示した。

(3) 熊本県水俣病保健課、水俣市立水俣病資料館、一般財団法人水俣病センター相思社等と協力し、各館で所蔵する資料の目録データを統合した水俣病関係資料統合データベースの試行運用を開始した(2月中に試行運用を開始予定)。

4. 情報発信

(1) 水俣市立水俣病資料館、熊本県環境センターと合同で、ロビー展『みなまた「まなびの丘」から環境を創造する!』をくまもと県民交流館パレア(熊本市)で開催し、国水研の研究を紹介した(8月～9月)。

(2) 全国各地にある公害資料館の連携をはかり、情報交換等を行う目的で開催されている公害資料館連携フォーラムの第6回が12月に東京で開催された(第6回公害資料館連携フォーラムin東京)。フォーラムの実行委員会委員として、企画に携わり、事前の現地調査(7月、11月)に参加し、「資料」分科会及び「地域づくり」分科会の企画・コメンテーターを担当した。

(3) 水俣条約を紹介する展示パネルを、熊本市にて開催された「水銀に関する水俣条約記念フォーラム2018-19」の会場に展示した(2月)。

5. 連携

(1) 水俣市

①地域政策研究室において、水俣市総合政策部政策推進課と情報交換を行う(6/13、1/16)。

②水俣市第6次総合計画策定にあたって、市民ワークショップ(全4回)、審議会(全3回)を傍聴するとともにパブリックコメントへ参加した。

③水俣の映像(春・夏・秋・冬)について、水俣市観光課からのイベントに使用したいとの要請を受け、提供した。

(2) 熊本県

①地域政策研究室において、熊本県環境生活部水俣病保健課と情報交換会を行う(10/5)。

②熊本県環境生活部環境生活科より地域政策研究室へ地域振興に関する情報提供を行う(11/30)。

(3) 水俣市社会福祉協議会

①第Ⅸ期ふれあいのまちづくり推進委員会委員(副会長・企画委員)として参加。

②介護者問題に関するヒアリング・視察を行った。(12/16～17)

［2019年度の実施計画］

1. 展示:1階小展示室における新企画の開催を検討する。
2. 講堂:水俣市立資料館及び熊本県環境センターとの3館連携により効果的な運用を図る。
3. 情報発信:3館連携による取組みを検討する。全国的な場で情報発信を行う。
4. 資料整備:収集した資料の目録整備と公開に向けた取組みを進める。
5. ネットワーク:全国歴史資料館保存利用機関連絡協議会や全国公害資料館ネットワーク等との連携を図る。
6. 連携協定:水俣市総合政策部政策推進課を中心として、水俣環境アカデミア、水俣市社会福祉協議会といった関係諸機関とも連携を図り、水俣市における政策課題を発掘する。
7. 情報提供:水俣でのヒアリングや調査等を希望する研究者への協力

［業務期間の論文等発表］

なし

［業務期間の学会発表］

1) 蜂谷紀之:水俣病情報センターの資料整備事業、公害資料館ネットワーク協働プロジェクト研究会「資料保存」, 水俣, 2015.9.
2) 蜂谷紀之:水俣病情報センターの資料整備と活用への取組み:公文書管理法の指定施設としての責務と運用の立場から. 第1回環境・市民活動アーカイブズ資料整理研究会, 町田(東京都), 2016.7.
3) 蜂谷紀之:熊本水俣病関係資料の整理・公開の現状について:水俣病情報センターの資料整備と

活用への取組み. 第4回公害資料館連携フォーラム in　水俣, 水俣, 2016.12.

4) 蜂谷紀之:水俣病情報センターの資料整備と活用:水俣病研究における歴史的資料の意義. 日本アーカイブズ学会 2016 年度第 2 回研究集会, 大阪, 2017.1.

5) Rie Harada: Historical Implications of Minamata Disease and Activities of NIMD, Research Study for Keio University, Minamata, 2018.7.

6) Rie Harada: Lessons from Minamata: The Important Roll of Minamata Disease Archives, Research Study for University of Tsukuba, Minamata, 2018.11.

7) 原田利恵: NIMD 地域政策研究室の活動を通して―水俣の被害加害構造のなかに身を置く「フィールドワーク」で見えてきたもの. 世界宗教者平和会議日本委員会「和解と平和のファシリテーター養成講座」第 8 回セミナー, 水俣, 2018. 11.

8) 蜂谷紀之: コメンテーター.展示キャプションの作成を通じて資料整理の方法を学ぶ. 第6回公害資料館連携フォーラム in 東京, 法政大学, 2018.12.

9) 原田利恵: コメンテーター.公害地域再生のまちづくり戦略:患者会と自治体の効果的な連携を目指して. 第 6 回公害資料館連携フォーラム in 東京, 法政大学, 2018.12.

10) 原田利恵: コメンテーター.原発災害後の地域社会と自治体:8 年目からの生活再建に向けて. 環境社会学会震災・原発事故特別委員会特別例会, 東京, 法政大学, 2019.2.

表 1　水俣病情報センター来館者及び利用件数（2019 年 3 月末日現在）

項目	分類	2018 年度（3 月末日現在）		2001 年度からの累計	
学年別来館者	一般	14,973	（35.4%）	245,464	（35.4%）
	高校生	701	（1.7%）	37,764	（5.4%）
	中学生	6,987	（16.5%）	115,534	（16.7%）
	小学生	19,400	（45.9%）	286,162	（41.3%）
	幼児	181	（0.4%）	3,159	（0.5%）
	不明	0	（0.0%）	5,607	（0.8%）
	計	42,242	（100%）	693,690	（100%）
地域別来館者	熊本県内	27,467	（65.0%）	441,907	（63.7%）
	熊本県外	14,054	（33.3%）	234,922	（33.9%）
	国外	721	（1.7%）	11,447	（1.7%）
	不明	0	（0.0%）	5,414	（0.8%）
	計	42,242	（100%）	693,690	（100%）
講堂使用件数	国水研	6	（4.1%）	166	（7.0%）
	市立資料館	88	（59.5%）	1,502	（63.6%）
	県環境センター	47	（31.8%）	605	（25.6%）
	その他	7	（4.7%）	87	（3.7%）
	計	148	（100%）	2,360	（100%）
資料室	第一資料室利用者	3		145	

表 2　水俣病関連資料整備状況（平成 31 年 3 月末日現在）

分類	公開資料		整備資料総数
	目録件数	デジタルファイル	件数
国立水俣病総合研究センター	261	4,172	13,475
水俣病被害者の会全国連	0	0	15,505
水俣病研究会	5,082	29,826	17,205
新潟県立環境と人間のふれあい館	4,016	75,578	4,996
水俣病関西訴訟資料調査研究会	3,029	40,845	3,194
相思社	1,410	11,037	91,700
合計	13,798	161,458	146,075

■社会・情報提供グループ（業務）

毛髪水銀分析を介した情報提供（CT-18-09）
Information service using hair mercury analysis

［主任担当者］

永野匡昭（基礎研究部）

業務統括、水銀分析及びデータ解析

［共同担当者］

蜂谷紀之（シニアアドバイザー）

問い合わせ対応及び解説

水俣病情報センター職員

総務課職員

来館者（来訪者）の毛髪採取

［区分］

業務

［重点項目］

メチル水銀の健康影響

［グループ］

社会・情報提供

［業務期間］

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］

メチル水銀 (Methylmercury) 、毛髪水銀 (Hair mercury)、情報提供(Information service)

［業務課題の概要］

環境中の水銀に関する理解を深め、メチル水銀を含む水銀化合物を身近なものとしてとらえるために、国立水俣病総合研究センター（国水研）来訪者及び付属施設である水俣病情報センター（情報センター）来館者のうち、希望者等に対して毛髪水銀を分析し、魚介類由来のメチル水銀による健康影響に関する情報提供を行う。

［背景］

メチル水銀は主に魚食を通してヒト体内に取り込まれ、その一部が毛髪にも排泄される。メチル水銀の健康影響を身近なものとしてとらえるために、毛髪水銀分析によって自身の摂取状況を知ることは有効である。これまで、国水研では来訪者や情報センター来館者のうち、希望者等を対象として毛髪の水銀分析を行ってきた。一方、中期計画 2015 が策定され、本業務は「8. 広報活動と情報発信機能の強化及び社会貢献の推進 (3)水銀に関する情報発信の推進」に盛り込まれた。

［目的］

本業務の目的は、毛髪水銀分析の結果の通知を通して微量のメチル水銀摂取に関する情報発信を行い、メチル水銀を含む環境中の水銀についての理解を深めてもらうことである。

［期待される成果］

一般の方々が水銀について関心を持ち、水銀に対する正しい知識を身につけることが期待できる。

［年次計画概要］

1. 2015 年度

国水研来訪者及び情報センター来館者のうち、希望者等の毛髪水銀分析を行い、結果の通知を通して微量のメチル水銀摂取に関する情報発信を行った。また、くまもと県民交流会館パレアのロビーにて本業務をパネルで紹介した。そのほか、電話・メール等による「水銀化合物摂取」等に関する質問や相談に対して、専門的な見地から情報提供や助言を行った。

2. 2016－2019 年度

国水研来訪者及び情報センター来館者のうち、希望者等の毛髪水銀分析を行い、結果の通知を通して微量のメチル水銀摂取に関する情報発信を行う。そ

のほか、電話・メール等による「水銀化合物摂取」等に関する質問や相談に対して、専門的な見地から情報提供や助言を行う。

［2018 年の業務実施成果の概要］

2018 年の希望者等は情報センターで 201 名、国水研では 297 名であり、計 498 名の毛髪水銀分析を行い、測定結果について簡単な解説を付けた上で各個人に通知した。

毛髪水銀測定希望者等を所属機関等で分類すると、修学旅行生等の学校行事関係者が 154 名、学校行事関係者を除く情報センターでの希望者が 83 名、総務課を通じて依頼を受けた地方自治体関係者が 17 名、そのほかの国水研来訪者（一般公開も含む）など 244 名であった。

そのほか、電話・メール等によって寄せられた「水銀化合物摂取」等に関する質問や相談を 10 件受け、専門的な見地から情報提供や助言を行った。

［業務期間の論文発表］

なし

［業務期間の学会等発表］

永野匡昭, 蜂谷紀之：毛髪を利用した「水銀」に関する情報提供. くまもと県民交流会館パレアロビー展（2015）. 熊本, 2015. 7.

5. 自然環境究グループ
Nature Environment Group

本グループでは、地球規模から地域レベル、並びに水俣湾周辺における水銀の環境循環の解明を目指して、野外調査、室内実験、各種分析などを含めた総合的な研究を行っている。その研究対象媒体は大気、水、土壌、底質、生物であり、多岐にわたっている。また、近年発展を遂げている水銀安定同位体比の計測機器も導入し、水銀放出源や化学反応プロセスの解明にも挑戦している。さらに、国内外の研究機関とも協力し、水俣条約発効に伴う有効性評価に資する貴重なデータを得るために活動している。本グループの各研究課題についての平成 30 年度研究概要は以下のとおりである。なお、昨年度に 1 課題が終了し、今年度から新たに 3 課題がスタートしている。

［研究課題名と研究概要］

1. 大気中水銀観測ネットワークを利用した日本近海における水銀の大気－海洋間移動および生物移行に関する研究（プロジェクト研究）

丸本幸治（環境・保健研究部）

水俣市、平戸市、福岡市、御前崎市、南あわじ市では昨年度に引き続き、大気・降水中水銀の連続観測を実施した。降水中の水銀濃度は過去数年間の値と大きな差はなかったが、福岡市におけるガス状金属水銀と粒子状水銀は徐々に年平均値が低下していることがわかった。同地点では両者の高濃度イベントの頻度が急激に低下しており、それが年平均値の低下の要因の一つであることがわかった。一方、ガス状酸化態水銀の年平均濃度は過年度と大差なかった。

本課題では、大気中水銀と同様に、地球規模での水銀循環を明らかにする上で極めて重要である海洋中の水銀についても調査を行っている。昨年度の太平洋亜寒帯域における白鳳丸 KH-17-03 研究航海で得た海水の総水銀とメチル水銀の分析を行った。なお、総水銀は全 20 地点の分析が完了し、メチル水銀については西側 8 地点まで分析が完了した。総水銀とメチル水銀の濃度は表層で低く、中深層で高いことが明らかとなった。さらに、昨年度報告した溶存ガス状水銀の鉛直分布と同様に、表層のクロロフィル a 極大層（植物プランクトンが豊富）においてメチル水銀濃度が特異的に高くなることがわかった。メチル水銀も溶存ガス状水銀も還元的な条件下で生成されることが知られており、植物プランクトンの増殖により粒子密度が高くなり、粒子間にできる局所的な還元的雰囲気下でこれらの形態の水銀が生成していると推察される。また、植物プランクトンの培養実験による海水中メチル水銀の取込を調べた結果、取込速度は極めて速いことがわかった。これらの情報は、現在環境研究国立環境研究所と共同で開発を進めている地球規模での水銀の多媒体モデルの予測精度を向上させる上で極めて有用である。

2. 水俣湾及びその周辺海域の環境中における水銀の動態に関する研究（基盤研究）

松山明人（国際・総合研究部）

平成 30 年度に実施された本課題研究の成果概要を以下に示す。

(1) 水俣湾定期採水モニタリングによる今年度の溶存態総水銀濃度の全体平均（5 回/年）は 0.27 ± 0.03ng/L、溶存態メチル水銀濃度は 0.02 ± 0.001 ng/L であった。親水護岸採水モニタリングは、本年度 3 回の観測が実施され、溶存態総水銀濃度の平均は 0.69 ± 0.50ng/L であった。

(2) 小型環境インキュベータを用いた培養実験について、一番基礎となる水温 2 段階（15℃、30℃）塩分濃度（1.5%、3.0%）、光無しの条件で複数回実験を行った。更に塩分濃度を 3 段階（1.0%、1.5%、2.0%）に変化させた培養実験を行った。結果、過去の結果と同様、海水塩分濃度 1.5%、海水温 30℃が最も海水中にメチレーションの反応性は高かったが、メチル水銀の検出量は少なく、添加した総水銀量に対して数%程度であった。塩分濃度を変化させた培養実験では大きな差は認められなかった。

(3) 天草および八代海域で昨年度採取した試料及

び今年度採取した試料を合わせて、コア試料が合計で 43 本、表層 22 試料を採取し、これらから 821 検体の分析試料を得た。結果、総水銀濃度の天草海域、八代海域の平均値はそれぞれ 0.10 ± 0.04 mg/kg.dry、0.46 ± 0.44 mg/kg.dry であった。また巻き上げ観測装置の修理及び改良が終了し、水俣湾で初めて底質の巻き上げ観測を行った。マルチコレクターによる底質中水銀の同位体組成分析については、低総水銀濃度試料に関する総水銀の濃縮手法について検討し、従来法である過マンガンカリウム＋硫酸による捕集・濃縮に代えて、ジチゾンを利用した濃縮手法を導入し、水俣湾、八代海域、天草海域で採取された底質試料中の水銀同位体組成比を求めた。

3. 水銀放出地帯およびその周辺環境における気中水銀の簡易モニタリング手法の開発と応用に関する研究（基盤研究）

丸本幸治（環境・保健研究部）

本課題では、火山地帯や水銀使用現場など比較的高い水銀濃度が予想される場所での簡易的にデータを得て、必要な対策を講じるため、水晶振動子式水銀分析器（以下、QCM-Hg）用いた簡易モニタリング手法について検討している。

今年度は、主として金採掘による水銀利用環境でのモニタリングを想定し、実験動物を用いた QCM-Hg の性能評価とブラジル国における現場測定を実施した。実験動物による性能評価では、ラットの肺、鼻粘膜、嗅球の Hg 濃度と振動数変動量には関連がみられなかったが、ラット臓器中 Hg 濃度と QCM-Hg の素子への Hg 付着量とは良い相関がみられた。このことから、QCM-Hg を作業者に保持させて、作業後に素子への付着量を計測すれば、水銀蒸気ばく露影響を評価できると考えられる。一方、ブラジル国における現場測定では、金採掘現場やゴールドショップなどの作業環境における QCM-Hg による計測を試みた。前年度に金採掘現場における極めて高濃度の環境下（数百 $\mu g/m^3$）では振動数が数十秒でプラトー（飽和状態）となることを報告したが、ドラフトの設置等である程度の水銀汚染対策を講じているゴールドショップでは、気中 Hg 濃度が数～数十 $\mu g/m^3$ となっており、作業現場の気中 Hg 濃度に対応して QCM-Hg センサーの振動数が良好に変動した。振動数変動量の傾きと従来法による Hg 濃度はよく対応しており、振動数変動量から Hg 濃度を推定可能であることがわかった。また、それには 2 分程度のデータから傾きを計算するのが最も適していると考えられた。

4. 酸化態水銀標準ガス発生装置の作成、及びその装置を用いた大気メチル水銀に関連する化学反応の基礎研究（基盤研究）

伊禮 聡（環境・保健研究部）

大気化学反応でメチル水銀が生成している場合、ガス状金属水銀（GEM）が酸化して生成するガス状酸化態水銀（GOM）が中間体となっていることが予想される。本研究ではメチル水銀の前駆体と考えられる GEM と GOM の大気動態を調べるための GEM/GOM 標準ガス発生装置を作成し、その装置を用いてこれまで評価されていない GEM と GOM の液滴への取り込み量を調べる。 また、現在環境化学研究室で遂行中の Tekran 2537/1130 による大形態別大気水銀自動観測の確度と精度の評価を標準ガス発生装置を使って行う。本年度の成果概要を以下に述べる。

GEM と GOM 標準ガスを作成するために入手した高性能標準ガス発生装置（Dynacalibrator、スイス VICI 社）は、夏に突如オペレーションプログラムが機能しなくなる問題が発生。修理後も内蔵されているマスフローコントローラーが機能しなくなる問題が新たに発生した。このため、Dynacalibrator を用いた GOM ガス発生装置への改良は進んでいない。本年度は代替機として別のメーカーによる VOC 標準ガス発生装置を入手しており、本年度はこの装置を用い GEM 標準ガスを作成し、GEM の液相への取り込み実験を行った。

取り込み実験は、両端に 1/2 インチガラス管が 1 つ付いた 2.5L のガラス製角形容器に硝酸、あるいは硫酸で弱酸性化（pH 3.2 - 3.4 程）した水 500mL を入れ、溶液上部に 40 から 50ng m^{-3} GEM 濃度の標準ガスを 2.5 から 6 時間片側から流し続け（反対側はドラフト開放）、どれだけ GEM が液相に取り込まれるかを調べた。測定結果は、硝酸、硫酸酸性溶液それぞれ

500mL あたり 71 と 94pg の GEM が取り込まれた事が分かった。また、反応ガスの濃度・温度計測結果に基づき曝露時間中の GEM の液相への衝突回数を調べ、取り込まれた量と比較する取り込み係数 γ（取り込まれた量÷衝突した量）を評価した。計算結果は、硝酸、硫酸溶液それぞれで 7×10^{-6}、22×10^{-6} となり、GOM が乾燥無機塩に取り込まれる γ、$3050 - 3.3\times10^{-4}$（Mao et al., 2018）に比べ非常に小さいことが判明した。また、液相が霧などの液滴と仮定し、粒径を 10μm、液滴濃度を 100 個 cm^{-3}（Podzmek, J., 1997; Eliezer et al.,1993）とした場合、液相への取り込みによる GEM の大気寿命は約 5 日と見積もられ、現在認識されている GEM の大気寿命半年から1年よりかなり異なることが分かった。しかしこの結果はデータの信頼性や計算した環境条件が適切か評価されていないこともあり、今後その詳細な評価を必要とする。

5. 水銀安定同位体組成に基づく環境中の水銀動態の解明（基盤研究）

伊禮　聡（環境・保健研究部）

2017 年夏に国連で水俣条約が発効され、国際的な水銀使用の規制が始まった。本研究は環境試料中、または人工試料中の水銀安定同位体組成をマルチコレクター型誘導結合プラズマ質量分析計（MC-ICP-MS）により測定し、得られる結果から人為・自然起源の水銀寄与率をより正確に把握することを目的とする。得られる科学的知見は、より合理的な水銀削減政策を実施するのに役立つ。

本研究は3つのサブプロジェクトから成る。①八代海底質に含まれるチッソ工場由来の総水銀量の寄与率推定、②大気水銀の自然発生源において採取した試料に含まれる総水銀の同位体測定（発生源キャラクタリゼーション）、③室内実験により大気環境中で起こり得る化学反応を再現し、そこで起こる同位体分別を評価（大気環境中で起こる化学プロセスでの同位体分別の評価）である。

本年度は主に装置の問題解決に多くの時間を割いた。MC-ICP-MS が抱える大きな問題点として、不定期に同位体測定内部標準であるタリウム強度が突如大きく変動したり、水銀の強度が周期的に変動したり、両元素、あるいはいずれかのシグナルノイズレベルが突如上がるなどの計測における不安定さが頻繁に見られた。問題特定、機械の部品交換などの対応で幾らかの問題は解決したが、まだ全部の問題を解決するに至っていない。

装置が安定して機能していた時（先述の問題が見られなかった時）、試験分析でアメリカ NIST が販売する水銀安定同位体標準物質 SRM8610 を分析し、測定精度・確度を評価した。測定値（n=3）と NIST が提供する参照値との差±伝搬誤差は、$^{199}Hg/^{198}Hg$、$^{200}Hg/^{198}Hg$、$^{201}Hg/^{198}Hg$、$^{202}Hg/^{198}Hg$、そして $^{204}Hg/^{198}Hg$ において-0.01 ± 0.06‰、-0.03 ± 0.05‰、-0.05 ± 0.09‰、0.0 ± 0.1‰、0.0 ± 0.1‰となり有意な差はなく、精度・確度共に高いことが判った。一方、装置が安定していない時、繰り返し測定の標準偏差が 2 から 3.5‰となり、サンプルが測定できるコンディションではないことが判った。

装置が良い状態の時、先行試験として八代海底質のサンプル3つ（水俣湾から2つ、そしてバックグラウンドとして天草の底質1つ）を分析した。測定結果は、水俣サンプルの同位体比平均値と天草サンプルの同位体比との差は上記同位体でそれぞれ-0.43 ± 0.04、0.04 ± 0.02、0.22 ± 0.02、0.12 ± 0.06、0.29 ± 0.08‰となり、小さいながらもどの同位体比でも有意な差があることがわかり、底質に含まれる水銀の起源が異なる可能性が示唆された。

6. メタゲノム解析を用いた沿岸域における水銀メチル化過程に関与する微生物機能遺伝子群の動態解明（基盤研究）

多田雄哉（環境・保健研究部）

本研究では、メタゲノム解析を用いて、水銀メチル化過程に関連する微生物機能遺伝子を解析することで、沿岸域における微生物によるメチル水銀生成過程の理解を深化させることを目的としている。平成30年度は7月並びに10月に、水俣湾において海洋観測を実施し、海水中における微生物遺伝子試料及び水銀分析試料（総水銀・メチル水銀）、水質分析試料（栄養塩・溶存態有機炭素・懸濁態有機炭素・全菌数）を取得した。また、メタゲノム解析ライン

の最適化に関して、同年3月に久米島沖で採取したメタゲノムシーケンスを用いて実施し、水銀メチル化に関連する微生物機能遺伝子 *hgcA* 及び *hgcB* の検出、還元的アセチル-CoA 経路を構成する遺伝子群を半定量的・系統学的に解析することが可能となった。

水俣湾において取得した試料のメタゲノム解析の結果、水俣湾中央における *hgcA* 並びに *hgcB* 遺伝子数は、7 月の試料では、それぞれ 0～0.3 genes / 100 万配列、389～534 genes / 100 万配列であり、10 月の試料では、それぞれ 0.3～0.6 genes / 100 万配列、507～585 genes / 100 万配列であった。また、アセチル-CoA を構成する遺伝子群の充足率は、7 月では 60～70%、10 月では 70～80%であった。

総水銀・メチル水銀分析に関しては、溶存態の濃度測定は終了し、溶存態総水銀は、7 月では 0.34～0.60 ng/L 、10 月では 0.42～0.47 ng/L の濃度で存在していた。また、メチル水銀濃度は、0.0034～0.0049 ng/L（7 月）及び 0.0035～0.0042 ng/L（10 月）であり、総水銀の 0.8~1.0%の割合で存在していたことが明らかとなった。他の水質分析試料に関しても現在解析中である。今後、水質データも含めた解析を行い、海洋における微生物による水銀のメチル化過程を明らかにしていく。

7. 水俣湾における魚類を頂点とした食物網構造および水銀蓄積経路に関する研究（基盤研究）

吉野健児（環境・保健研究部）

水俣湾内の魚類を頂点とした食物網における水銀蓄積経路を明らかにするため、魚類を中心に総水銀、安定同位体比について前任者によってデータが蓄積されてきた。しかしながらそれらの結果は十分に整理された形になっているとは言い難く、データを整理しこれまでなされなかった解析にも取り組んだ。また、これまでの研究では食物連鎖で魚類と基礎生産者を結ぶ潮下帯ベントスに関する出現状況や密度などの基礎的情報、季節変動などの情報が欠けていた。そこで夏季（7 月・8月）、秋季（10 月・11 月）、冬季（1 月・2 月）、春季（4 月・5 月）の 4 シーズンで上記の情報を蓄積することを目指し、あらためて魚類、潮下帯でのベントス、植物プランクトン（懸濁態有機物）、付着藻類、および表層底泥を含む安定同位体による食物網解析と水銀分析に取り組んだ。今年度は夏季（7 月・8月）、秋季（10 月・11 月）まで分析を進めた。

前任者のデータ整理は終了し、これまで主張されてきた内容の解析上の裏付けもできた。今年度採取された試料に基づく食物網構造解析では夏季・秋季ともにベントスから魚類までかなり底生微細藻類を起源とする有機物に依存した食物網構造を示し、これまでの主張と符合した。夏季・秋季ともに現在の水俣湾のベントス群集はギボシイソメ科、ノラリウロコムシ科、チロリ科などの環形動物が中心で、二枚貝は少なく、ヨコエビ類は採取されなかった。また非常に低密度であり、分析に耐える十分な試料が得られなかったが、ギボシイソメ科のゴカイで高い総水銀値がみられることが多く、こうしたゴカイ類が底魚類の水銀蓄積の主要経路になっていると推察された。

■自然環境グループ（プロジェクト）

大気中水銀観測ネットワークを利用した日本近海における水銀の大気－海洋間移動及び生物移行に関する研究（PJ-18-03）

Research on mercury exchange in air –sea interfaces and accumulation for marine wildlife of mercury around Japanese Islands using atmospheric mercury monitoring network

［主任研究者］

丸本幸治（環境・保健研究部）

研究の総括、実験全般の実施

［共同研究者］

多田雄哉（環境・保健研究部）

海洋中水銀の動態観測と海洋微生物解析

永野匡昭（基礎研究部）

海洋微生物解析に関する助言

鈴木規之、柴田康行（国立環境研究所）

国内外の水銀観測ネットワークに関する助言

福崎紀夫（新潟工科大学）、高見昭憲（国立環境研究所）、林 政彦（福岡大学）、坂田昌弘（静岡県立大学）

大気中水銀等化学物質の観測とデータ解析

武内章記（国立環境研究所）、児玉谷 仁（鹿児島大学）

海洋中水銀の動態観測

河合 徹、櫻井健郎（国立環境研究所）

水銀動態モデルの構築

佐久川 弘、竹田一彦（広島大学）

瀬戸内海における海洋化学物質観測

David Schmeltz (米国環境保護庁)、David Gay、Mark Olson (米国大気沈着ネットワーク)、Guey-Rong Sheu（台湾中央大学）、斎藤貢（環境省環境保健部環境安全課）

アジア地域における大気中水銀観測ネットワークのコーディネート

［区分］

プロジェクト研究

［重点項目］

メチル水銀の環境動態

国際貢献

［グループ］

自然環境

［研究期間］

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］

水銀 (Mercury) 、大気沈着 (Atmospheric deposition) 、大気‐海洋交換 (Air-sea exchange) 、海洋生物 (Marine wildlife) 、生物蓄積 (Bio magnification)

［研究課題の概要］

現在日本国内の沿岸域に展開している大気中水銀観測サイトを利用し、同観測サイトと距離が比較的近い海域において海洋中水銀調査及び生物調査を実施する。これにより、大気-海洋間の水銀交換量及び海洋中の水銀の動態、並びに海洋生物への水銀蓄積機構に関する知見を得る。

［背景］

人間活動によって大気中に放出された微量水銀は地球上を循環し、放出源から遠く離れた場所の生態系に影響を与えることが知られている[1)]。そのため、国の枠組みを超えた国際的な対応が求められており、UNEP（国連環境計画）による世界規模の調査を経て、2013年10月には国際的な水銀規制条約（水俣条約）を採択する締約国外交会議が熊本市及び水俣市で開催された。今後、水俣条約の採択により各国で排出削減対策が実施されていくこととなるが、条約の有効性評価としての環境中水銀モニタリングやモニタリングデータを活用した環境中水銀動態モデルの開発が重

要な位置付けとなると考えられる。

水銀は大気、海洋、陸域、底質など複数の環境媒体（多媒体）間を移動しながら魚介類へ蓄積するが、ヒトへの水銀の主要な曝露経路は魚介類の摂取によることから、海洋における水銀の動態と生物移行過程を詳細に調べる必要がある。日本を含む東アジア地域は、世界的にみても人間活動による大気への水銀排出量が多い地域であるが [2)]、大気へ放出された水銀が同地域の魚介類にどのような影響を与えているか調べた例は皆無である。

［目的］

現在日本国内の沿岸域に展開している大気中水銀観測サイトを利用し、同観測サイトと比較的距離が近い海域における環境中水銀の動態・生物蓄積の実態などを解明する。また、水銀に関する水俣条約の発効による環境中水銀の低減効果に関する予測・検証のためのデータを提供する。

［期待される成果］

1. 大気・降水中水銀の長期モニタリングデータによる水銀に関する水俣条約締結前後の過渡期のデータの取得と東アジア地域における大気中水銀濃度及び水銀沈着量の経年変動の実態解明
2. 日本国内の大気中水銀モニタリングネットワークの中核的存在
3. アジア-太平洋水銀モニタリングネットワーク（Asia-Pacific Mercury Monitoring Network, 以下APMMN）へのデータ提供及びモニタリング技術移転等による国際協力
4. 日本近海における大気-海洋間の水銀交換量及び魚介類への水銀蓄積過程の解明

［年次計画概要］

1. 2015 年度

大気・降水中水銀の連続モニタリングを実施し、これまでの観測結果の一部を論文としてまとめる。また、瀬戸内海・玄界灘・東シナ海において大気-海水面間の水銀フラックスの観測と海水及び生物試料のサンプリングを実施し、海水中の総水銀及びメチル水銀を分析する。

2. 2016 年度

大気・降水中水銀の連続モニタリングを継続する。近畿地方もしくは中国地方に新たな観測サイトも設立し、モニタリングを開始するとともに、日本の大気中水銀観測ネットワークの中核となるべく、分析データの精度管理体制を構築する。また、前年度採取した生物試料中の総水銀とメチル水銀の分析を実施する。必要に応じて海洋観測を実施する。

3. 2017 年度

大気・降水中水銀の連続モニタリングを継続する。海洋観測データを論文としてまとめる。必要に応じて海洋観測を実施する。

4. 2018 年度

大気・降水中水銀の連続モニタリングを継続する。海洋観測データを論文としてまとめる。必要に応じて海洋観測を実施する。

5. 2019 年度

大気・降水中水銀の連続モニタリングを継続するとともに、これらのデータを論文としてまとめる。

［2018 年度の実施計画］

前年度に引き続き、大気・降水中の水銀モニタリングを継続し、環境省の観測地点にも全粒子中水銀サンプリングシステムを導入する。また、福岡市での大気中水銀観測によって得られたデータについて論文にまとめる。一方、北部太平洋亜寒帯域において採取した海水中の総水銀及びメチル水銀の分析を行い、同海域におけるこれらの水平・鉛直分布を明らかにする。また、他の化学物質濃度、水塊構造との関連性について解析する。さらに、海水中メチル水銀の生成過程やプランクトンへの取込に関する室内実験を行い、それらの機構や速度に関する知見を得る。

［2018 年度の研究実施成果の概要］

1. 大気・降水中水銀の観測

九州地方の 3 地点（水俣市、平戸市、福岡市）と静岡県御前崎市、並びに新潟県柏崎市において降水中水銀の週単位のモニタリングを継続した。降水中水銀の分析は米国公定法 EPA method 1631 に準拠

して行った。平成 30 年度及び過年度における各地点の雨量加重平均濃度を表 1 に示した。なお、南あわじ市では台風や強風の影響によりサンプルが回収できないことが何回かあった。各地点とも降水中水銀濃度の経年変動はほとんどみられなかったが、2018 年度に水俣市以外の地点でやや高くなっている傾向があり、さらに継続してその変動傾向を注視していく必要がある。

水俣市と福岡市における大気中水銀の連続モニタリングの結果、水俣市における平成 30 年度のガス状水銀の平均濃度(±標準偏差)は 1.77 ± 0.34 ng m^{-3} (N= 7512) であった。一方、福岡市における大気中のガス状金属水銀(Gaseous Elemental Mercury、以下 GEM)の濃度は 1.99 ± 0.39 ng m^{-3} (2 時間平均の値より集計、N= 2627)、ガス状酸化態水銀(Gaseous Oxidized Mercury、以下 GOM)の濃度は 0.014 ± 0.021 ng m^{-3} (N= 2627)、並びに粒子態水銀(Particle Bound Mercury、以下 PBM)の濃度は 0.0076 ± 0.014 ng m^{-3} (N= 2627)であった。どちらの地点も大気中水銀濃度は平成 29 年度と同程度であり、GEM 及び PBM の高濃度現象出現頻度も少なかったことから、依然としてアジア大陸での水銀放出量が減少している可能性がある。しかしながら、福岡市の GOM 濃度は過年度の平均濃度 6.0～8.0 pg m^{-3} に比べて 2 倍程度高かった。その要因は現在のところ明らかでなく、今後の検討が必要である。

2. 北部太平洋及び親潮海流域、並びに黒潮海流域における海洋中形態別水銀の調査(環境研究総合推進費研究課題の内容を含む)

東アジア地域から放出される水銀の輸送及び循環を調べるため、2017 年 6 月から 8 月にかけて実施された白鳳丸 KH-17-3 次航海に参加し、太平洋北部亜寒帯域における海水中の溶存水銀(Dissolved Mercury、以下 D-Hg、溶存ガス状水銀(Dissolved Gaseous Mercury、以下 DGHg、溶存メチル水銀(Dissolved Methyl Mercury、以下 MeHg)の鉛直・水平分布を調べた。また、親潮域及び黒潮海流域でも総水銀とメチル水銀の鉛直分布を調べた。図 1 にそれぞれの海域の観測地点を示した。太平洋北部亜寒帯域では、北緯47°線に沿って試料を採取しており、現在のところ D-Hg と DGHg の分析はすべて完了しており、MeHg は西側 8 地点の分析が完了している。一方、親潮海流域である釧路沖で 5 地点、黒潮海流域では大陸棚 1 地点を含む 4 地点で試料を採取した。

表 1 各地点における降水中の雨量加重平均濃度と降水量の経年変動

年度	水俣		平戸		福岡		御前崎		柏崎		南あわじ	
	Hg濃度 (ng/L)	降水量 (mm)	Hg濃度 (ng/L)	降水量 (mm)	Hg濃度 (ng/L)	降水量 (mm)	Hg濃度 (ng/L)	降水量 (mm)	Hg濃度 (ng/L)	降水量 (mm)	Hg濃度 (ng/L)	降水量 (mm)
2009年度(H20年度)	5.6	1677										
2010年度(H22年度)	2011年6月 再開		2011年6月 開始									
2011年度(H23年度)	6.3*	2528	5.8*	2187								
2012年度(H24年度)	6.8	2212	6.7	2109	2013年6月 開始							
2013年度(H25年度)	7.8	1653	7.4	2062	7.6*	1786	2013年12月 開始		2014年7月 開始			
2014年度(H26年度)	9.0	1876	7.4	1968	8.1	1410	6.5	1865	6.7**	2863		
2015年度(H27年度)	8.9	2436	6.8	2269	8.2	1845	7.2	2165	5.1	2517		
2016年度(H28年度)	6.6	2611	5.5	2652	7.5	2034	6.2	1834	6.2	2356	2018年6月 Start	
2017年度(H29年度)	6.9	1963	6.5	1685	8.0	1337	5.3	1668	2017年3月 終了		7.8*	939
2018年度(H30年度)	5.8	2191	8.3	1734	10.4	1291	7.2	1764			9.8	1338

＊6月～翌年3月までの10か月間の値　＊＊7月から翌3月の9ヵ月間の値

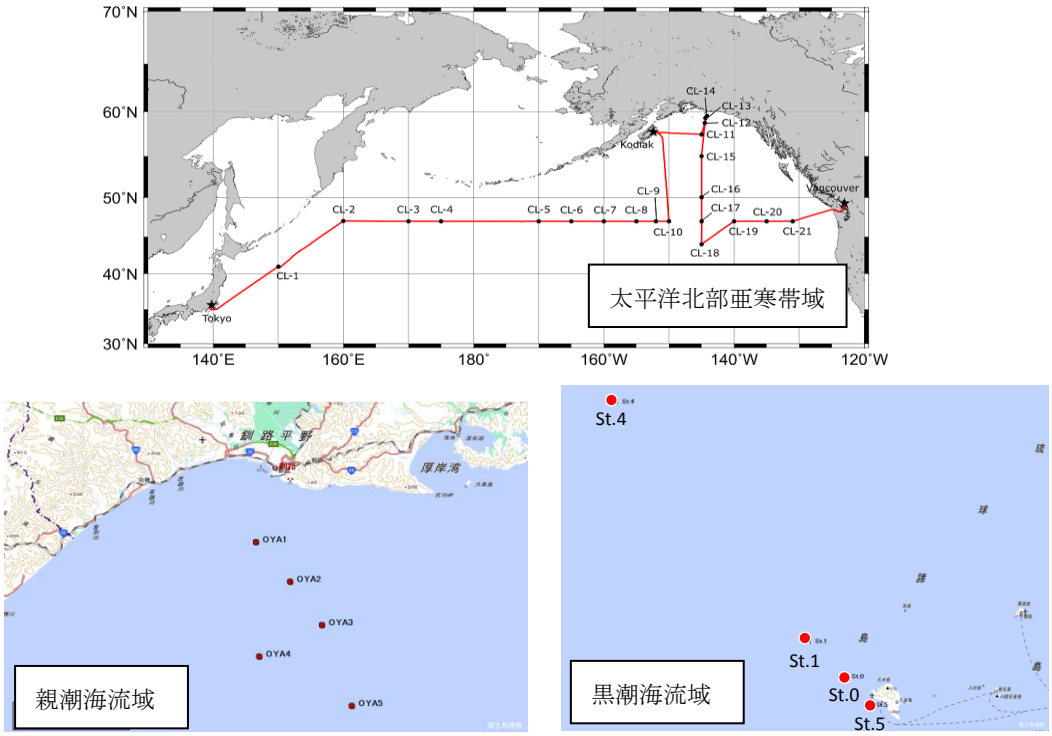


図 1 白鳳丸 KH-17-3 次航海による北部太平洋海域及び親潮海流域、並びに黒潮海流域の観測地点

図 2 に北部亜寒帯域 CL-2 地点における D-Hg、DGHg、MeHg の鉛直分布を示した。西側 8 地点における D-Hg の平均濃度は 197 ± 55 pg/L であり、表層から中層、深層にかけて徐々に濃度が高くなっていた。一方、DGHg と MeHg の表層における濃度はそれぞれ 11.9 ± 7.3 pg/L, 1.8 ± 1.3 pg/L であり、中層（水深 150-1,500m）の平均濃度 113 ± 30 pg/L 及び 51 ± 23 pg/L、深層（1,500m 以深）の平均濃度 136 ± 26 pg/L 及び 40 ± 15 pg/L に比べて 1/10～1/30 程度と低かった。昨年度に報告したように、西側の数地点の表層海水では DGHg 濃度が極めて低く、飽和状態となっていないため、大気から海洋への水銀の吸収が起こっていることが示唆される。DGHg 濃度と MeHg 濃度の鉛直分布はよく似ており、図 2 に示したように亜表層のクロロフィル a 濃度極大層（Subsurface Chlorophyll-a Maximum、以下 SCM 層）で両者の値が急激に高くなっている現象も観測された。また、これらの形態の水銀は SCM 層及び貧酸素となっている水深 200m から 1,000m の層において D-Hg に対する割合が大きくなっていることもわかった。SCM 層では溶存酸素濃度の観測値は比較的高いが、粒子密度も濃い。粒子密度が濃く、粒子間に局所的な貧酸素状態が形成される場所では嫌気性細菌による水銀のメチル化が起こりやすいことが報告されている [3)]。

従って、この海域の SCM 層や貧酸素層で DGHg や MeHg の割合が高いのは、酸素の少ない還元的条件下においてこれらの水銀が極めて生成しやすいことを示唆している。貧酸素層は北部太平洋の東側まで広がっているため、今後、東側の海域における MeHg 濃度の分析を進め、水平的な輸送に関する知見を得る予定である。一方、親潮海流域や黒潮海流域においても表層の MeHg 濃度の割合は総 Hg 濃度の 10%程度であるが、中深層においては 50%以上を占めていることもわかった。これらの海域の中深層では溶存酸素は比較的豊富に存在するため、嫌気的条件下以外での MeHg の生成過程が存在している可能性があり、今後さらなる検討が必要である。

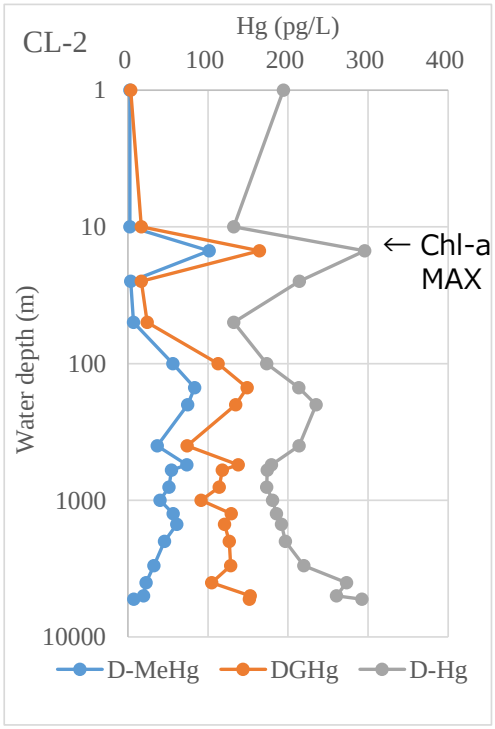


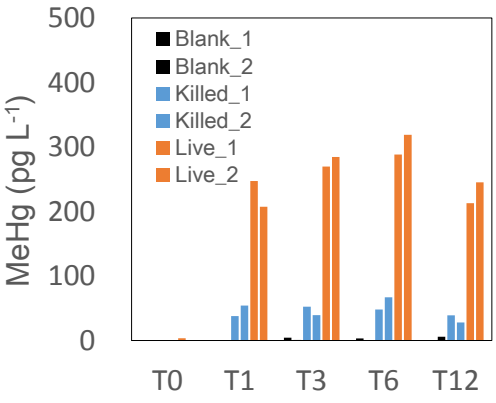
図 2 太平洋北部亜寒帯域 CL-2 地点における D-Hg、DGHg、MeHg の濃度の鉛直分布
図中の縦軸は水深の対数値である。

3. 植物プランクトンへのメチル水銀取込に関する室内実験

日本近海及び太平洋北部亜寒帯域での調査から、表層から亜表層（概ね深度 200m 以浅）における海水中 MeHg 濃度は数 pg/L 程度であり、中深層に比べて極めて低いことがわかっている。有光層における MeHg の光分解反応も指摘されているが[4]、光の直達強度が深さ方向に弱くなるにもかかわらず亜表層までほぼ一様に MeHg 濃度が低いことと整合的ではない。また、MeHg 濃度の鉛直分布は栄養塩型（リサイクル型）を示しているため、表層・亜表層における植物プランクトンへの MeHg の取込が海水中濃度の支配要因の一つであることが予想される。そこで、植物プランクトンへの MeHg 取込の機構と速度に関する知見を得るために、室内における培養実験を行った。

最初に、沿岸性珪藻（*Thalasiossira pseudonana*）及び外洋性珪藻（*Thalasiossira oceanica*）を、MeHg を添加（濃度 1 ng/L）した L1 培地中で 14 日間培養した。そして、培養期間中の 0、1、3、7、14 日目に一定量の培養液を採取し、溶存態および懸濁態（微細藻）の MeHg 量を定量した。その結果、溶存態 MeHg 濃度は珪藻細胞の増殖に伴って減少し、培養 1 日目に、*T. pseudonana* では添加量の 89%が、*T. oceanica* では添加量の 81%の MeHg が藻類細胞によって取込まれた。懸濁態 MeHg 濃度は培養 1 日目まで増加し、その後、顕著な濃度変化が見られなかったことから、藻類細胞によって取込まれた MeHg は細胞外へ排出されることなく細胞内に維持されることが示唆された。海水中の MeHg 濃度は培養実験で添加した量の 1/100～1/10 程度であるため、表層の MeHg は少なくとも 1 日以内に植物プランクトンに取り込まれ、海洋食物網に移行していく可能性が示される。

次に、植物プランクトンへの MeHg 取込機構を明らかにするため、生きた植物プランクトン細胞（Live 細胞）と死んだ植物プランクトン細胞（killed 細胞）への MeHg 取込量を比較した。本実験により植物プランクトンへの取込が能動的な取込（細胞内取込）であるのか、受動的な取込（細胞外吸着）であるのかが区別できる。なお、植物プランクトンとして沿岸性珪藻を用い、その培養株を 100℃で 20 分間処理することで Killed 細胞を作成した。また、取込速度に関する知見を得るために、より短い時間スケールで実験を行った。すなわち、培養期間中の 0h、1h、3h、6h、12h 経過時に一定量の培養液を採取し、溶存態および懸濁態（微細藻）の MeHg 量を定量した。結果を図 3 に示した。



Killed 細胞中の MeHg 濃度（粒子態の経時変動）

Killed 細胞と比較して、Live 細胞の MeHg 濃度が高かったことから、植物プランクトンへの MeHg 取込は「細胞内取込」であることが明らかとなった。このことは、

植物プランクトンが積極的に海水中 MeHg を取り込んでいることを意味し、海水中 MeHg 濃度の鉛直分布と極めて整合的である。

［備考］

環境省の「水俣条約に資する水銀等モニタリングに関する国内検討会」に委員として参加し、日本国内における大気及び海洋中の水銀観測に関して必要な助言を行っている。また、福岡大学「福岡から診る大気環境研究所」の学外研究員として活動している。

本研究の一部は環境研究総合推進費研究課題 5-1405（分担：26-28 年度）及び 5-1702（代表：平成 29-30 年度）より実施されている。

［研究期間の論文発表］

なし

［研究期間の学会発表］

1) 丸本幸治, 武内章記: 東アジア地域における大気・海洋中の水銀の形態別モニタリング. 第 78 回分析化学討論会, 宇部, 2018. 05.（招待講演）
2) 丸本幸治, 武内章記: 海洋－大気系の水銀の挙動. プラズマ分光分析研究会第 103 回講演会, 幕張, 2018. 09. (招待講演)
3) 丸本幸治, 武内章記, 谷田幸次, 渡辺朋亮, 土井俊弘: 太平洋北部亜寒帯域における洋上大気中水銀濃度と大気 - 海洋間水銀フラックスの観測. 2018 年度日本地球化学会第 65 回年会, 那覇, 2018. 09.
4) 多田雄哉・丸本幸治: 海洋微細藻類によるメチル水銀の取込みと蓄積. 2018 日本地球化学会第 65 回年会 2018, 沖縄, 2018. 9.
5) 武内章記, 丸本幸治, 張 勁, 小畑 元: 水銀分析のための白鳳丸航海における採水方法 －クリーン採水技術の必要性－. 2018 年度日本地球化学会第 65 回年会, 那覇, 2018. 09.
6) 福崎紀夫, 鈴木規之, 柴田康行, 丸本幸治: 大気中酸化態水銀のガス-粒子分配. 第 59 回大気環境学会年会, 春日, 2018. 09.

［文献］

1) UNEP (2013) Global Mercury Assessment – Sources, Emissions, Releases and Environmental Transport-. UNEP Chemicals Branch, Geneva, Switzerland.
2) Pacyna, E.G. et al. (2006) Global anthropogenic mercury emission inventory for 2000. *Atmospheric Environment 40*, 4048-4063.
3) Mason, R.P. et al. (2017) In situ sources and cycling of methylmercury in the oxic water column. *Poster Presentation in SETAC NA 38th annual meeting*.
4) DiMento, B.P. and mason. R.P. (2017) Factors controlling the photochemical degradation of methylmercury in coastal and oceanic waters. *Marine Chemistry* 196, 116-125.

■自然環境グループ（基盤研究）

水俣湾及びその周辺海域の環境中における水銀の動態に関する研究（RS-18-11）

Research on the behaviors of mercury in the aquatic environment of Minamata Bay and its surround sea area

［主任研究者］
松山明人（国際・総合研究部）
研究の総括及び実験全般
［共同研究者］
丸本幸治（環境・保健研究部）
原口浩一（国際・総合研究部）
伊禮　聡（環境・保健研究部）
化学分析
武内章記（国立環境研究所）
同位体分析
夛田彰秀（長崎大学）
試料採取全般、解析
和田　実（長崎大学）
海洋微生物の挙動解析
矢野真一郎、田井　明（九州大学）
試料採取全般、解析
冨安卓滋（鹿児島大学）
元素分析等全般
赤木洋勝（国際水銀ラボ）
研究助言全般

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の環境動態

［グループ］
自然環境

［研究期間］
2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］
メチル水銀 (Methylmercury)、水俣湾 (Minamata Bay)、モニタリング (Monitoring)、季節変動 (Seasonal variation)、水銀の有機化 (methylation)

［研究課題の概要］
水俣湾内に現在まで残存してきた 25 ppm 以下の水銀含有底質が現状の水俣湾海洋環境に対しどのような影響を与えているのかを検討すると同時に、水俣湾より流出した水銀の動態についても明らかにする。

［背景］
水銀で汚染された水俣湾の浚渫、埋め立てによる大規模修復工事は 1990 年に終了し、現在までおよそ 25 年以上が経過した。埋立地に埋設処理された底質中の水銀濃度は 25 ppm 以上であり、それ以下の水銀を含む底質は浚渫適用外とされそのまま湾内に残された。これら湾内に残存している底質が直接水俣湾の環境に与える影響については、まだ十分把握されていない。また、浚渫工事が開始された 1977 年以前は、多くの水銀含有底質が八代海に向けて流出していたと考えられるが、現状として天草海域を含む八代海全域での詳細な調査はこれまで行われていない。

［目的］
本研究では、水俣湾及びその周辺海域における水質モニタリングを中心に水俣湾水銀含有底質と底層海水（直上水）とのインタラクション（相互作用）を把握し、底質からの水俣湾への総水銀、メチル水銀供給量を季節変動も踏まえて把握する。同時に海水の物理特性（溶存酸素濃度（DO）、pH、ORP 等）を把握し、主に微生物が関与すると考えられている海水中における水銀の有機化（メチレーション）についても新たに室内培養実験を行い検討する。更に、天草海域を含む八代海全域をターゲットとしてコアによる底質

採取を行い、鉛直方向に含まれる水銀濃度分布を明らかにする。また、今年度新たに導入されたマルチコレクターを活用し、各底質中水銀の同位体比を測定することによって、底質コア中に存在する水銀の物理的な由来についても検討を加える。

［期待される成果］

水質モニタリングの実施等により、水俣湾及び周辺海域海水中に含まれる水銀の年間変動データの取得、蓄積及びその解析が可能となり、海水中における水銀の有機化反応に対する知見を幅広く得ることができる。同時に水俣湾海水中の微生物に関する検討を行うことにより、水俣湾及び周辺海域における溶存態水銀のメチル化機構についても言及が可能となる。また、室内培養実験等の実施により、水温や光の有無、栄養塩濃度、海水の SS 成分など水俣湾の環境要因変化が溶存態メチル水銀の濃度変動に及ぼす影響について考察が可能となる。更に、天草海域を含む八代海全域の底質調査を実施することにより、底質中水銀の鉛直方向別濃度マップが作成できる。平行して水銀同位体比を計測することにより、底質中に含まれる水銀の由来の検討も可能となる。

［年次計画概要］

1. 2018 年度

定期採水モニタリングの継続。室内小型培養実験系及び九州大学大型実験水槽より得られたデータ、八代海調査データをまとめ、国際ジャーナルへ投稿する。第 3 回採取試料の水銀分析の開始。

2. 2019 年度

定期採水モニタリングの継続。室内小型培養実験系及び九州大学大型実験水槽より得られたデータ、八代海調査データをまとめ、国際ジャーナルへ投稿する。

［2018 年度の研究実施成果の概要］

1. 水銀に関する水質モニタリング

1－1 水俣湾定期水質モニタリング及び親水護岸モニタリングの継続

1－2 水俣湾及び周辺海域の集中観測（冬季）

1－3 水俣湾海洋微生物の群集解析の実施

＜実験方法＞

1－1, 1－2 水俣湾定期水質モニタリング及び親水護岸モニタリングの継続, 水俣湾及び周辺海域の集中観測（冬季）

2017 年度は冬季集中観測を実施したが、想定していた海水温よりも高く 20℃以下の水温とはならなかった。そこで、本年度（2018 年度）は再度冬季観測を実施した。結果、全体で年 5 回水俣湾及びその周辺海域にいて採水モニタリング行った。採水場所は従来どおり、水俣湾内の St. 1～St. 3 までの 3 ヶ所、出水市・米の津川沖、前田地先の 2 か所、親水護岸については従来どおり（A~E）の 5 地点とした。

1) 各深度別での採水 ： St. 1～3 の 3 地点で実施

・St.1、2 （0 m、-6 m、-10 m、海底面上 1 m & 0.1 m）

・St.3 （0 m、-6 m、海底面上 1 m & 0.1 m）

定期採水は、予め深度センサーを取り付けたビニールホースを海中に沈め、メータ直読で水中ポンプにより深度別に採水した。

親水護岸の採水は、海底面より 10 cm 上方且つ、親水護岸に用いられている鋼矢板側面のすぐ横で、ステンレス製採水器を用いて行った。集中観測時の外 1 及び外 2 の採水深度は、双方ともに（0 m、-6 m、海底面上 1 m）とした。

2) 測定項目

◎採水試料測定（深度別に測定）

溶存態総水銀、溶存態メチル水銀、懸濁物質重量、懸濁物質中総水銀、懸濁物質中メチル水銀

◎現場水質測定（深度別に水質センサーで測定）

塩分濃度、水温、濁度、DO、海水密度(σt)、クロロフィル a、SS 粒度分布、ORP、pH

1－2 水俣湾及び周辺海域の集中観測（冬季）

集中観測時は水俣湾だけでなく、これまでと同様に水俣湾外の採水ポイント 2 か所（外 1、外 2）を追加して行った。冬季集中観測を実施した理由は、冬季は夏季に比べ、過去の水質モニタリング結果より海水温が 10℃以上も低く、雨も少ないため海水中の塩分濃度も低下しないことから、夏季とは逆に海水中の水銀の有機化反応（メチレーション）は進行しないと

予想される。そこで夏季、秋季集中観測結果との比較対象のために今年度は冬季に実施することとした。実際には 2018 年 12 月 15 日から 22 日にかけて計 3 回観測実施した。各種測定項目は、上述の 1－1, 1－2 と同様である。

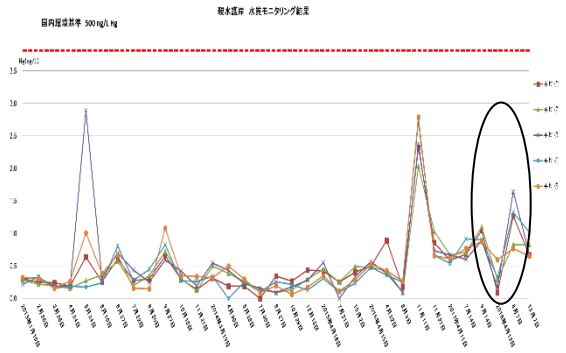
1－3 水俣湾海洋微生物群集解析

昨年度（2017 年）の集中観測時と同様に、各水深で 1L の採水を行った。採取した海水より海洋微生物を集菌し DNA を抽出した。抽出後、前処理を行い次世代シーケンサーを利用して、微生物の同定を行った（長崎大学水産学部より専門業者へ解析委託）。

＜成果の概要＞

1－1 定期水質モニタリング、親水護岸モニタリング

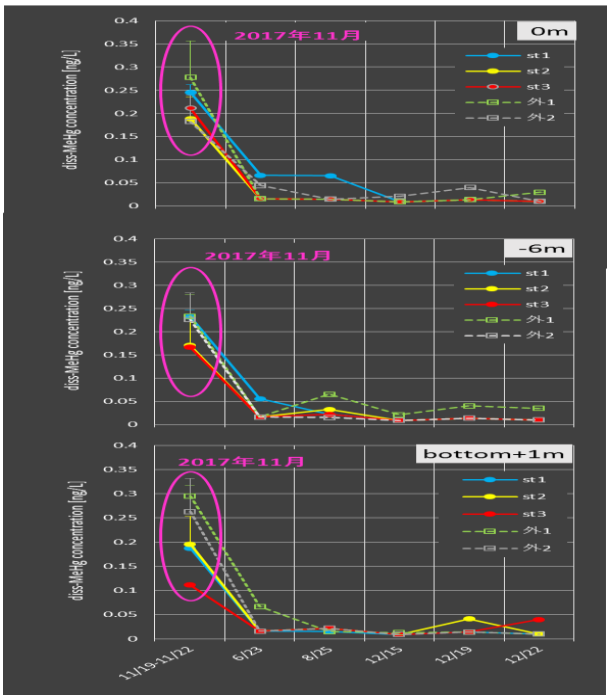
今年度の冬季集中観測を含む溶存態総水銀濃度の全体平均は 0.27± 0.03ng/L、溶存態メチル水銀濃度は 0.02± 0.01ng/L であった（全 5 回）。過去 2006 年から 2017 年まで継続実施されている水俣湾における溶存態総水銀濃度の平均値およそ 0.39ng±0.08ng /L、溶存態メチル水銀 0.09±0.07ng ng/L 程度であることから、今年度も水俣湾の水質は安定しており問題はないと考えられる。親水護岸に関する水質モニタリングについても同様であり、本年度は 3 回の観測を実施し、溶存態総水銀濃度の全体平均は 0.69±0.50ng/L であった。現状として、水俣湾埋立地は安定であり、水俣湾埋立地から外海への水銀溶出は認められていないと判断した（図－1）。



図－1 親水護岸で採取された海水中の溶存態総水銀モニタリング結果

1－2 水俣湾及び周辺海域の集中観測（冬季）

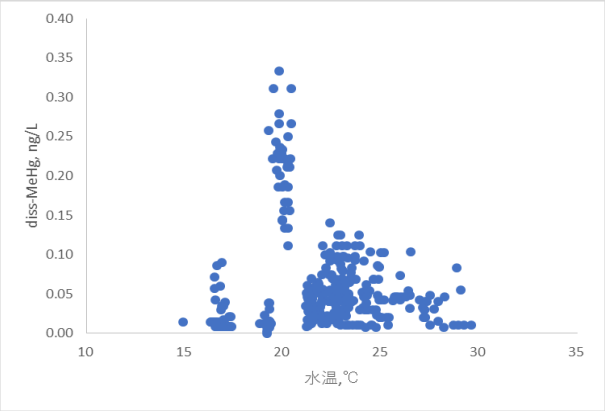
昨年度は 11 月に秋季集中観測を実施したが、思った以上に海水温が高かった（平均 19℃）。そこで今回は海水温が確実に 15℃以下程度にまで下がっている次期を過去のモニタリングデータから選定し、本年度は 12 月 15、19、22 日にかけて集中観測を実施した。観測は1週間程度の間に潮の変化をふまえ 3 回の観測を実施した。測定項目については、水俣湾定期採水モニタリングと同様とした。以降、集中観測結果について重要な点をまとめて記す。結果、3 回の平均で溶存態総水銀濃度 0.26±0.03ng/L、溶存態メチル水銀濃度 0.02±0.01 ng/L が得られた。図－2 に深度方向別の各採水地点における溶存態メチ水銀濃度の経時変化を示す。



図－2 海水深度別・冬季集中観測結果

観測の結果、昨年 2017 年 11 月に実施された秋季集中観測結果と比べ、明確に溶存態のメチル水濃度は低かった。水俣湾周辺海域の集中観測の目的は、過去実施した月 1 回採水による水質モニタリングで得られた結果が本当に代表値を言えるのかどうかを検証することにある。即ち海水温の変化を目安に各季節の代表月で 2 週間を目途に 3 回から 5 回程度の採水よる分析及び水質の物理性データを取得することにより、水質の変動を把握した。図－3 に過

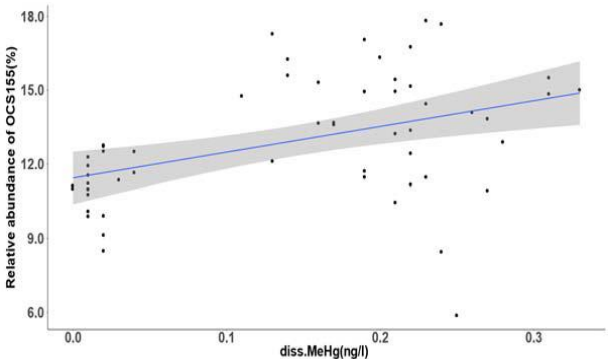
去 2015 年から 2018 年にかけて行われた各シーズンの集中観測結果について、各種検討の結果、最も代表的な海水温および溶存態メチル水銀濃度間の結果について示す。結果、海水温から見た場合のメチレーションに関する最適温度域は 18℃から 22℃程度である可能性が浮かんだ。単純に本結果からのみで、水銀のメチレーションを評価することは出来ないが、今後は現在分析中の栄養塩及び NPOC 等のデータも加味した重回帰分析を実施し環境要因の絞り込みを行う。



図－3　海水温及び溶存態メチル水銀濃度との関係

1－3 水俣湾海洋微生物群集解析の実施

2018 年の冬季集中観測時に採取した海水試料の微生物群集解析については現在検討中である為、ここでは 2017 年秋季集中観測時に得られた海水試料の解析結果について述べる。結果として、これまでと同様 2017 年水俣湾内の門レベルでの細菌群集は他の海域においても頻繁に見出される種類で構成されており、極めて一般的な海水細菌群集組成となった。メチル水銀濃度と正の相関傾向を示す細菌種（系統群）についても直接的に見出せなかったが、メチル水銀濃度でグループ化した試料間の細菌群集構造の違い（非類似度）に対する細菌系統群の寄与度をもとに、水銀濃度の変化と関連する細菌群を抽出したところ、Actinobacteria 門に属す Acidimicrobiia が正の相関を示す結果を得た（図－4）。



図－4 水俣湾海水、細菌系統群（クロロプラスト）溶存態メチル水銀濃度間の相関

2. 水俣湾海水を用いた室内培養実験系の確立及び海水中の水銀の有機化に対する基礎実験データの取得

＜実験方法＞

庫内水銀汚染に対する改良を施した小型室内培養実験系（改良型実験系）の安定性及び本検討の最も基礎となる海水塩分濃度（1.5、3.0％）、海水温（15、30℃）を変化させた組み合わせ実験（基礎実験）を行った。また塩分濃度を 3 段階（1.0、1.5、2.0％）、海水温は 30℃に設定した繰り返し実験を行った。各培養実験系に添加した Hg^{2+} 濃度は 5 ng/L で共通し 96 時間連続培養を行った。濃度測定項目は溶存態メチル水銀、溶存態総水銀とした。

＜成果の概要＞

改良型実験系の安定性を確認するため、生海水を 96 時間連続で複数回培養し、培養後の総水銀濃度を初期濃度と比較した。その結果、初期溶存態総水銀濃度と比較して±5％程度の変化率に収まり、過去大幅に溶存態総水銀濃度が上昇するようなことはなく安定していた。本結果を受けて、基礎実験を複数回にわたり実施した。しかし、過去に行った基礎実験結果とは異なり、毎回メチル水銀の生成量が大きく異なる結果となった。図－5 に水俣湾の同一の場所、水深、季節で採水した海水を用いて行った代表的な基礎実験の結果を示す。本結果より、水銀で汚染される前に行われた（2016 年冬季）基礎実験では、培養開始後 72 時間で溶存態メチル水銀量は極大を迎えているが、昨年 2018 年冬季に実施された基礎

実験結果では、72 時間後でもほとんど溶存態メチル水銀は生成しなかった。一方、添加した 2 価の溶存態水銀量は、2016 年に行われた実験系ではほとんど濃度変化が認められないが、今年度実施した実験系では事件会誌当初から急激に溶存態総水銀濃度が減少した。海水中の水銀メチレーションや二価水銀の蒸発反応が海水中の微生物による反応が主たる原因であるとすれば、本結果は、同一条件で実験を繰り返しても、安定した水銀メチレーション実験結果を得られない可能性が大きい。ただし、これまで過去に実施した基礎実験の結果では、水温 30℃（実質 27℃程度）、塩分濃度 1.5%の組み合わせでのみメチル水銀生成量が明確に認められている点が共通していた。次年度が現在の中期計画 2015 の最終年度となるが、本研究課題においては、繰り返し基礎実験を行っても、同様の実験結果が得られる再現性が保証された海水培養条件を探求する。

図－5 改良実験系による培養実験結果

3. 八代海に分布する底質を研究対象とした取り組み

3－1 底質巻上げを評価するための実験系の開発及び試験的なデータの採取

3－2 八代海底質の再採取及び総水銀濃度の分析と解析

3－3 マルチコレクターの活用

＜実験方法＞

3－1 底質巻上げを評価するための実験系の開発及び試験的なデータの採取

実際の観測に用いた観測装置の外観を示す。

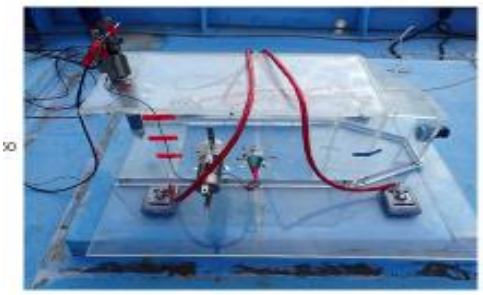


写真1 巻き上げ観測装置の外観

3－2 八代海底質の再採取及び底質中の総水銀濃度の分析及び解析

2018年10月に、天草海域で採取し-80℃で冷凍保存していた底質コア試料（5 本）を、半解凍の状態で全て 1cm毎に切り分け総水銀濃度を測定した。測定は底質を一定量採取し、強酸による酸分解を行い（環境省法）、冷原子吸光分析法（CVAAS）により測定した。水俣湾から八代海へ向けての底質移動に関するシミュレーションはデルフト 3D を活用した。水俣湾口部における底質の堆積速度の推定はセディメントトラップを用いて実施した。

3－3 マルチコレクターの活用

底質中の水銀に関する同位体分析はサーモサイエンティフィック社製 MC-ICP-MS を用いた。

＜成果の概要＞

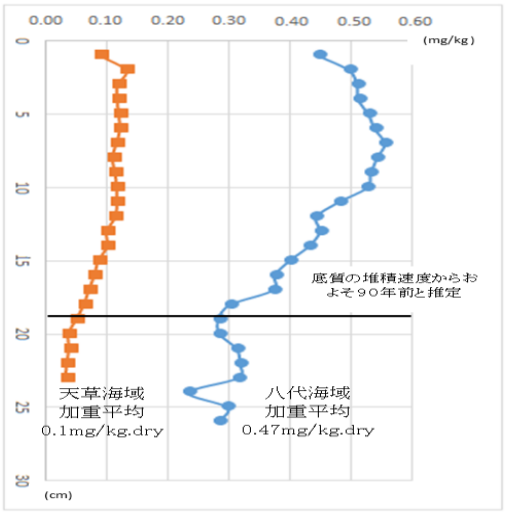
3－1 底質巻上げを評価するための実験系の開発及び試験的なデータの採取

今年度は、不具合が生じていた装置内部を改善しとデータ転送に必要なソフトウェアを改良したことにより、水俣湾にて試験的な観測データを得ることができた。

3－2 八代海底質の再採取及び総水銀濃度の分析と解析

八代海全域での底質採取について、地元、天草各漁協、熊本県漁連、三角海上保安庁と協議を進

め、2018 年 4 月、11 月に再度天草海域で底質コア試料 5 試料を追加採取した。最終的に、天草を含む八代海全域 65 地点で底質を採取した。結果として底質コア 43 本、表層底質 22 試料を採取した。採取したコア試料は冷凍後 1 ㎝ごとに切り分け総水銀分析を行い、昨年度まとめた八代海全域の総水銀濃度マップの精度を向上させた。



図－6 八代海表層底質中、総水銀濃度鉛直分布

最終的に全体で 812 試料を得ることが出来た。結果、総水銀濃度の天草海域、八代海域の各平均値は 0.10±0.04mg/k.dry，0.46±0.44mg/k.dry となった（図－6）。また水俣湾口部で 4 回にわたり観測した底質の堆積速度（13.0±2.8g/m^2/day）から、八代海に堆積している底質の年代推定を行った。

3－3 マルチコレクターの活用

マルチコレクターの感度は他の専用測定装置に比べ高くないため、測定元素濃度が試料中に低い場合は、事前の濃縮する必要がある。一般に広く用いられている方法は、過マンガン酸カリウム+硫酸溶液に試料中から水銀を元素状水銀として蒸発させ、上記溶液中に水銀を濃縮する。しかし本法は特殊な濃縮装置及びテクニックを必要とする。そこで効率よく水銀を濃縮する方法として、現在日常的に活用しているジチゾンを用いて濃縮する方法を考案した。赤木法で試料を処理した 50ml 酸分解容液に対し、直接、20%塩化ヒドロキシルアミン溶液 1mlを加え、0.02%ジチゾン溶液を 5ml 加え振とうすることによりほぼ 100%水銀を回収することができた。本手法を用いて、天草海域、八代海海域、水俣湾で採取された底質を処理し、マルチコレクターで分析した結果、表－1 を得た。本結果より天草海域の各水銀同位体値が他の八代海、水俣湾と比べ違いが生じていることが分った。

表—1 マルチコレクターによる分析結果

	δ^{199}Hg	δ^{200}Hg	δ^{201}Hg	δ^{202}Hg	δ^{204}Hg
	‰				
Amakusa	0.063 ± 0.04	-0.269 ± 0.019	-0.331 ± 0.007	-0.554 ± 0.051	-0.774 ± 0.051
Minamata orange	0.203 ± 0.01	-0.300 ± 0.036	-0.536± 0.045	-0.645 ± 0.042	-1.005 ± 0.083
Minamata yellow	0.191 ± 0.00	-0.325 ± 0.014	-0.569± 0.025	-0.698 ± 0.039	-1.131 ± 0.071
SRM 8610_1st period	0.132 ± 0.03	-0.244 ± 0.046	-0.389± 0.084	-0.521 ± 0.090	-0.789 ± 0.160
SRM 8610 referece value from NIST	-0.14 ± 0.06	-0.27 ± 0.04	-0.44± 0.07	-0.54 ± 0.08	-0.83 ± 0.11

［2019 年度の実施計画］

1. 水俣湾定期水質モニタリング及び親水護岸モニタリングの継続。全体まとめと論文化を図る。
2. 水俣湾海水を用いた、海水中の水銀の有機化反応に関する環境要因の影響を把握するための室内培養実験の実施。
3. 底質巻上げ観測を本格稼動させてデータを採取し、3 次元シミュレーションモデルに反映させる。
4. マルチコレクターの活用し、濃縮手法による水銀の同位体分別の有無について確認する。

［研究期間の論文発表］

Akito Matsuyama, Shinichiro Yano, Kohei Matsunoshita, Michiaki Kindaichi,Akihide Tada, Hirokatsu Akagi, The spatial distribution of total mercury in sediments in the Yatsushiro Sea, Japan,Marine Pollution Bulletin, 審査中

［研究期間の学会発表］

松山明人、水俣湾底質中の間隙水に含まれるメチル水銀の特徴、2018 年 12 月 5 日、東京、メチル水銀ミーティング

■自然環境グループ（基盤研究）

水銀放出地帯およびその周辺環境における気中水銀の簡易モニタリング手法の開発と応用に関する研究（RS-18-12）

Development of atmospheric mercury monitoring method for rapid and simple screening in mercury emission sources and their surrounding areas

［主任研究者］
丸本幸治（環境・保健研究部）
研究の総括、実験全般の実施

［共同研究者］
丸本倍美（基礎研究部）
実験動物を用いた水銀蒸気曝露実験
野田和俊、愛澤秀信（産業技術総合研究所）
簡易水銀分析法の開発
新村太郎（熊本学園大学）
火山地帯における水銀の飛行観測
須藤靖明（阿蘇火山博物館）
火山活動に関する助言
冨安卓滋、児玉谷 仁（鹿児島大学）
金採掘現場等における水銀モニタリングに関する助言
駒井 武、中村謙吾（東北大学）
局地的な水銀曝露評価モデルによる解析

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の環境動態
国際貢献

［グループ］
自然環境

［研究期間］
2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］
水銀 (Mercury)、簡易分析 (Screening)、火山活動 (Volcanic activity)、金採掘 (Gold mining)

［研究課題の概要］

数 ng/m^3～数 μg/m^{3}の気中水銀濃度が測定可能な簡易水銀モニターとして、水晶振動子式水銀分析器、パッシブサンプラー、代理表面などを組み合わせたモニタリング手法を開発し、阿蘇火山を対象地域として従来の金アマルガム法を使用したスクリーニング手法を検討する。また、火山地帯において定期的な観測を行うことにより火山活動が大気中水銀濃度に与える影響について調べる。更に、その他の人為的な水銀放出地帯（金採掘現場を想定）も対象として上記のモニターを使用した周辺環境スクリーニング手法及び個人曝露量評価手法を検討し、実用化を目指す。

［背景］

火山・地熱地帯は大気中水銀の主要な放出量の一つである。水俣条約による人間活動由来水銀の放出量削減効果を検証するためにはそのバックグラウンドである自然要因による放出量の正確な推計が極めて重要である。自然要因には火山・地熱活動や土壌、海洋、森林からの揮散による放出が挙げられる[1)2)]。しかしながら、最近のモデル研究によって土壌、海洋などから放出される水銀は過去に人為的に放出された水銀の名残であり、純粋に自然要因といえる放出源は火山・地熱活動のみとなっている[3)]。日本列島には大小様々な火山及び地熱地帯があり、阿蘇山や桜島、御嶽山など現在も活発に活動している。火山・地熱活動の状況によって水銀の濃度や放出量は時々刻々と変動すると考えられるが、それらの変動要因を詳細に調査した例は少なく[4)-6)]、放出量の推計には大きな誤差が生じている。このような状況に置かれている最大の要因の一つは、火山ガス中水銀を連

続的に計測できないところにあり、その手法の開発が望まれている。

また、火山地帯と同様に気中水銀高濃度地帯である金採掘現場などの人為的水銀放出地帯においても、作業環境における気中水銀濃度や個人曝露量を安価な方法で連続的にモニタリングできれば、作業工程の見直しや作業員の健康影響の改善に大いに有効であると考えられる。

［目的］

本研究では、火山地帯など一般環境に比べて大気中水銀濃度が高い地域とその周辺における簡便なモニタリング手法を開発し、地域的な特性を考慮したスクリーニングの方法についての知見を蓄積する。併せて火山活動によって放出される水銀が周辺環境に与える影響について調べる。また、本研究で開発されるスクリーニング手法は、金採掘現場や工場跡地等の人為的な水銀放出地帯においての応用も期待できることから、それらへの適用についても検討する。

［方法］

①気中水銀簡易モニタリング手法の開発

数 ng/m^3～数 $\mu g/m^3$の気中水銀濃度が測定可能な簡易水銀モニターとして、水晶振動子式水銀分析器（以下、QCM-Hg センサ）、パッシブサンプラー、代理表面などを組み合わせたモニタリング手法を開発する。

②火山地帯における適用

阿蘇火山を対象地域として、上記のモニターと従来の金アマルガム法を使用したスクリーニング手法を検討し、定期的な観測を行う。

③人為的水銀放出地帯への応用と個人曝露計の開発

人為的な水銀放出地帯（金採掘現場、水銀鉱山跡地、水銀使用工場跡地など）も対象として①のモニタリング手法を適用し、周辺環境への影響や個人曝露量を調べる。

［期待される成果］

1. 火山地帯などの水銀放出地帯における気中水銀の空間分布及び拡散過程に関する情報が得られる（どこまで拡がり、どういう所に滞留しやすいかなど）。また、火山地帯からの水銀放出量に関する知見も得られる。
2. 水銀の濃度変動等を利用した火山の状態監視及び活動予測のための情報提供の可能性についての知見が得られる。
3. 人為的な水銀放出地帯における汚染の現状や汚染防止技術の導入による効果の検証等にも活用できる。

［年次計画概要］

1. 平成 27 年度

阿蘇火山地帯を対象に、従来法であるアクティブサンプラーやパッシブサンプラーによる火山・噴気ガス中の水銀計測を行う。また、阿蘇火山噴火により放出された火山灰中水銀の計測を行う。

2. 平成 28 年度

QCM-Hg センサと従来法による同時観測を行い、得られた値を比較し、QCM-Hg センサによる観測値の妥当性を評価する。

3. 平成 29 年度

主に阿蘇火山地帯において火山・噴気ガス中水銀の長期観測を行い、水銀放出量及び周辺の大気拡散量の推計を行う。

4. 平成 30 年度

主に火山活動の指標となる地震波観測や熱観測、GPS 観測、火山ガス（二酸化硫黄）観測データと水銀観測データの関連性について調べる。また、人為的水銀放出地帯として金採掘現場における観測を実施する。

5. 平成 31 年度

人為的水銀放出地帯における水銀放出が周辺環境や作業者に与える影響を評価し、健康面に配慮した作業工程の見直しに関する提言書をまとめる。

［平成 30 年度の実施計画］

阿蘇火山博物館に大気中水銀モニターを設置し、大気中水銀濃度及び気象要因の連続観測を実施する。その結果から、阿蘇火山から放出した水銀が周

辺環境に与える影響を調べる。また、火山、噴気地帯において水銀と二酸化硫黄を同時にサンプリングするシステムを構築し、QCM-Hgセンサによる長期モニタリング方法についても検討する。一方、金採掘現場におけるQCM-Hgセンサを利用した個人曝露量測定法について検討する。また、その問題点を抽出して測定法の改良及び実用化に向けた検討を行う。

［平成 30 年度の研究実施成果］

1. 阿蘇火山における水銀の放出量と拡散量の推計を目的とした観測方法の検討（科研費の研究内容を含む）

火山地帯からの水銀放出量の推定方法について検討するため、阿蘇中岳第一火口及び霧島火山帯の噴気地帯においてドローンによる気中水銀の簡易モニタリングの検討を引き続き実施した。前年度に、阿蘇山火口上空の水銀濃度が 100ng/m^3 以下であるため、検出濃度 1 μg/m^3 である水晶振動子式水銀分析器 QCM-Hg では観測ができないことを報告した。しかしながら、QCM-Hg には気温、湿度、気圧のセンサとデータロガーが搭載されているため、従来法である金アマルガム捕集システムと併用して使用し、環境情報も得る方法を採用した。2018 年 8 月に火口の湯だまりの上空 100m の気中水銀濃度を調べた。その結果を表 1 に示した。金アマルガム捕集法による測定から、火口上空の気中水銀濃度は 20～30 ng/m^3 であり、火口縁における濃度よりも高かったが、昨年に得た濃度よりも低かった。火口縁での水銀濃度も一般大気中の濃度に比べて 0.5～1.0 ng/m^3 高いだけであることから、観測点の位置と風向きの関係もあるが、火山ガス中水銀濃度の影響範囲は極めて限定的である可能性が示唆された。また、ドローンの使用にあたっては、墜落する事態を招きながらも以下の課題が抽出された。

(1) ドローンとコントローラーの通信を行う周波数帯が狭く、他の機器（スマートフォンや防災無線、Wifi、QCM-Hg など）による干渉が起こる。

(2) 定位置でホバリングさせると、一定方向からの風の影響により特定のローターのみに負荷がかかり、飛行バランスが悪くなる。

(3) 水蒸気を障害物と感知し、衝突回避プログラムが作動して自動で避けようとする。

(4) 吸引ポンプの種類によるが、ポンプをドローン本体に密着させると、何らかのジャミングが発生し、上下方向のコントロールができなくなる現象が起こる。

これらの課題のいくつかはすでに対処が可能であることもわかっており、将来的にドローンを用いた火山ガスの自動サンプリング技術を開発していく上で貴重な経験となった。

表 1 阿蘇中岳第一火口の火口縁と火口上空における気中水銀濃度

ドローン飛行日時		火口上空	火口縁		
	Unit: ng/m^3		*N*	Average	SD
8/1 7:48 - 8:01		21.9	*3*	2.3	0.2
8/1 18:05 - 18:20		27.5	*3*	2.1	0.1
8/1 18:48 - 18:58		7.9			
8/2 7:41-8:14		ドローン墜落	*3*	2.0	0.1

＊トラブルあり

一方、阿蘇火山から放出される水銀の拡散範囲と拡散量に関する知見を得るため、阿蘇火山博物館に大気中水銀連続モニターを設置する予定であったが、今年度も水銀標準ガス校正器を入手できなかったことと、前述したように火山ガスの影響範囲が想定よりも限定的であることが予想されたため、設置場所を変更することとした。現在、阿蘇山中岳第一火口の中央監視所付近に設置するために関係各所との協議を進めている。

2. 人為的な水銀放出地帯における水銀の簡易モニタリングシステムの開発に関する研究（環境研究総合推進費の研究内容）

人為的な水銀放出地帯として金採掘現場を想定し、その作業環境等における水銀蒸気個人曝露モニターとしての QCM-Hg センサの使用方法について検討している。QCM-Hg センサによる生体への水銀曝露量の評価が可能かどうかを調べるため、実験動物（ラ

ット)を用いた水銀蒸気曝露実験を行った。曝露条件は昨年度に得られた経験から、QCM-Hg センサが飽和状態とならないように設定した。すなわち、QCM-Hg センサを背中に取り付けたラットをチャンバー内に入れ、水銀濃度が 100～200 μg/m^3 となるように調整した空気をチャンバー内に導入した。曝露実験は 1 匹ずつで行い、曝露時間は 1 時間とした。曝露終了後 1 時間経過、3 時間経過、24 時間経過したときのラットをそれぞれ解剖し、鼻粘膜、嗅球、肺、肝臓、腎臓、脾臓の総水銀濃度を測定した。そして、それらの測定値と QCM-Hg センサの振動数変動量及び素子部への水銀付着量との関係性を調べた。なお、実験はそれぞれの条件下で 4 匹ずつ行っている。生体組織サンプルは大脳や小脳など全部で 12 種類採取しており、残りの組織についても今後水銀分析を実施する。また、本実験については当センターの動物倫理安全委員会の承認を得て行われている。

図 1 に曝露後のラットにおける肺中の総水銀濃度の経時変化を示した。経過時間が 0 時間の値は水銀蒸気を曝露していないコントロール群における肺中総水銀濃度である。肺中の総水銀濃度は水銀蒸気曝露終了後 1 時間経過で最も高く、3 時間経過すると、概ねコントロール群の肺中総水銀濃度と同程度になることがわかった。この傾向は他の生体組織でも同様であった。そのため、曝露終了後 1 時間程度経過したときの生体組織中総水銀濃度を用いて QCM-Hg の有用性を検討することとした。肺中の総水銀濃度と QCM-Hg の振動数変動量及び素子への水銀付着量との関係を調べた結果、図 2 のように肺中総水銀濃度と振動数変動量との相関性はみられなかったが、センサ素子への水銀付着量とは良い相関が得られた。そのため、曝露後にセンサ素子への水銀付着量を計測すれば、水銀蒸気曝露の生体影響を評価できると考えられる。QCM-Hg によって同時に測定した気温、相対湿度、気圧の変動量のデータから、振動数が相対湿度の影響を受けて変動していることが示唆された。そのため、ラットの呼吸や汗等に起因する水蒸気が素子に付着することにより、振動数変動量に正の誤差が生じていると考えられる。この動物実験では、QCM-Hg センサをラットに取り付けただけで実施しており、同センサをパッシブサンプラーとして使用することを想定している。この使用方法では除湿などによる湿度のコントロールがほぼ不可能であるため、パッシブ方式の QCM-Hg センサを水銀蒸気個人曝露モニターとして使用するには水蒸気付着量を相対湿度から推定して振動数変動量を補正するなどのアイディアが必要である。

一方、実際の作業現場における QCM-Hg の有用性を評価するため、ブラジル国の金採掘場及びゴールドショップにおいてQCM-Hgと従来法である金アマルガム捕集法もしくは携帯型気中水銀モニター EMP-2Hi(日本インスツルメンツ社製)による調査を行った。なお、このときはQCM-Hgにポンプで一定流量の空気を吸引するアクティブ方式を採用した。調査は 2018 年 2 月と 10 月に実施したが、どちらも同国北東部のベレン市にあるエバンドロシャーガス研究所の全面的な協力により実現したものである。

はじめに、2018 年 2 月に金採掘場において調査を実施した。現場周辺の気中水銀濃度は概ね数 μg/m^3 程度であったが、実際の作業を開始し、水銀と金の合金を加熱処理する時には作業現場の気中水銀濃度が 10,000 μg/m^3 (10 mg/m^3)を超えることもあった。作業終了数時間後でも，作業現場及びそこから数百 m 離れた地点では 100 μg/m^3 を超える濃度が観測された。このときの QCM-Hg の振動数変動量は、10,000 μg/m^3 が観測されたときに数十秒で、数百 μg/m^3 が観測されたときには数分間でプラトーになり、飽和してしまうことがわかった。

次に、2018 年 10 月には金の取引で有名なアマゾン川流域中央部に位置するイタイツーバ市内のゴールドショップにおいて作業環境の気中水銀濃度QCM-Hg及び従来法を用いて調査した。これらのゴールドショップでは市の条例により店内にドラフトが設置されており、作業時の空気は外に排出されているようであった。そのため、気中水銀濃度も数 μg/m^3 程度となっており、金採掘場の作業時よりも濃度が低かった。しかしながら、金採掘者から買い取った水銀と金のアマルガムを焼いて水銀を飛ばし、純度 90%以上の金を得る作業時には店内の水銀濃度が上昇し

た。図 3 にそのときの気中水銀濃度と QCM-Hg による振動数変動量の経時変化を示した。なお、図中の振動数変動量はアクティブ方式の QCM-Hg により得られたものであり、大気吸引口に除湿のためのソーダライム管を取り付けて測定を行っている。図 3 より、アマルガムを焼いているときに気中水銀濃度が急激に上昇し、それと同時に QCM-Hg による振動数変動量の傾きも大きくなっていることがわかる。このことから、振動数変動量の傾きから気中水銀濃度への換算が可能であることが示唆される。得られたデータから、QCM-Hg の振動数変動量の傾きを何分間の計測データから算出すれば、気中水銀濃度との対応が取れるかを検討した。その結果、1 分間のデータでは傾きが波を打って変動しており、3 分間以上では実際の濃度変動との間のタイムラグが大きくなってしまうことがわかった。そのため、2 分程度のデータを使用して傾きを計算するのが最も適していることがわかった。

以上のことから、気中水銀濃度が数 μg/m^3 程度の作業環境であれば、QCM-Hg はエリアモニターとしても個人曝露モニターとしても使用可能であることが明らかとなった。しかしながら、今回の調査はブラジル国の乾季に行ったものであり、湿度が 50%程度と比較的乾燥した条件下で得られた結果である。今後は、雨季にも調査を行い、水蒸気の影響を充分に精査していく必要がある。

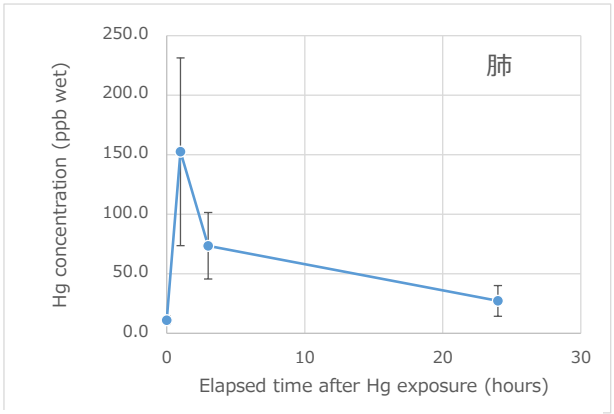


図 1 水銀蒸気を曝露したラットの肺中水銀濃度の経時変動

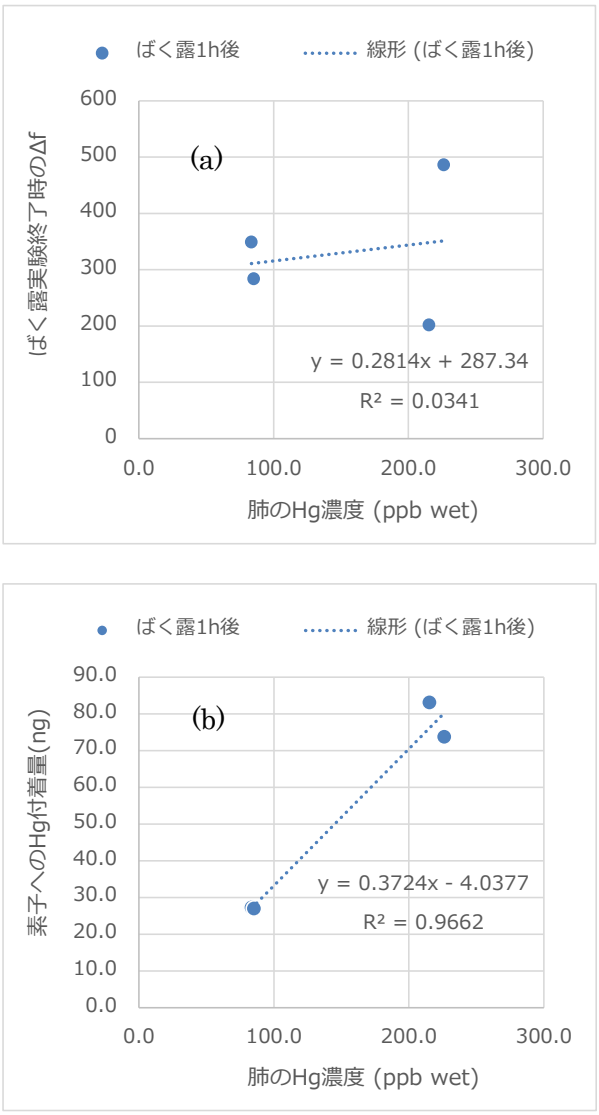


図2 水銀蒸気曝露後1時間経過時のラットの肺中水銀濃度とQCM-Hgの(a)振動数変動量及び(b)素子への水銀付着量との関係(N=4)

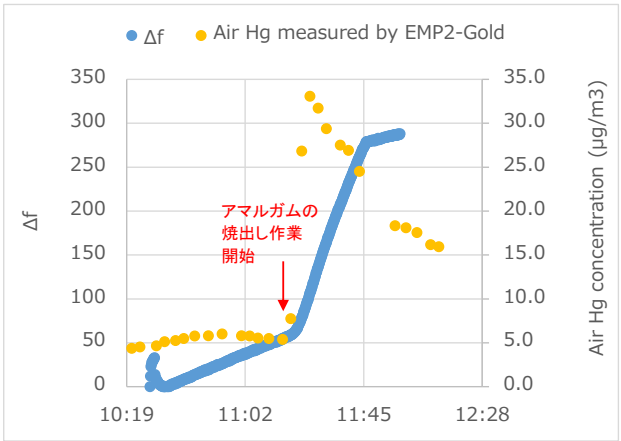


図 3 ゴールドショップ店内の作業環境中水銀濃度とQCM-Hgの振動数変動量(Δf)の経時変動

［備考］

本研究の一部は、科学研究費補助金・基盤研究 C（代表）「火山・地熱由来水銀の放出量及び拡散量の推計を目的とした安価な長期観測手法の開発（平成 28-30 年度）」により実施されている。また、平成 29 年度より開始した環境研究総合推進費「水銀を利用する環境とその周辺における水銀曝露測定システムの開発（分担、平成 29-31 年度）」の研究内容の一部も含まれる。

産業技術総合研究所との共同研究により同研究所の客員研究員として活動している。

［研究期間の論文発表］

なし

［研究期間の学会発表］

1) 丸本幸治, 丸本倍美, 赤木洋勝: ブラジル国金鉱山における環境中水銀の動態調査. 環境科学会 2018 年会, 東京, 2018. 09.
2) 野田和俊, 丸本幸治, 新村太郎, 須藤靖明: IoT センサユニットと小型無人航空機を活用した火山帯ガス測定システム. 電気学会ケミカルセンサ研究会 2018, 奈良, 2018. 07.
3) 野田和俊, 愛澤秀信, 丸本幸治, 丸本倍美, 冨安卓滋, 児玉谷 仁, 駒井 武, 中村謙吾： 小規模金採掘現場における水銀の個人曝露の現状と課題. 平成 30 年度資源・素材関係学協会合同秋季大会, 福岡, 2018. 09.
4) 野田和俊, 冨安卓滋, 児玉谷 仁, 丸本幸治, 愛澤秀信, 丸本倍美, 駒井 武, 中村謙吾： 水晶振動子式水銀測定法における小規模金採掘現場での個人曝露測定の現状と課題. 第 35 回センサ・マイクロマシンと応用システム, 札幌, 2018. 10.

［文献］

1) Schroeder, W.H., Munthe, J. (1998) Atmospheric mercury -An Overview-. *Atmospheric Environment 32(5)*, 809-822.
2) UNEP (2013) Global Mercury Assessment – Sources, Emissions, Releases and Environmental Transport-. UNEP Chemicals Branch, Geneva, Switzerland.
3) Amos, H.M. et al. (2013) Legacy impacts of all-time anthropogenic emissions on the global mercury cycle. *Global Biogeochemical Cycles 27*, 410-421.
4) 中川良三 (1984) 地熱地帯の噴気および温泉ガスによって大気中に放出される水銀量. *日本化学会誌 No.5*, 709-715.
5) 中川良三 (1985) 北海道の地熱地帯の噴気によって放出される水銀量. *日本化学会誌 No.4*, 703-708.
6) Nakagawa R. (1999) Estimation of mercury emissions from geothermal activity in Japan. *Chemosphere 38*, 1867-1871.

■自然環境グループ（基盤研究）

酸化態水銀標準ガス発生装置の作成、及びその装置を用いた大気メチル水銀に関連する化学反応の基礎研究(RS-18-17)

Fabrication of Standard Gaseous Oxidized Mercury Generator and Its Application to Fundamental Studies of Atmospheric Chemical Reactions Related to Methylmercury

［主任研究者］
伊禮 聡（環境・保健研究部）

［共同研究者］
丸本幸治（環境・保健研究部）

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の環境動態

［グループ］
自然環境

［研究期間］
2017 年度 － 2019 年度（3 年間）

［キーワード］
メチル水銀(methylmercury)、酸化態水銀(oxidized mercury)、金属水銀(elemental mercury)、測定法評価 (evaluation of analytical method)、異相反応 (heterogeneous reaction)

［研究概要］
メチル水銀（MeHg）が大気化学反応で生成していた場合（いわゆる二次生成 MeHg の場合）、ガス状金属水銀（GEM）が酸化して生成するガス状酸化態水銀（GOM）が有機物と反応して MeHg を生成すると考えられる。故に GEM と GOM の大気環境中での化学的動態を知ることはこの二次生成 MeHg を評価するうえで重要である。本研究では市販の揮発性有機物（VOC）標準ガス発生装置を改良して GEM や GOM の標準ガス発生装置を製作し、その装置を用いてこれら化学物質の液滴への取り込み量を調べる基礎研究、及び現在遂行中の Tekran 2537/1130 による大気自動観測の正確さ・精度評価を行う。

［背景］
大気には微量に MeHg が存在しており（例えば Marumoto and Matsuyama, 2014）、地表や海洋に沈着、そして海洋生物に取り込まれ体内に蓄積、更にはその捕食者である野生動物や人間にも蓄積していくことが懸念される。しかしその起源は定かではなく、発生源の同定は極めて重要である。もし大気中で MeHg が大気化学反応で生成しているのであれば、そのプロセスは GEM が GOM へ酸化され、更に GOM が気相、あるいは雲・霧・雨などの液相で有機物と反応し MeHg が生成すると考えられる。しかし GOM は GEM に戻る還元経路や他の様々な化学反応経路をとる可能性もあるため、実大気観測から直接 MeHg 生成反応メカニズムを解明するのは困難であることが予想される。この複雑な動態を解明する第一歩として、これまで調べられていないシングルプロセス（素化学反応、あるいは吸着などの物理的な単一過程）の速度を室内実験で評価し、その結果をこれまで報告されているプロセス速度と比較することで重要なプロセスを同定し、水銀循環モデルの正確化・高精度化に貢献、更にはポリシーメーカーに正確な科学的知見を提供し、2017 年に国連で発行された水俣条約の趣旨である「水銀汚染の無い環境づくり」の推進に一役担う。

［目的］
本研究では市販の VOC 標準ガス発生装置を改良して GEM・GOM 標準ガス発生装置を製作し、この装

置を使用しこれまで評価されていない日本国内における Tekran 社製自動大気観測の測定確度・精度を評価、及びこれまで水銀循環モデルで評価されていない大気液相の表面でおこる GEM・GOM の化学的生成・消滅速度を室内実験により求め、MeHg の二次生成の可能性評価や、より正確な水銀循環解明のための新たな知見獲得に貢献することを目標とする。

［方法］

1. GOM 標準ガス発生装置の作成
   (1) 拡散、あるいは浸透方式による昇華型標準ガス発生装置を市販の VOC 標準ガス発生装置 (Dynacalibrator 345, Valco Instrument Corp. Inc.) を改良して作成する。
   (2) RH 調節器を購入、上述の装置に外付けし、RH 調節機能付きの標準ガス発生装置を組み立てる。
2. Tekran 2537/1130 による測定試験用のサンプリングマニホールドのデザイン・作成依頼
   測定試験用のサンプリングマニホールドをデザインし、表面を特殊加工したガラス製マニホールドの作成を依頼。
3. Tekran 2537/1130 によるガス状 GEM・GOM 測定方法評価
   上記の標準ガス発生装置とサンプリングマニホールドを使用し、いであ㈱より Tekran 2537/1130 をレンタル、そして共同研究者である丸本より提供されるデニューダーを用いて自動サンプリング・測定と手動サンプリング・測定をし、測定法の正確さと精度を評価する。
4. 室内実験による GEM・GOM の化学反応の研究
   本実験は標準ガス発生装置によって作成した GEM、及び GOM 標準ガスを反応セルに導入し、大気液相と似た組成の液滴と接触させ（Droplet-train experiments）これらの取り込み速度を決定する。実験にはガラス製反応セル、液滴生成器、そして、上記の標準ガス発生装置を使用して実験を行う。

［期待される成果］

大気中の水銀関連物質として GOM は数パーセントしか含まれないが、環境中の有機水銀の動態を知る上でカギとなる中間生成物である。その微量に存在する大気 GOM の測定値の信頼性は現在も環境中の水銀観測コミュニティーの間で議論となっている。本研究で製作する標準ガス発生装置を使用して測定法の客観的評価を行うことで、信頼性の高い測定を行う際の注意点などを水銀研究者のコミュニティーに提供でき、世界中の水銀観測のレベル向上に貢献できる。

また室内実験の成果に関しては、現在科学者の間では GEM の消滅経路は気相における酸化反応で、そこから生成した GOM が雲、霧、雨などの大気液相にとりこまれ沈着すると理解されている。そしてその仮定を基に水銀の大気輸送モデリングがなされている。しかし、大気汚染物質濃度の高い中国大陸からの越境汚染には雲・霧・雨などを酸性化する物質が多く含まれており、酸性化した液滴はその界面において GEM をより速やかに取り込むことがと考えられる。この酸性液滴への GEM・GOM の取り込み速度を評価した報告はこれまで無い。GEM・GOM が酸性液滴（pH が 3～5 の範囲で）に取り込まれ易い結果となった場合、大気水銀のグローバルバジェット計算に大きな変更が加われることが予想され、インパクトの大きな成果が期待できる。

［年次計画概要］

1. 2017 年度
   初年度は標準ガス発生装置作成に集中する。
   (1) VICI より VOC 標準ガス発生装置を発注
   (2) GEM と GOM の標準試料パーミエーターチューブを作成
   (3) デニューダーを用いて手動サンプリングによる回収率試験と改良の繰り返し
   (4) 室内化学反応実験の先行試験
2. 2018 年度
   引き続き標準ガス発生装置作成
   (1) GOM 標準ガス発生装置を用いた Tekran2537/1130 の測定試験
   Tekran2537/1130 自動 GEM/GOM 分析装置

を使用し、デニューダーによる手動サンプリングと比較し測定の正確さと精度を評価

(2) 室内化学反応実験

①反応セルのデザインと製作

②化学反応実験装置の組み立て

③GEM と GOM の取り込み係数試験の遂行

3. 2019 年度

引き続き反応実験

研究成果のまとめ、論文や報告書の作成

［2018 年度の実施計画］

1. 購入した標準ガス発生装置の改良
2. 室内実験による GEM、及び GOM の液相への取り込み係数決定

［2018 年度の研究成果概要］

GEM と GOM 標準ガスを作成するため昨年入手した高性能標準ガス発生装置（Dynacalibrator、スイス VICI 社）は、夏に突如オペレーションプログラムが機能しなくなる問題が発生し稼働できなくなった。修理後も内蔵されているマスフローコントローラーが機能しなくなる問題が新たに発生し、現在も修理中である。このため、Dynacalibrator を用いた GOM ガス発生装置への改良は進んでいない。本年度は代替機として別のメーカーによる VOC 標準ガス発生装置を入手しており、後期はこの装置を用いて GEM 標準ガスを作成し、GEM の液相への取り込み実験に着手している。また、GOM 標準ガス製作用の標準試料浸透膜チューブも製作し準備を進めている（図1）。

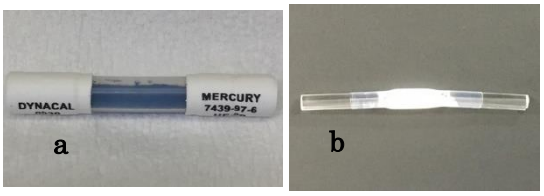


図1. 標準ガス発生装置に導入する浸透膜型標準試料、a 購入した GEM 用チューブ、b 作成した GOM 用チューブ

取り込み実験の先行試験として、両端に 1/2 インチガラス管が 1 つ付いた 2.5L のガラス製角形容器に硝酸、あるいは硫酸で弱酸性化（pH 3.2 - 3.4 程）した水 500mL を入れ、溶液上部の空間に約 50ng m^{-3} GEM 濃度の標準ガス（大気水銀の約 25 倍の濃度）を 2.5 から 6 時間片側から流し続け（図 2）、どれだけ GEM が液相に取り込まれるかを調べた。GEM 標準ガスを曝露した溶液は直ちに塩酸を加え体積比 10%の塩酸酸性溶液として水銀を安定化させ、そのうち 40mL を分取し、塩化スズによる還元気化、金アマルガムによる捕集、そして冷原子吸光高度計により濃度測定を行った。測定結果は、硝酸、硫酸酸性溶液それぞれ 500mL あたり 71 と 94pg の GEM が取り込まれた事が分かった。

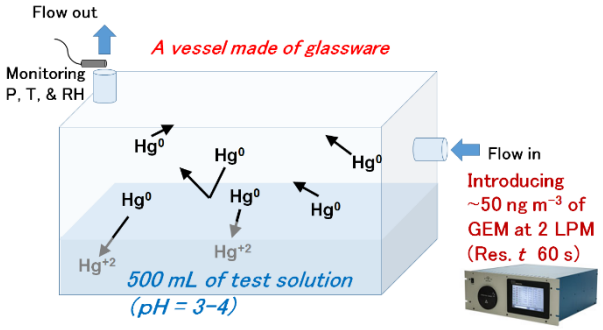


図 2. GEM 液相取り込み実験の概要図

また、反応ガスの濃度・温度計測結果に基づき曝露時間中の GEM の液相への衝突回数を調べ、取り込まれた量と比較する取り込み係数 γ（取り込まれた量÷衝突した量）を評価した。計算結果は、硝酸、硫酸溶液それぞれで 7×10^{-6}、22×10^{-6} となり、GOM が乾燥無機塩に取り込まれる γ に比べ（3050×10^{-4} から 3.3×10^{-4}、Mao et al., 2018）非常に小さいことが判明した。また、液相が霧などの液滴と仮定し、粒径を 10μm、液滴濃度を 100 個 cm^{-3}（ Podzmek, J., 1997; Eliezer et al.,1993)とした場合、液相への取り込みによる GEM の大気寿命は約 5 日と見積もられ、現在認識されている GEM の大気寿命である半年から1年よりかなり異なることが分かった。しかし、この結果はデータの信頼性や計算した環境条件が適切に評価されていないこともあり、今後その詳細な評価を必要とする。

［2019 年度の実施計画］

1. 購入した標準ガス発生装置の改良

2. 室内実験による GEM、及び GOM の液相への取り込み係数決定
3. GOM 標準ガス発生装置を用いた Tekran2537/1130 の測定試験

［研究機関の論文発表］
なし

［研究期間の学会発表］
1) Irei, S. and Marumoto, K. The 15th International Global Atmospheric Chemistry Conference, 高松 2018 年 9 月、ポスター発表
2) Irei, S. American Geophysical Union Fall Meeting, Washington D.C. 2018 年 12 月、ポスター発表

［文献］
1) Eliezer, G., Levin, Z., Pardess, D. Determining the acidity and chemical composition of fog, haze and cloud droplets in Israel, Atmos. Environ. 1993, 27(12), 1821-1832.
2) Marumoto, K. and Matsuyama, A. Mercury speciation in wet deposition samples collected from a coastal area of Minamata Bay, Atmos. Environ. 2014, 86, 220-227.
3) Mao, N., Antley, J., Cooper, M., Shah, N., Kadam, A., Khalizov, A. Gas-surface uptake of gaseous oxidized mercury on inorganic salts, AGU Fall Meeting 2018, December, Washington D.C., U.S.A.
4) Podzimek, J. Droplet concentration and size distribution in haze and fog, Stud. Geophysica et Geod. 1997, 41(3), 277-296.

■自然環境グループ（基盤研究）

水銀安定同位体組成に基づく環境中の水銀動態の解明（RS-18-19）

Source apportionment of mercury in the air and marine sediment based on stable isotopic composition

［主任研究者］
伊禮　聡

［共同研究者］
丸本幸治（環境・保健研究部）
大気サンプリングの補助
松山明人（国際・総合研究部）
八代海底質のサンプリングとサンプルの前処理

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の環境動態

［研究期間］
2018 年度―2019 年度（2 年間）

［キーワード］
水銀安定同位体(stable mercury isotopes)、同位体組成(isotopic composition)、ガス状金属水銀(gaseous elemental mercury)、総水銀(total mercury)、同位体分別(isotope fractionation)、発生源寄与率(source apportionment)

［研究概要］
本研究は大気試料や八代海底質の環境サンプルと参照試料（寄与が推定される発生源において採取した試料）に含まれる総水銀の安定同位体組成をマルチコレクター型誘導結合プラズマ質量分析計（MC-ICP-MS）により測定し、その同位体組成の違いから人為起源、そして自然起源の水銀寄与率決定を試みる。具体的には、八代海底質や大気液相（雨など）や空気に含まれる水銀の同位体組成、発生源における初期同位体組成、そして環境中で起こりうる様々な abiotic と biotic なプロセスにおける同位体分別を室内実験により評価し、これらの情報を基にマスバランスをあてはめて各発生源からの寄与率を推定する。

［背景と目的］
メチル水銀などの有機水銀は有害物質として悪名高く、水俣病をはじめとしてこれまで深刻な公害問題を引き起こしてきた。無機水銀は有機水銀と比べ生物の体外に排出され易いものの、その毒性は高く、一度環境中に放出されれば abiotic/biotic なプロセスを経由して有機水銀を形成する。このような危険性から、国連では 2017 年に水俣条約が発効され、国際的な水銀使用の規制が始まった。しかし、この条約で規制できるのは人為起源の水銀であり、自然環境においては火山ガス、海洋、永久凍土、山火事なども重要な水銀の発生源となり得ることから、規制によりどの程度環境中の水銀量を減らすことができるか不明である。効果的に環境中の水銀量を削減するためには人為起源や自然発生源からの寄与率を理解する事は極めて重要である。本研究では近年発展してきた MC-ICP-MS を用い、大気試料中水銀の人為・自然起源の寄与率、八代海底質においては水俣病原因企業であるチッソ工場由来とその他由来の水銀寄与率を算出することを最終目標とする。実施内容は、発生源近傍で採取した試料中の水銀同位体組成分析（初期同位体組成の決定）、自然環境で水銀が経験しうる物理的・化学的・生化学的なプロセスで起こる同位体分別の評価、そして実環境試料に含まれる水銀同位体組成分析を行い、初期同位体組成と同位体分別を補正した実試料の同位体組成を質量保存則にあてはめて人為起源と自然発生源由来水銀の寄与率を算出する。

［方法］

1． 大気サンプルの捕集とサンプル前処理

水銀同位体組成を測定する場合、サンプルは液体状態でなければならず、濃度が 10 ng/ml 以上、容量が 30 mL 以上ある必要がある。大気にはおおよそ 2 ng/m^3 程度の GEM が含まれており、それから 10 ng を捕集するには捕集率 100%と仮定しても 5 m^3（5000 L）という大量の空気を 20 mL の少量の捕集溶液で捉えなければならず、そのサンプリングは容易ではない。本研究では大気に含まれる GEM 同位体分析のための新たなガス状水銀のサンプリングとサンプルの前処理法を確立する。確立した捕集法を用いて水俣市の大気、隣国から到達する越境大気、及び想定される人為・自然発生源近傍の大気からサンプルを採取し、水銀同位体組成を分析する。また、共同研究者である丸本氏が所有する雨水サンプラーを用いて雨のサンプリングも実施し、GEM の液相への取り込みの際に起こりうる同位体分別の補正のための知見を獲得する。これら 2 つの異なる形態のサンプルから得られる液体試料中の水銀濃度が低い場合、濃縮などの前処理法を確立させて研究を遂行する。

2． 同位体分別を評価する室内実験

ここでは RS-18-17 の基盤研究で遂行するガス状水銀の液滴への取り込み過程や、大気中の酸化反応で起こる同位体分別を評価する。実験は RS-18-17 で製作した連続フローリアクターやスモッグチャンバーを製作して行う。また、大気酸化反応の実験では反応後の水銀生成物と GEM が気相に混在しており、捕集の際はこれらを分別してサンプリングしなければならない。アニューラーデニューダーを用いて GEM と水銀生成物の分別捕集を確立させる。

3． 八代海底質サンプルの分析

共同研究者である松山氏が遂行する八代海底質に含まれる水銀のモニタリング調査（RS-18-11）から得られるサンプルを分析する。サンプルに含まれる総水銀の同位体組成測定、及び初期同位体組成を決定するため、現在保管されている 1950 年代の底質・生物サンプルに含まれる総水銀の同位体組成を測定し、同位体組成の違いからチッソ工場由来水銀の定量解析を行う。

［期待される成果］

本研究は、水銀研究の新たな切り口となる水銀安定同位体比測定を利用した環境中水銀の動態解明を目的としたものである。水俣湾底質の研究から得られる成果は、チッソ工場由来の水銀を同位体マスバランスに基づいて定量解析し、八代海輸送モデルとの整合性を評価する。また、室内実験による大気化学反応の同いた分別評価、及び発生源における水銀同位体比決定のための高速サンプラー開発研究では、地球上の水銀循環を同位体マスバランスを用いて解明してゆく研究には必要不可欠な情報で、今後の水銀研究の新たな知見獲得に貢献すると考える。

［年次計画概要］

1. 2018 年度

(1) 同位体分別を評価する室内実験

①連続フローリアクターを使用した GEM・GOM が液滴に取り込まれる物理・化学プロセスの際に起こる同位体分別の評価

②大気中で起こる GEM の酸化反応プロセスで起こる同位体分別の評価

(2) 大気 GEM の同位体組成を測定するためのサンプリング法と前処理法の確立

①濃縮条件を変えての回収率試験と同位体比測定

②少量の捕集溶液による大容量ガスサンプリング

(3) 八代海底質に含まれるチッソ工場由来水銀の定量

①2005 年から 2018 年の間で採取した八代海底質に含まれる総水銀の同位体組成測定

②最も汚染がひどかった時代に採取された底質サンプルに含まれる総水銀の同位体組成測定

2. 2019 年度

引き続き実験の実施

研究成果のまとめ、論文や報告書の作成。

［2018 年度の実施計画］

1. 同位体分析の確度・精度評価

2. 八代海底質に含まれる総水銀安定同位体比分析
3. 室内実験による GEM 化学反応で起こる同位体分別の評価のための装置作成
4. 発生源から放出される水銀の安定同位体比決定のための高速サンプリング手法の開発

［2018 年度の研究成果の概要］

本年度は主に装置の問題解決に多くの時間を割いた。MC-ICP-MS が抱える測問題として、不定期に同位体測定内部標準であるタリウム強度が突如大きく変動する、水銀の強度が周期的に変動する、両元素、あるいはいずれかのシグナルノイズレベルが突如上がる、ICP のプラズマが消える、ネビュライザー用のアルゴンガスの流量が不安定になる、ネビュライザーが機能しなくなるなどの症状が現れた。装置の部品交換、担当技術者に修理依頼するなどの対応で幾らかの問題は解決したが、まだ全ての問題を解決するに至っていない。残る問題は突如症状が現れたり消えたりするので特定が難しい状況である。

装置が安定して稼働していた時（先述の問題が見られなかった時）、試験分析でアメリカ NIST が販売する水銀安定同位体標準物質 SRM8610 を分析し、測定精度・確度を評価した。質量数xの同位体比は以下に式に従い ^{198}Hg の強度に対する比のデルタ表記で記す。

$$\delta^{x}\mathrm{Hg}(‰) = \left(\frac{\left(\frac{^{x}\mathrm{Hg}}{^{198}\mathrm{Hg}} \right)_{\mathrm{sample}}}{\left(\frac{^{x}\mathrm{Hg}}{^{198}\mathrm{Hg}} \right)_{\mathrm{reference}}} - 1 \right) \times 1000$$

下付きの sample と reference はそれぞれサンプルと標準物質である NIST SRM3133 の同位体比を示す。

測定結果（表1）は、測定値と NIST が提供する参照値との差±伝搬誤差が δ199Hg、δ200Hg、δ201Hg、δ202Hg、そして δ204Hg のそれぞれにおいて-0.01 ± 0.06‰、-0.03 ± 0.05‰、-0.05 ± 0.09‰、0.0 ± 0.1‰、0.0 ± 0.1‰であることが判った。これらの差は有意ではなく、精度・確度共に高いことが判った。一方、装置が不安定な時、繰り返し測定の標準偏差が 2～3.5‰となり、サンプルが測定できる状態ではないことが判った。。

表 1. SRM 8610 の同位体測定値と NIST が提供する参照値

	測定値[1]	NIST 参照値 [2]
δ^{199}Hg	**-0.13 ± 0.04**	**-0.14 ± 0.06**
δ^{200}Hg	**-0.24 ± 0.05**	**-0.27 ± 0.04**
δ^{201}Hg	**-0.39± 0.08**	**-0.44± 0.07**
δ^{202}Hg	**-0.52 ± 0.09**	**-0.54 ± 0.08**
δ^{204}Hg	**-0.8 ± 0.2**	**-0.8 ± 0.1**

[1] 表示値は NIST SRM3133 に対するデルタ表記（‰による千分率表示）の平均値±標準誤差（n=3）。2 表示値は推奨値±標準偏差の‰表示。。

装置が良い状態の時、先行試験として八代海底質のサンプル 3 つ（水俣湾から2つ、そしてバックグラウンドとして天草の底質1つ）を分析した（表 2）。同位体比測定結果は、水俣サンプル 1 と 2 の平均値と天草サンプルの値との差は上記同位体でそれぞれ-0.43 ± 0.04、0.04 ± 0.02、0.22 ± 0.02、0.12 ± 0.06、0.29 ± 0.08‰となり、小さいが、どの同位体比でも有意な差があることがわかり、この2種類の底質に含まれる水銀の起源が異なる可能性が示唆された。しかし前処理の過程で好ましくない同位体分別が起こっている可能性もあるため、今後前処理過程において同位体分別が起こっていないか SRM 8610 を使用して評価する予定である。

表 2. 天草海域と水俣湾底質サンプルから抽出された総水銀の安定同位体組成[1]

	天草	水俣1	水俣2
δ^{199}Hg	**-0.06 ± 0.04**	**-0.20 ± 0.02**	**-0.191 ± 0.006**
δ^{200}Hg	**-0.27 ± 0.02**	**-0.30 ± 0.04**	**-0.33 ± 0.01**
δ^{201}Hg	**-0.331 ± 0.007**	**-0.54± 0.05**	**-0.57± 0.03**
δ^{202}Hg	**-0.55 ± 0.05**	**-0.65 ± 0.04**	**-0.70 ± 0.04**
δ^{204}Hg	**-0.77 ± 0.05**	**-1.01 ± 0.08**	**-1.13 ± 0.07**

[1] 表示値は NIST SRM3133 に対するデルタ表記（‰）で、平均値±標準誤差（n=3）

同位体分別を評価する室内実験は現在装置を製作中であり、まだ成果は得られていない。もう一つのサブプロジェクトである発生源におけるガス状水銀同位体組成決定のための高速サンプリング手法の開発も現在進めており、市販の金アマルガム捕集管を大容量に改良した捕集管を作成し（図 1）、今後捕集・抽出試験を行う予定である。

図1. 製作した大容量水銀捕集管（上）と従来の水銀捕集管（下）

［2019 年度の実施計画］

1. MC-ICP-MS の問題特定・解決、及びその装置を用いた同位体分析の確度・精度評価
2. 八代海底質に含まれる総水銀安定同位体比分析
3. 室内実験による GEM 化学反応で起こる同位体分別の評価のための装置作成
4. 発生源から放出される水銀の安定同位体比決定のための高速サンプリング手法の確立

［研究機関の論文発表］

なし

［研究期間の学会発表］

なし

■自然環境グループ（基盤研究）

メタゲノム解析を用いた沿岸域における水銀メチル化過程に関与する微生物機能遺伝子群の動態解明（RS-18-20）

Metagenomic study of microbial functional genes involved in mercury methylation in the coastal environments

［主任研究者］
多田雄哉（環境・保健研究部）
研究の総括及び実験全般の実施

［共同研究者］
丸本幸治（環境・保健研究部）
海水中水銀・メチル水銀の分析
松山明人（国際・総合研究部）
八代海海洋観測及び水銀分析に関する助言
佐久川弘、竹田一彦（広島大学）
瀬戸内海海洋観測に関する助言
和田　実（長崎大学）
八代海海洋観測に関する助言
高見英人（海洋研究開発機構）
メタゲノム解析に関する助言

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の環境動態

［グループ］
自然環境

［研究期間］
2018 年度－2019 年度（2 ヶ年）

［キーワード］
メチル水銀 (methylmercury)、水銀メチル化過程 (mercury methylation)、メタゲノム解析 (metagenome)、海洋微生物 (marine microorganisms)、微生物機能遺伝子群 (microbial functional genes)

［研究課題の概要］

様々な既往研究の結果から、海洋における水銀メチル化過程には微生物が大きく関与していることが明らかとなっているが、環境中におけるこれらの動態に関しては不明な点が多い。本研究では、沿岸域である瀬戸内海もしくは水俣湾を含む八代海を対象海域として、海水中の微生物遺伝子及び水銀濃度、並びに水質特性等の観測を実施し、それらの関係性を調べる。また、環境中に存在する遺伝子群を網羅的に解析することができるメタゲノム解析を用いて、水銀メチル化過程に関連する微生物機能遺伝子群の定性的・定量的な解析を行う。これによって、海洋微生物によるメチル水銀生成過程の解明に貢献する。

［背景］

近年、「水銀に関する水俣条約」が発効され、環境中における水銀の動態を正確に把握することが喫緊の課題となっている。特に、海水中のメチル水銀は食物連鎖を介して生物濃縮が起こり、高次栄養段階に位置する魚介類に高濃度に蓄積され、最終的には、これらの魚介類の摂食を通してヒトへ移行・蓄積される。このため、海洋におけるメチル水銀の動態（特にメチル水銀生成過程）を詳細に解析することは重要な研究課題である。

多くの既往研究の結果から、海洋におけるメチル水銀生成過程には微生物（ここでは細菌及びアーキアを示す）が大きく関与していることが明らかとなってきている。特に、近年、水銀をメチル化する微生物単離株のゲノム解析の結果から、主に嫌気性微生物が持つ還元的アセチル-CoA 経路におけるコリノイドタンパク (HgcA) 並びにフェレドキシンタンパク (HgcB) をコードする遺伝子 (それぞれ *hgcA, hgcB*)

が、水銀メチル化過程に大きく関与していることが明らかとなり (Parks *et al.*, 2013; 図 1)、環境中におけるこれらの遺伝子の定性的・定量的な解析が行われつつある (e.g. Podar et al., 2015; Bravo *et al.*, 2016)。しかしながら、海洋環境におけるこれらの遺伝子及び代謝経路に関連する遺伝子群の海域及び深度分布に関する情報は希少である。

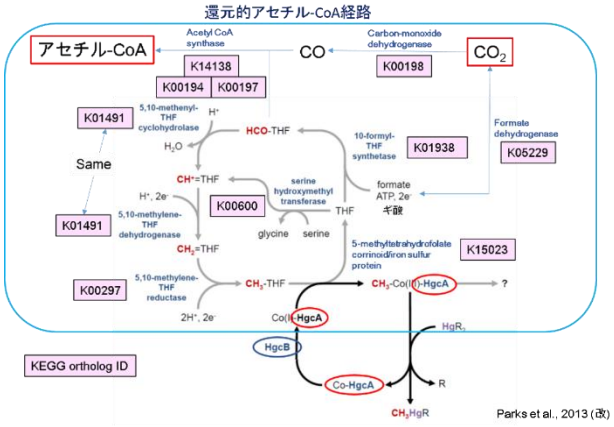


図 1. HgcA、HgcB 及び還元的アセチル-CoA 経路

［目的］

本研究では、環境中における機能遺伝子群を網羅的に解析することができるメタゲノム解析を用いて、*hgcA*、*hgcB* 及び還元的アセチル-CoA 経路に関連する遺伝子群を対象とした解析を行い、海洋微生物による水銀メチル化過程を正確に理解・評価することを目的とする。また、メタゲノム解析の結果から得られるメチル化関連遺伝子の遺伝子数と海水中の総水銀及びメチル水銀濃度を比較解析することで、海洋におけるメチル水銀生成過程に対する海洋微生物の寄与を評価する。本研究では、特に沿岸域を対象とするが、同時進行中の環境研究総合推進費による外洋域における調査と比較することで、海洋における微生物による水銀メチル化過程を包括的に理解することを目的とした。

［期待される成果］

これまで、環境中における微生物を介した水銀のメチル化に関しては、単離菌株を用いた研究が多くなされてきた。しかしながら、海洋環境中におけるこれらの微生物系統群及び微生物機能遺伝子の動態研究は未だ希少であり、微生物を介したメチル水銀生成過程を解明する上でのボトルネックとなっている。本研究で実施する最新のメタゲノム解析によって、沿岸域における海水中のメチル水銀及び総水銀の動態を、水銀メチル化関連遺伝子群の動態と関連付けて論じることが可能となり、メチル水銀生成過程を理解・評価する上で重要かつ有用な情報を提供することができる。現在、環境研究総合推進費 (5-1702・分担) において、外洋域における微生物による水銀のメチル化に関する研究を進めており、沿岸域を対象とした研究を展開することで、より包括的に海洋における微生物を介した水銀メチル化過程の理解を深化させることができる。

［年次計画概要］

1. 2018 年度

(1) 海洋観測・微生物遺伝子試料の取得

①瀬戸内海もしくは水俣湾を含む八代海で観測を実施し、微生物遺伝子試料を取得

②加えて、水銀及び各種水質特性（水温、塩分、クロロフィル濃度、溶存酸素、栄養塩類、溶存態・懸濁態有機炭素濃度、全菌数）の分析試料を取得

(2) メタゲノム解析ラインの構築・最適化

①次世代シーケンサーで得られた塩基配列に対して、信頼性の高い配列の抽出法の検討

②HMMER 及び代謝・生理機能ポテンシャル解析を用いたメチル化関連遺伝子解析

(3) 取得試料の分析

①実際に取得した試料のメタゲノム解析

②水銀及び水質特性試料の分析

(4) データの解析及び結果のとりまとめ

得られたデータに対して解析を行い、学会発表及び論文執筆を行う

2. 2019 年度

(1) 海洋観測・微生物遺伝子試料の取得

瀬戸内海もしくは八代海で観測を実施し、微生物遺伝子試料及び水銀・水質特性分析試料を取得

(2) 取得試料の分析

前年度に構築した解析ラインを用いたメタゲノム解析、並びに水銀及び水質特性試料の分析

(3) データの解析及び結果のとりまとめ

得られたデータに対して解析を行い、学会発表及び論文執筆を行う

［2018 年度の研究実施成果の概要］

1. 海洋観測・微生物遺伝子試料の取得

2018 年 7 月並びに 10 月に、水俣湾における海洋観測を実施し、微生物遺伝子試料、メチル水銀分析試料、及び水質特性試料を取得した。観測点は湾央の 1 測点、採水は 0 m、5 m、10 m 深度から、ニスキン採水器を用いて採取した。また、2019 年 2 月に、広島大学附属練習船豊潮丸を用いて、瀬戸内海の大阪湾 (2 測点、採水深度: 0~30 m) 及び紀伊水道 (3 測点、採水深度: 0~70 m) における試料を採取した。

また、外洋域に関しては、2018 年 3 月に久米島沖における 4 測点（採水深度 0~800 m）、同年 6 月に釧路沖における 5 測点 (採水深度 0~450 m) で海洋観測を行い、試料採取を行った（環境研究総合推進費）。

取得したフィルター試料から、DNA を抽出した後 (Tada and Suzuki, 2016)、ショットガン法を用いたメタゲノムシーケンスを実施した。メチル水銀分析は、採水後、孔径 0.45 μm ニトロセルロースフィルターを用いて濾過し、懸濁態及び溶存態メチル水銀分析試料を採取した。溶存態メチル水銀濃度は、EPA method 1630 と環境省水銀分析マニュアルを組み合わせたハイブリッド法を用いて定量した。水質特性試料に関しては現在分析中である。

2. メタゲノム解析ラインの構築・最適化

解析ラインの構築は、久米島沖の 2 測点 (St. 0 及び St. 4)で採取された微生物 DNA 試料のメタゲノムシーケンスを用いて行った。具体的には、1. アダプター配列の除去、2. ペアエンド配列の結合、3. 信頼性の低い配列の除去、4. 機能遺伝子をコードする領域の検索、5. 特定された遺伝子領域の抽出、6. DNA 配列からアミノ酸配列への変換から成る解析ラインを構築・最適化した。

水銀のメチル化過程に重要な微生物遺伝子である *hgcA* 及び *hgcB* の検索は、HMMER (Eddy, 2009) を用いて行った。検索の際に必要なレファレンスの構築は、DNA データベース (NCBI 及び DDBJ) より、これまで Gilmour et al. (2013) 及び Gionfriddo et al. (2016) により報告されている *hgcA*、*hgcB* の配列に加え、2016 年以降に発表されている *Nitrospina* ゲノムから検出された配列を取得して行った。また、還元的アセチル-CoA 経路を構成する遺伝子群の検出及び充足率の定量は、各々のシーケンスから 100 万配列を抽出した後、代謝・生理機能ポテンシャル解析 (MAPLE; Takami et al., 2016) を用いて実施した。

3. 取得試料の分析

(1) *hgcA* 及び *hgcB* 遺伝子の存在量

得られたメタゲノムシーケンスから信頼性の低い配列を除去した結果、水俣湾中央の試料では 250 万～600 万配列、久米島沖の試料では 330 万～1500 万配列を取得することができた。これらの配列から、*hgcA*、*hgcB* 及び還元的アセチル-CoA 経路を構成する遺伝子群の解析を行った結果、外洋域である久米島沖の深層 (St. 0, 800 m) で *hgcA* の遺伝子数 (7.2 genes / 100 万配列) 及びメチル水銀濃度 (123.5 pg / L) が高くなることが明らかとなった (図 2、図 3)。

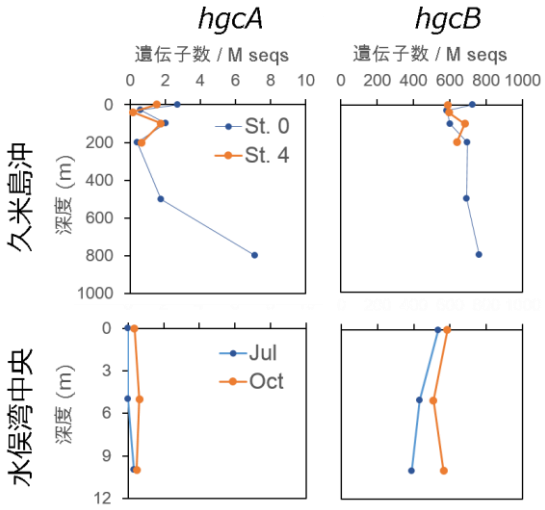


図 2. 久米島沖及び水俣湾中央における *hgcA*、*hgcB* の深度変化

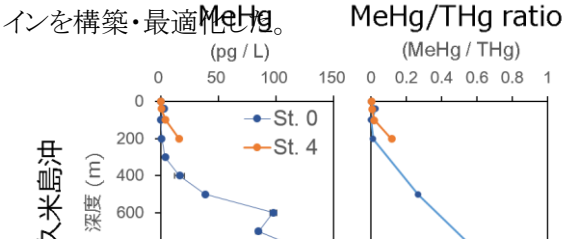


図 3. 久米島沖及び水俣湾中央におけるメチル水銀濃度、メチル水銀 / 総水銀比の深度変化

一方で、水俣湾中央における *hgcA* の遺伝子数及びメチル水銀濃度は、7 月並びに 10 月ともに久米島沖深層に比べて低く、*hgcA* 遺伝子数は 0~0.6 genes / 100 万配列、メチル水銀濃度は 3.3~4.8 pg / L であった (図 2、図 3)。

(2) 還元的アセチル-CoA 経路関連遺伝子群の存在量

還元的アセチル-CoA 経路を構成する遺伝子群の解析結果から、これらを構成する遺伝子群を全て充足する測点及び観測深度は無かった。しかしながら、遺伝子群の充足率は久米島沖 St.0, 800 m の試料及び水俣湾中央 10 月, 0 m の試料で 80%と相対的に高く、これらの測点で還元的アセチル-CoA 経路が駆動していた可能性が高いことが明らかとなった(図 4)。

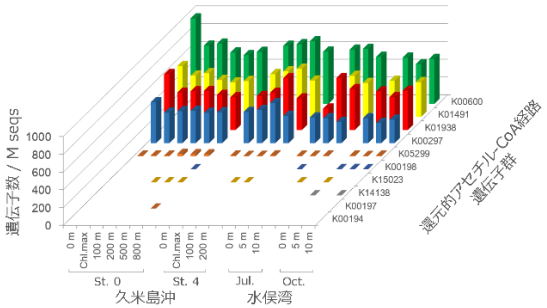


図 4. 久米島沖及び水俣湾中央における還元的アセチル-CoA 経路を構成する遺伝子群の深度変化

(3) *hgcA* 遺伝子の系統

HAMMER 解析によって検出された全 *hgcA* 遺伝子から、150 bp (coverage: >50%) 以上の配列を抽出し、系統解析を行った。これらの結果、久米島沖 St. 0, 500 m 及び 800 m で検出された *hgcA* 遺伝子は、好気性の細菌である *Nirospina* が有する *hgcA* 配列と類似していること、一方で、水俣湾中央, 10 m で検出された *hgcA* 遺伝子は嫌気性の *Deltaproteobacteria* に属する硫酸還元細菌 (*Desulfatibacillum*) に類似していることが明らかとなった (図 5)。これらのことから、水銀のメチル化に関与する微生物系統群が、外洋域深層と沿岸域では異なる可能性が示唆された。

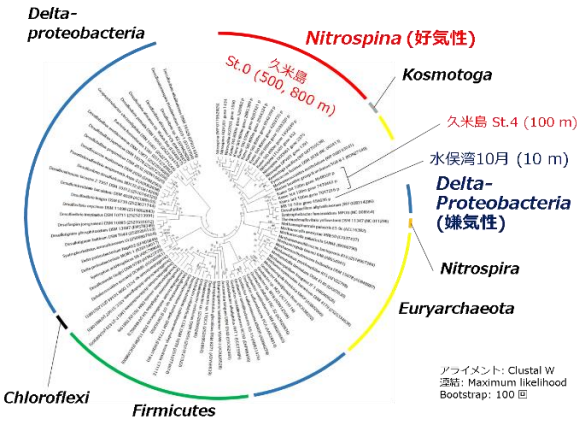


図 5. *hgcA* 遺伝子の系統解析

［備考］

本研究の一部は、環境研究総合推進費研究課題「海洋における無機水銀のメチル化反応と水銀化合物の生物蓄積動態の把握及びモデル化(分担:平成 30 年度)」(課題番号:5-1702) により実施されている。

［研究期間の論文発表］

なし

［研究期間の学会発表］

なし

［文献］

1) Bravo *et al.* (2016) Persistent Hg contamination and occurrence of Hg-methylating transcript (*hgcA*)

downstream of a chlor-alkali plant in the Olt River (Romania). Environmental Science and Pollution Research, 23 (11), 10529-10541.
2) Eddy (2009) A new generation of homology search tools based on probabilistic inference. In Genome Informatics 2009: Genome Informatics Series Vol. 23, 205-211.
3) Gilmour *et al*. (2013) Mercury methylation by novel microorganisms from new environments. Environmental science & technology, 47 (20), 11810-11820
4) Gionfriddo et al. (2016) Microbial mercury methylation in Antarctic sea ice. Nature microbiology, 1 (10), 16127.
5) Parks *et al*. (2013) The genetic basis for bacterial mercury methylation. Science, 339 (6125), 1332-1335.
6) Podar M, Gilmour CC, Brandt CC, Soren A, Brown SD, Crable BR et al. (2015) Global prevalence and distribution of genes and microorganisms involved in mercury methylation. Sci Adv. 1: e1500675.
7) Tada and Suzuki (2016) Changes in the community structure of free-living heterotrophic bacteria in the open tropical Pacific Ocean in response to microalgal lysate-derived dissolved organic matter. FEMS microbiology ecology, 92 (7).
8) Takami *et al*. (2016) An automated system for evaluation of the potential functionome: MAPLE version 2.1. 0. DNA Research, 23 (5), 467-475.

■自然環境グループ

水俣湾における魚類を頂点とした食物網構造および水銀蓄積経路に関する研究（RS-18-22）

Study of food web structures of fishes as top predators and bioaccumulation of mercury in Minamata Bay

［主任研究者］
吉野健児（環境・保健研究部）

［共同研究者］
森　敬介（ひのくにベントス研究所）
ベントス・魚類分類
金谷　弦（国立環境研究所）
安定同位体分析
小島茂明（東京大学）
遺伝子解析

［区分］
基盤研究

［重点項目］
メチル水銀の環境動態

［研究期間］
2018 年度－2019 年度（2 年間）

［キーワード］
沿岸生態系(Coastal ecosystems)、食物網(Food webs)、安定同位体(Stable isotopes)、生物濃縮(Biomagnification)

［研究課題の概要］
水俣湾における魚類を頂点とする食物網における水銀の主要な濃縮経路の解明と魚類の重要な餌資源となる浅海域における底生動物相の調査を行い、優占種や季節変動などの基礎情報、それらの水銀レベルデータの提供・データベース化をとおして今後の水俣湾での水銀分析における基礎資料とする。

［背景］
水俣湾は人為的な水銀による環境汚染が引き起こされた地域である。汚染後、生物の移出による湾外への汚染の拡散を防ぐ仕切り網による湾の締め切りや埋め立て、汚染された底質の浚渫などの施策により、1997 年には汚染が改善し、安全宣言がなされ漁業も再開されている。しかしながら現在でも表層の 20 ㎝前後まで他海域に比して高い濃度の水銀が存在している[1,2]。

我々の食卓に上る魚類の水銀レベルもばらつきはあり、種ごとに平均値では基準値を満たしているが、個体レベルでは比較的高い水銀を蓄積している場合もある（平成 28 年度国水研年報）。こうした水銀の蓄積に関して、これまでの先行研究では、マダイに限られるものの、溶存態の水銀に対する暴露は魚類の筋肉組織に直接移行しないことが確認されている[3]。一方、水柱の水銀は基礎生産者に吸収されるため、食物連鎖を介した生物濃縮が主要なプロセスであると思われる。

海域における食物連鎖の起点となる基礎生産は表層の植物プランクトンによるものが主流であるが、沿岸域の場合、干潟表面などで繁茂する底生性の微細藻類を起点とする食物連鎖も重要な役割をになうことがあり、その重要性は系により異なる。

炭素・窒素安定同位体比はそのような生態系構造を推定するための有益なツールである。炭素同位体比は食物連鎖の起点となる一次生産者によって典型的な値を示すことがわかっており、植物プランクトンでは-24 ~ -18‰、底生微細藻類ではこれよりも重い-18 ~ -10‰の値を示す[4]。炭素同位体比は食物連鎖での食う食われる関係によって 0～1‰程度しか変化しないため、分析したものの炭素同位体比を見ればおよその食物源や有機物の由来などがわかる。一方、窒素同位体比は食う食われる関係によって約 3.4‰も

上昇するため、主として食物網内での栄養段階の推定に用いられる[5]。この安定同位体を併用した魚類の水銀濃度の解析では底生微細藻類を起点とする経路が表層植物プランクトンを起点とする食物連鎖上の種よりも水銀の蓄積に影響していることを示唆する結果がこれまで生態学研究室で行われた研究から得られている[6]。一方、底生微細藻類と魚類をつなぐベントスについては水銀レベルの情報を含め、まだ知見が不足している。水俣湾周辺の潮間帯のベントスについてはいくつかデータがあるが、浅海域のベントスの情報は分布や群集組成などの基礎情報のほか、食物源や水銀濃度の情報の点からも欠けており、生態系構造を把握する上でまだギャップがある。

［目的］

本研究では水俣湾の浅海域におけるベントス群集、安定同位体を用いた餌の起源、および総水銀レベルを計測し、上記のギャップを埋め、魚類の水銀濃縮経路について明らかにすることを目的の一つとしている。

また、これまでの研究から魚類についてはかなり網羅的に標本が集められ、水銀分析だけでなく安定同位体分析もなされている。それらの情報を他の研究者にも利用しやすいようにデータベースの構築も行っていく。

［方法］

1. 船上からの採泥器を用いた底泥・マクロベントスの4シーズンでの（7月、10月、1月、4月を予定）定量的採集による水俣湾内潮下帯域での魚類の潜在的餌環境としてのベントス群集の把握（9 地点）する。
2. 採集されるすべての種について安定同位体や水銀レベルの分析するのは現実的ではないため、バックグラウンド情報となる定量調査とは別に密度やバイオマスの高いベントス、砂泥底で多い底魚類でベントスを食べていると想定される魚類(シログチ、カレイ類、ボラ等)、底泥、表・底層水の安定同位体分析および総水銀分析を行う。

［期待される成果］

1. 水俣湾生態系を海洋での水銀動態を明らかにするためのモデルシステムとしてとらえる場合の基礎的な環境情報（優占種、群集構造、主要種レベルでの食物網構造）の収集により、代表的な種の選別に関わる基礎情報、およびそれらの食物網における位置、栄養段階、水銀レベルに関する情報を提供できる。
2. 結果として、これまで空白だった食物網構造のギャップが埋まることになり、水俣湾の生態系構造、水銀の食物連鎖を通した移行経路に関する理解が深まる。
3. データベースとしてまとめることで、他の研究者にも利用しやすくなり、センターの社会貢献にもつながる。

［年次計画概要］

1. 2018年度

前任者や共同研究者と綿密な打ち合わせを行い、これまで蓄積されたデータを整理し、水俣湾の魚類を中心とする水銀レベルに関するデータベースを構築する。まとまった知見になる部分は年度内の論文化を目指す。一方、これまでの研究では知見が不足している浅海域の底生生物に関する定量的データを取得する。同時に底泥、底層水も採取する。密度が高い種やバイオマスの大きい種については安定同位体分析、および総水銀の分析もすすめる。魚類については2017年度までの研究で明らかになった点を踏まえ、ベントス採集地点を考慮し、砂泥底を生息場所とする底魚類の中から代表的な種を選んで同位体分析・水銀分析データの追加を行う。

2. 2019年度

2018 年度の浅海域の調査の継続（4 月調査）と不足しているデータがあれば追加し、2018 年度の成果と合わせてまとめて論文として投稿する。論文化に使用したデータについてはデータベースに追加し、内容を充実させる。

［2018 年度の研究実施成果の概要］

1.前任者によるデータのとりまとめ

著者と入れ替わりで退職した前任者が 3 か年で収集したデータを引き継いでデータのとりまとめを行った。その中で比較的サンプルサイズが充実していた 2013 年 3 月に採集された魚類 10 種の総水銀データと安定同位体データをもとに統計的な解析を行い、底生系由来の食物連鎖が水銀蓄積経路として重要であるという前任者の主張の裏付けを試みた。

炭素・窒素安定同位体マップから、ボラを除く 9 種類の魚類について、炭素同位体比 $\delta^{13}C$ の点から大きく 2 つの魚群に大別された（図 1）。栄養段階にともなう濃縮も考慮し、固定因子として窒素同位体比 $\delta^{15}N$、魚群による水銀値の違いについて、各魚群にネストした魚種をランダム効果として取り入れた線形混合モデルによる解析を行った。窒素同位体比と水銀濃度はどちらの魚群でも比例しており、その傾きに有意な違いは認められなかった（$\delta^{15}N$×魚群の交互作用、$p>0.05$）。炭素同位体比が相対的に軽く、浮遊性植物プランクトンへの依存の割合が高い魚群よりも、炭素同位体比が相対的に重く、より底生微細藻類への依存度が高いと想定される魚群で水銀濃度が有意に高いという結果が得られ、これまでの主張が統計的にも改めて裏付けられた（図 2）。

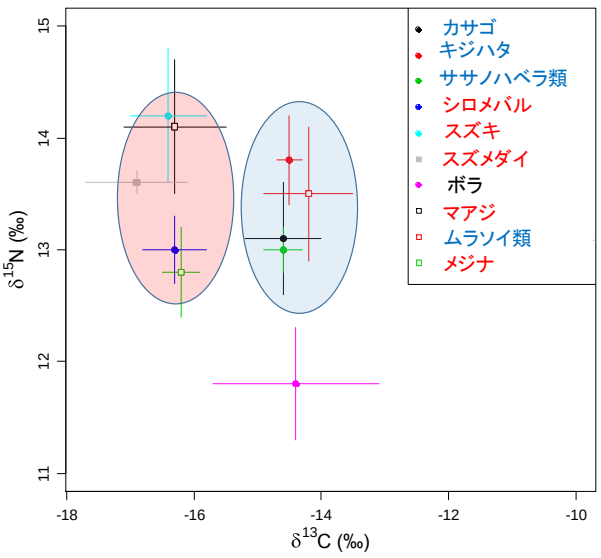


図1　2013年3月採集魚類10種の炭素・窒素探偵同位体マップ

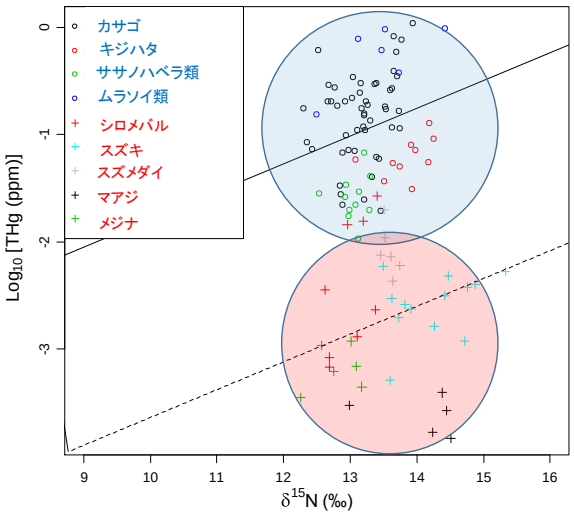


図2. 異なる魚群の水銀濃度と栄養段階に伴う濃縮
青円：$\delta^{13}C$が重い魚群；赤円：$\delta^{13}C$が軽い魚群

2.浅海域のベントス群集を含む食物網解析

2019 年 2 月 26 日時点で、夏季（7 月：ベントス関連調査、8 月：魚類採集）、秋季（10 月：ベントス関連調査、11 月：魚類採集）、冬季（1 月：ベントス関連調査、2 月：魚類採集）の採集およびソーティングは終了している。本報告書では水銀と同位体分析が終了した夏季・秋季の結果のみ示す。

図 3 に調査地点を示した。潮下帯の調査については熊本大学合津マリンステーション調査船ドルフィン

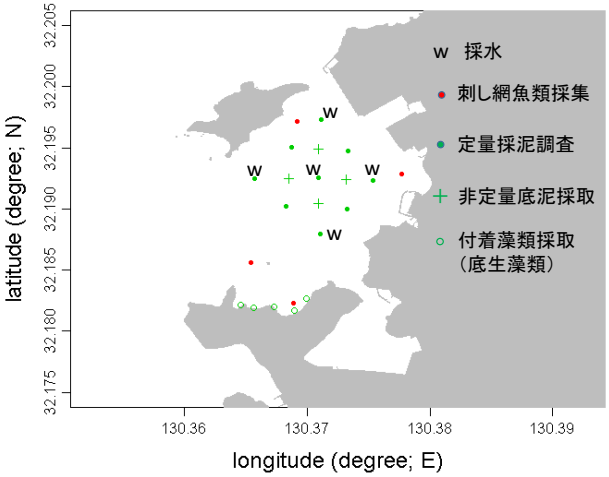


図3.　　調査地点

スーパーチャレンジャーに御協力をいただいた。

採泥はスミス・マッキンタイヤ型採泥器（採集面積 22.5×22.5cm）、採水はバンドン採水器を使用した。

刺し網による魚類採集は水俣市の漁師の方々の協力により行った。食物網構造解析で必要となる底生微細藻類の安定同位体分析試料については図 3 に示した潮間帯 5 地点で転石に付着した微細藻類をブラシでこそげ取り、濾過海水で洗い流して収集した。これをガラスフィルター上に濾過し、分析に供している。

潮下帯ベントスは夏季に 9 地点 1 回の採泥で採取された総個体数は 45 個体、秋季で 30 個体であり、水俣湾の潮下帯のベントス密度が極めて少ないことが推察された。

低密度により水銀・同位体分析の両方に使用できたベントスは限られたものの、図4に炭素・窒素同位体分析の結果を示した。ほとんどの魚類・ベントスが夏季・秋季ともに表層植物プランクトンではなく、底生微細藻類に大きく依存した炭素得同位体比を示していた。底生微細藻類を起点として窒素同位体比の同位体分別効果である 3.4‰間隔で栄養段階を示す青の線を引くと、底泥を直接取り込む食性をもったボラだけがベントスに近い栄養段階を示した以外は、あらためて、底生微細藻類—ベントス—魚類へと至る食物連鎖が中心的な食物網構造であることが認められ、水銀の移行についてもベントスを介したこのパスが主要な経路であろう。

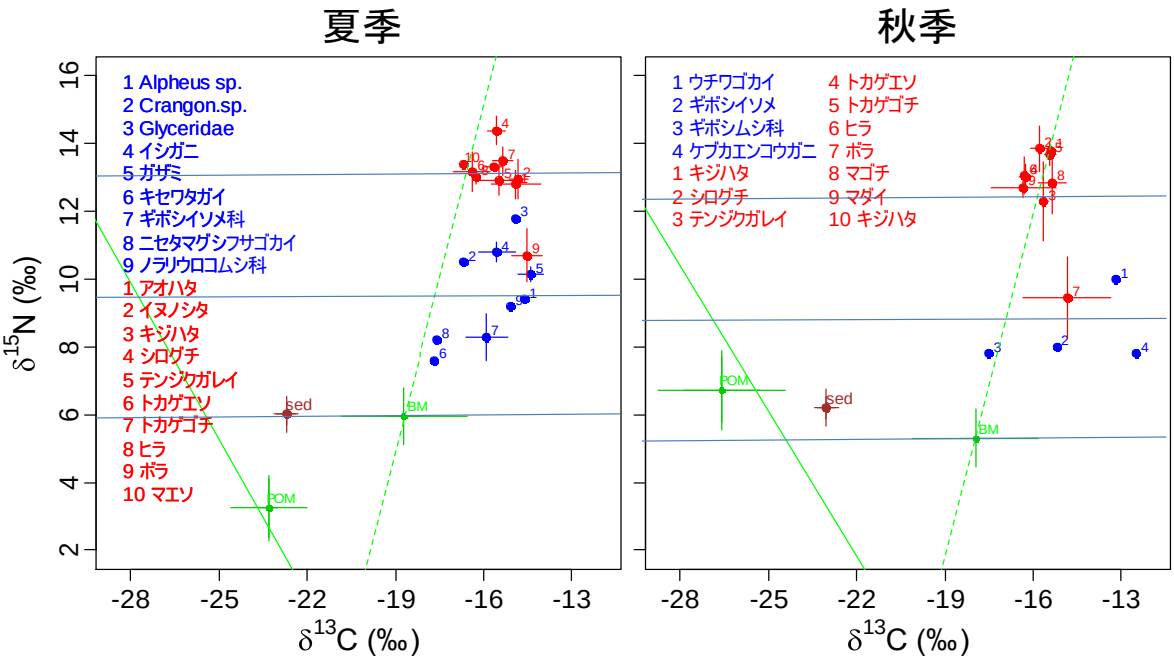


図4. 夏季および秋季の炭素・窒素安定同位体マップ. sed = 表層1cm底泥; POM = 海面下2m懸濁物(植物プランクトン代表値); BM = 付着性微細藻類(底生微細藻類代表値)

表 1 は量的に水銀分析が可能だったベントスの総

表1. 潮下帯ベントスの炭素・窒素同位体比および総水銀濃度. N = サンプル数

	δ13C (‰)			δ15N (‰)			THg (wet: ppm)			
種	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	N
Alpheus sp.	−14.6	±	NA	9.4	±	NA	0.13	±	NA	1
Crangon sp.	−16.7	±	NA	10.5	±	NA	0.07	±	NA	1
チロリ科	−14.9	±	NA	11.8	±	NA	0.11	±	NA	1
ウチワゴカイ	−13.2	±	NA	10.0	±	NA	0.25	±	NA	1
キセワタガイ	−17.7	±	NA	7.6	±	NA	0.05	±	NA	1
ギボシイソメ科	−15.7	±	0.7	8.2	±	0.6	0.46	±	0.16	4
ギボシムシ科	−17.5	±	NA	7.8	±	NA	0.02	±	NA	1
ケブカエンコウガニ	−12.5	±	NA	7.8	±	NA	0.05	±	NA	1
ニセタマグシフサゴカイ	−17.6	±	NA	8.2	±	NA	0.16	±	NA	1
ノラリウロコムシ科	−15.1	±	NA	9.2	±	NA	0.09	±	NA	1

水銀値と同位体比をまとめたものである。黄色の帯で示した多毛類が相対的に高い水銀値を示した。多毛類は一般的に底魚などの重要な餌料にもなっており、ベントスの中でも魚類への水銀の主要な橋渡しとなっていることが推察された。なお、魚類の平均水銀値は今回分析した全種類で暫定基準である 0.4 ppm 以下であった。来年度も引き続き冬季・春季のデータ採取・分析を進めデータの充実をはかる予定である。

［研究期間の論文発表］

なし

［研究期間の学会発表］

なし

［謝辞］

熊本大学くまもと水循環・減災研究教育センター山田勝雅特任助教、同センター合津マリンステーション技術専門職員島崎英行氏には調査船の運用と採泥器の採集作業で御協力をいただきました。水俣市漁協参事諫山弘樹氏には漁港内への調査船の係留で御協力をいただいた。ここに感謝申し上げます。

［文献］

1) Tomiyasu T., Takenaka S., Noguchi Y., Kodamatani H., Matsuyama A., Oki K., Kono Y., Kanzaki R., Akagi H. 2014. Estimation of the residual total mercury in marine sediments of Minamata Bay after a pollution prevention project. Mar Chem 159, 19-24
2) Matsuyama A., Yano S., Hisano A., Kindaichi M., Sonoda I., Tada A., Akagi H. 2014. Reevaluation of Minamata Bay, 25 years after the dredging of mercury-polluted sediments. Mar Pollut Bull 89, 112-120.
3) Matsuyama A., Yokoyamaa S., Kindaichi M., Sonoda I., Koyama J. 2013. Effect of seasonal variation in seawater dissolved mercury concentrations on mercury accumulation in the muscle of red sea bream (Pagrus major) held in Minamata Bay, Japan. Environ Monit Assess 185, 7514-7524.
4) Fry B, Sherr EB. 1984. $\delta^{13}C$ measurements as indicators of carbon flow in marine and freshwater ecosystems Contrib Mar Sci 27: 13–47
5) Post DM. 2002. Using stable isotopes to estimate trophic position: models, methods, and assumptions. Ecology 83: 703–718.
6) 国立水俣病総合研究センター年報 第 37 号 p 91-95.

6. 国際貢献グループ
International Contribution Group

世界に類を見ない公害病の原点ともいえる水俣病の原因である水銀による環境汚染は発展途上国等を中心に世界的な拡がりを見せている中、水銀による人体及び環境へのリスク削減を目標として、2013 年 10 月に世界 140 ヶ国が水俣の地に集まり水銀に関する水俣条約が全会一致で採択され、2017 年 8 月に発効された。このような背景を受けて、当国際貢献グループでは NIMD フォーラム等を通じ、国際交流による海外研究者との情報交換や研究に関する相互連携の推進を図る。更に水銀問題に直面している発展途上国等が必要としているニーズをふまえ、当センターが保有する知識や技術・経験を JICA(国際協力機構)等とも連携を図りながら積極的に発信する。また本条約において、政府が今後の対応として国際社会に示した MOYAI イニシアティブ中で位置づけられた、簡便な水銀の計測技術開発をメチル水銀に焦点をあてて実施する。以降、平成 30 年度の研究及び業務の成果概要について報告する。

[研究課題名と研究概要]

1. 後発開発途上国等のための水銀分析技術の簡易・効率化(プロジェクト研究)

原口浩一(国際・総合研究部)

本研究は(1)飲料水中水銀分析技術の簡易化、(2)メチル水銀曝露量の評価のための毛髪標準物質の開発・作製、(3)金属及び無機水銀曝露の評価のための尿標準物質の開発・作製によって構成される。(1)飲料水の水銀濃度はヒト・バイオモニタリング試料と比べて低濃度であるため、一般的な水銀検出機器である原子吸光装置では定量が困難な場合が多い。本研究では水銀基準値の適合確認を世界各地の開発途上国で可能にするために、微細表面構造を有した金が二価の水銀(Hg^{2+})を吸着する特性を利用し、飲料水中の金属水銀 (Hg^0)及び Hg^{2+}を金-シリカゲル焼結粒子に濃縮し、加熱、脱着することで原子吸光計を使用した計測を目指した。本年度は自然水中の水銀抽出効率を向上させるために、様々な地域の湧水や地下水を用いた添加回収試験を行ない、最適抽出条件を設定した。飲料水中無機水銀の分離条件は、pH 5-7 であり、試験水ごとに異なる pH の調整によって抽出効率を向上させた(94-100%)。

(2)ヒト・バイオモニタリング試料の分析現場における精度管理試料として、毛髪と尿の認証標準物質を作成した。毛髪中水銀濃度は血液中のメチル水銀濃度と高い相関を示すことが知られているため、人体のメチル水銀曝露量の評価には毛髪中の水銀濃度が有用な指標になり得る。毛髪の特性値と不確かさは複数の方法及び複数の試験所による共同試験によって評価するため、8 ヵ国17試験所に試料を配布し、複数(総水銀 4 種、メチル水銀 4 種)の分析手法で値付けを行った。標準不確かさの推定は標準物質の均質性試験、短期安定性試験、長期安定性試験に関連する測定値を共同試験結果に組み合わせて、総水銀 0.83±0.048 μg/g dry、メチル水銀 0.64±0.048 μg/g dry の認証候補値を得た。

(3)尿中水銀濃度は吸入した Hg^0 蒸気量と高い相関を示すことが知られているため、Hg^0 曝露量の有用な指標になる。本年度は職業性曝露者の指標値となる水銀濃度になるように水銀標準溶液を添加して作成し、均質性の不確かさ及び 4 週間の安定性不確かさを評価し、均一で安定した認証標準物質候補を確保できたことを確認した。

2. ベトナムの住民におけるメチル水銀の曝露評価(基盤研究)

山元 恵(環境・保健研究部)

メチル水銀曝露に対して感受性の高い胎児へのリスク管理において、妊婦における魚介類摂取を通じたメチル水銀の曝露評価は世界共通の課題であり、特に魚介類の摂取量の多い国や地域において重要な公衆衛生学的課題である。近年ベトナムにおいては魚食量が増加しているにも関わらず、妊婦の食事(魚食等)を通じたメチル水銀曝露評価システムはほとんど整備されていない。

今年度、ハノイ公衆衛生大学 (Hanoi University of Public Health: HUPH) からベトナムにおけるメチル水銀の胎児期曝露に関する共同研究に関する内諾を得て、共同で研究計画案を作成した。併せて HUPH の関係者に毛髪採取及び魚の切り身モデルを用いた食事アンケートのデモを行った。本研究計画書案を以て生体試料（毛髪、爪、血液）の採取機関候補となる国立産婦人科病院 (National Hospital of Obstetrics and Gynecology: NHOG) において共同研究に関する交渉を行った。その結果、研究内容に関しては合意を得たが、試料採取に関してベトナムの風習に伴う複数の課題（出産病院の選定、妊婦の入院・退院タイミング、生体試料の採取タイミング等）が挙がったため、関係者と研究計画の修正及び交渉中である。併せて加熱気化原子吸光法による血液中の水銀分析条件の検討を行った。次年度、・ベトナムとの国際共同研究体制の確立、・各機関における倫理委員会への申請・承認、・共同研究契約の締結、・生体試料採取のセットアップ（試料採取担当者及び試料処理担当者への研修、試料の運搬・輸送システムの構築等）、・試料採取を実施する予定である。

［業務課題名と業務概要］

1. 世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査（業務）

藤村成剛（基礎研究部）

ホームページおよび国際学会におけるパンフレットの配布等によって国水研における毛髪水銀測定の宣伝を行った結果、本年度は、ブラジル (ブラジル西部, マットグロッソ州) およびフィリピン (フィリピン中央部, 諸島地域) の魚食地域から毛髪水銀濃度の測定相談があり、計 729 サンプルについて測定を行った。その結果、本地域におけるメチル水銀曝露が極めて少ないことを示すことができた。また、業務代表者として 1 報の学会等発表を行った。

2. 国際共同研究の推進（業務）

坂本峰至（環境・保健研究部）

派遣は、国水研研究者をポーランド、イタリア、インドネシアなどの 7 ヶ国へ 11 件を実施した。派遣内容は、国際学会等での発表や水銀に関する共同研究、水銀汚染に対する調査・曝露評価等である。

招へいは、平成 31 年 1 月にインドネシアの大学より研究者 1 名を招へいし、共同研究を行った。平成 31 年 2 月にニカラグアから 1 名を招へいし、共同研究を実施した。

見学・研修については、JICA 研修等を 3 回、JST プロジェクト「さくらサイエンスプラン」、「筑波大学日越大学インターン生水俣研修」等が行われ、水銀の健康影響に加え水銀条約の概要や国水研の取組みについて講義を行った。合計 12 回、31 カ国・182 名の研修員を受け入れた。

WHO 関連では、平成 30 年 4 月に東京にて開催の第 2 回 WHO 協力センター（WCC）連携会議へ研究者 1 名が出席し、前年度 6 月に水俣で行われた「水銀に関する水俣条約の履行における保健分野関連の WPRO（WHO 西太平洋地域事務所）ワークショップ」に関する報告を行った。平成 30 年 11 月にベトナム国ホーチミン市にて行われた第 3 回 WHO 共同研究センター西太平洋地域フォーラムに研究者 1 名が出席した。国水研の国際貢献で行っている毛髪や尿の標準物質作成や、準備を進めているベトナムにおけるメチル水銀の曝露評価の共同研究に関する紹介を行った。

3. NIMD フォーラム及びワークショップ（業務）

坂本峰至（環境・保健研究部）

NIMD フォーラム 2018 は、平成 30 年 11 月に水俣病情報センターにて開催された。テーマは「International mercury problems and NIMD contribution.（国際的な水銀問題と NIMD の国際貢献）」。海外からの研究者 5 名（米国、ガーナ、ウルグアイ、ベトナム、ニカラグア）、国内 7 名（国水研 5 名、新潟大学 1 名、環境省 1 名）の合計 12 名からの発表があり、単なる研究成果の発表だけにとどまらず、国内外の水銀条約の実現に向けた取り組みの紹介の他、諸外国の水銀汚染の現状、化学形の異なる水銀による人体曝露が及ぼす健康影響等、多岐にわたる内容が発表された。

■国際貢献グループ（プロジェクト研究）

後発開発途上国等のための水銀分析技術の簡易・効率化（PJ-18-04）

Development of a simple method for the determination of monomethyl mercury in least developed countries

［主任研究者］

原口浩一（国際・総合研究部）
研究の総括、実験全般の実施

［共同研究者］

松山明人（国際・総合研究部）
水銀分析に関する助言

坂本峰至（環境・保健研究部）
標準物質生産

山元　恵（基礎研究部）
標準物質生産

赤木洋勝（国際水銀ラボ）
水銀分析に関する助言

冨安卓滋（鹿児島大学）
水銀分析に関する助言

山川　茜（国立環境研究所）
標準物質水銀分析

佐野友春（国立環境研究所）
標準物質認証に関する助言

吉永　淳（東洋大学）
標準物質生産

Laurie Chan（University of Ottawa, Canada）
水銀分析

Milena Horvat（Jožef Stefan Institute, Slovenija）
水銀分析

Alain LeBlanc（Institut national de santé publique du Québec, Canada）
水銀分析

Matthew Rand（University of Rochester School Medical Center, US）
水銀分析

Flemming Nielsen (University of Southern Denmark)
水銀分析

Kim Byoung-Gwon (Dong-A University, Korea)
水銀分析

Elena Panova (St. Petersburg University)
水銀分析

Nikolai Panichev（Tshwane University, South Africa）
水銀分析

渡辺朋亮（日本インスツルメンツ）
水銀分析

金子直樹（マイルストーン）
水銀分析

Nikolay R. Mashyanov (Lumex Instruments, Russia)
水銀分析

［区分］

プロジェクト研究

［重点項目］

メチル水銀の環境動態

［グループ］

国際貢献

［研究期間］

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］

メチル水銀(methylmercury)、WHO ガイドライン(WHO guide line)、低技術環境(low technology environment)、認証標準物質(certified reference materials)

［研究課題の概要］

本研究は 1）人体のメチル水銀曝露量の評価（ヒト・バイオモニタリング）の有用な指標になり得る毛髪中水銀及び WHO ガイドライン確認に必要となる飲料水

中水銀の分析簡易化、2)ヒト・バイオモニタリングの精度管理試料としての毛髪及び尿標準物質の開発及び作製、3)作製した標準物質値付けのための試験品質維持システム(ISO/IEC 17025)の確立と維持からなる。これらの研究を基に後発開発途上国を含む水俣条約締約国が求められる水銀汚染状況の把握や健康リスク回避の措置への技術協力を実現する。

[背景]

2017 年 8 月 16 日に発効した「水銀に関する水俣条約」は、水銀及びメチル水銀をはじめとした水銀化合物の人為的な排出及び放出から人の健康と環境を保護することを目的としたものであり、締約国には汚染状況の把握と健康リスク回避措置が求められる。ヒト・バイオモニタリングは、毛髪や尿などの生体試料中の化学物質やその代謝物を測定することによって、環境汚染物質からの曝露量を評価する有用な手法である。毛髪中総水銀濃度は水銀に汚染された魚介類の摂食量と高い相関を示すことが知られているため、メチル水銀曝露量の有用な指標になり、その結果を毛髪中水銀濃度のガイドラインと比較することによって、健康リスク回避の措置を示すことができる[1)]。

そのためリスク評価のスクリーニングには、分析前処理工程数が多い化学形態別水銀を測定するのではなく、工程数が少ない総水銀を測ることになる。総水銀分析は工程数が少ないだけなく、加熱炉に入れた試料から発生する水銀蒸気を加熱分解・計測する加熱気化原子吸光計を用いることで、灰化操作に必要であった薬品が不要になる。そのため測定試料と同マトリックスの標準物質があれば開発途上国の多くで正確な水銀測定が可能になる。

金属水銀を使用する小規模金採掘鉱 (ASGM)の労働者や水銀を含む石鹸及び化粧品等の使用者は毛髪中に無機水銀が付着しているケースが多く、そのようなグループの水銀リスク評価には化学形態分析が必要になる[2,3)]。また、飲料水の水銀濃度は内閣府安全委員会目標値、EU 飲料水指令、USEPA 飲料水基準、及び WHO ガイドライン[4)]によってそれぞれ目標値あるいは基準値が示されているが、毛髪試料と比べて水銀濃度が低濃度であるため、開発途上国での評価実施は更に困難な場合が多い。さらに水分析の一般的な検出機器である原子吸光計と原子蛍光計は水銀を原子化して機器に導入するため、前処理として酸による加熱分解、あるいは一塩化臭素による酸化分解を行う。そのためには局所排気装置の利用と化学分析経験が求められる[5)]。水銀に関する水俣条約において日本政府が提示した途上国支援(MOYAI イニシアティブ)の対象国には、後発開発途上国(LDC)地域が多く含まれるが、当センターによるこれまでの国際協力においてメチル水銀分析技術を提供したのは新興国をはじめとした国々である。当センターが独自に開発した「ジチゾン抽出-電子捕捉型検出器(ECD)-ガスクロマトグラフィー法」[6)]は高感度でかつ高精度な分析手法ではあるが、分析機器の維持管理だけでなく、キャリアガスや高純度試薬の調達が困難である。

[目的]

本研究では人体のメチル水銀曝露量評価の有用な指標になり得る毛髪中の水銀濃度と WHO ガイドライン確認に必要となる飲料水中水銀の分析簡易化を行う。原子吸光計は、ECD や原子蛍光計と比べて機器が安価であり、キャリアガスが不要なため、調達及び維持管理が容易であり、経済的に脆弱な地域での測定実施が可能になると考えられる。更に水銀条約発効後に条約締約国に求められる水銀曝露調査(ヒト・バイオモニタリング)の分析現場における精度管理試料として、毛髪と尿の認証標準物質候補を作成する。認証のためには同試料を対象とした試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項 ISO/IEC 17025 の認定を取得する。以上により、後発開発途上国を含む水俣条約締約国が求められる水銀汚染状況の把握や健康リスク回避の措置への技術協力を実現する。

[期待される成果]

人体のメチル水銀曝露量評価と飲料水中水銀の WHO ガイドライン確認の分析簡易化によって、人の健康リスク評価が多くの地域で実施できるようになる。

また分析値は分析手法に適用された標準溶液の濃度に基づいて決定されるので、ヒト・バイオモニタリングの精度保証と精度管理には本研究にて開発・頒布する標準物質が役立つ。製品開発にあたっては、当センターがこれまでに蓄積してきた知見・技術を活用し、標準物質生産技術を有する水銀分析測定施設としてより一層貢献する。

［年次計画概要］

1. 2018 年度

安価で安全な飲料水中水銀の固相抽出を確立するために微細表面構造を有した Au が Hg^{2+}を吸着する特性を利用する。近年、湿式灰化を伴わない水銀分析のアプローチとしては金シリカゲル粒子を利用した前処理が提案されている [7]。この方法は前処理時の薬品種類数が少ないだけでなく、尿中の水銀を 1 週間程度常温保管できる特徴がある。しかしながら、これらの研究が達成したのは尿中水銀と金シリカゲル粒子の吸着条件であって、保管条件や飲料水としての分析手法の確立がまだ残された課題である。そこで本年度は抽出条件を設定し、様々な地下水や湧水を用いた添加回収試験を行う。毛髪標準物質は複数試験所との共同試験によって特性値と不確かさを付与する。尿標準物質は職業性非曝露者の指標値となるレベル（NIMD-02）を昨年度に作成し、本年度は職業性曝露レベル（NIMD-03）を作成する。それらの標準物質候補の輸送に関連した安定性を評価する。

2. 2019 年度

毛髪標準物質は認証取得後に、順次各国の調査機関・研究所に頒布する。簡易化と標準物質を論文としてまとめ成果として公表する。

［2018 年度の研究実施成果の概要］

1.飲料水水銀簡易分析技術の開発・妥当性評価

抽出時の pH を 1 から 10 に調整した 0.8 ng/ml 水銀（Hg^{2+}）溶液（内閣府安全委員会目標値と EU 飲料水指令値の平均値相当）の回収率は、pH5-6 では 0.97-1.02 であったのが、＜pH3 の酸性領域では徐々に低下し、pH1 では 0.02 であった（図 1）。すなわち pH 酸性領域（pH <3）では Hg^{2+}の溶解度が大きく、微細表面構造の金には捕集されないことがわかった。水道水の pH は 5.8-8.6 という基準があるが、水銀測定用に採水した河川水あるいは地下水は大気環境下で空気に触れることによる溶存無機水銀の酸化と容器への吸着を避けるために、塩酸を加えて保存することが推奨されている [8]。金による Hg^{2+}の固相抽出には至適な pH 領域があり（図 1）、試験水ごとに pH 調整（5-6）が求められる。抽出時 pH を調整後、金-シリカゲルとして>40 mg/ml になるように充填するとはほぼ全量を回収し、20 mg/ml であっても 3 分の振とう（100 min^{-1}）中に 85%の水銀を抽出できることがわかった。30 年度の試験では金-シリカゲル>60 mg/ml を要していたので、金-シリカゲル量は 2/3 になり、分析コスト削減になる。

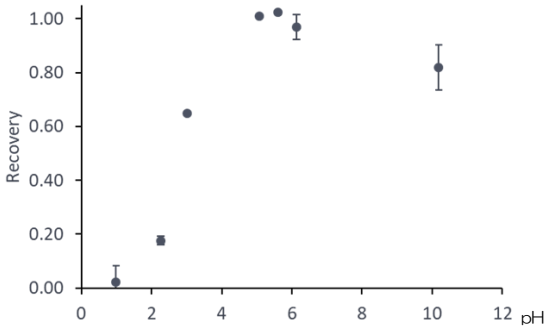


図 1 水銀回収率

様々な地域の湧水や地下水を用いた金-シリカゲル量 40 mg/ml の添加回収率は、抽出時の pH 調によって 0.94-0.98 に改善できた（図 2）。本試験の検出下限値 0.001 ng Hg/ml（2017 度結果）は、環境省「水銀分析マニュアル」に比べると検出精度が 1-2 桁低いが、飲料水の内閣府安全委員会目標値の 0.5 ng/ml、EU 飲料水指令 1 ng/ml、WHO ガイドライン 6 ng/ml に比べると 2-3 桁高く、試験に要求される検出下限値を十分に満たしている。

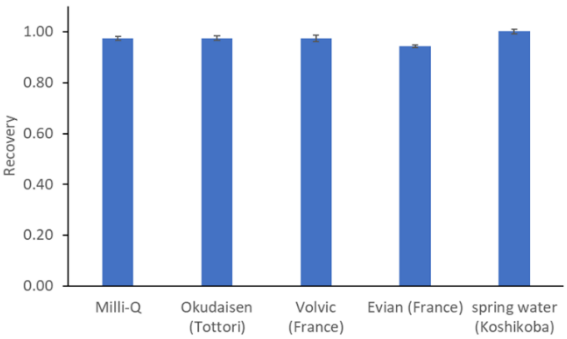


図 2 自然水からの水銀抽出率

しかしながら、残留塩素を含む水道水からの水銀回収率は 0.2 と低く、今後は水道水中の水銀抽出効率の向上を図る必要がある。

2.認証標準物質開発

ヒト・バイオモニタリング試料の分析現場における精度管理試料として、毛髪（総水銀、メチル水銀、セレン、ヒ素、銅及び亜鉛）と尿（総水銀、カドミウム）の認証標準物質を作成した。毛髪中水銀濃度は血液中のメチル水銀濃度と高い相関を示すことが知られているため、人体のメチル水銀曝露量の評価には毛髪中の水銀濃度が有用な指標になり得る。毛髪の特性値と不確かさは複数の方法及び複数の試験所による共同試験によって評価するため、8ヵ国17試験所に試料を配布し、複数（総水銀 4 種、メチル水銀 4 種）の分析手法で値付けを行った。標準不確かさの推定は標準物質の均質性試験、短期安定性試験、長期安定性試験に関連する測定値を共同試験結果に組み合わせて総水銀 0.83±0.048 μg/g dry、メチル水銀 0.64±0.048 μg/g dry の認証候補値を得た（図 3）。

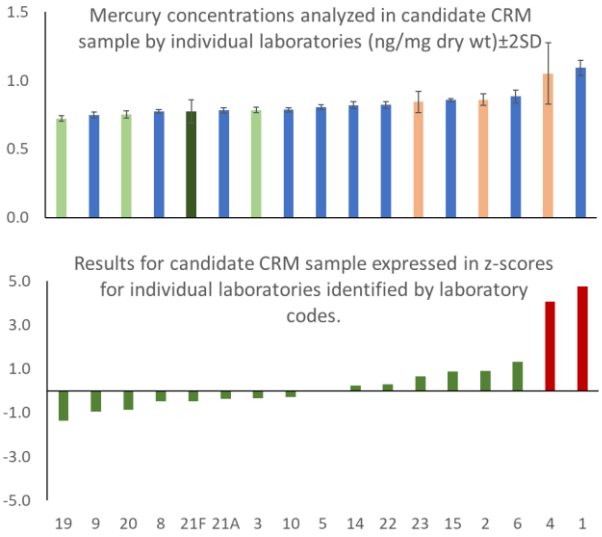


図 3 協力ラボラトリの測定値と z-score 値

尿中水銀濃度は吸入した Hg^0 蒸気量と高い相関を示すことが知られているため、Hg^0 曝露量の有用な指標になる。本年度は職業性曝露者の指標値となる水銀濃度になるように水銀標準溶液を添加して作製した（図 4）。

図 4 認証標準物質候補とラベル

ボトル間とボトル内が十分に均質であることを確認するとともに、2017 年度に作製した低濃度尿標準物質候補とあわせて輸送している間の特性値の安定性を評価するために、-20℃から 60℃にて 4 週間保存し、その期間の総水銀とメチル水銀の安定性を確認した（図 5）。両特性値候補ともに、95 %信頼水準において有意の変動の傾向は認められなかったので、4 週間以下の常温輸送が可能と判断できた。

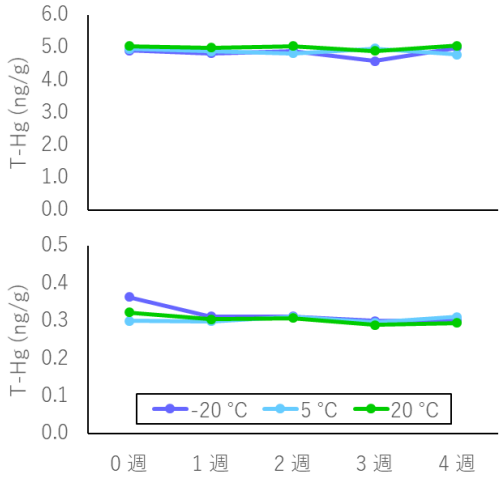


図 5 輸送時安定性試験

水銀に関する水俣条約第 1 回締約国会議（2017 年 9 月）で議題となった水銀分析実施能力を持つラボラトリを評価するために UN Environment databank 登録の ISO17025 認定ラボラトリとして開発途上国を含む初のグローバルアセスメント（技能試験）に技術協力した。結果は第 2 回締約国会議（2018 年 11 月）に報告された。

［備考］

「後発開発途上国等のための水銀分析技術の簡易・効率化」として、2015 年度-2019 年度、環境省の重点施策に採択されている。更に本研究の応用面として、「水俣発の水銀健康リスク評価能力向上技術協力～標準物質の開発研究～」が環境省新規予算として 2016 年度-2019 年度に採択されている。

［2019 年度の実施計画］

飲料水簡易分析法では回収率の低い残留塩素水からの水銀回収率の改善を図る。また現地での抽出及び、ラボラトリへの水銀-金粒子の運搬を想定した短期安定性を評価する。

毛髪標準物質の使用にあたって重要な情報を含む認証書を作成し、標準物質総合情報システム(RMinfo)と国際標準物質データベース(COMAR)に申請し認証手続きを行う。

尿標準物質（低濃度と高濃度）の長期安定性を評価し、特性値と不確かさの評価を能力のある試験所ネットワークで行う。

［研究期間の論文発表］

1) Kim BG, Hong YS, Haraguchi K, Sakamoto M, Lim HJ, Seo JW, Kim YM: Comparative screening analytic methods for elderly of blood methylmercury concentration between two analytical institutions. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2018; Article ID 2509413, 5 pages.

他 2 件

［研究期間の学会発表］

1) 原口浩一、坂本峰至、長坂洋光、内田圭祐、伊藤安紀、吉永 淳: 金属水銀曝露量評価のための尿標準物質の開発. 日本分析化学会, 仙台 2018. 9.
2) Haraguchi K: Simplified method for determination of mercury and new reference materials for human biomonitoring. NIMD Forum 2018, Minamata, 2018. 11.

他 9 件

［文献］

1) Angerer J, Ewers U, Wilhelm M (2007) Human biomonitoring: State of the art. Int. J. Hyg. Environ.-Health, 210, 201-228.
2) Akagi H, Malm O, Branches F J P, Kashima Y, Guimares J R J, Oliveria R B, Haraguchi K, Pheiffer W C, Takizawa Y, Kato H (1995) Human exposure to mercury due to goldmining in the Tapajos River basin, Amazon, Brazil: speciation of mercury in human hair, blood and urine. Water, Air and Soil Pollut, 80: 85-94.
3) Akagi H, Haraguchi K, Kinjo Y, Malm O, Branches FJP, Guimares JRJ (2000) Exposure of aboriginal pepole to methylmercury due to gold mining in Amazon, Brazil. J Environ Sci, 12: 45-50.
4) WHO (2007) Exposure to mercury : A major public health concnern.
5) 原口浩一, 松山明人（2015）水銀分析技術の移転 これまでの途上国支援とこれからの後発開発途上国支援. 環境浄化技術 14: 4-8.
6) 環境省（2004）水銀分析マニュアル
7) US EPA (1999) Mercury in water by oxidation, purge and trap, and cold vapor atomic fluorescence spectrometry.
8) Schlathauer M, Verena R, Rudolf S, Leopold K. (2017) A new method for quasi-reagent-free biomonitoring of mercury in human urine. Anal Chim Acta, 965: 63-71.

■国際貢献グループ（基盤研究）

ベトナムの住民におけるメチル水銀の曝露評価（RS-18-09）

Assessment of methylmercury exposure in Vietnamese

［主任研究者］

山元　恵（環境・保健研究部）

研究の総括、研究全般の実施

［共同研究者］

坂本峰至（環境・保健研究部）

疫学調査デザイン、統計解析

郡山千早（鹿児島大学）

疫学調査デザイン、サンプルの収集、統計解析

秋葉澄伯（鹿児島大学名誉教授）

疫学調査デザイン、統計解析

阿草哲郎（熊本県立大学）

微量元素の分析

石橋康弘（熊本県立大学）

微量元素の分析

中野篤浩（元基礎研究部長）

水銀分析法の改良

田端正明（佐賀大学名誉教授）

水銀分析法の改良

山本　淳（鹿児島大学）

サンプルの収集

Do Thi Thu Hien (National Hospital of Dermatology and Venereology, Vietnam)

サンプルの収集、食事調査

Hung The Dang (Hanoi University of Public Health, Vietnam)

サンプルの収集、食事調査

Hoang Thi Van Anh（元基礎研究部・熊本県立大学）

サンプルの収集、水銀分析

寶來佐和子（鳥取大学）

微量元素分析の指導

［区分］

基盤研究

［重点項目］

メチル水銀の健康影響

［グループ］

国際貢献

［研究期間］

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］

メチル水銀曝露 (methylmercury exposure)、ベトナム (Vietnam)、胎児 (fetus)、メチル水銀分析 (methylmercury analysis)

［研究課題の概要］

ベトナム住民の毛髪や爪中の水銀やセレンを分析し、魚食を中心とする栄養調査とともに解析を行うことにより、メチル水銀の曝露評価を行う。

［背景］

1.メチル水銀曝露に対して感受性の高い胎児へのリスク管理において、妊婦における魚介類摂取を通じたメチル水銀の曝露評価は、世界共通の課題であり、特に魚介類の摂取量の多い国や地域において重要な公衆衛生学的課題である。近年ベトナムにおいては魚食量が増加しているにも関わらず、妊娠可能年齢の女性を含む住民における食事（魚食）を通じたメチル水銀曝露状況の評価はほとんど整備されていない。

2.魚介類の摂取はメチル水銀の主な曝露源である。ヒトへのメチル水銀の曝露影響を評価する上で、魚介類等の生物試料中のメチル水銀の簡易分析法が求められている。

［目的］

1.ベトナム住民、特に妊娠可能年齢の女性における

毛髪や爪中の水銀・セレンを分析し、魚食を中心とする栄養調査とともに解析を行うことにより、メチル水銀の曝露評価を行う。
2.生物試料中の総水銀・メチル水銀の簡易分析法の開発、食品等への応用を行う。

［方法］
1.ベトナムにおける妊娠可能年齢層を含む住民の毛髪、爪を採取する。併せて魚食を中心とした食事・栄養アンケート調査を実施する。男女の比較のために同年代の男性の調査も実施する。
2.採取した試料（毛髪・爪など）における水銀について、加熱気化原子吸光法により分析を行う。
3.水銀の毒性を修飾することが知られているセレン等の元素分析を ICP-MS により行う。
4.居住地域、性、及び魚介類の摂取状況等ごとのメチル水銀の曝露評価を行う。毛髪と爪の水銀濃度、その他の修飾因子（セレン等）の相関を調べ、日本での先行研究 [2]と比較解析する。
5.上記と並行して、以前発表した原子吸光法による生物試料中の総水銀・メチル水銀の簡易分析法 [1]を改良法し、論文として発表する。更に本法を用いて、市販の魚介類中の水銀に関する実態調査を行う。

［期待される成果］
1.ベトナムにおける住民、特に妊娠可能年齢の女性におけるメチル水銀曝露評価システムが確立され、リスク管理に必要な基礎的データが得られる。
2.生物試料中の総水銀・メチル水銀の簡易分析法として、公衆衛生学的研究や開発途上国への技術供与が可能になる。

［年次計画概要］
1. 2016 年度
(1)平成 27 年度に採取したベトナム住民における毛髪、足爪における水銀・セレンの分析を行い、魚食を中心とした食事・栄養アンケート調査との相関を調べる。
(2)これまで検討を進めてきた総水銀・メチル水銀の簡易分析法（改良法）の公表を目指すとともに、本法の公衆衛生学的研究への応用の一環として、市販の魚介類中の水銀に関する実態調査を目的とした検討を行う。
(3)妊娠可能年齢の女性における試料採取に関して、ベトナムにおけるカウンターパートとの交渉を行い、試料採取を始める。

2. 2017 年度
平成 28 年度に採取した試料中の水銀・セレンの分析、及び食事・栄養アンケート調査を行い、先行研究と比較して発表する。

3. 2018 年度
ベトナム南部のスタディーエリアを設定し、同様の試料収集を行う。同様の解析（試料中の水銀、セレン、栄養調査）を進める。

4. 2019 年度
平成 30 年度に進める予定の解析を進め、ハノイ近郊住民の研究と比較解析して発表する。

［2018 年度の研究実施成果の概要］
ハノイ公衆衛生大学からベトナムにおけるメチル水銀の胎児期曝露に関する共同研究に関する内諾を得て、共同で研究計画案を作成した。併せてハノイ公衆衛生大学の関係者に毛髪採取及び魚の切り身モデルを用いた食事アンケートのデモを行った。本研究計画書案を以て生体試料（毛髪、爪、血液）の採取機関候補となるハノイの産婦人科病院において共同研究に関する交渉を行った。その結果、試料採取に関してベトナムの風習に伴う複数の課題（出産病院の選定、妊婦の入院・退院タイミング、生体試料の採取タイミング等）が挙がったため、関係者と研究計画の修正及び交渉中である。併せて加熱気化原子吸光法による血液中の水銀分析条件の検討を行った。

［備考］
「水銀に関する水俣条約」の一環として熊本県が

始めた開発途上国における水銀に関する若手研究者育成事業「水銀研究留学生奨学金」一期生（連携大学院：熊本県立大学博士課程）に関連して開始した研究である（平成 27－29 年度）。

［2019 年度の実施計画］

ハノイ公衆衛生大学及び産婦人科病院（ハノイ）との共同研究に関する手続き（研究計画書の完成、研究体制の確立、各機関における倫理委員会申請・承認等）を進め、共同研究契約を締結する。生体試料採取のセットアップ（試料採取担当者及び試料処理担当者への研修、試料の運搬・輸送システムの構築等）を行い、試料採取を開始する。

［研究期間の論文発表］

(1)Yoshimoto K, Anh HT, Yamamoto A, Koriyama C, Ishibashi Y, Tabata M, Nakano A, Yamamoto M. (2016) : Simple analysis of total mercury and methylmercury in seafood using heating vaporization atomic absorption spectrometry. J. Toxicol. Sci. 41: 489-500.

(2)Hoang VAT, Sakamoto M, Yamamoto M. (2017): Mercury and selenium levels, and their molar ratios in several species of commercial shrimp in Japan regarding the health risk of methylmercury exposure. J. Toxicol. Sci. 42: 509-517.

(3)Hoang VAT, Do HTT, Agusa T, Koriyama C, Akiba S, Ishibashi Y, Sakamoto M, Yamamoto M. (2017): Hair mercury levels in relation to fish consumption among Vietnamese in Hanoi. J. Toxicol. Sci. 42: 651-656.

(4)Jaingam W, Komorita T, Ishimatsu S, Takenaka R, Umehara A, Kobayashi J, Yamamoto M, Arizono K, Tsutsumi H. (2018) : Biomagnification Process of Total Mercury in the Macro-benthic Communities in an Enclosed Bay, Isahaya Bay, Kyushu, Japan. Jpn. J. Environ. Toxicol.

(5)Jaingam W, Komorita T, Ishimatsu S, Kobayashi J, Yamamoto M, Arizono K, Tsutsumi H. (2018) : Influence of benthic biomagnification process on the total mercury content of fish and mega-benthos in an enclosed bay. Jpn. J. Shiranuikai & Kumagawa Reg. Stud. 12: 3-14.

［研究期間の学会発表］

1)山元 恵, 宮本謙一郎, 桑名 貴, 中野篤浩, 吉本圭佑, 安藤哲夫, 郡山千早, 山本 淳, 石橋康弘, 田端正明：加熱気化原子吸光法を用いた生物試料中メチル水銀の簡易分析法. 平成 27 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2016. 1.

2)Yoshimoto K, Yamamoto A, Koriyama C, Ishibashi Y, Tabata M, Nakano A, Yamamoto M : Total Mercury and Methylmercury Analysis in the Muscle and Gonads of Seafoods using Heating Vaporization Atomic Absorption Spectrometry. 55th Society of Toxicology, New Orleans, 2016. 3.

3)Sakamoto M, Murata K, Domingo JL, Yamamoto M, Oliveira R, Kawakami S, Nakamura M: Implications of mercury concentrations in umbilical cord tissue in relation to maternal hair segments as biomarkers for prenatal exposure to methylmercury. 6th Federation of European Societies on Trace Elements and Mineral, Catania, 2016. 5.

4)山元 恵, 吉本圭佑, 山本 淳, 郡山千早, 石橋康弘, 田端正明, 中野篤浩：加熱気化原子吸光法を用いた魚介類組織中の総水銀・メチル水銀分析法の検討. 第 86 回日本衛生学会学術総会, 北海道, 2016. 5.

5)Hoang. VAT, Yoshimoto K, Yamamoto A, Koriyama C, Ishibashi Y, Tabata M, Nakano A, Yamamoto M: Total Mercury and Methylmercury Analysis in the Muscle, Liver and Gonads of Seafood using Heating Vaporization Atomic Absorption Spectrometry. 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity, 福岡, 2016.11.

6)Hoang VAT, Sakamoto M, Yamamoto M: Mercury and Selenium concentrations in several species of commercial shrimps in Japan. 13th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Providence, 2017. 7.

7)山元　恵, 坂本峰至, Hoang VAT, 中野篤浩, 郡山千早, 秋葉澄伯, 阿草哲郎, Do HTT: 魚食を介したメチル水銀の曝露評価に関する研究. 第 76 回日本公衆衛生学会総会（シンポジウム「メチル水銀の環境保健と毒性学に関する最近の動向」）, 鹿児島, 2017.10-11.

8)山元　恵, 坂本峰至, Hoang VAT, 中野篤浩, 郡山千早, 秋葉澄伯, 阿草哲郎, Do HTT: 魚介類を介したメチル水銀の曝露評価. 平成 29 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2017.12.

9)Hoang VAT, Do HTT, Agusa T, Koriyama C, Akiba S, Ishibashi Y, Sakamoto M, Yamamoto M: Hair mercury levels in relation to fish consumption among Vietnamese in Hanoi. 57th Society of Toxicology, San Antonio, 2018. 3.

10)森坂菜津美, 吉本圭佑, 山元　恵, 野見山　桂, 石橋康弘, 櫻井健郎, 小林　淳:海域における水銀の食物連鎖蓄積の評価:ベーリング海と東京湾の比較. 第 27 回環境化学討論会, 沖縄, 2018. 5.

11)山元　恵, 坂本峰至, 郡山千早, 阿草哲郎, 石橋康弘, 中野篤浩:魚介類のメチル水銀の簡易分析法の開発とメチル水銀の曝露評価への応用. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018. 11.

［文献］

1)Miyamoto K, Kuwana T, Ando T, Yamamoto M, Nakano A (2010) Methylmercury analyses in biological materials by heating vaporization atomic absorption spectrometry. J. Toxicol. Sci. 35: 217-224.

2)Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Oliveira RB, Kawakami S, Murata K (2015) Significance of fingernail and toenail mercury concentrations as biomarkers for prenatal methylmercury exposure in relation to segmental hair mercury concentrations. Environ. Res. 136: 289-294.

3)環境省(2004) 水銀分析マニュアル. http://www.nimd.go.jp/kenkyu/docs/mercury_analysis_manual(j).pdf

■国際貢献グループ（業務）

世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査（CT-18-05）
Examination of hair Hg in areas concerned with Hg pollution around the world

［主任担当者］
藤村成剛（基礎研究部）
業務の総括、業務全般の実施

［共同担当者］
松山明人（国際・総合研究部）
毛髪中メチル水銀測定の実施、汚染地域調査の実施
現地協力者
毛髪サンプル及び現地情報の収集・送付

［区分］
業務

［重点項目］
国際貢献

［グループ］
国際貢献

［業務期間］
2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］
毛髪水銀 (Hair mercury)、水銀汚染懸念地域 (areas concerning with mercury pollution)、世界における (Around the world)

［業務課題の概要］
水銀曝露による人体への健康被害は、水銀汚染食物の摂取および水銀鉱山での労働等によって引き起こされる。このような健康被害は先進国よりも発展途上国で起こりやすいが、発展途上国では水銀測定機器および技術が十分ではないため、水銀汚染状況の把握が難しいのが現状である。

水銀汚染食物の摂取による人体への水銀曝露状況 (メチル水銀曝露) の把握には毛髪水銀濃度の測定が簡便かつ有効である。そこで、水銀汚染が疑われる住民の毛髪水銀濃度を測定し水銀汚染状況の把握を行う。なお、水銀鉱山での労働等によって引き起こされる無機水銀および金属水銀による人体への曝露状況に関しては、毛髪水銀よりも尿中水銀の測定が有用である。しかしながら、汚染地域からの尿サンプル送付は衛生面を考えると難しいことから、本課題については毛髪を用いた水銀曝露状況についての検討を行う。

［背景］
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蓄積する。毛髪中に含まれる水銀量は比較的簡便に測定可能で、人体へのメチル水銀曝露量を把握する上で有効な方法である。なお、これまでの本業務による海外の毛髪水銀調査は、ベネズエラ、コロンビア、仏領ギアナ等（文献 [1-3]）における人体へのメチル水銀曝露量把握に役立ってきた。

［目的］
世界各地の水銀汚染が疑われる地域住民の毛髪水銀量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。

［期待される成果］
期待される成果は、世界の水銀曝露状況把握による健康被害の未然防止への貢献である。

［年次計画概要］
1. 2015 年度

既に現地調査を実施している地域（ブラジル，中国貴州，カザフスタン，ニカラグア等）以外の水銀汚染を把握するために、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国水研における毛髪水銀測定の宣伝を積極的に行い、現地協力者からの協力を水銀汚染地域住民の毛髪を送付してもらう。世界の水銀汚染懸念地域の毛髪水銀量を測定し、現地からの情報（魚類摂取、水銀鉱山での労働実績及び水銀含有化粧品の使用状況）を参考にして水銀汚染状況について考察を行う。

2. 2016 年度

引き続き世界の水銀汚染懸念地域の毛髪水銀量を測定し、水銀汚染状況について考察を行う。また、これまでの調査結果についてまとめる。

3. 2017 年度

引き続き世界の水銀汚染懸念地域の毛髪水銀量を測定し、水銀汚染状況について考察を行う。

4. 2018 年度

引き続き世界の水銀汚染懸念地域の毛髪水銀量を測定し、水銀汚染状況について考察を行う。

5. 2019 年度

引き続き世界の水銀汚染懸念地域の毛髪水銀量を測定し、水銀汚染状況について考察を行う。

［2018 年度の業務実施成果の概要］

ホームページおよび国際学会におけるパンフレットの配布等によって国水研における毛髪水銀測定の宣伝を行った結果、本年度は、ブラジルおよびフィリピンの魚食地域から毛髪水銀濃度測定の相談があり、計 729 サンプルについて測定を行った。また、業務研究者として学会等発表を行った。

1. ブラジル魚食地域（ブラジル西部，マットグロッソ州）の毛髪サンプル

現地協力者 (Caceres University) から提供された 550 サンプルの総水銀濃度について測定した結果、その平均は男性で 0.9 ppm，女性で 0.4 ppm であり、5 ppm を上回るサンプルは存在しなかった。よって、メチル水銀による曝露は殆ど生じていないことが明らかになった（図 1）。

2. フィリピン魚食地域（フィリピン中央部，諸島地域）の毛髪サンプル

現地協力者 (Philippine Society of Clinical and Occupational Toxicology) から提供された 179 サンプルの総水銀濃度について測定した結果、その平均は男性で 1.8 ppm、女性で 2.3 ppm であり、5 サンプルが 10 ppm 以上の値を示した。高濃度サンプル（総水銀 10 ppm 以上）のメチル水銀濃度について測定した結果、メチル水銀/総水銀の比が 8%であったことから、本地域の水銀曝露形態は外部曝露であり、メチル水銀による曝露は殆ど生じていないことが明らかになった。サンプル提供者には金鉱山従事者が存在することから、本外部曝露は金鉱山における水銀蒸気曝露が関与していることが示唆された（図 2）。

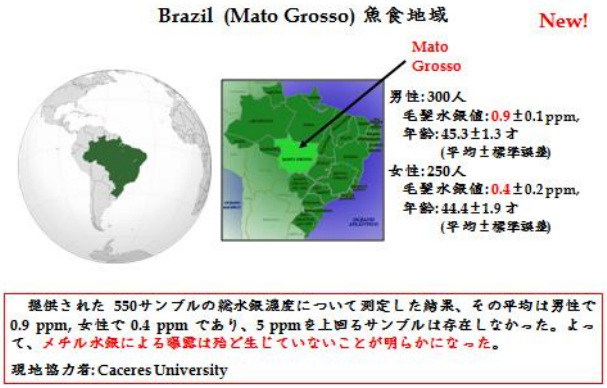


図 1　ブラジル西部・マットグロッソ州における毛髪水銀調査

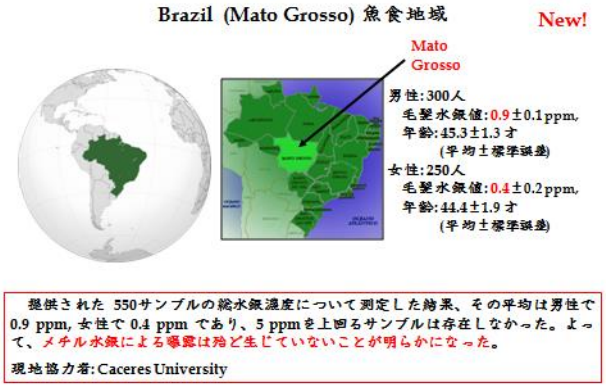


図 2　フィリピン中央部・諸島地域における毛髪水銀調査

［2019 年度の実施計画］

引き続きホームページ、国際学会におけるパンフレットの配布等により国水研における毛髪水銀測定の宣伝を行い、現地在住者または現地訪問者から水銀汚染懸念地域住民の毛髪送付してもらう。送付された毛髪の水銀量を測定し、現地からの情報（魚類摂取、水銀鉱山での労働実績、および水銀含有化粧品の使用状況）を参考にして水銀汚染状況 についての把握および考察を行う。

［業務期間の論文発表］

1) 藤村成剛, 松山明人, 中村邦彦 (2016) 世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀測定. 臨床環境医学, 25, 34-38.

［業務期間の学会等発表］

1) 藤村成剛, 松山明人: 世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査. くまもと県民交流会館パレアロビー展 (2015). 熊本, 2015. 7.
2) Fujimura M: Examination of hair mercury in areas concerned with methylmercury pollution around the world. NIMD Forum 2018, (2018). 水俣, 2018. 11.

［文献］

1) Rojas M, Nakamura K, Seijas D, Squiuante G, Pieters MA, Infante S. (2007) Mercury in hair as a biomarker of exposure in a coastal Venezuelan population. Invest. Clin., 48: 305-315.
2) Olivero-Verbel J, Johnson-Restrepo B, Baldiris-Avila R, Güette-Fernández J, Magallanes-Carreazo E, Vanegas-Ramírez L, Kunihiko N. (2008) Human and crab exposure to mercury in the Caribbean coastal shoreline of Colombia impact from an abandoned chlor-alkali plant. Environ. Int., 34: 476-48.
3) Fujimura M, Matsuyama A, Harvard JP, Bourdineaud JP, Nakamura K. (2012). Mercury contamination in humans in upper Maroni, French Guiana between 2004 and 2009. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 88: 135-139.

■国際貢献グループ（業務）

国際共同研究事業の推進（CT-18-06）
Cooperation of research in the international organization

［主任担当者］

坂本峰至（環境・保健研究部）

国際共同研究事業の総括・推進

［共同担当者］

国水研研究者

外国人研究者の招へい、国際会議への参加

国際・情報室職員

事務担当

［区分］

業務

［重点項目］

国際貢献

［グループ］

国際貢献

［業務期間］

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］

メチル水銀 (Methylmercury)、共同研究 (Cooperative Research)、国際会議 (International Conference)

［業務課題の概要］

高濃度水銀汚染の懸念が示される国々の研究者を招へいし、当該国において水銀分析技術、モニタリング技術及び曝露評価方法の定着を図るための共同研究事業を実施する。

また、海外の学会や会議で積極的に研究成果や水銀問題について発表を行うことで情報発信や情報収集に努める。

［背景］

国立水俣病総合研究センター（以下、国水研）は、昭和 61 年に「有機水銀の環境影響に関する WHO 研究センター」に指定されている。そのほか、途上国を中心とした国際研究協力への要望に対応するため、平成 8 年に組織改編を行い、新たに国際・総合研究部を設け、「水俣病に関する国際的な調査及び研究」を業務の柱として追加した。

今日、国際的な水銀問題として、金採掘に伴う水銀による環境汚染に関する問題、大気中水銀の越境移動、かつての水銀を使った工場による周辺環境汚染及び胎児への低濃度水銀影響問題等がある。また、「水銀に関する水俣条約」が UNEP 主導により熊本市で採択され、我が国は条約の早期発効に向けた途上国支援と、水銀対策技術や環境再生の取組に関する水俣から世界への情報発信等を柱とする「MOYAI イニシアティブ」を表明した。

国水研としてもアジア太平洋地域における環境や人のモニタリングプロジェクトに、これまで培ってきた水銀分析技術の移転や水銀分析精度の客観的評価等への貢献を行い、水銀分析レファレンスラボとしての機能を果たすことを目指す。

［目的］

本業務の目的は、WHO 協力センターとして、UNEP 水銀プログラム等において、組織的に専門性を発揮し、国水研の研究成果や最新の情報を、水銀汚染問題を抱える途上国等に的確かつ効果的に発信する。

更に、それらの国々の研究者と水銀汚染に関する共同研究を実施することで、各国の抱える水銀汚染問題に適切に対処する。加えて、海外の学会や会議で積極的に研究成果や水銀問題について発表を行うことで情報発信・収集に努める。

［期待される成果］

水銀の研究機関として、各国研究者とのネットワークを構築し水銀研究の振興拠点となるとともに、水銀研究において国際貢献を果たすことが期待される。また、アジア太平洋地域における環境や人のモニタリングプロジェクトに、これまで培ってきた水銀分析技術の移転や水銀分析精度の客観的評価等への貢献を行い、水銀分析レファレンスラボとしての機能を果たす。

［年次計画概要］

2015 年度－2019 年度

海外の大学、研究所、WHO 等関連機関及び JICA 等と協力し、国際研究・協力を推進する。更に、アジア・太平洋地域における水銀分析レファレンスラボとしての機能を果たす。

［2018 年度の業務実施成果の概要］

派遣は、国水研研究者をポーランド、イタリア、インドネシア、カナダ、アメリカ合衆国、ベトナム、ブラジルの 7 ヶ国へ 11 件を実施した。派遣内容は、国際学会等での発表や水銀に関する共同研究、水銀汚染に対する調査・曝露評価等であり、本事業の適正な遂行に寄与した。

招へいは、2019 年 1 月 20 日～1 月 26 日にインドネシアの大学より研究者 1 名を招へいし、生物試料中のメチル水銀の分析法やメチル水銀に関する動物実験についての共同研究を行った。また、2019 年 2 月 16 日～2 月 28 日にニカラグアから 1 名を招へいし、水銀で汚染された魚及び底質中のメチル水銀濃度を通したマナグア湖における水銀汚染について共同研究を行った。

見学・研修については、水俣病の概要や水銀と健康に関する講義などを目的とした JICA 研修を 3 回（12 ヶ国 33 名）、JST プロジェクト「さくらサイエンスプラン」（シンガポール等 13 名）、「筑波大学日越大学インターン生水俣研修」（ベトナム 15 名）等の研修が行われ、水銀の健康影響に加え水銀条約の概要や国水研の取組について講義を行った。合計 12 回、37 カ国・182 名の研修員を受け入れた。

2018 年 8 月 7 日にインドネシア・ジャカルタにて行われたインドネシア環境林業省環境管理センター25 周年シンポジウム（EMC シンポジウム）へ研究者 1 名が出席し、タイトル「Health impacts and exposure assessment of elemental and methylmercury」の講演を行った。

WHO 関連では、2018 年 4 月 14 日に東京にて開催された第 2 回 WHO 協力センター（WCC）連携会議へ研究者 1 名が出席した。当センターの特殊性ゆえ、他の WHOCC とは連携・協働の実績は少ないが、「水銀に関する水俣条約の履行における保健分野関連の WPRO（WHO 西太平洋地域事務所）ワークショップ」（2017 年 6 月 29～30 日、水俣市）で約 40 名、18ヶ国からの各国保健省の代表者が参加し、水銀条約関係で様々な実用的な短期、長期に及ぶ貢献が確認され、各国保健省とのネットワークも構築されたこと、また新潟大学から参加者より口腔保健に関する水銀条約への可能な貢献についての発表があったことを報告した。

2018 年 11 月 22 日にベトナム国ホーチミン市にて行われた第3回WHO共同研究センター西太平洋地域フォーラムに研究者 1 名が出席した。このフォーラムは主に開発途上国における国際保健分野での各国共通の課題の解決に向けた連携を強化することを目的としている。国水研で現在行っている毛髪や尿の標準物質作成についてや、準備を進めているベトナムにおけるメチル水銀の曝露評価の共同研究に関する紹介を行った。

［2019 年度の実施計画］

海外の大学、研究所、WHO 等関連機関及び JICA と協力し、これまでと同様に国際研究・協力を推進する。特に、水俣条約関係のモニタリング事業への貢献も積極的に行う。更に、アジア・太平洋地域における水銀分析レファレンスラボとしての機能を果たすために必要な事業の推進を実施する。

■国際貢献グループ（業務）

NIMD フォーラム及びワークショップ（CT-18-07）
NIMD Forum and International Workshop

［主任担当者］
坂本峰至（環境・保健研究部）
総括

［共同担当者］
国水研各研究グループ
研究・発表
国際・情報室職員
事務担当

［区分］
業務

［重点項目］
国際貢献

［グループ］
国際貢献

［業務期間］
2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

［キーワード］
NIMD フォーラム(NIMD Forum)、ワークショップ(International Workshop)、水銀(Mercury)

［業務課題の概要］
NIMD フォーラムでは、国立水俣病総合研究センター（以下、国水研）の研究成果を発信すると共に国内外からの専門家を招へいし、最新の研究成果を収集する。また、国水研の若手研究者らの研究成果発信の場とすることを目的とする。

国際水銀会議スペシャルセッション：国際水銀会議 (ICMGP) は、基本として 2 年に 1 回世界各国で開催される。国際水銀会議は世界中から約 1000 名の水銀研究者が一堂に集まるので、会議自体への貢献も視野に入れたスペシャルセッションを NIMD フォーラムとして実施している。

［背景］
国水研は、平成9年以降、国内外の水銀研究専門家を招へいし、国水研の研究者と共に研究発表及び意見交換を行う国際フォーラムとして、NIMD フォーラムを開催している。

また、平成 15 年度までに過去 5 回、高濃度水銀汚染問題を抱える途上国においてワークショップを開催し、国水研の持つ研究成果や現地研究者との協力を行ってきた。その後、特に水銀分析技術や臨床診断技術等に対する途上国のニーズに対応するため、平成 21 年度から 23 年度まで、NIMD フォーラム以外に海外にてワークショップも開催した。

平成24年度からは、研究成果の発信・収集の分散や研究者への負担を回避するため、ワークショップについては、年 1 回の NIMD フォーラムに再度一本化した。

［目的］
1．NIMD フォーラム：国水研の研究成果を発信すると共に国内外からの専門家を招へいし、研究のネットワークを広げ、最新の研究成果を収集する。また、国水研の若手研究者らの研究成果発信の場とする。
2．国際水銀会議 スペシャルセッション：国際水銀会議は約 1000 名の水銀研究者が集まるので、会議自体への貢献も視野に入れてスペシャルセッションの提案を行い、効率よく情報発信を行う。また、海外からのワークショップ等における共同開催の要請があった場合は個別に検討し、小規模ワークショップも必要に応じて実施する。

［期待される成果］
1．NIMD フォーラム
国水研の情報発信・収集の強化、世界の水銀研

究者とのネットワーク形成、若手研究者の育成に繋がる。

2. 国際水銀会議　スペシャルセッション

国際水銀会議は世界中から約 1000 名もの水銀研究者が一堂に会するので、水銀研究の普及と世界の研究者とのネットワーク形成が効率よく実施される。また、スペシャルセッションの提案とブース参加で会議自体への貢献も可能となる。

［年次計画概要］

1. 2015 年度

韓国・済州にて開催された第 12 回国際水銀会議内でスペシャルセッションを NIMD フォーラム 2015 として実施した。また、ブース参加で会議自体への貢献も行った。

2. 2016 年度

メチル水銀の毒性メカニズムに関するテーマで、国内以外からの研究者を招き、水俣病情報センターにて NIMD フォーラム 2016 を開催した。

3. 2017 年度

環境毒性学及び環境化学に関する国際学会 (SETAC; Society of Environmental Toxicology and Chemistry) 北米年会（アメリカ・ミネアポリス市）において、国立環境研究所と共にスペシャルセッションを行った。

4. 2018 年度

2018 年 11 月に国際的な水銀問題と NIMD の国際貢献のテーマで、国内外からの研究者を招き、水俣病情報センターにて NIMD フォーラムを開催した。

5. 2019 年度

2019 年 9 月に京都市にて開催の国際会議（The 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health）の中でスペシャルセッションを NIMD フォーラムとして実施予定。

［2018 年度の業務実施成果の概要］

NIMD フォーラム 2018 は、2018 年 11 月 1 日午後～11 月 2 日に水俣病情報センターにて開催された。テーマは「International mercury problems and NIMD contribution（国際的な水銀問題と NIMD の国際貢献）」。海外からの研究者 5 名（米国、ガーナ、ウルグアイ、ベトナム、ニカラグア）、国内 7 名（国水研 5 名、新潟大学 1 名、環境省 1 名）の合計 12 名からの発表が行われた。単なる研究成果の発表だけにとどまらず、昨年発効した「水銀に関する水俣条約」を念頭に、当センターで開発が進められている水銀簡易分析法や、国内外の水銀条約の実現に向けた取り組みの紹介の他、諸外国の水銀汚染の現状、化学形の異なる水銀による人体暴露が及ぼす健康影響等、多岐にわたる内容が発表された。

［2019 年度の実施計画］

2019 年度は、国際水銀会議でのスペシャルセッションが開催されないので 2019 年 9 月に京都市にて開催の国際会議（The 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health）の中で、「Recent Progress in Toxicology and Environmental Health of Mercury（水銀における毒性学と環境保健からみた最近の進捗）」をテーマに、国内外から研究者を招へいし、NIMD フォーラムを開催する。

7. 平成 30 年度　報告・発表一覧（他機関による共同研究発表を含む）

report. J. Neurol. Sci., 2018; 388: 47-49.

［論文・書籍 (英文)］

Matsuyama A, Yano S, Taninaka T, Kindaichi M, Sonoda I, Tada A, Akagi H: Chemical characteristics of dissolved mercury in the pore water of Minamata Bay sediments. Mar. Pollut. Bull., 2018; 129: 503-511.

Fujimura M, Usuki F: Methylmercury induces oxidative stress and subsequent neural hyperactivity leading to cell death through the p38 MAPK-CREB pathway in differentiated SH-SY5Y cells. Neurotoxicology, 2018; 67: 226-233.

Fujimura M, Usuki F, Nakamura A: Fasudil, a ROCK inhibitor, recovers methylmercury-induced axonal degeneration by changing microglial phenotype in rats. Toxicol. Sci., 2019; 168: 126-136.

Sakamoto M, Tatsuta N, Chan HM, Domingo JL, Murata K, Nakai K. Brain methylmercury uptake in fetal, neonate, weanling, and adult rats. Environ Res., 2018; 167: 15-20.

Sakamoto M, Tatsuta N, Izumo K, Phan PT, Vu LD, Yamamoto M, Nakamura M, Nakai K, Murata K. Health Impacts and Biomarkers of Prenatal Exposure to Methylmercury: Lessons from Minamata, Japan. Toxics, 2018; 6: pii: E45.

Usuki F, Yamashita, Fujimura M: Environmental stresses suppress nonsense-mediated mRNA decay (NMD) and affect cells by stabilizing NMD-targeted gene expression. Sci. Rep., 2019; 9: 1279.

Nakamura M, Etoh S, Sakamoto T, Nakamura T, Jie LX, Miura Y, Itatani M, Hanakawa T: Potential therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for tremor in Minamata disease: A case

Unoki T, Akiyama M, Kumagai Y, Gonçalves FM, Farina M, da Rocha JBT, Aschner M: Molecular pathways associated with methylmercury-induced Nrf2 modulation. Front. Genet., 2018; 9: 373.

Yamamoto M, Motomura E, Yanagisawa R, Hoang VAT, Mogi M, Mori T, Nakamura M, Takeya M, Eto K: Evaluation of Neurobehavioral Impairment in Methylmercury-Treated KK-Ay Mice by Dynamic Weight-Bearing Test. J. Appl. Toxicol., 2018; 2: 221-230.

Yoshino K, Yamada K, Kimura K: Does suspended matter drained from the Isahaya freshwater reservoir cause organic enrichment in the northern Ariake Bay?. J Oceanography, 2018; 74: 614-628.

Zhou C, Tada A, Yano S, Matsuyama A: Mercury dynamic simulation of Minamata Bay by using a three-dimensional numerical model. Ocean Dynamics, 2018; 69: 130-144.

Takahashi T, Kim MS, Iwai-Shimada M, Fujimura M, Toyama T, Naganuma A, Hwang GW. Chemokine CCL4 Induced in Mouse Brain Has a Protective Role against Methylmercury Toxicity. Toxics, 2018; 6: pii: E36.

Cambier S, Fujimura M, Bourdineaud JP. A likely placental barrier against methylmercury in pregnant rats exposed to fish-containing diets. Food Chem. Toxicol., 2018; 122: 11-20.

Maeda E, Murata K, Kumazawa Y, Sato W, Shirasawa H, Iwasawa T, Izumo K, Tatsuta N, Sakamoto M, Terada Y: Associations of environmental exposures to

methylmercury and selenium with female infertility: A case-control study. Environ. Res., 2019; 168: 357-363.

Tatsuta N, Nakai K, Sakamoto M, Murata K, Satoh H: Methylmercury Exposure and Developmental Outcomes in Tohoku Study of Child Development at 18 Months of Age. Toxics, 2018; 6: pii: E49.

Karita K, Iwata T, Maeda E, Sakamoto M, Murata K: Assessment of Cardiac Autonomic Function in Relation to Methylmercury Neurotoxicity. Toxics, 2018; 6: pii: E38.

Kim BG, Hong YS, Haraguchi K, Sakamoto M, Lim HJ, Seo JW, Kim YM: Comparative screening analytic methods for elderly of blood methylmercury concentration between two analytical institutions. Comput. Math. Methods Med., 2018; 2509413.

Inaba K, Murata T, Yamamura S, Nagano M, Iwasaki K, Nakajima D, Takigami H: Composition and elution behavior of various elements from printed circuit boards, cathode-ray tube glass, and liquid-crystal displays in waste consumer electronics. Anal. Sci., 2018; 34: 583-588.

Jaingam W, Komorita T, Ishimatsu S, Takenaka R, Umehara A, Kobayashi J, Yamamoto M, Arizono K, Tsutsumi H: Biomagnification process of total mercury in the macro-benthic communities in an enclosed bay, Isahaya Bay, Kyushu, Japan. 環境毒性学会誌, 2018: 21; 9-20.

Jaingam W, Komorita T, Ishimatsu S, Kobayashi J, Yamamoto M, Arizono K, Tsutsumi H: Influence of benthic biomagnification process on the total mercury content of fish and mega-benthos in an enclosed bay. 不知火海・球磨川流域圏学会誌, 2018; 1: 3-14.

［論文・書籍 (和文)］

坂本峰至, 中村政明, 村田勝敬. 地球規模汚染物質としての水銀とその曝露評価および健康影響. 日本衛生学雑誌, 2018; 73: 258-264.

臼杵扶佐子:「公害・薬害とリハビリテーション」 1. 水俣病. 総合リハビリテーション, 2018; 46: 789-791.

中村 篤, 臼杵扶佐子: ロボットスーツ HAL の導入により平行棒内自由歩行が改善した慢性期胎児性水俣病患者の一例. 総合リハビリテーション, 2018; 46: 667-670.

板谷美奈, 中村政明, 劉 暁潔: A 市における満足度アンケート調査を用いた介護予防 (手工芸教室) のプログラムの検討. 日本看護学会論文集 ヘルスプロモーション, 2017; 48; 134-137.

松野下晃平, 矢野真一郎, 松山明人, 北岡泰成, 多田彰秀: 分級モデルによる長期底泥輸送シミュレーション結果に基づく水俣湾の底泥中残留水銀の拡散状況の分析. 土木学会論文集 B2 (海岸工学), 2018; 74: I_1153-I_1158.

丸田道雄, 田平隆行, 牧迫飛雄馬, 韓佻熙, 吉満孝二, 中村篤, 窪園琢郎, 大石充: 地域在住独居高齢者における心の理論課題成績と社会参加との関連. 老年精神医学雑誌, 2019; 2: 177-184

［国際学会等発表］

Matsuyama A: Current state of mercury pollution in Minamata Bay. NIMD Forum 2018, Minamata, 2018. 11.

Fujimura M: Examination of hair mercury in areas concerned with methylmercury pollution around the world. NIMD Forum 2018, Minamata, 2018. 11.

Sakamoto M, Itai T, Marumoto K, Mori K, Horvat M, Poulain A, Kodamatani H, Tomiyasu T: Mercury speciation in preserved sludge which is estimated to be

remaining under the reclaimed land area of Minamata Bay, Japan. Environmental Impact 2018, Naples, 2018. 6.

Sakamoto M, Tatsuta N, Chan HM Domingo JL, Murata K, Nakai K: Relative uptake of methylmercury was higher in the brain of fetal and neonate than weanling and adult rats. The ISES-ISEE 2018 Joint Annual Meeting, Ottawa, 2018. 8.

Sakamoto M: Health impacts and exposure assessment of different chemical forms of mercury. NIMD Forum 2018, Minamata, 2018. 11.

Haraguchi K: Simplified method for determination of mercury and new reference materials for human biomonitoring. NIMD Forum 2018, Minamata, 2018. 11.

Yamamoto M: Simple analysis of methylmercury in seafood and its application to assessing methylmercury exposure. NIMD Forum 2018, Minamata, 2018. 11.

Yamamoto M, Itatani M, Nakamura M, Koriyama C, Sakamoto M: Associations between mercury levels in hair and fish consumption among children in the south area of Wakayama Prefecture, Japan. 58th annual meeting of society of toxicology, Baltimore, 2019. 3.

Hirai T, Abe O, Nakamura M, Azuma M, Kadota Y, Khant ZA: Human Brain Structural Change Related to Organic Mercury Poisoning (Minamata disease). 41st European society of neuroradiology, annual meeting, Rotterdam, 2018. 9.

［国内学会等発表］

松山明人: 水俣湾底質中の間隙水に含まれるメチル水銀の特徴. 平成 30 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2018. 12.

藤村成剛: メチル水銀による神経・筋機能障害に対する神経・筋線維の再生治療に関する実験的研究. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018. 11.

藤村成剛, 臼杵扶佐子: 低濃度メチル水銀の妊娠期曝露はラット母体脳においてTrkA経路およびシナプス刈り込みを介した神経突起およびシナプスの再形成を引き起こす. 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2018. 11.

藤村成剛, 臼杵扶佐子: 低濃度メチル水銀の妊娠期曝露はラット母体脳においてTrkA経路およびシナプス刈り込みを介した神経突起およびシナプスの再形成を引き起こす. 平成 30 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2018. 12.

坂本峰至, 龍田 希, 村田勝敬, 仲井邦彦: ヒト各ライフステージでのリスク外挿: 胎児、新生児、離乳および成獣ラットにおける脳へのメチル水銀取り込み. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018. 11.

坂本峰至, 龍田 希, 村田勝敬, 仲井邦彦: 発達期の各ライフステージでのメチル水銀曝露リスクの外挿:胎児、新生児、授乳期、離乳、成獣ラットにおけるメチル水銀の脳中取り込み. 平成 30 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2018. 12.

坂本峰至, 板井啓明, 丸本幸治, 松山明人. 水俣湾の埋立地に残存すると推定される保存汚泥中水銀の化学形態別分析. 第 89 回日本衛生学会学術総会, 名古屋, 2019. 2.

臼杵扶佐子, 中村 篤: 胎児性水俣病患者、HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) 患者へのパスリーダーを用いた末梢神経磁気刺激の効果. 第 4 回末梢神経磁気刺激法に関する研究会 (PeMas 研究会),東京, 2018. 11.

原口浩一, 坂本峰至, 長坂洋光, 内田圭祐, 伊藤安

紀，吉永淳：金属水銀曝露量評価のための尿標準物質の開発．日本分析化学会第67年会，仙台, 2018. 9.

Harada R: Historical implications of Minamata Disease and activities of NIMD, Research study for Keio University, Minamata, 2018. 7.

原田利恵：父を蒔く―「よかたい先生」が伝えたかったこと．福岡県筑紫野市二日市中学校二年生公害学習，水俣, 2018. 9.

Harada R: Lessons from Minamata: The important roll of Minamata Disease Archives, Research study for University of Tsukuba, Minamata, 2018. 11.

原田利恵：NIMD 地域政策研究室の活動を通して―水俣の被害加害構造のなかに身を置く「フィールドワーク」で見えてきたもの．世界宗教者平和会議日本委員会「和解と平和のファシリテーター養成講座」第 8 回セミナー，水俣, 2018. 11.

原田利恵：公害地域再生のまちづくり戦略：患者会と自治体の効果的な連携を目指して．第6回公害資料館連携フォーラム，東京, 2018. 12.

原田利恵：原発災害後の地域社会と自治体：8 年目からの生活再建に向けて．環境社会学会震災・原発事故特別委員会特別例会，東京，法政大学, 2019.2.

穴井 茜，蜂谷紀之：1975 年から 81 年に実施された水俣市住民健康調査結果の解析 (2) 愁訴項目の層化分析．第89回日本衛生学会学術総会，名古屋, 2019. 2.

穴井 茜，永野匡昭，蜂谷紀之：メチル水銀曝曝露量リスクにおける簡便な評価法に関する研究．第 89 回日本衛生学会学術総会，名古屋, 2019. 2.

中村政明、三浦陽子、板谷美奈：慢性期水俣病患者に対する反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の試み．第 59 回日本神経学会学術大会，札幌, 2018. 5.

中村政明：水俣病の治療研究の現状．平成 30 年度新潟水俣病講演会，新潟, 2018.11.

中村 篤，臼杵扶佐子：ロボットスーツ HAL の訓練効果を高めるための併用療法．第 59 回日本神経学会学術集会，札幌, 2018. 5.

中村 篤，臼杵扶佐子、田平隆行：胎児性・小児性水俣病認定患者の生活行為および心理的要因に関する調査．第 52 回日本作業療法士学会，名古屋, 2018. 10.

中村 篤：水俣病患者に対するリハビリテーション．新潟水俣病講演会，新潟, 2018. 11.

永野匡昭，藤村成剛：メチル水銀曝露後の組織中水銀濃度に対するフラクトオリゴ糖の効果．メタルバイオサイエンス研究会 2018，仙台, 2018. 11.

住岡暁夫：神経変性因子 Tau の網羅的解析による毒性機序の研究．第 41 回日本分子生物学会年会，横浜, 2018. 11.

鵜木隆光，秋山雅博，新開泰弘，石井 功，山本雅之，赤池孝章，熊谷嘉人：Nrf2 および CSE は環境中親電子物質によるマウス肝細胞毒性の抑制に必須である．フォーラム 2018：衛生薬学・環境トキシコロジー，佐世保, 2018. 9.

鵜木隆光，秋山雅博，熊谷嘉人，藤村成剛：メチル水銀の選択的細胞傷害に対する含イオウ求核低分子の影響．平成 30 年度メチル水銀研究ミーティング，東京, 2018. 12.

山元 恵，坂本峰至，郡山千早，阿草哲郎，石橋康弘，中野篤浩：魚介類のメチル水銀の簡易分析法

の開発とメチル水銀の曝露評価への応用. メタルバイオサイエンス研究会, 仙台, 2018. 11.

山元 恵, 板谷美奈, 中村政明, 郡山千早, 坂本峰至: 和歌山県紀南地域在住の小児における毛髪および保存臍帯組織中の水銀値と魚食との関連. 平成 30 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2018. 12.

丸本幸治, 武内章記: 東アジア地域における大気・海洋中の水銀の形態別モニタリング. 第 78 回分析化学討論会, 宇部, 2018. 5.

丸本幸治, 武内章記: 海洋－大気系の水銀の挙動. プラズマ分光分析研究会 第 103 回講演会, 千葉, 2018. 9.

丸本幸治, 丸本倍美, 赤木洋勝: ブラジル国金鉱山における環境中水銀の動態調査. 環境科学会 2018 年会, 東京, 2018. 9.

丸本幸治, 武内章記, 谷田幸次, 渡辺朋亮, 土井俊弘: 太平洋北部亜寒帯域における洋上大気中水銀濃度と大気 - 海洋間水銀フラックスの観測. 2018 年度日本地球化学会第 65 回年会, 那覇, 2018. 9.

丸本幸治: 地球規模から地域レベルにおける大気・海洋中水銀のモニタリング. 平成30年度化学物質環境実態調査環境科学セミナー, 東京, 2019. 1.

出雲公子, 山元 恵, 小松正治, 郡山千早, 堀内正久, 坂本峰至: 魚類の鰓を利用した市販魚の筋肉中総水銀濃度の推定:カサゴでの検討. 第 89 回日本衛生学会学術総会, 名古屋, 2019. 2.

蜂谷紀之, 穴井 茜: 1975 年から 81 年に実施された水俣市住民健康調査の解析 (1) 結果概要. 第 89 回日本衛生学会学術総会, 名古屋, 2019. 2.

平岡秀樹, 中原健吾, 藤村成剛, 岩脇隆夫, 熊谷嘉人, 上原孝:メチル水銀による小胞体ストレスを介した細胞死惹起機構. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018. 11.

平岡秀樹, 中原健吾, 藤村成剛, 岩脇隆夫, 熊谷嘉人, 上原孝:メチル水銀による小胞体ストレスを介した細胞死惹起機構. 平成 30 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2018. 12.

島村昇吾, 坂本峰至, 山元 恵, 宮本 篤, 白石 光也 : 幼仔ラットにおけるメチル水銀投与の影響と MARCKS タンパク質との関与. 第 45 回日本毒性学会学術年会, 大阪, 2018.7.

前田恵理, 村田勝敬, 熊澤由紀代, 佐藤 亘, 白澤弘光, 岩澤卓也, 出雲公子, 龍田 希, 坂本峰至, 寺田幸弘: 環境化学物質の妊孕性への影響－患者対照研究. 第89回日本衛生学会学術総会, 名古屋, 2019. 2.

上野眞也, 穴井茜, 蜂谷紀之, 平田郁夫, 藤木素士, 二塚信, 松田裕之, 山中進: 水俣病発生地域におけるメチル水銀曝露リスクに関する研究 2.0. 平成 30 年度「重金属等による健康影響に関する総合的研究」研究成果発表会, 東京, 2018. 12.

平井俊範, 中村政明, 阿部 修, 東 美奈子, 門田善仁, 服部洋平: MRIを用いた水俣病患者の脳構造の統計学的解析. 平成 30 年度「重金属等による健康影響に関する総合的研究」研究成果発表会, 東京, 2018. 12.

戸次将史, 中村政明, 山田 圭, 橋田竜騎, 松瀬博夫, 志波直人: 中高年齢者における脳磁計と筋電図を用いた感覚伝播の評価. 第 40 回脊髄機能診断研究会, 東京, 2019. 2.

Namba T, Honda T, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamazaki T: Enhancement of aquaporin-4 expression in mouse periaqueductal gray by methylmercury. 第 41 回日本神経科学大会, 神戸, 2018. 7.

森坂菜津美，吉本圭佑，山元 恵，野見山 桂，石橋康弘，櫻井健郎，小林 淳:海域における水銀の食物連鎖蓄積の評価:ベーリング海と東京湾の比較.第27回環境化学討論会，那覇, 2018.5.

野田和俊，丸本幸治，新村太郎，須藤靖明：IoTセンサユニットと小型無人航空機を活用した火山帯ガス測定システム．電気学会ケミカルセンサ研究会 2018，奈良, 2018. 7.

武内章記，丸本幸治，張 勁，小畑 元:水銀分析のための白鳳丸航海における採水方法 ークリーン採水技術の必要性ー. 2018年度日本地球化学会第65回年会，那覇, 2018. 9.

福崎紀夫, 鈴木規之, 柴田康行, 丸本幸治：大気中酸化態水銀のガス-粒子分配．第 59 回大気環境学会年会，春日, 2018. 9.

野田和俊，愛澤秀信，丸本幸治，丸本倍美，冨安卓滋，児玉谷 仁，駒井 武，中村謙吾：小規模金採掘現場における水銀の個人ばく露の現状と課題．平成30 年度資源・素材関係学協会合同秋季大会，福岡, 2018. 9.

野田和俊，冨安卓滋，児玉谷 仁，丸本幸治，愛澤秀信，丸本倍美，駒井 武，中村謙吾：水晶振動子式水銀測定法における小規模金採掘現場での個人ばく露測定の現状と課題．第 35 回センサ・マイクロマシンと応用システム，札幌, 2018. 10.

上村了美，古賀庸憲，岩本侑真，吉野健児: テナガツノヤドカリの遺伝子発現に対する捕食者の非消費効果．日本生態学会 66 回大会，神戸, 2019. 3.

小林哲，山田勝政，吉野健児，逸見泰久: 有明海湾奥部に注ぐ感潮河川でのカニ類の分布様式．日本生態学会 66 回大会，神戸, 2019. 3.

古賀庸憲，上村了美，岩本侑真，石原(安田)千晶，吉野健児: 捕食者のカニがテナガツノヤドカリの行動に及ぼす非消費効果．日本生態学会 66 回大会，神戸, 2019. 3.

山田勝雅，逸見泰久，鈴木孝男，吉野健児，森敬介，石田惣，竹下文雄，前川匠，多留聖典，渡部哲也，田中正敦，松浦弘，比留間美帆，青木美鈴，小材隆文，山北剛久: 機能的多様性の空間変異パターン: 荒尾干潟の底生生物群集を事例に．日本生態学会 66 回大会，神戸, 2019. 3.

8. 平成 30 度 外部共同研究報告

■［研究課題］
メチル水銀による神経細胞死における Protein Disulfide Isomerase の役割に関する基礎的研究
［研究代表者］
上原 孝（岡山大学）
［所内研究担当者］
藤村成剛（基礎研究部）
［研究概要］
本年度は、小胞体ストレスを起こした部位に特異的な発光が検出されるIRAIマウスを用いて、メチル水銀神経毒性における小胞体ストレスの役割に関する研究を開始した。

■［研究課題］
メチル水銀による神経細胞傷害における TNFα の役割に関する基礎的研究
［研究代表者］
黄 基旭（東北大学）
［所内研究担当者］
藤村成剛（基礎研究部）
［共同研究者］
外山喬士（東北大学）
［研究概要］
本年度は、プロテオーム解析を用いてメチル水銀中毒モデルラットにおける小脳の蛋白質発現変化について網羅的測定を行った。現在、測定結果について解析中である。

■［研究課題］
振動刺激処置のメチル水銀中毒における神経症状に対する効果に関する基礎的研究
［研究代表者］
沖田 実（長崎大学）
［所内研究担当者］
藤村成剛（基礎研究部）
中村 篤（臨床部）
臼杵扶佐子（研究顧問）
［共同研究者］
樋口逸郎(鹿児島大学)
中野治郎（長崎大学）
［研究概要］
本年度は、下肢の不動化による筋萎縮モデルラットを用いて、足底部への振動刺激がメカノ成長因子を介した筋萎縮の回復作用を示すことを明らかにした。

■［研究課題］
水銀曝露とアレルギー性皮膚疾患に関する調査
［研究代表者］
郡山千早（鹿児島大学）
［所内研究担当者］
山元 恵（環境・保健研究部）
［研究概要］
アレルギー性皮膚疾患と水銀曝露に関する疫学的研究に関しては相反する結果が報告されている。ベトナムハノイ市にある国立皮膚科・性病科病院を受診する成人のアトピー性皮膚炎患者をケース、非アレルギー性の皮膚疾患外来患者及び職員をコントロールとして、質問票を用いた生活習慣及び栄養調査と毛髪・足の爪の採取を行う。毛髪と爪に含まれる水銀及びその他の微量金属のレベルを測定し、アトピー性皮膚炎、及びその他の非アレルギー性皮膚疾患群で関連を比較する。
コントロール群（約 150 名）とアトピー性皮膚炎患者（90 例）の試料収集及び毛髪中の総水銀濃度の測定を終了した結果、2 群間において総水銀濃度には有意差を認めなかった。また一部の対象者については、爪試料を用いた微量金属の測定も終えており、現在、FFQ の結果を合わせて統計学的解析を行っている。

■［研究課題］
メチル水銀の脳神経毒性における MARCKS の役割
［研究代表者］
白石光也 （鹿児島大学）

［所内研究担当者］
山元　恵（環境・保健研究部）
［研究概要］
培養神経細胞株としてヒト神経芽細胞腫由来の SH-SY5Y 細胞を用い、メチル水銀の毒性作用について基礎的検討を実施し、塩化水銀、塩化カドミウム及び過酸化水素曝露との比較を行った。メチル水銀では、細胞膜傷害にともなう乳酸脱水素酵素の逸脱、カスパーゼ活性化の増加、BrdU 取り込みの減少及び細胞周期解析における G2 アレストが観察され、特徴的な細胞毒性メカニズムが示された。

また、神経細胞の分化及び発達期におけるメチル水銀毒性作用及びその機序を探索する目的で、分化誘導刺激としてレチノイン酸を処置した SH-SY5Y を用い、メチル水銀による毒性作用を観察した。レチノイン酸を 48 時間処置後、メチル水銀による細胞生存率の変化を 6 日間測定した。分化誘導刺激を行っていない対照群では細胞生存率の低下は 0.3 μM 以上のメチル水銀でのみ観察されたが、分化誘導群では細胞生存率の低下は対照群と比較してより早期から観察され、有意な低下は 0.1 μM 以上のメチル水銀で認められた。そこで、中枢神経系の発達に必須の役割を果たしている MARCKS タンパク質の発現及びリン酸化を Western blot 法により検討した。レチノイン酸処置により SH-SY5Y 細胞における MARCKS 発現量は増加する傾向を示し、より低濃度のメチル水銀により MARCKS リン酸化が増加することが明らかとなった。以上の結果から、分化誘導刺激によるメチル水銀感受性増加と MARCKS タンパク質との関連が示された。

■［研究課題］
サポニン誘導体による抗メチル水銀活性評価
［研究代表者］
高根沢康一（北里大学）
［所内研究担当者］
山元　恵（環境・保健研究部）

［研究概要］
オンジ（遠志）は認知症などの患者に対して有効性が報告されており、主成分であるオンジサポニン化合物がその活性に寄与していると考えられており、神経保護作用の報告がある。本研究では、オレアノール酸をアグリコンとするサポニン化合物であるオレアノール酸 3-グルコシド (OA3Glu) を抗メチル水銀薬の候補分子として見出し、*in vitro* 及び *in vivo* における抗メチル水銀活性の評価を進めている。5 週齢のオス BALB/c マウスに 40 μg /kg の OA3Glu をメチル水銀投与の 1 時間前に経口した。投与群はコントロール群、メチル水銀単独投与群（2 mg/kg or 4 mg/kg）、OA3Glu 単独投与群、メチル水銀（2 mg/kg or 4 mg/kg）＋OA3Glu 投与群の計 6 群とし、週 5 回、4 週間投与を行なった。この投与条件における脳の神経細胞を HE 染色により観察したところ、メチル水銀＋OA3Glu 投与群では、メチル水銀によるプルキンエ細胞の脱落が有意に抑制された。その際の脳シナプス電位を測定した結果、大脳、小脳においてメチル水銀投与群で観察されるシナプス電位の減弱はメチル水銀＋OA3Glu 投与群では有意に抑制された。しかしながら、ローターロッドテストや beam walking テストにおける運動障害の評価系では、メチル水銀投与群とメチル水銀＋OA3Glu 投与群の差異は僅かであった。そこで、行動障害の半定量的評価が可能な体荷重測定 (Dynamic Weight Bearing: DWB) テストを導入し、現在 OA3Glu 投与による行動障害の抑制効果を解析している。

■［研究課題］
フイリマングース組織中の水銀濃度の測定
［研究代表者］
賓來佐和子（鳥取大学）
［所内研究担当者］
山元　恵（環境・保健研究部）
［研究概要］
フイリマングースにおける微量元素の母子間移行の解明研究を遂行するにあたり、微量の胎仔サンプルからメチル水銀及び総水銀濃度を測定する技術の習得を目指す。

NMIJ メカジキ魚肉粉末試料を用いて、メチル水銀の簡易分析法 (Yoshimoto et.al. J. Toxicol. Sci.

2016) に従い、総 Hg 及び有機 Hg の回収率試験を 4 連で実施した。CV-AAS（還元気化法）に溶液試料を導入すると、気泡が多く発生し、チューブに進入してしまった。そこで、硝酸、硫酸、過塩素酸の混酸 (3:2:1) を用いて、分析前に試料の酸分解（3 時間）を行った。その結果、以下の回収率が得られた。

・総 Hg の回収率：97.8% (106、100、100、84.7)
・有機 Hg の回収率：95.1% (96.9、96.3、92.5、94.9)

今後、試験回数を重ね、分析精度を上げていく予定である。

■［研究課題］

メチル水銀の脳への影響の MRI による検出と行動異常との相関解析

［研究代表者］

山崎　岳（広島大学）

［所内研究担当者］

山元　恵（環境・保健研究部）

中村政明（臨床部）

［研究概要］

げっ歯類を用いて、メチル水銀の中枢神経系毒性の解析を行った。8 週齢のオス ICR マウスに 4 mg/kg の用量でメチル水銀を連日投与すると、投与 2 週間目から MRI により第 3 脳室と側脳室の拡大が観察された。体重の減少や協調運動障害といった顕著な毒性は投与 4－5 週目以降に現れることから、その半分以下の投与量で異常が検出されたことになる。この投与条件で、中脳水道灰白質（PAG）特異的にアストロサイトが活性化され、酸化ストレスの亢進、アクアポリン 4 の発現増加、浮腫の発生が見られた。脳室の拡大は、PAG の浮腫による中脳水道の狭窄が原因と推定された。この結果は、運動障害が生じる半分程度の投与量での脳の部分的な器質的異常が、MRI によって検出可能であることを示す。現在メチル水銀毒性が PAG 特異的に生じる分子メカニズムについて、その解析を進めている。

■［研究課題］

メチル水銀によるマウス第三脳室上衣細胞繊毛運動の減少作用について

［研究代表者］

南　武志（近畿大学）

［所内研究担当者］

坂本峰至（環境・保健研究部）

［共同研究者］

上田佳穂（近畿大学）

［研究概要］

メチル水銀をマウスに投与すると第三脳室上衣細胞の繊毛運動が減少し、キレート剤の Dimercaptosuccinic acid（DMSA）がそのメチル水銀の影響を抑制することを確認した。そこで、メチル水銀で繊毛運動が減少する機序とDMSAが有効な理由について考察を行った。坂本は脳脊髄液中水銀濃度分析を担当。本結果は、上田佳穂，萩原央記，坂本峰至，南　武志“Dimercaptosuccinic acidはメチル水銀投与で生じるマウス第三脳室上衣細胞繊毛運動の減少を抑制する”としてBiomedical Research on Trace Elementsに受理された。

9. 平成 30 年度　共同研究者一覧

Alain LeBlanc
Bourdineaud JP
Chan HM
Poulain A
David Schmeltz
Do Thi Thu Hien
Domingo JL
Elena Panova
Flemming Nielsen
Hoang Thi Van Anh
Horvat M
Hung The Dang
Kim Byoung-Gwon
Laurie Chan
Mark Olson
Matthew Rand
Milena Horvat
Nikolai Panichev
Nikolay R. Mashyanov
Rong Sheu
SamuJuhanaTaulu
愛澤　秀信
赤木　洋勝
秋葉　澄伯
秋山　雅博
阿草　哲郎
新井　信隆
安東　由喜雄
井崎　敏也
石橋　康弘
板井　啓明
板谷　遼
伊東　紀美代
岩木　直
岩田　豊人
植木　信子
植田　明彦
植田　光晴
上原　孝
衞藤　光明
衛藤　誠二
大西　紘二
大林　光念
大村　忠寛
沖田　実
乙部　貴幸
開道　貴信
柏田　祥策
片川　隆志
加藤　タケ子
金子　直樹
金刺　宏子
金谷　弦
河合　徹
川端　康平
貴島　晴彦
楠　真一郎
熊谷　嘉人
慶越　道子
郡山　千早
小島　茂明
児玉谷　仁
後藤　真一
小西　行郎
駒井　武
小松　正治
菰原　義弘
坂田　昌弘
坂本　崇
佐久川　弘
櫻井　健郎
佐野　友春
柴田　英治
柴田　康行
島元　由美子
周東　智
新村　太郎
鈴木　規之
須藤　靖明
瀬子　義幸
田井　明
高見　昭憲
高見　英人
武内　章記
竹田　一彦
竹屋　元祐
田尻　雅美
田代　久子
夛田　彰秀
龍田　希
田端　正明
塚本　愛
辻　真弓
鶴田　昌三
飛松　省三
冨安　卓滋
仲井　邦彦
中野　篤浩
永野　いつ香
中野　治郎
中村　謙吾
西田　健朗
二塚　信
野田　和俊
萩原　綱一
橋田　竜騎
花川　隆
林　政彦
樋口　逸郎
平井　俊範
平田　好文
深谷　親
福崎　紀夫
藤井　正美
戸次　将史
寶來　佐和子
堀内　正久
松嶋　康之
松瀬　博夫
村岡　範裕
村田　勝敬
茂木　正樹
森　敬介
森　友久
八木　朋子
安田　国士
柳澤　利枝
矢野　真一郎
山川　茜
山下　暁朗
山田　和慶
山本　淳
吉永　淳
和田　実
渡辺　朋亮
太地町役場
太地町教育委員会
那智勝浦町教育委員会
和歌山県新宮保健所

10. 平成 30 年度　客員研究員 研究概要

■[客員研究員]

赤木洋勝（国際水銀ラボ・所長）

[所内研究者]

丸本幸治（環境・保健研究部）

[研究概要]

ブラジル国のアマゾン川流域に位置するイタイツーバ市内のゴールドショップにおいて、水晶振動子式水銀分析器（QCM-Hg）と従来の金アマルガム法を用いた室内水銀濃度調査を行い、実際の作業現場における QCM-Hg の有用性を評価した。ドラフトにより作業時の空気は外に排出されているため、気中水銀濃度も数 $\mu g/m^3$ 程度であり、想定よりも低い濃度であったが、金採掘者から買い取った水銀と金のアマルガムを焼いて水銀を飛ばし、純度 90%以上の金を得る作業時には店内の水銀濃度が急激に上昇した。このときには QCM-Hg による振動数変動量の傾きも大きくなり、気中水銀濃度の変動と良く対応していた。

本調査には昨年と同様に赤木洋勝博士に同行していただき、同氏が長年に亘って良好な関係性を築いてきたブラジル国ベレン市にあるエバンドロシャーガス研究所の全面的な協力も得られた。現地のゴールドショップでは市の条例により店内にドラフトの設置が義務付けられており、その設置の経緯や実際の作業内容について作業員からのヒアリングも実施した。

また、エバンドロシャーガス研究所に気中水銀分析システムを導入して、その動作確認と実際に金アマルガム法により捕集した捕集管の水銀分析を行った。さらに、赤木洋勝博士が開発したガスクロマトグラフ ECD を使用せずに原子吸光分析装置のみでメチル水銀を分析する技術についても同研究所の技術者に紹介し、技術移転に着手した。

赤木洋勝博士との共同研究により、着実に研究が進展している。

■[客員研究員]

新井信隆（東京都医学総合研究所・副所長）

[所内研究者]

丸本倍美（基礎研究部）

[研究概要]

水俣病の剖検例の病理組織標本は、他の疾患等と異なり人類が二度と得ることが出来ない極めて貴重なものであり、世界中で水俣病の病理組織標本を多数保有している研究機関は当センターのみである。しかしながら、病理組織標本は年月の経過とともに褪色が起こるため永久に保管することが困難である。現在、永久保存を目指し、水俣病症例の病理組織標本を継続的にデジタル化している。

合わせて、デジタル化した病理組織標本を、病理を学ぶ学生および研究者のための教材として活用するためのホームページを作成している。この分野のパイオニアである新井信隆先生に、様々なご助言を承ることができ、今年度も業務を着実に遂行することが出来た。

■[客員研究員]

小林　光（慶応義塾大学大学院・特任教授）

植原啓介（慶応義塾大学環境情報学部・准教授）

[所内研究者]

原田利恵（国際・総合研究部）

[研究概要]

2015 年度より地域創生に関する研究について助言を得てきたが、2017 年度に当センターが水俣市に対して政策提言を行ったことにより、翌 2018 年度からは研究課題を業務課題に切り替え、政策提言の実装化へ向けて、より実践に即した助言を求めている。

2018 年度は 7 月 31 日～8 月 3 日の期間にかけて、植原客員研究員が慶応大学の学生及び留学生を対象とするスタディツアーを実施し、当センターの研究員が講義を行い、水俣市や水俣環境アカデミア、水俣高校と交流した。また同期間中に、小林客員研究員のネットワークを通じて、地域創生の鍵となる関係各所へのヒアリングを実施し、有用な視点を得ることができた。

11. 平成 30 年度 外部研究費 獲得状況一覧

【学術研究費助成事業－科研費－　代表】

研究種目	研究代表者	所内研究分担者	研究課題名（研究期間）	全研究期間直接経費交付決定額
基盤(B)	中村　政明	坂本　峰至 山元　　恵	鯨・マグロ類多食集団における高濃度メチル水銀曝露のリスク評価と生体防御機構 (2016 年度～2018 年度)	10,800,000
基盤(C)	山元　　恵	中村　政明	糖尿病の病態におけるメチル水銀の動態・毒性発現の修飾機構 (2016 年度～2018 年度)	3,600,000
基盤(C)	丸本　幸治	－	火山・地熱由来水銀の放出量及び拡散量の推計と目的とした安価な長期観測手法の開発 (2016 年度～2018 年度)	3,700,000
基盤(C)	多田　雄哉	－	海洋における難分解性溶存有機物の動態を左右する微生物系統群の解明 (2017 年度～2019 年度)	3,700,000
基盤(C)	坂本　峰至	－	水俣湾埋め立て地に眠るヘドロ中水銀の化学形態別分析によるリスク評価 (2015 年度～2018 年度)	3,700,000
若手(B)	住岡　暁夫	－	脂質代謝異常によるアルツハイマー病発症機構 (2014 年度～2018 年度)	3,900,000

【科学研究費助成事業－科研費－　外部研究課題における研究分担者】

研究種目	外部研究代表者	所内研究分担者	研究課題名（研究期間）
基盤(C)	村田　勝敬 （秋田大学・教授）	坂本　峰至	メチル水銀の生殖機能に及ぼす影響に関する研究 (2016 年度～2018 年度)
基盤(B)	矢野真一郎 （九州大学・教授）	松山　明人	金鉱山由来水銀ホットスポットにおけるメチル水銀動態モデル構築のための現地調査 (2017 年度～2019 年度)
基盤(C)	大林　光念 （熊本大学・教授）	中村　政明	準境界型ニューロパチーという新疾患概念の提唱と病態に基づく超早期診断法の確立 (2018 年度～2020 年度)
基盤(C)	古賀　庸憲 （和歌山大学・教授）	吉野　健児	ヤドカリの殻交換は捕食リスクに便乗した感覚トラップにより促進される？ (2018 年度～2020 年度)

【環境研究総合推進費（委託費）における研究分担者】

区分	安全確保領域		
研究代表者	丸本　幸治	全研究期間 交付決定額	59, 250,000 円
研究課題名	海洋における無機水銀のメチル化反抗と水銀化合物の生物動態の把握及びモデル化 (研究期間:2017 年度～2018 年度)	平成 30 年度 交付金額	30,068, 000 円
サブテーマ	海洋中メチル水銀の生成機構と低次生物への移行に関する実験的研究		
所内 分担研究者	丸本　幸治(サブテーマリーダー) 永野　匡昭、多田　雄哉	平成 30 年度 配分額	12,724,000 円 (間接経費含)

区分	安全確保領域		
外部研究 代表者	野田　和俊 産業技術総合研究所・主任研究員	全研究期間 交付決定額	72,137,000 円
研究課題名	水銀を利用する環境とその周辺における水銀ばく露測定システムの開発 (研究期間:2017 年度～2019 年度)	平成 30 年度 交付金額	24,604,000 円
サブテーマ	作業環境等における水銀蒸気の個人ばく露モニターの開発と評価		
所内 研究分担者	丸本　幸治、丸本　倍美	平成 30 年度 配分額	3,990,000 円

【その他の競争的研究費】

研究種目	研究代表者	研　究　課　題　名	平成 30 年度 交付金額
公益財団法人 日本食品化学研究振興財団 研究助成	永野　匡昭	魚食からのメチル水銀曝露を想定した低濃度メチル水銀曝露時の組織中水銀濃度に対するフラクトオリゴ糖および小麦ふすまの影響に関する基礎的研究 (2018 年度)	600,000 円
北海道大学低温科学研究所 共同研究 一般共同研究	多田　雄哉	海洋における難分解性溶存有機物の動態を左右する微生物系統群の解明 (2018 年度)	旅費

12. 平成 30 年度 所内研究発表会

■平成 30 年 5 月 16 日
「水俣市における中心市街地活性化の動向と課題」
原田利恵（国際・総合研究部）

「ロボットスーツ HAL の訓練効果を高めるための併用療法」
中村 篤（臨床部）

■平成 30 年 6 月 20 日
「海洋－大気系の水銀の挙動」
丸本幸治（環境・保健研究部）

「有明海奥部のベントス群集とその形成」
吉野健児（環境・保健研究部）

■平成 30 年 7 月 18 日
「Brain methylmercury uptake in fetal, neonate, weanling, and adult rats」
坂本峰至（環境・保健研究部）

「金属水銀曝露量評価のための尿標準物質の開発」
原口浩一（国際・総合研究部）

■平成 30 年 9 月 19 日
「作業環境などにおける水銀蒸気の個人曝露モニターの開発と評価」
丸本倍美（基礎研究部）

「私の研究経歴と研究計画: MeHg 曝露影響の分子基盤解明に向けて」
鵜木隆光（基礎研究部）

「神経変性因子タウの網羅的解析による毒性機序の研究」
住岡暁夫（基礎研究部）

■平成 30 年 10 月 17 日
「水俣病とメチル水銀暴露 "Environmental Toxicology" (F.D'Mello 編) 分担執筆より」
蜂谷紀之（シニアアドバイザー）

「食用のカサゴにおける鰓を利用した筋肉中総水銀濃度の推定」
出雲公子（環境・保健研究部）

「日本における水銀曝露による健康リスクおよび健康影響に関する研究」
穴井 茜（国際・総合研究部）

■平成 30 年 11 月 21 日
「水俣湾底質中の間隙水に含まれるメチル水銀の特徴」
松山明人（国際・総合研究部）

「低濃度メチル水銀の妊娠期曝露はラット母体脳においてTrkA 経路およびシナプス刈り込みを介した神経軸索およびシナプスの再形成を引き起こす」
藤村成剛（基礎研究部）

「和歌山県紀南地域在住の小児における毛髪および保存臍帯組織中の水銀値と魚食との関連」
三浦陽子、板谷美奈（臨床部）

■平成 30 年 12 月 19 日
「脳内ネットワークからみた水俣病」
中村政明（臨床部）

「メタゲノム解析を使って海洋における微生物によるメチル水銀生成機構を明らかにする」
多田雄哉（環境・保健研究部）

■平成 31 年 1 月 16 日
「メチル水銀による epigenetic な影響の有無に関する検討 ～メチル水銀による出生性比とエピゲノム制御～」

臼杵扶佐子（研究顧問）

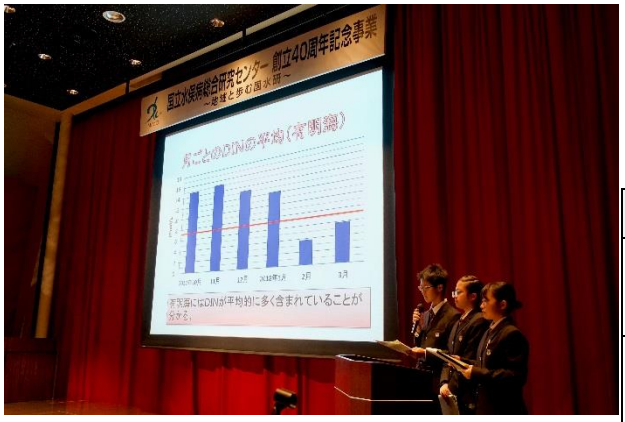
「メチル水銀単回及び連続経口投与時の組織中水銀濃度に対する小麦ふすま又はフラクトオリゴ糖の影響」
永野匡昭（基礎研究部）

■平成 31 年 2 月 20 日
「糖尿病モデルマウスにおけるメチル水銀の体内動態」
山元　恵（環境・保健研究部）

「ガス状水銀の大気化学」
伊禮　聡（環境・保健研究部）

13. 関係機関等との連携

国立水俣病総合研究センターは WHO(世界保健機構）の研究協力センターとして位 置づけられている事の他に、これまで多様な関係機関と連携協定を締結し、水銀 に関する研究の推進、地域貢献、人材育成に寄与している。協定を結んだ機関の みならず、数多くの国内外の学術研究機関や医療機関との共同体制を構築し、国際貢献も視野に入れた水銀研究の推進と若手の人材育成、また関係団体との協働 により一層の地域の福祉向上を目指していく。



国立水俣病総合研究センター創立 40 周年事業にて発表する水俣高校の生徒の皆さん
（平成 30 年 11 月 1 日）

これまでの連携協定

年月日	連携機関等
平成 20 年 10 月 1 日	熊本大学
平成 21 年 4 月 1 日	鹿児島大学大学院理工学研究科 科
平成 25 年 6 月 5 日	熊本県立大学
平成 26 年 4 月 1 日	慶応義塾大学総合政策学部、環 環境情報学部 大学院政策・メディア研究科
平成 27 年 2 月 18 日	水俣市
平成 28 年 6 月 29 日	水俣市、熊本県立水俣高等学校 校
平成 28 年 11 月 29 日	国立研究開発法人 国立環境研 研究所

平成 29 年 12 月 15 日	学校法人久留米大学

14. 創立 40 周年記念事業開催報告

日　　時　:平成 30 年 11 月 1 日　10:00～12:00
場　　所　:水俣病情報センター講堂
プログラム:

1. 来賓のお言葉(髙岡水俣市長)
2. 国水研のあゆみ
3. 高校生による研究発表
   「水俣湾の現状～水俣湾を含む八代海域での DIN の季節的・地理的変動について～」
   SGH 熊本県立水俣高等学校

4. 特別基調講演
   「地域ぐるみで取り組む認知症予防」
   島田裕之先生(国立研究開発法人　国立長寿医療研究センター予防老年学研究部・部長)

国水研創立 40 周年の記念事業を、水俣病情報センターにて約 130 名の出席のもと開催した。

開会挨拶で、所長の重藤和弘より国水研の活動の紹介と、関係機関・団体等へこれまでのご協力に対する謝辞を述べ、来賓代表として髙岡利治水俣市長より、「国水研と水俣市が協力をし、共に水俣の未来を考え将来に向けた街づくりに取り組んで参りたい」と祝辞を賜った。

「国水研の歩み」紹介

国水研設立に至る経緯とその後の取組みの概要を説明し、国水研の組織や実施する研究・事業に関する紹介ビデオを上映した。

水俣高校生による研究発表

「水俣湾の現状～水俣湾を含む八代海域での DIN の季節的・地理的変動について」国水研では、高校生の自主的な研究活動をサポートしてきたが、今回その成果発表を行っていただいた。

八代海での「漁獲量の減少」を栄養分であるDIN（溶存態無機窒素）に着目し、長期にわたる季節変動、潮流との関連を考察したもので、出席者からも非常に高いレベルの発表であったと評価をいただいている。

▲福田水俣市議会議長より講評をいただく

健康講話「地域ぐるみで取組む認知症予防」

国立長寿医療研究センター予防老年学研究部長の島田裕之先生による講話があり、認知症発症の現状から、その予防の実践によって進行が軽減もしくは改善されるというお話は非常に多くの方々の印象に止まったようである。たいへん勉強になった、と出席者の多くから声があった。

▲高校生に質問される島田先生

最後に、環境省環境保健部長の梅田珠実より、「国水研は引続き国際貢献、地域貢献の役割を果たしてまいります。関係の皆様のご理解とご協力を重ねてお願い申し上げます。」と締めくくり、閉会となった。

15. 平成 30 年度　一般公開

毎年恒例の国立水俣病総合研究センター一般公開を 7 月 28 日（土）に開催した。天気にも恵まれ、猛暑の中 453 名の方に足を運んでいただき、科学に関する企画を楽しんでもらえた。

今年は 8 つの企画と国水研業務紹介コーナー、そして節電ブースなどを準備した。

案内ポスター

企画は定番のものから新規の物まで、科学イベントとして子供達の自由研究のヒントになる物や家族みんなで楽しめる物など盛りだくさんだった。以下に今年の企画について紹介する。

◆「いろんなにおいをかいでみよう！」
～におい検査で健康チェック～

認知症が嗅覚障害の原因の一つとして最近注目されていることを説明した後に、実際に病院で使用されている“におい検査（においスティック）”を体験していただいた。においのついた紙をかいで、6 個の選択肢から正解を選んでいくクイズを行った。小さいお子様から年配の方まで多くの方にご参加いただいた。皆さん最初は少し戸惑われていたが、ゲーム感覚の検査だったため次第に正解発表の時に歓声があがるなど盛り上がった。参加希望者が多く、予定の回数を大幅に増やした。

認知症の初期症状として嗅覚障害が生じることを説明

何のにおいか真剣に嗅ぐ皆さん

◆「かみの毛の水銀測定受け付けます！」
～かみの毛から環境について考えてみよう～

メチル水銀ばく露の指標として有用な「髪の毛の水銀測定」のコーナーを設けた。 夏休みの自由研究の参考にされたい親子連れの方々で、測定希望者数が昨年度を大きく上回った。また、会場の展示資料に見入ったり、スタッフに質問される方もいらっしゃった。

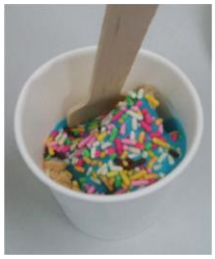
かみの毛と一緒にアンケートも記入

◆「チョコレートを科学する」

～固体から液体への変化と液体から固体への変化～

湯煎で融かしたチョコレートを、あらかじめ冷やしておいたバナナにかけることによって、口どけの良い結晶型のチョコレート作りを体験してもらった。チョコレートの融解から凝固への観察を通じ、物質の変化を学んでいただいた。参加者は、お湯でチョコレートが解けて、冷すとすぐ固まることに興味津々な様子だった。

チョコバナナに興味津々の子どもたち



「固まったチョコレート」

◆「リハビリ（作業療法）体験」

今年は、革細工（コインケース・キーホルダー・しおり作り）とUVレジン（樹脂）を使ったヘアゴム・マグネット・キーホルダー作りのリハビリ体験を行った。例年以上に多くの方にお越しいただき、革細工は午前中で受付が終了するほどの大盛況でした。UV レジンを使った作品作りでは、飾り付けるパーツ選びから個性がうかがえた。参加された皆さんは汗を流して作り上げた自分だけの作品に満足されたようだった。

UVレジンによる
キーホルダー作り

人気のリハビリ体験は大勢の方で混雑

◆「アルコールパッチテスト」

～アルコールアレルギーをテストします～

アルコールの摂取や接触によりアレルギーがでやすい体質かどうかのテストを実施し、ご家族や大人の方を中心にご参加いただいた。スライドによる説明を受けた後にテストを受けるという流れだったが、参加希望者が多く、大人の方限定で、テストのみのコースを追加した。テスト後には、腕を見せあって結果を楽しそうに話す参加者のみなさんが印象的だった。

悪酔いの仕組みを説明

パッチテストの結果はどうだったかな？

◆「水晶振動子センサを用いた環境測定」と「環境研究総合推進費による研究紹介」

国水研と産業技術総合研究所が共同で開発している小型の大気中水銀測定機器を使って環境測定を体験していただいた。500 円玉くらいの大きさの機器を使って、水銀濃度、気温、湿度、気圧の変化を記録する実験を行い、実験終了後は計測データをグラフにまとめて持ち帰っていただいた。また、環境政策貢献型の競争的研究資金である環境総合研究推進費により国水研が実施している 2 つの研究課題についても紹介した。大人だけでなく小学生からも鋭い質問を数多くいただいた。

真空ポンプで気圧を下げて測定中

小学生から鋭い質問

◆「国水研ってどんなところ？」

・節電ブース　　・コイン落とし

国水研の研究や活動についてパネル展示で紹介した。立ち止まって熱心に読んでくださる方、質問をされる方、水銀に関する研究論文を手にとっていかれる方もいらっしゃった。節電ブースでは、LED 電球と白熱電球の消費電力の違いを手動式発電機で体験してもった。電球の種類で発電に必要な力が異なることに驚く方が多かったようだ。また、アンケートにご回答くださった方には、水槽の中の皿にコインを入れるゲームに参加いただき、景品をお持ち帰りいただいた。

コイン入るかな？

「白熱球」と「LED 電球」を手回し発電体験

◆「花から香り玉を作ってみよう！」

～いろいろな花の匂いを混ぜるとどうなるのかな？～

バラやレモングラス、ミカンの花など 6 種類の中から、ビーカーの中に自分好みの香りに合わせて適量を入れ、調合した花の香りをエタノールで加熱しながら取り出し、ぬめり成分の中に閉じ込める実験。とてもいい香りがして、皆「こんな事が簡単にできるんだ」と喜んでいただいた。中には、「家でできないでしょうか？」と尋ねてくる方や、「ゼリーみたいで食べたい！」と大きな声で叫んでいたお子さんもいた。

完成した香玉

小さな手で器具を手に取り化学実験中

◆「みなまた水族館」「チリメンモンスターを探せ！」
～いろんな生き物を見て触って楽しもう！～

今年も水俣湾で採集した生き物に直接触ることができるタッチプールを設置した。今年のタッチプールは大型生物がいなくて少し寂しい状況だったが、ナマコは相変わらず子供たちには大人気！？だった。チリメンモンスター（ちりめんじゃこの中にいる小さな生き物）ではレアなタツノオトシゴも 2 個体見つかり、大歓声が上がっていた。

海の生き物に直接触れるタッチプールは大人気

レアチリメンを探そうと集中！

◆「屋上展望」

国水研屋上に上ると、そこは北に八代、遠くに島原、南は出水・長島の八代海が眺められる展望スポット。

八代海を臨む

◆「飲食コーナー」

昨年は販売した食品がお昼前に完売したことから、今年は数を大幅に増やして販売した。カレーライス、焼きそば、パンなどみんなおいしそうで、お昼過ぎには完売した。食事スペースもこれまでより広く確保し、来場者の方に好評だった。

手作りパンの販売

よく冷えたジュースの販売

◆アンケート結果（回収率 90%）

・年齢別　1. 小学生（30%）　2. 未就学児（16%）
・同伴者　1. 家族　（85%）　2. 友達（12%）
・何回目　1. 初めて（60%）　2. 2回目（17%）
・どこから 1. 水俣市（60%）　2. 出水市（16%）
・どの企画がよかったか
1.チョコレート　2.タッチプール　3.リハビリ

以上が今年の国水研一般公開の報告である。来年も楽しい企画を準備して、皆様のご来場お待ちしたい。

16. 平成 30 年度 国際共同研究事業等一覧

（派遣）

用務地	派遣者	用務	派遣期間
ポーランド クラクフ	環境・保健研究部 坂本峰至	第 14 回国際水銀会議 第 1 回運営委員会への出席水銀分	H30. 4.3-8
イタリア ナポリ	環境・保健研究部 坂本峰至	第4回持続可能な開発に関する環境と経済的影響に関する国際会議 (Environmental Impact 2018)	6.16-24
インドネシア ジャカルタ	環境・保健研究部 坂本峰至	インドネシア環境林業省環境管理センター25 周年シンポジウム出席	8.4-9
カナダ オタワ	環境・保健研究部 坂本峰至	The ISES-ISEE 2018への参加	8.25-9.1
ベトナム ハノイ	環境・保健研究部 坂本峰至	国際科学会議への出席	9.7-14
ベトナム ハノイ	環境・保健研究部 山元　恵	ベトナムの住民におけるメチル水銀の曝露調査	9.10-14
ブラジル ベレン	環境・保健研究部 丸本幸治	金採掘現場における気中水銀簡易モニタリング手法の開発に関する研究	10.1-30
ベトナム ホーチミン	環境・保健研究部 山元　恵	ベトナムの住民におけるメチル水銀の曝露評価	11.20-24
アメリカ ワシントン	環境・保健研究部 伊禮　聡	アメリカ地球物理学連合年会の参加	12.9-16
ベトナム ハノイ	環境・保健研究部 山元　恵	ベトナムの住民におけるメチル水銀の曝露調査	H31. 2.23-27
インドネシア マナド	国際・総合研究部 松山明人	インドネシア、スラウェシ島の水銀汚染調査	2.23
アメリカ ボルチモア	環境・保健研究部 山元　恵	第 58 回アメリカ毒性学会年会	3.19-16

（招聘）

氏名	所属機関	受入担当者	研究概要	招聘期間
赤木　洋勝	国際水銀ラボ	環境・保健研究部 丸本幸治	小規模金採掘現場における水銀調査（招聘先：ブラジル・ベレン）	H30. 10.1-30
Steven J. Balogh	首都圏大規模環境サービス（アメリカ）	国際・総合研究部 松山明人	NIMD フォーラム 2018 への参加	10.22-11.3
Francisco-Picado-Pavon	ニカラグア自治大学付属水資源環境研究所			10.28-11-4
Ray Bright Voegborlo	D クワメエンクルマ科学技術大学 （ガーナ）			10.28-11.5
Maria Natalia Barboza	ウルグアイ住宅土地整備環境省	国際・総合研究部 原口浩一		10.28-11.4
Dang The Hung	ハノイ公衆衛生大学研究センター	環境・保健研究部 山元　恵		10.30-11.3
Muflihatul Muniroh	ディポネゴロ大学医学部 （インドネシア）	環境・保健研究部 山元　恵	動物実験及び生物試料中の水銀分析法の技術供与	H31. 1.20-26
Francisco-Picado-Pavon	ニカラグア自治大学付属水資源環境研究所	国際・総合研究部 松山明人	水銀で汚染された魚及び底質中のメチル水銀濃度を通したマナグア湖における水銀汚染の研究	2.16-28

17. 平成 30 年度　研修見学一覧

1.国外対象者

研修日	研修名(コース名)	相手先（団体名）	人数（名）	演　題	担当研究者
H30.5.31	水俣イニシアル アセスメント ワークショップ	UNEP	12	国水研の概要	所長 重藤和弘
				水銀分析技術研究室見学	国際・総合研究部 原口浩一
				リハビリテーション室見学	研究顧問 臼杵扶佐子
7.31	水俣フィールドワーク	慶応大学	16	水俣病の発生と国水研の役割	国際・総合研究部 原田利恵
7.31	国際環境パートナーシッププログラム	台湾行政院 環境保護処	20	金属水銀とメチル水銀の健康影響と曝露評価	環境・保健研究部 坂本峰至
8.2	国際環境パートナーシッププログラム	台湾行政院 環境保護処	20	生態学研究室見学	環境・保健研究部 山元　恵
8.27-28	HIGO プログラム インターンシップ	熊本大学 大学院	9	国水研の紹介	所長 重藤所長
				水俣病の歴史と問題	ｼﾆｱｱﾄﾞﾊﾞｲｻﾞｰ 蜂谷紀之
				メチル水銀の毒性機構	基礎研究部 藤村成剛
				国水研の国際貢献	国際・総合研究部 松山明人
				水俣病の治療	臨床部 中村政明
				水俣病のリハビリテーション	研究顧問 臼杵扶佐子
				地球規模の環境水銀モニタリング	環境・保健研究部 丸本幸治
				毛髪水銀	国際・総合研究部 穴井　茜
				実習（毛髪水銀の分析）	国際・総合研究部 原口浩一

研修日	研修名(コース名)	相手先 (団体名)	人数 (名)	演　題	担当研究者
10.19	JICA 多媒体水銀 モニタリング研修	いであ㈱	9	水俣病の概要と水銀の毒性	環境・保健研究部 山元　恵
				水俣病のリハビリテーション	臨床部 中村　篤
				リハビリテーション室見学	臨床部 中村　篤
				水銀汚染地域での国際協力	国際・総合研究部 松山明人
				特殊廃液処理施設見学	国際・総合研究部 松山明人
				特殊廃液処理施設見学	総務課 田中博利 荒木　恵
11.14-15	筑波大学水俣研修	筑波大学	15	地域政策における国水研の役割	国際・総合研究部 原田利恵
				国水研と国際協力	国際・総合研究部 松山明人
				衛生化学研究室見学	国際・総合研究部 原口浩一
11.20	水俣視察パイロット プログラム	UNID	21	国水研と国際協力	国際・総合研究部 松山明人
12.12	さくらサイエンス プラン水俣研修	水俣環境 アカデミア	13	国水研と国際協力	国際・総合研究部 松山明人
				毛髪水銀について	基礎研究部 藤村成剛
H31.1.21-22	水俣病経験の普及 啓発セミナー	環境省	9	国水研の概要	総務課 三宅俊一
				水銀の地球規模汚染と健康影響について	環境・保健研究部 坂本峰至
				毛髪水銀測定実習	基礎研究部 永野匡昭
				水俣湾の水銀について	国際・総合研究部 松山明人
				土壌・底質環境実験室見学	国際・総合研究部 松山明人
				リハビリテーション室見学	臨床部 中村　篤
				国水研各施設見学	総務課 田中剛史
				情報センター見学	国際・総合研究部 新垣たずさ

研修日	研修名(コース名)	相手先 (団体名)	人数 (名)	演　題	担当研究者
2.5	JICA「水銀に関する水俣条約批准能力強化」課題別研修	JICA	9	世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査	基礎研究部 藤村成剛
				大気中の水銀	環境・保健研究部 丸本幸治
				水銀汚染地域の国際協力	国際・総合研究部 松山明人
				土壌・底質環境実験室見学	国際・総合研究部 松山明人
2.6				情報センター見学	国際・総合研究部 新垣たずさ
2.22	JICA タイグローバルヘルスとユニバーサルカバレッジのためのパートナーシッププロジェクト	JICA	17	メチル水銀の健康影響	環境・保健研究部 坂本峰至
				世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査	基礎研究部 藤村成剛

2.国内対象者

研修日	研修名 （コース名）	相手方 （団体名）	人数 （名）	演題	担当者
H30.7.31	水俣フィールドワーク	慶応義塾大学	16	情報センター見学	国際・総合研究部 新垣たずさ
				水俣病の発生と国水研の役割	国際・総合研究部 原田利恵
8.16	地域医療特別実習	熊本大学医学部付属病院	9	国水研の概要	総務課 三宅俊一
				水俣病の治療	臨床部 中村政明
8.22	福岡女子大学 水俣研修	福岡女子大学	7	国水研の概要	総務課 三宅俊一
				リハビリテーション室見学	臨床部 中村　篤
8.27-28	HIGO プログラムインターンシップ	熊本大学大学院	9	国水研の概要	所長 重藤和弘
				水俣病の歴史と問題	シニアアドバイザー 蜂谷紀之
				メチル水銀の毒性機構	基礎研究部 藤村成剛
				国水研の国際貢献	国際・総合研究部 松山明人
				水俣病の治療	臨床部 中村政明
				水俣病のリハビリテーション	研究顧問 臼杵扶佐子
				地球規模の環境水銀モニタリング	環境・保健研究部 丸本幸治
				毛髪水銀	国際・総合研究部 穴井　茜
				毛髪水銀分析実習	国際・総合研究部 原口浩一
9.3	中央大学水俣研修	中央大学	9	国水研の概要	総務課 田中剛史
				衛生化学研究室見学	基礎研究部 永野匡昭

研修日	研修名 （コース名）	相手方 （団体名）	人数 （名）	演題	担当者
11.13	環境問題歴史研修 （地方公共団体職員向け）	環境省	12	情報センター見学	国際・総合研究部 槌屋岳洋
				国水研の概要	総務課 三宅俊一
11.27-28	環境問題史研修 （環境省職員向け）	環境省	25	情報センター見学	国際・総合研究部 槌屋岳洋
				国水研の概要	総務課 三宅俊一
				国水研各施設見学	総務課 三宅俊一
12.5	水俣研修	九州地方環境 パートナーシップ オフィス	13	国水研の概要	総務課 三宅俊一
				国水研各施設見学	総務課 三宅俊一
H31.1.25	環境省九州地方 環境事務所 水俣研修	環境省九州地方 環境事務所	7	国水研の概要	総務課 三宅俊一
				毛髪水銀測定実習	総務課 田中剛史
				情報センター見学	国際・総合研究部 槌屋岳洋
2.6	環境省九州地方 環境事務所 水俣研修	環境省九州地方 環境事務所	21	国水研の概要	総務課 三宅俊一
				毛髪水銀測定実習	総務課 田中剛史
				情報センター見学	国際・総合研究部 槌屋岳洋

18. 平成 30 年度　来訪者（要人、政府・省庁関係者、一般客）

来訪日	用務名	来訪者名	来訪者所属
H30.5.1	環境大臣水俣訪問 （慰霊碑への献花等）	中川　雅治 鎌形　浩史 梅田　珠実　　ほか	環境大臣 大臣官房長 環境省環境保健部長
H30.5.2	水俣視察	荒井　仁志	新潟市副市長
H30.11.1	40 周年事業出席	梅田　珠実	環境省環境保健部長

資　料

資料１

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
平成22年１月７日一部改正
平成22年８月20日全部改正
平成25年５月29日一部改正
平成27年４月１日一部改正
平成29年４月13日一部改正
平成30年４月１日一部改正

国立水俣病総合研究センターの中長期目標について

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、「国の研究開発評価に関する大綱的指針」（平成28年12月21日内閣総理大臣決定）及び「環境省研究開発評価指針」（平成29年７月14日総合環境政策統括官決定）並びに「国立水俣病総合研究センター研究開発評価要綱」（平成19年9月13日国水研第103号。以下「評価要綱」という。）を踏まえる必要がある。

２．設置目的について

国水研は、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）抄

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
環境・保健研究部
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（環境・保健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　環境・保健研究部は、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、○社会科学的な調査・研究、○自然科学的な調査・研究、○臨床医学的な調査・研究、○基礎医学的な調査・研究、○疫学的な調査・研究、○国内外の情報の収集、整理、提供等を行う機関」である。

３．長期目標について

国水研の活動は、研究、及び機関運営の全てについて、その設置目的に照らし、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等を考慮し、現在の活動実態を踏まえて、国水研の長期目標を整理しなければならない。
現時点での国水研の長期目標は、
「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」

と表現することができる。

４．中期目標について

（１）水俣病及び水俣病対策並びにメチル水銀に関する研究を取り巻く状況

水俣病認定患者の高齢化に伴い、特に重症の胎児性患者においては加齢に伴う著しい日常生活動作（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。
そのような中、平成21年７月８日に「水俣病被害者の救済及び水俣病問題の解決に関する特別措置法」が成立し、平成22年４月16日には同法第５条及び第６条の規定に基づく救済処置の方針が閣議決定された。
国際的には、2003年から国連環境計画（UNEP）により水銀プログラムが開始され、水銀の輸出規制や排出削減に向けて取り組みが行われた。その結果、平成25年10月に熊本市、水俣市で「水銀に関する水俣条約」の外交会議及び関連会合が開催され、条約の採択及び署名が行われた。会議においては、日本は「MOYAIイニシアティブ」として、条約の早期発効に向けた途上国支援を行っていくことを表明した。また、低濃度メチル水銀曝露における健康影響への関心が高まっており、定期的な国際水銀会議も開催される等、国際機関や海外への情報提供や技術供与などが重要になってきている。

（２）中期目標の期間

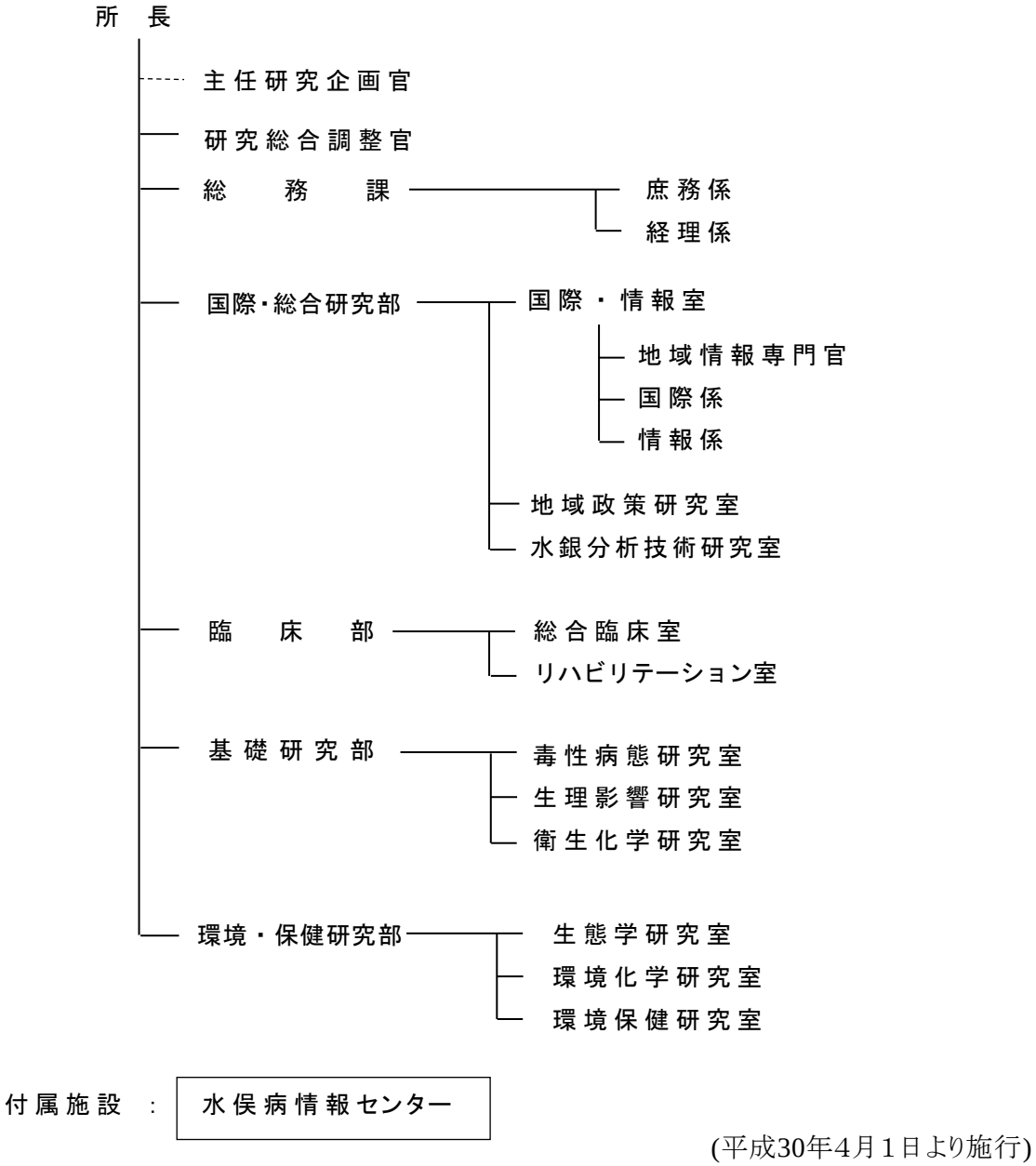
中期的な研究計画を５年と定め、５年単位で研究計画を見直すこととする。平成27年度に新たな５年間の「国立水俣病総合研究センター中期計画2015」を制定し、研究評価は、評価要綱「４．研究評価」に基づき、各年度における年次評価を研究及び関連事業の実施状況等を対象とし、さらに５年に一度、中期計画に照らし、中期的な研究成果を対象とする研究評価を実施する。機関評価については、中期的な研究計画と敢えて連動することなく、評価要綱「３．機関評価」に基づき、環境行政を取り巻く状況の変化、環境問題の推移、科学技術の進展、社会経済情勢の変化などに呼応した機関となっているかどうかの評価も含め、３年単位で行う。

（３）中期目標

（１）及び（２）を踏まえ、設置目的と長期目標に鑑み、中期的に国水研が進める調査・研究分野とそれに付随する業務に関する重点項目は、以下のとおりとする。
①メチル水銀の健康影響
②メチル水銀の環境動態
③地域の福祉向上への貢献
④国際貢献
また、調査・研究とそれに付随する業務については、以下の考え方で推進する。

①プロジェクト型調査・研究の推進
重要研究分野について、国水研の横断的な組織及び外部共同研究者のチームによる調査・研究を推進する。
②基盤研究の推進
長期的観点から、国水研の水銀研究の基盤をつくり、さらに研究能力の向上や研究者の育成を図るため、基盤研究を推進する。
③調査・研究に付随する業務
地域貢献や国際貢献に関する業務は一部の研究者のみの課題ではなく、国水研全体として取り組むこととする。

（国立水俣病総合研究センター組織図）



(平成30年4月1日より施行)

資料 2

国立水俣病総合研究センター中期計画 2015

平成 27 年 4 月 1 日
国水研発第 1504016 号
改正　平成 31 年 1 月 10 日
国水研発第 1901101 号

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的な調査、研究並びに国内外の情報の収集、整理及び提供を行うこと、さらにこれらに関連する研修の実施」を目的として設置された。この設置目的を踏まえ、平成 19 年に「国水研の中長期目標について」を取りまとめ、長期目標及び中期目標を決定した。この中長期目標にもとづいて、平成 22 年度から中期計画 2010 が 5 年間の計画で実施され、外部委員による研究評価を受けた。

社会的には、平成 21 年 7 月に「水俣病被害者の救済及び水俣病問題の解決に関する特別措置法」が成立、平成 25 年 10 月には「水銀に関する水俣条約」が世界 92 ケ国により熊本市で調印された。この水俣条約会議において、政府は、途上国の取り組みを後押しする技術の支援や水俣から公害防止・環境再生を世界に発信する取り組みを MOYAI イニシアティブとして国際社会に表明した。

これらの水俣病や水銀規制、環境行政を取り巻く社会的状況の変化と中期計画 2010 の研究成果、評価結果を踏まえ、平成 27 年度から開始する「国立水俣病総合研究センター中期計画 2015」（以下「中期計画 2015」という。）を策定するものである。

2.　中期計画 2015 の期間

中期計画 2015 の期間は、平成 27 年度から平成 31 年度の 5 ヶ年間とする。なお、その間、適宜必要に応じ計画を見直すこととする。

3.　中期計画 2015 の調査・研究分野と業務に関する重点項目

国水研の長期目標は、「水俣病及びその原因となったメチル水銀に関する総合的な調査・研究や情報の収集・整理を行い、それらの研究成果や情報の提供を行うことで、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」とされている。

中期計画 2015 では、設置目的と長期目標に鑑み、国水研が進める調査・研究分野とそれに付随する業務に関する重点項目は、以下のとおりとする。

(1) メチル水銀の健康影響
(2) メチル水銀の環境動態
(3) 地域の福祉向上への貢献
(4) 国際貢献

4.　調査・研究とそれに付随する業務の進め方

調査・研究とそれに付随する業務については、以下の考え方で推進する。

(1) プロジェクト型調査・研究
重要研究分野について、国水研の横断的な組織及び外部共同研究者のチームによる調査・研究を推進する。
(2) 基盤研究
長期的観点から、国水研の水銀研究の基盤をつくり、さらに研究能力の向上や研究者の育成を図るため、基盤研究を推進する。
(3) 調査・研究に付随する業務
地域貢献や国際貢献に関する業務は一部の研究者のみの課題ではなく、国水研全体として取り組むこととする。

5. 調査・研究の推進について

(1) 研究企画機能の充実
効率的に調査・研究を推進するため、情報の収集と発信、共同研究の推進、外部機関との連携の強化、外部資金の獲得のための申請、研究全般の進捗状況の把握・調整、環境の整備等を主任研究企画官が中心となって企画室が遂行する。
(2) 外部機関との連携の強化
国水研が水銀に関する国内外の研究ネットワークにおける拠点機関としての機能を果たすためには、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。そのため、国内外の大学及び研究機関と積極的に共同研究を実施するほか、連携大学院協定を締結している熊本大学、鹿児島大学、慶応大学、熊本県立大学との連携を強化する。
(3) 研究者の育成
国内外の研究機関との共同研究、連携大学院制度を推進し、開発途上国からの研修等を積極的に受け入れ、将来の研究人材の育成を図るとともに、国水研内部の活性化を図る。
(4) プロジェクト型調査・研究の推進
国水研の中期計画 2015 においては、メチル水銀中毒の薬剤等による予防および治療に関する基礎的研究、メチル水銀による健康影響評価と治療に関する研究、水銀分析技術の簡易・効率化、水銀の大気－海洋間移動および生物移行を重要研究分野と位置付け、以下のプロジェクト型調査・研究を進めることとする。
1. メチル水銀中毒の予防および治療に関する基礎研究
2. メチル水銀曝露のヒト健康影響評価および治療に関する研究
3. 後発開発途上国等のための水銀分析技術の簡易・効率化
4. 大気中水銀観測ネットワークを利用した日本近海における水銀の大気－海洋間移動および生物移行に関する研究
(5) グループ制の維持
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、各プロジェクト型調査・研究、基盤研究、業務をその目的により以下の各グループに分類し、各グループ内で情報を共有し、進捗状況を相互に認識しつつ、横断的に調査・研究及び業務を推進する。また、グループ内外の調整を行うため、各グループにはグループ長を置く。

① 病態メカニズムグループ
メチル水銀毒性の病態メカニズムを、分子レベル (遺伝子, 蛋白質)、細胞レベル (培養細胞) および個体レベル (実験動物) における総合的アプローチによって解明し、その研究成果をメチル水銀中毒の診断、予防および治療に応用することを目標とする。
② 臨床グループ
水俣病患者の慢性期における臨床病態を、脳磁図や MRI による神経生理学的検討やモデルケースにおけるリハビリテーション治療、介護予防事業等を通して把握し、神経機能の客観的な評価法および水俣病患者の日常生活動作 (ADL)、生活の質 (QOL)の向上のための有効な治療法の確立に資することを目標とする。
③ 曝露・影響評価グループ
環境汚染に起因するメチル水銀のヒトへの曝露評価及び健康影響を総合的に研究する。特に、メチル水銀の高濃度曝露集団及び胎児・小児や疾病を持つ脆弱性の高い集団を対象とし、各種バイオマーカーを用いたメチル水銀曝露のリスク評価ならびに健康影響の解明を、各種交絡因子を考慮に入れ、疫学的研究を中心に実験的研究で補足しながら実施する。
④ 社会・情報提供グループ
地域社会の問題点や被害者の現状をもとに、地域の再生に向けた研究を実施するとともに、水俣病関連資料の調査等に基づいた歴史的検証及びリスク情報等の発信を行い、これらを通じて、地域の融和や振興及び医療や福祉の向上、水俣病発生地域の地方自治体との連携並びに水俣病の教訓を含む関連情報の効果的な発信に資することを目指す。
⑤ 自然環境グループ
水銀の環境中における循環、化学変化等、水銀の動態把握とその解明を目指して、野外調査、観測、室内実験、各種分析などを含めた総合的な研究を行う。大気、水、土壌、底質、生物を調査対象とし、水俣湾を中心に、八代海、東アジア全域を対象地域とするが、水銀汚染地域については、世界中を視野にいれて活動する。
⑥ 国際貢献グループ
NIMD フォーラム等を通じ、国際交流による海外研究者との情報交換や研究に関する相互連携の推進を図る。更に水銀問題に直面している発展途上国等のニーズに応じ、当センターが保有する知識や技術・経験を積極的に発信する。また水銀に関する水俣条約において、政府が今後の対応として国際社会に示した MOYAI イニシアティブで位置づけられた簡便な水銀の計測技術開発をメチル水銀に焦点をあてて実施する。

(6) 基盤研究、業務課題の推進
中期計画 2010 の成果を基に、科学的・社会的意義、目標の明確性、効率、成果の見通し等の観点から別表のとおり再設定した。毎年、調査・研究に当たっては、研究評価をもとに、進捗状況を確認して、調査・研究の進め方について見直すこととする。

(7) 調査・研究成果の公表の推進
調査・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。学術誌に掲載された論文は、国民への説明責任を果たすため、ホームページトピック欄において新着論文としてわかりやすく紹介する。さらに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成果を公表し、得られた成果の情報発信に努める。

(8) 競争的資金の積極的獲得
国水研の研究基盤及び研究者の能力の向上を図り、他の研究機関とも連携し戦略的な申請等を行い、競争的研究資金の獲得に努める。
(9) 法令遵守、研究倫理
法令違反、論文の捏造、改ざんや盗用、ハラスメント、研究費の不適切な執行といった行為はあってはならないものである。不正や倫理に関する問題認識を深め、職員一人ひとりがコンプライアンス（規範遵守）に対する高い意識を獲得するため、必要な研修・教育を実施する。利益相反については、透明性を確保して適切に管理し、研究の公正性、客観性及び研究に対する信頼性を確保する。
また、ヒトを対象とする臨床研究や疫学研究、実験動物を用いる研究においては、その研究計画について各倫理委員会による審査を経て承認後、各倫理指針を遵守しつつ研究を実施する。更に、実験動物を用いる研究においては、「実験動物飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する 基準 に即した指針」の遵守状況について自己点検及び外部機関等による検証を行い、その結果をホームページにより公表する。

6. 地域貢献の推進
水俣病患者や水俣病発生地域への福祉的支援、技術的支援を推進するために、国水研の研究成果及び施設を積極的に活用した以下の取り組みを行う。

(1) 脳磁計及び MRI を使用したメチル水銀中毒症の病態および治療効果の客観的評価法に関する研究の推進
平成 20 年度から導入した脳磁計及び平成 24 年度から導入した MRI を使用して、メチル水銀中毒症について、病態および治療効果を客観的に評価するシステムの確立を目指して研究を推進する。また、研究に当たっては、国保水俣市立総合医療センター、熊本大学、独立行政法人国立病院機構熊本南病院、鹿児島大学と連携し、脳磁計および MRI を積極的に活用する。
(2）水俣病に対する治療法の検討
水俣病、特に胎児性・小児性水俣病患者の諸症状に対する経頭蓋磁気刺激や機能外科等の最先端の治療の適用について、地元の医療機関及び脳神経外科、神経内科、リハビリテーション医学の幅広い専門医と討議を行い、その可能性について検討する。また、上記、最先端の治療に薬剤投与を加えた適用についても同様に検討する。
(3) 外来リハビリテーションの充実
胎児性、小児性を中心とした水俣病患者の QOL の向上を第一の目的に、デイケアのかたちで外来リハビリテーションを実施し、新しいリハビリテーション手法や先端技術を取り入れたリハビリテーション機器を積極的に導入し、加齢に伴う身体能力や機能の変化に対応したプログラムによる症状及び ADL の改善を目指す。さらに、参加者の生活の場、即ち自宅や入所施設、日々の活動施設等での QOL 向上のために適宜訪問を行い、ADL 訓練や介助方法、福祉用具や住環境整備について助言、指導する。
(4) メチル水銀汚染地域における介護予防事業の支援
かつてのメチル水銀汚染地域における住民の高齢化に伴う諸問題に対して、ADL の低下を予防することで健康維持につながるよう、リハビリテーションを含む支援を行う。具体的には、平

成 18 年度から 24 年度まで実施した介護予防事業の成果をもとに、地域に浸透した事業に対する参画・支援を行い、水俣病発生地域における福祉の充実に貢献する。

(5) 介助技術、リハビリテーション技術に関する情報発信の充実

水俣病発生地域の医療の一翼を担い、介助技術、リハビリテーション技術を地域に普及させるために、介護、リハビリテーション、医療関係者を対象にして、第一線で活躍している講師を招き、介助技術、リハビリテーション技術に関する講習会を開催し、知識の共有、技術の向上を図る。

(6) 水俣・芦北地域水俣病被害者等保健福祉ネットワークでの活動の推進

水俣病被害者やその家族への保健福祉サービスの提供等に関わる機関等で構成される「水俣・芦北地域水俣病被害者等保健福祉ネットワーク」に参加し、関係機関との情報交換を行い、必要とされるリハビリテーション技術、医療情報の提供を行う。

(7) 地元関係機関等との連携の強化

周辺自治体や地元医療機関、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等の支援に係る関係機関等との連携を図り、水俣病患者に関する情報交換や共同事業を推進する。環境中における水銀研究においても、水俣及び周辺の漁業協同組合や諸関係機関並びに周辺地域住民の意見や要望を配慮して研究を推進し、その情報の発信と地域との接点を重視した共同事業等を推進する。

(8) 地域創生に向けたセッション等の開催

水俣病発生地域の活力ある将来を創出するために、水俣市との包括連携に関わる協定を踏まえて、「未来思考のまちづくり」について次世代を担う市民との対話の場（フューチャーセッション）を設け、政策提言等に繋げる研究・調査を推進する。

(9) 情報センターを活用した地域貢献の推進

情報センターを活用して水俣病発生地域の再生や振興及び環境教育や学習を推進する。

7. 国際貢献の推進

「水銀に関する水俣条約」において政府が国際社会に示した MOYAI イニシアティブの内容及び世界の水銀汚染問題の現状等をふまえ、以下に示すような活動を行う。

(1) 国際的研究活動及び情報発信の推進

平成 9 年以降、毎年水俣で開催してきた NIMD フォーラムは、平成 19 年以降、国際水銀会議におけるスペシャル・セッションとしても開催するようになった。今後も、世界の水銀研究者とのネットワーク形成、世界における水銀汚染・最新の水銀研究についての国内外への発信、国水研からの研究成果発信、海外（特に開発途上国の研究者）への水銀研究の普及等の場として、NIMD フォーラムを継続する。国際水銀会議におけるブースでの水銀に関する情報発信についても継続して実施する。更に、有機水銀の健康影響に関する WHO 研究協力センターとしての任務を遂行するとともに、UNEP 水銀プログラムにおいても、水銀に特化した研究センターとしての専門性を発揮していく。また、グローバルな環境及びヒトの水銀曝露モニタリングの構築にも、必要に応じ、技術的見地からの貢献を目指す。

(2) 水銀研究活動の支援

国水研が国際的な水銀研究振興拠点であるために、海外からの研修生等を積極的に受け入れる。

そのため、海外の研究者に対する調査・研究や招聘を助成する機能、指導的研究者を長期間招聘できる研究費等を確保する。
発展途上国における水銀汚染に対して、国水研が保有する研究成果や知見及び科学技術を活かし、現地での調査・研究等、技術支援・共同研究を行う。
これらに関連して、JICA、その他機関との連携をこれまで以上に深めるとともに、より効果的、効率的な研修のため、国水研として積極的に事業プログラムに参画し、その計画や内容に対して提案を行う。
(3) 水銀分析研修機能の充実及び簡便な水銀分析技術の開発
「水銀に関する水俣条約」批准、発効に向け、発展途上国では信頼性の高い水銀分析技術が一層重要視されることが想定される。これらのニーズに対応するために、水銀の分析及び研修機能の充実を図るとともに、後発開発途上国でも活用可能な簡便な水銀の計測技術をメチル水銀に焦点を当てて開発する。

8. 広報活動と情報発信機能の強化及び社会貢献の推進

(1) 水俣病情報センター機能の充実
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充実させるため、以下のとおり実施する。
①水俣病等に関する歴史的・文化的資料や学術研究資料を保管・管理する内閣総理大臣指定の研究施設として、公文書等の管理に関する法律及び行政機関の保有する情報の公開に関する法律等関連法規の規定に則り、資料収集を行い、それらの適正な保管・管理を徹底する。さらに、保管資料の学術研究等の適切な利用の促進について、外部有識者の意見を踏まえつつ、利便性の向上を図る。
②体験型展示の拡充や展示多言語化等、来館者のニーズに合致した効果的な展示を実現し、最新の情報発信を行う。
③隣接する水俣市立水俣病資料館及び熊本県環境センターとの連携・協力を一層強化し、効果的な環境学習の場を提供する。
(2) ホームページの充実
ホームページは、国水研の活動を不特定多数に伝えるのに有用な手段であり、研究成果、講習会、広報誌、一般公開、NIMD Forum 等の情報を、研究者のみならず多くの国民が理解できるよう、わかりやすく、タイムリーに公開する。
(3) 水銀に関する情報発信の推進
国や県、市主催の環境関連イベント等において、水銀に関する情報提供に協力する。国水研及び水俣病情報センターの来訪者および各種環境関連イベント参加者など希望者に毛髪水銀測定を実施し、情報提供を行う。水銀に関連する問い合わせへ適切に対応するとともに、水銀に関連して作成したパンフレットや WEB サイトなどを活用して、メチル水銀をはじめとする水銀の環境や健康影響など、関連する問題について適切な情報の発信・普及を推進する。
(4) 広報誌「NIMD+you」の発行継続
平成 26 年度に名称を改めた広報誌「NIMD+you」については、発行を継続する。

(5) オープンラボ（一般公開）の定期的開催
子ども達を含めた地域住民に対して国水研の認知度を高め、その研究や活動について広報するために、国水研の施設の一般公開を実施する。
(6) 見学、視察、研修の受け入れ
国水研及び水俣病情報センターへの見学、視察、研修について、積極的に受け入れる。見学、視察、研修に関する申込手続の出来るシステムをホームページ等に構築する。
(7) 水銀に関する環境政策への関わり
①環境本省との緊密な連携を図り、政策・施策の情報把握、所内周知を行い、必要な情報を環境本省へ提供する。
②環境本省関連の水銀等に関する各種会議へ積極的に参加し、国水研の研究成果を通じて、関連政策の立案や施策へ貢献する。
③世界で唯一の水銀研究機関として情報発信に努める。

9. 研究評価体制の維持
環境省研究開発評価指針（平成 21 年 8 月 28 日総合環境政策局長決定）及び国立水俣病総合研究センター研究開発評価要綱（平成 19 年 9 月 13 日国水研第 103 号）に基づき、国水研の研究者の業績評価及び研究機関としての評価を以下のとおり実施する。

(1) 研究評価委員会
研究評価委員会は、5 年間の中期計画に照らし、各年度における調査・研究及び関連事業の実施並びに進捗状況を評価した上で、翌年度の企画について意見を述べる。中期計画の 1 年目、3 年目、最終年度の第 4 四半期に研究評価会議を開催する。2 年目、4 年目は、報告書に基づく評価とし、最終年度は、中期計画に照らして研究成果を評価するとともに、次期中期計画について意見を述べる。
(2) 機関評価委員会
機関評価委員会は、国水研の運営方針、組織体制、調査・研究活動及びその支援体制並びに業務活動等の運営全般が設置目的に照らし、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することを目的に、機関評価を 3 年に一度実施する。
(3) 外部評価結果の反映と公表
外部評価結果は、調査・研究や国水研の運営の効果的・効率的な推進に活用する。調査・研究への国費の投入等に関する国民への説明責任を果たし、評価の公正さと透明性を確保し、調査・研究の成果や評価の結果が広く活用されるよう、外部評価結果を公表する。
(4) グループリーダー会議
グループリーダー会議は、所長、主任研究企画官、各部長及び各研究グループの代表から構成され、主任研究企画官を委員長とする。学会発表や論文投稿などの外部発表の内容の妥当性、外部との共同研究内容の妥当性、調査・研究に係る招聘・派遣の妥当性等について審議する。また、調査・研究の企画、情報共有を行い、グループ間の調整を図る。
(5) 内部研究評価委員会
各年度における調査・研究及び関連事業の進捗状況について、毎年内部評価を実施する。各課題の評価後に、内部研究評価委員会を開催し、各課題の成果、内容等について協議し、結果は

次年度の予算に反映させる。委員は、グループリーダー会議メンバーとし、主任研究企画官を委員長とする。

10. 活力ある組織体制の構築と業務の効率化

(1) 計画的な組織と人事体制の編成
国水研の果たすべき役割、地域事情を踏まえつつ、ワークライフバランスを考慮した効率的な業務運営となるよう組織の役割分担、管理や連携の体制及び人員配置について点検し、一層の強化を行う。研究員の採用に当たっては、資質の高い人材をより広く求めるよう外部関係者の協力を得つつ、的確な公募を行う。また、職員の意欲の向上に資するよう、適切な業績評価を行う。
(2) 職員の健康管理への配慮
安心して研究等に取り組める環境を確保するため、メンタルヘルス対策等を実施し、職員の健康管理を適切に行う。
(3) 調達等の的確な実施
施設整備や研究機器、事務機器の購入、共通消耗品の購入については、組織の責務や費用対効果、事務作業の効率化・適正化を踏まえ、水俣病発生地域の振興も視野に入れつつ、的確に実施する。
また、競争的資金を含む研究費等の適切な執行管理等を行うため、コンプライアンス体制の充実を図る。
(4) 施設及び設備の効率的利用の推進
研究施設・設備の活用状況を的確に把握するとともに、他の研究機関等との連携・協力を図り、研究施設・設備の共同利用を促進する等、その有効利用を図る。
(5) 文書管理の徹底及び個人情報の適切な管理
国水研の諸活動の社会への説明責任を的確に果たすため、適切な文書管理を図るとともに、開示請求への適切かつ迅速な対応を行う。また、個人の権利・利益を保護するため、個人情報の適正な取扱いをより一層推進する。

11. 業務の環境配慮
環境省の直轄研究所として、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以下の取り組みを行う。

(1) 環境配慮行動の実践
使用しない電気の消灯、裏紙の使用、室内温度の適正化、電灯の LED 化促進等を行う。物品・サービスの購入及び会議運営においても、環境配慮を徹底し、グリーン購入法特定調達物品等を選択する。
(2) 適正な光熱水量等の管理
業務の環境配慮の状況を把握するため、毎月の光熱水量、紙の使用量を集計し、適正な管理を行い、環境配慮につなげる。
(3) 排水処理システムの保守・管理の徹底

施設外部への排水までの工程について点検し、必要な箇所の排水処理システムの保守・管理を徹底する。

12. 安全管理

関係法令等を踏まえた安全管理・事故防止を行う。

(1) 保健衛生上の安全管理

①毒物劇物危害防止規定に基づき、毒物若しくは劇物の受払量と保有量を記録し、盗難・紛失および緊急事態の通報に備える。

②毒物若しくは劇物の廃棄の方法については政令等で定める技術上の基準に従い適切に廃棄する。

③消防法上の危険物の適正保有のため定期点検を実施する。

(2) 事故防止

①危険有害であることを知らずに取り扱うことによる労働災害を防ぐため、薬品の危険有害性情報の伝達と安全な取扱いに関する教育を行う。

②緊急事態及び事故、又は毒物劇物の盗難及び紛失が発生した際の危害を最小限にくい止めるために、事故発生時の応急措置に関する指導と緊急連絡網の更新を適時行う。

(3) 有害廃液処理

①実験等により生ずる廃液を当センターの廃液処理フローに合わせて適正に分別し適宜保管するために必要な基礎知識や情報に関する教育を、年度当初および必要に応じて適宜実施する。

②実験廃液等に含まれる水銀や他の共存化学成分も考慮し、適正な廃液処理を実施する。

(4) 放射線安全管理

国水研は放射性同位元素取扱施設を有しており、放射線障害防止法および関係法令に基づく適正な安全管理を実施し、法令を遵守した研究実施のための教育訓練を年度当初に実施する。

別表

国水研中期計画 2015
研究・業務企画一覧

I. プロジェクト研究

1. メチル水銀中毒の予防および治療に関する基礎研究

病態メカニズムグループ

2. メチル水銀曝露のヒト健康影響評価および治療に関する研究

臨床、曝露・影響評価グループ

3. 大気中水銀観測ネットワークを利用した日本近海における水銀の大気－海洋間移動および生物移行に関する研究

自然環境グループ

4. 後発開発途上国等のための水銀分析技術の簡易・効率化

国際貢献グループ

II. 基盤研究

1. 病態メカニズムグループ
   (1) メチル水銀の選択的細胞傷害および個体感受性に関する研究
   (2) メチル水銀による遺伝子発現変化と病態への影響、その防御に関する研究
   (3) メチル水銀毒性に対する修飾因子に関する研究
   (4) 含イオウ求核低分子に着目したメチル水銀の選択的細胞傷害に関する研究
   (5) メチル水銀による中枢神経系における後期毒性機序の研究
2. 曝露・影響評価グループ
   (1) 糖代謝異常のメチル水銀動態・毒性発現へ及ぼす影響に関する研究
   (2) 水銀・セレンの生物における組織内局在に関する研究
   (3) クジラ由来の高濃度メチル水銀の健康リスク評価
   (4) メチル水銀の胎児影響及び水銀の共存元素に関する研究
   (5) 食用の深海性魚介類の総水銀・メチル水銀濃度と魚介類由来の栄養素を考慮したリスクーベネフィットに関する研究
3. 社会・情報提供グループ
   (1) 胎児性水俣病患者の社会的環境に関する研究
   (2) メチル水銀曝露と健康リスクに関する疫学研究
4. 自然環境グループ
   (1) 水俣湾及びその周辺海域の環境中における水銀の動態に関する研究
   (2) 水銀放出地帯およびその周辺環境における気中水銀の簡易モニタリング手法の開発と応用に関する研究
   (3) 酸化態水銀標準ガス発生装置の作成、及びその装置を用いた大気メチル水銀に関連する化学反応の基礎研究
   (4) 水銀安定同位体組成に基づく環境中の水銀動態の解明
   (5) メタゲノム解析を用いた沿岸域における水銀メチル化過程に関与する微生物機能遺伝子群の動態解明
   (6) 水俣湾における魚類を頂点とした食物網構造および水銀蓄積経路に関する研究

5. 国際貢献グループ

(1) ベトナムの住民におけるメチル水銀の曝露評価

III. 業務

1. 臨床グループ

(1) 水俣病患者に対するリハビリテーションの提供と情報発信

(2) 地域福祉支援業務

(3) 水俣病病理標本を用いた情報発信

(4) 慢性期の水俣病の病型による ADL（日常生活動作）の変化の検討

2. 社会・情報提供グループ

(1) 水俣病情報センターにおける情報発信および資料整備

(2) 毛髪水銀分析を介した情報提供

3. 国際貢献グループ

(1) 世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査

(2) 国際共同研究の推進

(3) NIMD フォーラム及びワークショップ

資料 3

平成 30 年度　研究・業務課題一覧

＊2018 新規課題

グループ	課題番号	区分	重点項目	課題名	研究代表者
病態メカニズム	PJ-18-01	プロジェクト	メチル水銀の健康影響	メチル水銀中毒の予防および治療に関する基礎研究	藤村成剛
	RS-18-01	基盤研究	メチル水銀の健康影響	メチル水銀の選択的細胞傷害および個体感受性に関する研究	藤村成剛
	RS-18-02	基盤研究	メチル水銀の健康影響	メチル水銀による遺伝子発現変化と病態への影響、その防御に関する研究	臼杵扶佐子
	RS-18-03	基盤研究	メチル水銀の健康影響	メチル水銀毒性に対する修飾因子に関する研究	永野匡昭
	* RS-18-21	基盤研究	メチル水銀の健康影響	含イオウ求核低分子に着目したメチル水銀の選択的細胞傷害に関する研究	鵜木隆光
	* RS-18-25	基盤研究	メチル水銀の健康影響	メチル水銀による中枢神経系における後期毒性機序の研究	住岡暁夫
臨床	PJ-18-02	プロジェクト	メチル水銀の健康影響	メチル水銀曝露のヒト健康影響評価および治療に関する研究	中村政明
	CT-18-01	業務	地域の福祉の向上	水俣病患者に対するリハビリテーションの提供と情報発信	中村　篤
	CT-18-02	業務	地域の福祉の向上	地域福祉支援業務	中村政明
	CT-18-03	業務	メチル水銀の健康影響	水俣病病理標本を用いた情報発信	丸本倍美
	CT-18-10	業務	メチル水銀の健康影響	慢性期の水俣病の病型による日常生活動作（ADL）の経時変化の検討	劉　暁潔
曝露・影響評価	RS-18-04	基盤研究	メチル水銀の健康影響	糖代謝異常のメチル水銀動態・毒性発現へ及ぼす影響に関する研究	山元　恵
	RS-18-05	基盤研究	メチル水銀の健康影響	水銀・セレンの生物における組織内局在に関する研究	丸本倍美
	RS-18-06	基盤研究	メチル水銀の健康影響	クジラ由来の高濃度メチル水銀の健康リスク評価	中村政明
	RS-18-07	基盤研究	メチル水銀の健康影響	メチル水銀の胎児影響及び水銀の共存元素に関する研究	坂本峰至
	RS-18-18	基盤研究	メチル水銀の健康影響	食用の深海性魚介類の総水銀・メチル水銀濃度と魚介類由来の栄養素を考慮したリスクーベネフィットに関する研究	出雲公子

グループ	課題番号	区分	重点項目	課題名	研究代表者
社会・情報提供	* RS-18-23	基盤研究	地域の福祉の向上	胎児性水俣病患者の社会的環境に関する研究	原田利恵
	* RS-18-24	基盤研究	メチル水銀の健康影響	メチル水銀曝露と健康リスクに関する疫学研究	穴井 茜
	CT-18-08	業務	地域の福祉の向上	水俣病情報センターにおける情報発信および資料整備	原田利恵
	CT-18-09	業務	メチル水銀の健康影響	毛髪水銀分析を介した情報提供	永野匡昭
自然環境	PJ-18-03	プロジェクト	メチル水銀の環境動態	大気中水銀観測ネットワークを利用した日本近海における水銀の大気－海洋間移動および生物移行に関する研究	丸本幸治
	RS-18-11	基盤研究	メチル水銀の環境動態	水俣湾及びその周辺海域の環境中における水銀の動態に関する研究	松山明人
	RS-18-12	基盤研究	メチル水銀の環境動態	水銀放出地帯およびその周辺環境における気中水銀の簡易モニタリング手法の開発と応用に関する研究	丸本幸治
	RS-18-17	基盤研究	メチル水銀の環境動態	酸化態水銀標準ガス発生装置の作成、及びその装置を用いた大気メチル水銀に関連する化学反応の基礎研究	伊禮 聡
	* RS-18-19	基盤研究	メチル水銀の環境動態	水銀安定同位体組成に基づく環境中の水銀動態の解明	伊禮 聡
	* RS-18-20	基盤研究	メチル水銀の環境動態	メタゲノム解析を用いた沿岸域における水銀メチル化過程に関与する微生物機能遺伝子群の動態解明	多田雄哉
	* RS-18-22	基盤研究	メチル水銀の環境動態	水俣湾における魚類を頂点とした食物網構造および水銀蓄積経路に関する研究	吉野健児
国際貢献	PJ-18-04	プロジェクト	国際貢献	後発開発途上国等のための水銀分析技術の簡易・効率化	原口浩一
	RS-18-09	基盤研究	メチル水銀の健康影響	ベトナムの住民におけるメチル水銀の曝露評価	山元 恵
	CT-18-05	業務	国際貢献	世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査	藤村成剛
	CT-18-06	業務	国際貢献	国際共同研究の推進	坂本峰至
	CT-18-07	業務	国際貢献	NIMDフォーラム及びワークショップ	坂本峰至

資料 4

平成 30 年度人事異動

年月日	職　名	氏　名	異動事由	備　考
30.4.1	研究総合調整官	藤村　成剛	所内異動	基礎研究部毒性病態研究室長より
30.4.1	臨床部長	中村　政明	所内異動	臨床部総合臨床室長より
30.4.1	環境・保健研究部長	山元　恵	所内異動	基礎研究部生理影響研究室長より
30.4.1	総務課庶務係長	田中　剛史	転入	大臣官房総務課広報室より
30.4.1	総務課庶務係長	望月　敦史	転出	水・大気環境局環境管理技術室へ
30.4.1	国際・総合研究部 国際・情報室主査	勝田　孝	再任用	平成 31 年 3 月 31 日まで
30.4.1	国際・総合研究部 国際・情報室主査	杉田　髙行	転入 （再任用）	平成 31 年 3 月 31 日まで
30.4.1	環境・疫学研究部 環境保健研究室 主任研究員	坂本　峰至	再任用	平成 31 年 3 月 31 日まで
30.4.1	国際・総合研究部 地域政策研究室 研究員	原田　利恵	採用	
30.4.1	基礎研究部 衛生化学研究室 主任研究員	鵜木　隆光	採用	
30.4.1	環境・保健研究部 生態学研究室 主任研究員	吉野　健児	採用	
30.5.1	総務課経理係長	永谷　晃啓	転入	福島地方環境事務所中間貯蔵施設等整備事務所 調査設計課より
30.5.1	総務課経理係長	長尾　真人	転出	環境再生・資源循環局環境再生施設整備担当参事官室へ
30.5.1	基礎研究部 衛生化学研究室 主任研究員	住岡　暁夫	採用	
30.10.1	基礎研究部 生理影響研究室 主任研究員	住岡　暁夫	所内異動	基礎研究部衛生化学研究室より
31.3.31	国際・総合研究部 国際・情報室主査	勝田　孝	再任用任期 満了及び更新	令和 2 年 3 月 31 日まで
31.3.31	国際・総合研究部 国際・情報室主査	杉田　髙行	再任用任期 満了及び更新	令和 2 年 3 月 31 日まで
31.3.31	環境・疫学研究部 環境保健研究室 主任研究員	坂本　峰至	再任用任期 満了及び更新	令和 2 年 3 月 31 日まで