

令和元年度(2019 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

元号が変わり新たな時代を迎えた最初の年度は、これまで 5 年間にわたり進めてきた当センターが実施する調査研究の「中期計画 2015」の最終年度でした。例年、年報には 1 年間の研究の進捗状況や活動を網羅して掲載しておりますが、本年度の年報は中期計画期間における研究課題ごとの総括的な成果についても報告しております。皆様の視点からも本年報をご精読いただき、ご助言、ご指導を賜れば幸いです。

毎年 3 月には外部有識者による研究評価委員会が行われますが、今年は新型コロナウイルス感染症対策のため委員会を水俣で開催することができませんでした。委員各位には関係資料をお送りし書面での審査・評価を行っていただきましたが、例年と異なる形での評価にご理解とご協力をいただき、心から御礼申し上げます。

令和元年度における研究の進捗についてですが、水俣病の客観的評価法の開発のため、地元医療機関や他研究機関と連携しつつ、脳磁計(MEG)及び磁気共鳴画像診断装置(MRI)を活用し認定患者とコントロール(正常者)の脳データの比較研究を進めました。平成 21 年からクジラの消費量が多い和歌山県太地町等において「水銀と住民の健康影響調査」を行ってきましたが、胎児期・小児期のメチル水銀暴露が小児発達に及ぼす影響について、長年の調査研究結果をとりまとめ、令和元年 11 月に住民向け説明会を行いました。基礎研究分野においては、メチル水銀中毒モデルにおける神経機能障害(後肢交差)が、ROCK 阻害剤の投与によって回復することを明らかにしました。これら研究の他にも、多くの研究分野において進捗が認められました。

また、当センターの組織・体制については、これまでも社会状況の変化を的確に捉え、当センターに期待される役割を果たせるよう組織・体制の充実を図ってまいりましたが、令和元年 7 月に、所長不在時の体制の強化のため、新たに次長及び所長特任補佐を置きました。また、令和 2 年 4 月には、環境・保健研究部環境化学研究室に 1 名の新進気鋭の若手研究者を採用しました。

令和 2 年度からは新たに「中期計画 2020」が始まりますが、プロジェクト型調査・研究及び基盤研究については研究を深化・発展させるとともに、十分な体制を確保し、世界的にも認められるような質の高い研究を目指したいと考えています。また、研究に付随して実施する業務についても、国内外の公害の再発の防止と被害地域の福祉の向上に着実に応えられるようにセンター全体として取り組んでいく所存です。

今後とも当センターの使命を常に意識しつつ、組織一体となって調査・研究、業務に取り組んでまいります。引き続きご指導、ご鞭撻をよろしくお願い致します。

令和 2 年 8 月

環境省 国立水俣病総合研究センター所長

正林 督章

目 次

I. 令和元年度(2019 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. 令和元年度(2019 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) メチル水銀毒性に対する修飾因子に関する研究	21
(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	25
(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	28
2. 臨床グループ	32
(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	35
(2) 水俣病患者における疼痛に対する治療法に関する研究	40
(3) 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	42
(4) 地域福祉支援業務	47
(5) 水俣病病理標本を用いた情報発信	52
(6) 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	54
3. 曝露・影響評価グループ	56
(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	59
(2) 水銀・セレンの生物における組織内局在に関する研究	64
(3) クジラ由来の高濃度メチル水銀の健康リスク評価	69
(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	74
(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 リスクベネフィットに関する研究	80
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	91
(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	95
(4) 毛髪水銀分析を介した情報提供	99
5. 自然環境グループ	101
(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	106

(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	112
(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	118
(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	124
(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	128
(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	132
(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	138
6. 国際貢献グループ	144
(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	146
(2) ベトナムの住民におけるメチル水銀の曝露評価	151
(3) 世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査	155
(4) 国際共同研究事業の推進	158
(5) NIMDフォーラム及びワークショップ	160
7. 令和元年度(2019年度) 報告・発表一覧	162
8. 令和元年度(2019年度) 外部共同研究報告	168
9. 令和元年度(2019年度) 共同研究者一覧	171
10. 令和元年度(2019年度) 客員研究員研究概要	172
11. 令和元年度(2019年度) 外部研究費 獲得状況一覧	174
12. 令和元年度(2019年度) 所内研究発表会	176
13. 関係機関等との連携及び令和元年度(2019年度)機関評価会議開催報告	178
14. 令和元年度(2019年度) 一般公開について	179
15. 令和元年度(2019年度) 国際共同研究事業一覧	182
16. 令和元年度(2019年度) 国内共同研究事業一覧	184
17. 令和元年度(2019年度) 研修見学一覧	186
18. 令和元年度(2019年度) 来訪者(要人, 政府・省庁関係者, 一般客)	190
資料	191
1. 国立水俣病総合研究センターの中長期目標について	192
2. 国立水俣病総合研究センター中期計画 2015	197
3. 令和元年度(2019年度)研究・業務一覧	208
4. 令和元年度人事異動	210

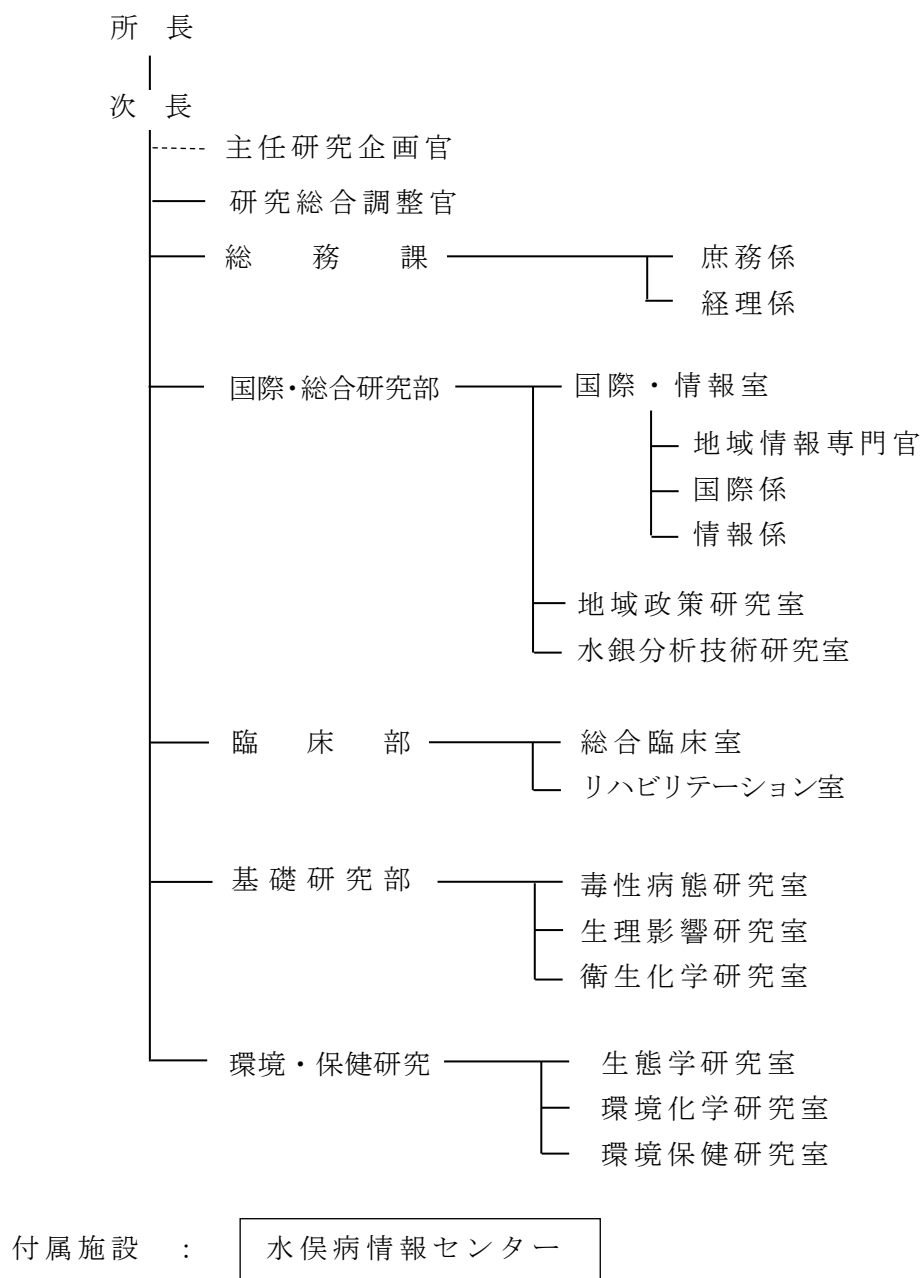
I．令和元年度（2019 年度）
国立水俣病総合研究センター概要

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31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。



(令和2年3月31日現在)

(2) 職員構成 (定員 31 人 現員 28 人)

所長	技官	正 林 督 章	○臨床部				
次長	事務官	眼 目 佳 秀	臨床部長	技官	中 村 政 明		
主任研究企画官(併)	技官	松 山 明 人	総合臨床室長(併)	同	中 村 政 明		
研究企画官(併)	同	藤 村 成 剛	看護師	同	板 谷 美 奈		
研究企画官(併)	同	中 村 政 明	検査技師	同	三 浦 陽 子		
研究企画官(併)	同	山 元 恵	リハビリテーション室長(併)	同	中 村 政 明		
研究総合調整官	同	藤 村 成 剛	医師	同	岩 永 壮 平		
			作業療法士	同	中 村 篤		
○総務課			○基礎研究部				
総務課長	事務官	三 宅 俊 一	基礎研究部長(併)	技官	藤 村 成 剛		
庶務係長	同	田 中 剛 史	毒性病態研究室長(併)	同	藤 村 成 剛		
庶務係員	同	井 越 有 香	主任研究員	同	丸 本 倍 美		
経理係長	同	永 谷 晃 啓	生理影響研究室長(併)	同	藤 村 成 剛		
経理係員(併)	同	槌 屋 岳 洋	主任研究員	同	住 岡 暁 夫		
			衛生化学研究室長(併)	同	藤 村 成 剛		
○国際・総合研究部			主任研究員	同	永 野 匡 昭		
国際・総合研究部長	技官	松 山 明 人	主任研究員	同	鶴 木 隆 光		
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	○環境・保健研究部				
国際係長	同	新 垣 た ず さ	環境・保健研究部長	技官	山 元 恵		
情報係長	同	槌 屋 岳 洋	生態学研究室長(併)	同	山 元 恵		
情報係員(併)	同	井 越 有 香	主任研究員	同	吉 野 健 児		
主査	技官	勝 田 孝	環境化学研究室長	同	丸 本 幸 治		
主査	同	杉 田 高 行	主任研究員	同	伊 禮 聡		
地域政策研究室長(併)	同	松 山 明 人	環境保健研究室長(併)	同	山 元 恵		
研究員	同	原 田 利 恵	研究員	同	劉 暁 潔		
水銀分析研究室長(併)	同	松 山 明 人					
主任研究員	同	原 口 浩 一					

(令和2年3月31日現在)

2. 予算・定員

(1) 予算

(単位：千円)

区 分	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度	2019 年度
総額	678,066	778,105	748,756	771,213	757,190
事務費	65,018	68,228	66,501	77,439	84,016
研究費	471,902	581,853	618,317	571,182	592,599
施設整備費	141,146	128,024	63,938	122,592	80,575

(2) 定員

区 分	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度	2019 年度
総 務 課	4	4	4	4	5
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	31

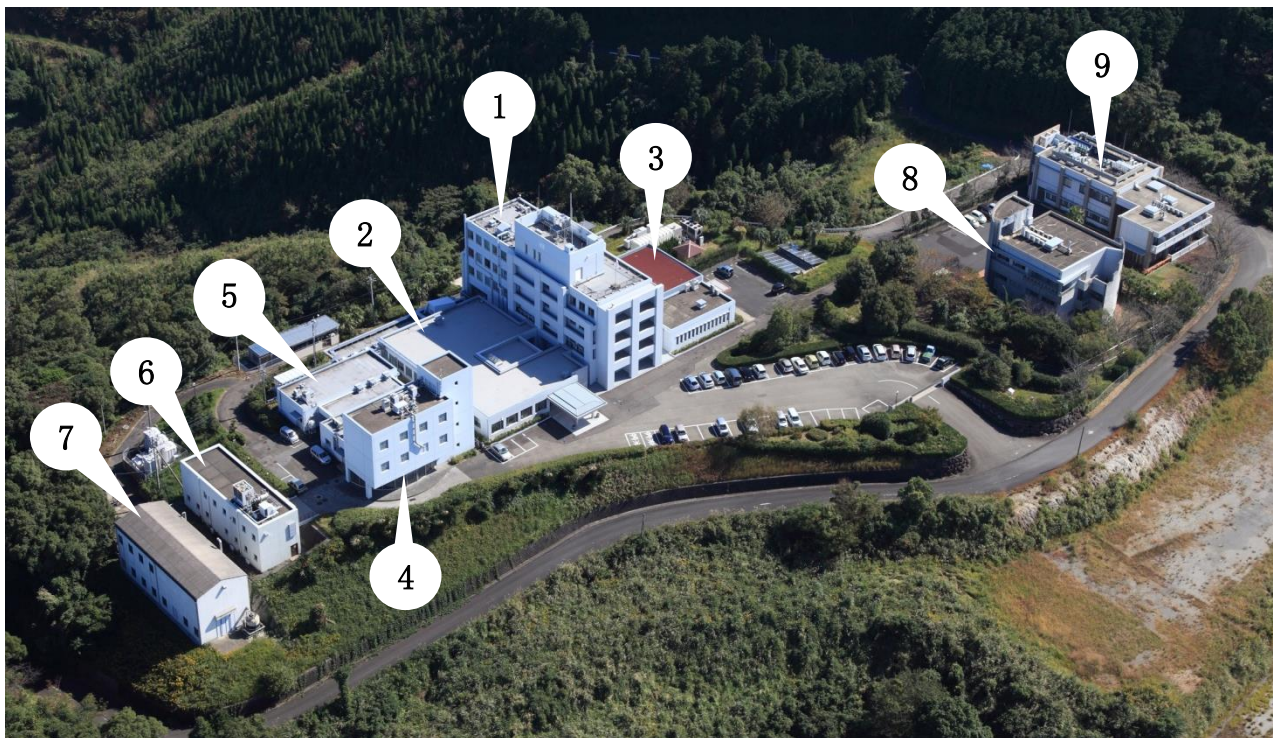
(3) 主要施設整備状況

令和元年度(2019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においては、全館空調を制御している中央監視盤が故障していることから更新工事を行った。また、共同研究実習棟1階のLED化工事を行った。

水俣病情報センターにおいては、雨漏り等が発生していることから外壁改修工事を、資料室の空調が経年劣化していることから空調更新工事を行った。

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



10. 水俣病情報センター
＜所在地＞ 〒867-0055 熊本県水俣市明神町 55-10

■リサーチ・リソース・バンク棟[4]

本施設は、水俣病に関する過去のメチル水銀中毒実験や熊本県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、当センターの附属施設として平成 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．令和元年度（2019 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31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およ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

メチル水銀中毒モデルの下肢足底部にアロディニア(疼痛閾値の低下)が起こっていることを確認し、ROCK 阻害剤がその抑制作用を示すことを明らかにした。その抑制メカニズムは、ミクログリアのフェノタイプ変化(炎症性から抗炎症性)によるものと考えられた。また、障害された神経から体性感覚野への刺激が神経障害性疼痛を引き起こしていることが示唆された。さらに、以前行った ROCK 阻害剤のミクログリアのフェノタイプ変化についての研究結果について、代

表研究者として学会等発表を行った。

研究計画には記載していなかったが、メチル水銀中毒モデルの小脳における神経軸索障害に対して、ROCK 阻害剤が回復効果を示すことを明らかにした。

(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

これまでの“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”の研究結果について、代表研究者として学会等発表を行った。さらに、これまでの研究結果について整理し、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およ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

メチル水銀の妊娠期曝露は、神経傷害作用を有する Corticosterone を増加させ、逆に神経傷害抑制作用のある Estradiol を低下させることを明らかにした。さらにこれまでの“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”の研究結果について整理し、代表研究者として論文投稿を行った。

(2) メチル水銀神経毒性の個体感受性に関する基礎研究

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”の研究結果を整理し、代表研究者として学会等発表を行った。また、メチル水銀は血中アルブミンのチオール基に作用していること、および血中のチオール抗酸化物質の量と神経病変の重症度が逆相関を示すことを明らかにした。さらに、これまでの研究結果について整理し、共同研究者として論文投稿を行い、査読者コメントに対応し、総説論文が受理された。

(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, 血管毒性)について、外部研究機関との共同研究を行い、論文発表および学会発表に繋げた。

(4) その他

研究計画には記載していなかったが、以前行っていた”メチル水銀による大脳皮質神経に対する神経毒性メカニズム”研究について韓国毒性学会からの招待を受け、招待講演を行った。

3.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)

本課題は、食物の機能を利用することにより、魚介類摂食によるメチル水銀(MeHg)の健康へのリスクを軽減することを目的として取り組んできた。最終年度にある今年度は、高用量の MeHg 連続投与時の組織中水銀濃度に対する食品成分(小麦ふすまとフラクトオリゴ糖)の影響について検討した。その結果、30%小麦ふすま配合飼料摂餌により、マウス組織中水銀濃度は対照群と比べて測定したすべての組織で減少し、血液、脳及び腎臓では有意な差が認められた。一方、5%フラクトオリゴ糖配合飼料摂餌は腎臓でのみ有意に減少した。さらに、組織中水銀濃度に影響を及ぼす小麦ふすまの有効量を調べるため、マウスに MeHg 単回経口投与し、5、15 又は 15%の小麦ふすま配合飼料を与えた。その結果、いずれの飼料も脳中水銀濃度を減少させたが、有意差が認められたのは 15 及び 30%であった。

次に、MeHg 毒性に対する小麦ふすまの影響について検討したところ、歩行障害を発症した時期は対照群の方が早く、症状も対照群では後肢交差がみられるなど小麦ふすま群と比べて重度であった。また、30%小麦ふすま群の脳中水銀濃度は対照群と比べて減少傾向が認められた。

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(基盤研究)

鶴木隆光(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 毒性防御に寄与す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。

本年度は主に脳部位特異的な解析を行った。成体ラット脳を試料とし、脳部位ごとの含イオウ求核低分子の存在量を LC-MS/MS にて定量解析したところ、MeHg 曝露に脆弱性を示す小脳では、抵抗性を示す海馬に比して活性イオウ分子量が僅少であることを明らかにした。20 ppm MeHg の飲水曝露下においては、いずれの脳部位においても活性イオウ分子の経時的な減少が認められたが、海馬は小脳に比して高い存在量を維持していた。より微視的に小脳層構造特異的に同様の解析を行ったところ、MeHg 傷害部位である顆粒細胞層では分子層に比して MeHg 曝露下における活性イオウ分子量が僅少であることを明らかにした。

活性イオウ分子が高い求核性をもって MeHg を捕獲・不活化し、細胞のレドックスバランスの維持に寄与することが示唆されるため、MeHg 曝露下におけるその存在量の多寡が MeHg の選択的細胞傷害を生じる一因子であることが示唆される。

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(基盤研究)

住岡暁夫(基礎研究部)

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。

(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、チオレドキシシン還元酵素に蛍光タンパク質を融合させた発現ベクターを作成し、培養細胞系でメチル水銀の毒性を蛍光として定量することに成功した。また、センサーベクターの開発において障害となる、セレノシステインの翻訳の低効率性を確認し、その原因を検討した。

(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、マウスへのメチル水銀の飲水投与を行ったところ、行動異常が観察される時期に個体差がみられた。そこで、小脳顆粒細胞の初代培養法を導入したところ、メチル水銀への暴露がAMPA型グルタミン酸受容体をシナプスへ移行させることが明らかになり、興奮毒性を誘発する新たな毒性メカニズムが示唆された。

(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、タウの過剰リン酸化を有する遺伝子欠損マウスで、メチル水銀毒性への感受性増大が確認された。さらに初代培養小脳顆粒細胞において、メチル水銀への暴露によるタウの発現の消失が確認された。この結果から、メチル水銀が、タウが局在する軸索に作用することが示唆された。

■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および治療に関する基礎研究（PJ-19-01）

Fundamental research on the 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]

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

臼杵扶佐子（鹿児島大学）

研究全般に対する助言

沖田 実、中野治郎（長崎大学）

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）

メチル水銀中毒モデルにおける筋肉病理解析

[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。

[区分]

プロジェクト研究

[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。

[重点項目]

メチル水銀の健康影響

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。

[グループ]

病態メカニズム

[研究期間]

2015 年度－2019 年度（5 ヶ年）

[年次計画概要]

[キーワード]

メチル水銀中毒（Methylmercury toxicity）、予防及び治療（Prevention and treatment）

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。

[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。

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-3 β 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-3 β 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激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-3 β 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回復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

これまでの培養細胞を用いた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 阻害剤の効果及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。

[2019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

メチル水銀中毒モデルラットの下肢足底部にアロディニア(疼痛閾値の低下)が起こっていることを確認し、ROCK 阻害剤がその抑制作用を示すことを明らかにした。その抑制メカニズムは、ミクログリアのフェノタイプ変化(炎症性から抗炎症性)によるものと考えられた。また、障害された神経から体性感覚野への刺激

が神経回路再構成による神経障害性疼痛を引き起こしていることが示唆された。さらに、以前行った ROCK 阻害剤のミクログリアのフェノタイプ変化についての研究結果について、代表研究者として学会等発表を行った(学会等発表⁸⁾。

年次目標には記載していなかったが、メチル水銀中毒モデルの小脳における神経軸索障害に対しても、ROCK 阻害剤が回復効果を示すことを明らかにした。

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

これまでの”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”の研究結果について、代表研究者として学会等発表を行った(学会等発表¹⁰⁾。さらに、これまでの研究結果について整理し、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/掲載された(論文発表⁶⁾。

3. その他

以前、研究を行っていた”メチル水銀は大脳皮質深層部に酸化ストレスを介した過剰興奮による細胞死を引き起こし、抗酸化剤がその細胞死を抑制する”ことについて代表研究者として学会等発表(招待講演)を行った(学会等発表⁹⁾。

[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、平成27－31年度」として研究費を得ている。さらに、平成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、平成 31-33 年度科学研究費・基盤研究 (C) (代表) に採択されている。

[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 3 β 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.

6) Usuki F, Fujimura M^{*}, Nakamura A, Nakano J, Okita M, Higuchi I: Local vibration stimuli induce mechanical stress-induced factors and facilitate recovery from immobilization-induced skeletal muscle atrophy in rats. *Front. Physiol.*, 2019, 10, 759 (2019). ^{*}Co-first author.

[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.
- 8) Fujimura M, Usuki F, Nakamura A: Fasudil, a ROCK inhibitor, recovers methylmercury-induced axonal degeneration by changing microglial phenotype in rats. 14th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Krakow, 2019. 9.
- 9) Fujimura M, Usuki F: Site-specific neural hyperactivity via the activation of MAPK and PKA/CREB pathways triggers neuronal degeneration in methylmercury-intoxicated mice. 35th Korean Society of Toxicology, Jeju, 2019. 11.
- 10) 藤村成剛, 臼杵扶佐子, 中村篤, 中野治郎, 沖田実, 樋口逸郎: 局所振動刺激はラットにおいてメカノストレス因子を誘導し不動化による筋萎縮からの回復を促進する. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019. 12.

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 3 β 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.
- 5) Fujimura M, Usuki F (2012) Differing effects of toxicants (methylmercury, inorganic mercury, lead, amyloid β and rotenone) on cultured rat cerebrocortical neurons: differential expression of Rho proteins associated with neurotoxicity. Toxicol. Sci., 126, 506-514.

[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

■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-19-01)

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(鹿児島大学)

研究全般に対する助言

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 年度(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事が期待される。

[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

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。

[2019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

メチル水銀の妊娠期曝露は、神経傷害作用を有する Corticosterone を増加させ、逆に神経傷害抑制作用のある Estradiol を低下させることを明らかにした。さらにこれまでの結果に本データを追加し、“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”の研究結果について整理し、代表研究者として論文投稿を行った。

2. メチル水銀神経毒性の個体感受性に関する基礎研究

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”の研究結果を整理し、代表研究者として学会等発表を行った(学会等発表^{24,25,29})。また、血中のチオール抗酸化物質の量と神経病変の重症度が逆相関を示すこと、および血中チオール基の量と血中アルブミンの量が相関することを明らかにした。さらに、これまでの研究結果について整理し、共同研究者として論文投稿を行い、査読者コメントに対応し、総説論文(論文発表¹²)が受理/掲載された。

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, 血管毒性)について、外部研究機関との共同研究を行い、論文発表および学会発表に繋げた(論文発表^{10,11}, 学会等発表^{26,27,28})

[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 exposure impairs 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.
- 10) Takahashi T, Kim MS, Iwai-Shimada M, Fujimura M, Toyama T, Fujiwara Y, Naganuma A, Hwang GW (2019) Induction of chemokine CCL3 by NF- κ B reduces methylmercury toxicity in C17.2 mouse neural stem cells. Environ. Toxicol. Pharmacol., 71, 103216.

- 11) Usuki F, Yamashita A, Fujimura M (2019) Environmental stresses suppress nonsense-mediated mRNA decay (NMD) and affect cells by stabilizing NMD-targeted gene expression. Sci. Rep., 2019, 9, 1279.
 - 12) 臼杵扶佐子, 藤村成剛 (2019) メチル水銀毒性とその個体防御能を反映する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の低下. WISMERLL Journal, 78, 5.
- [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攪乱の意義. 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.
- 24) 藤村成剛, 臼杵扶佐子, 鶴木隆光: 血中チオール抗酸化能はメチル水銀神経毒性に対する個体感受性の違いの要因として重要である. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019. 10.
- 25) 藤村成剛, 臼杵扶佐子, 鶴木隆光: 血中チオール抗酸化能はメチル水銀神経毒性に対する個体感受性のバイオマーカーとして有用である. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019. 12.
- 26) 藤村成剛, 高橋哲哉, 臼杵扶佐子, 小山美咲, 西澤正豊, 下畑享良: メチル水銀は血管内皮増殖因子の発現亢進によって血液脳関門障害を引き起こす. 第 46 回日本毒性学会学術年会, 徳島, 2019. 6.
- 27) 平岡秀樹, 藤村成剛, 岩脇隆夫, 熊谷嘉人, 上原孝: メチル水銀誘発性神経障害における小胞体ストレスの寄与. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019. 10.
- 28) 平岡秀樹, 岩脇隆夫, 熊谷嘉人, 藤村成剛, 上原孝: 小胞体ストレス応答可視化マウスを用いた脳内メチル水銀応答解析. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019. 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)

メチル水銀毒性に対する修飾因子に関する研究(RS-19-03)
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、脳の病理学的検査
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て、水銀排泄への影響を検討する。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・アマゾンのタバ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ざって使用されている。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にする。

[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を期待される。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。

[年次計画概要]

1. 2015 年度

- (1) MeHg 単回経口投与後の水銀排泄に対するフラクトオリゴ糖 (FOS) 又はグルコマンナン (GM) の影響
- (2) 小麦ふすまの尿中への水銀排泄メカニズムの検討

2. 2016 年度

- (1) (再検討) MeHg 単回経口投与後の水銀排泄に対する FOS 又は GM の影響
- (2) (継続) 小麦ふすまの尿中への水銀排泄メカニズムの検討

3. 2017 年度

- (1) MeHg 単回経口投与後の組織中水銀濃度に対する小麦ふすま及び FOS の効果についての論文文化
- (2) FOS の糞中への水銀排泄メカニズムの検証
- (3) 小麦ふすま配合及び FOS 配合飼料摂餌マウスの糞を用いた腸内フローラの比較
- (4) MeHg の脳病変モデルの作成

4. 2018 年度

- (1) (継続) MeHg 単回経口投与後の組織中水銀濃度に対する小麦ふすま及び FOS の効果についての論文文化
- (2) (継続) FOS の糞中水銀排泄メカニズムの検証
- (3) 低用量及び高用量の 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
- (4) MeHg の脳病変に対する小麦ふすまの効果

5. 2019 年度

- (1) (継続) MeHg 単回経口投与後の組織中水銀濃度に対する小麦ふすま及び FOS の効果についての論文作成
- (2) (継続) 高用量の 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
- (3) (継続) MeHg の脳病変に対する小麦ふすまの効果
- (4) MeHg 投与後の組織中水銀濃度に影響を及ぼす小麦ふすまの有効量の検討

[2019 年度の研究実施成果の概要]

1. 高用量の MeHg 連続 28 日間経口投与後の組織中水銀濃度に対する食品成分の影響

これまでの小麦ふすま及び FOS の水銀排泄作用は、高濃度の MeHg 単回経口投与時の結果である。現代の MeHg 曝露は魚介類等の摂取を介した曝露であることから、高用量の MeHg 連続投与時(水銀汚染地域住民を想定)の検討を行った。

マウス組織 1 g あたりの総水銀濃度を図 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減少し、血液、脳及び腎臓では有意な差が認められた。FOS は腎臓でのみ有意差が認められた。

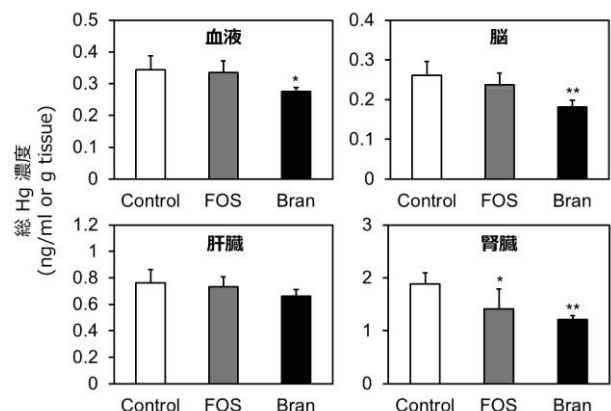


図 1. MeHg 連続投与後の組織中総水銀濃度データは平均値±標準偏差、対照群に対する有意差 (* $p < 0.05$ 及び ** $p < 0.01$ by Bonferroni test)

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、小麦ふすま群では増加が観察されたが ($p < 0.05$)、FOS 群では対照群と変わらなかった。糞中水銀排泄量については現在、測定中である。

2. MeHg 毒性に対する小麦ふすまの効果

小麦ふすま摂取が MeHg 毒性を抑制するかどうか、マウスを用いて検討した。

“20 ppm MeHg+AIN-76”群(ポジティブコントロール群)では、MeHg 投与開始 10 日後(図には示していない。)から有意な体重減少が認められた(図 2)。驚くべきことに、“20 ppm MeHg+小麦ふすま”群(小麦ふすま群)では MeHg 曝露 14 日後まで MeHg による体重減少が抑えられていた。また、ポジティブコントロール群では小麦ふすま群と比べて歩行障害を発症した時期が早く、症状も後肢交差がみられるなど重度であった。さらに、小麦ふすま群の脳中水銀濃度は、ポジティブコントロール群と比べて統計学的に減少傾向($p < 0.06$)が認められた(データは示していない)。

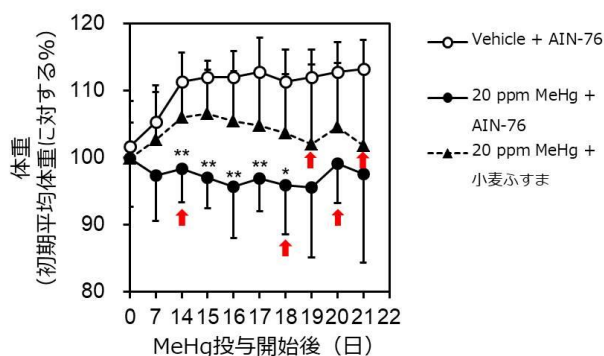


図 2. MeHg 投与開始後の体重変化
データは平均値±標準偏差、赤い矢印は歩行障害を確認した日、対照群に対する有意差
(* $p < 0.05$ 及び** $p < 0.01$ by Bonferroni test)

4. MeHg 投与後の組織中水銀濃度に影響を及ぼす小麦ふすまの有効量の検討

MeHg 投与後の組織中水銀濃度を減少させる小麦ふすまの最小有効配合量について検討した。

マウス組織 1 g あたりの総水銀濃度を図 3 に示す。MeHg 単回投与後の組織中水銀濃度は、小麦ふすまの配合割合の増加に伴い減少した。また、小麦ふすまは、30%の半分量の 15%でも脳中水銀濃度を有意に減少させることが明らかとなった。

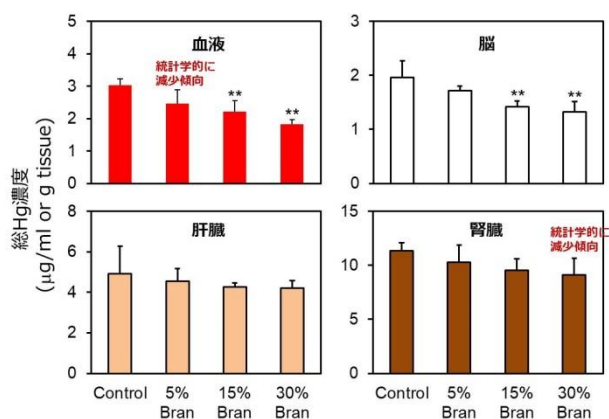


図 3. MeHg 単回投与後の組織中総水銀濃度
データは平均値±標準偏差、対照群に対する有意差
(* $p < 0.01$ by Bonferroni test)

[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「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」(代表)により実施した。

[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回メタロキス研究フォーラム, 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.
- 7) Nagano M, Fujimura M: Nondigestible oligosaccharide decrease tissue concentration of mercury after methylmercury exposure in mice. 14th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Krakow, 2019. 9.
- methymercury 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.

[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

■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-19-21)

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]

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 による解析のサポート

臼杵扶佐子(鹿児島大学)

研究全般に対する助言

[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 、生理的条件下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ビスメチル水銀スルフィド ($(\text{MeHg})_2\text{S}$) 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 を起点としグルタチオンパースルフィド (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、 $(\text{MeHg})_2\text{S}$ 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、 $\text{H}_2\text{S}/\text{HS}^-$ 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樞神経系における
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、メチル水銀曝露に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。

[2019 年度の研究実施成果の概要]

本年度は主に脳部位特異的な含イオウ求核低分
子の分布解析を行った。成体ラット脳を試料とし、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、MeHg 曝露に脆弱性を示す小脳では、抵抗性
を示す海馬に比して CysSSH、GSSH 及び H₂S といっ
た活性イオウ分子の存在量が僅少であることが明ら
かとなった。20 ppm MeHg の飲水曝露下においては、
いずれの脳部位においても活性イオウ分子の経時的
な減少が認められたが、海馬は小脳に比して高い存
在量を維持していた。より微視的な検討のため、小脳
急速切片を試料とし、その層構造を特異的に単離す
る手技を確立して同様の解析を行った。その結果、
MeHg 傷害部位である顆粒細胞層では分子層に比し
て MeHg 曝露下における活性イオウ分子量が僅少と
なることが明らかとなった。

活性イオウ分子が高い求核性をもって MeHg を捕
獲・不活化し、細胞のレドックスバランスの維持に寄
与することで MeHg 毒性を抑制すると考えられる。前
年度の研究実施成果として、胎生期から出生後まで
の発達段階に応じて活性イオウ分子の脳内量が増加
することを明らかとした。本年度は脳部位ごとの活性
イオウ分子の分布特異性を明らかとし、MeHg 曝露下
での脆弱部位における活性イオウ分子の僅少さを示
す知見を得た。これらの知見から、当該分子群の存
在量の差異が MeHg による選択的細胞傷害をもたら
す一因子であることが示唆される。

[備考]

本研究の一部は課題名「活性イオウ分子に着目し
たメチル水銀の選択的細胞傷害に関する研究」とし
て、2019-2020 年度、科研費助成事業 若手研究に
採択され、研究費を得ている。

[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.

- 2) Akiyama M*, Unoki T*, Shinkai Y*, Ishii I, Ida T, Akaike T, Yamamoto M, Kumagai Y (2019) Environmental electrophile-mediated toxicity in mice lacking Nrf2, CSE, or both. *Environ. Health Perspect.*, 127: 67002. *共同第一著者
- 3) Kumagai Y, Akiyama M, Unoki T (2019) Adaptive responses to electrophilic stress and reactive sulfur species as their regulator molecules. *Toxicol. Res.*, 35: 303-310.
- 4) Unoki T, Akiyama M, Kumagai Y (2020) Nrf2 activation and its coordination with the protective defense systems in response to electrophilic stress. *Int. J. Mol. Sci.*, 21: 545.

[研究期間の学会発表]

- 1) 鶴木隆光, 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) 鶴木隆光, 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.
- 3) 鶴木隆光, 秋山雅博, 熊谷嘉人, 藤村成剛: メチル水銀の細胞傷害特異性に対する含イオウ求核低分子の影響. 第 46 回日本毒性学会学術年会, 徳島, 2019. 6.
- 4) 鶴木隆光, 秋山雅博, 熊谷嘉人, 藤村成剛: メチル水銀の細胞傷害特異性に対する活性イオウ分子の影響. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019. 12.
- 5) 鶴木隆光, 秋山雅博, 熊谷嘉人, 藤村成剛: メチル水銀の細胞傷害特異性に対する活性イオウ分子の影響. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019. 12. (若手研究奨励賞受賞)

[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-19-25)

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(鹿児島大学)

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。

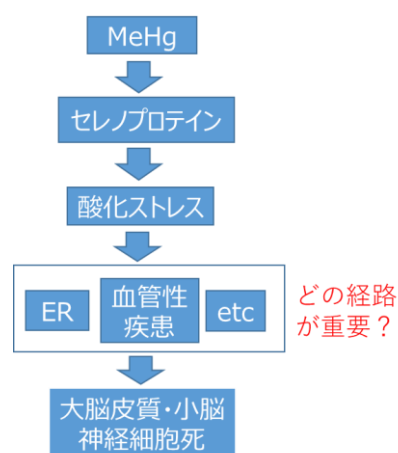


図 1. MeHg の毒性経路の概念図

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、動物実験において MeHg の作用には個体差があり、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 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。

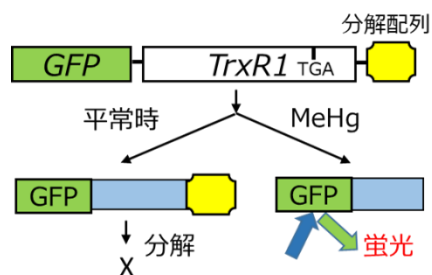
MeHg と神経細胞の興奮毒性の主要な因子であるグルタミン酸受容体のサブユニット発現との関連を明らかにすることで、MeHg の選択的神経傷害メカニズムへの知見が得られる。そして、Tau 蛋白質を介した神経変性経路への関わりを明らかにすることで、MeHg による軸索障害のメカニズムについて知見が得られると期待できる。

[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。



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開発する。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。

[2019 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

昨年度までに、メチル水銀によるセレノシステインの翻訳障害を検証した。そこで、本年度はこのセレノシステインの翻訳障害を利用した蛍光タンパク質の発現ベクターを設計した。培養細胞系で追試した。TrxR1 の C 末端に蛍光タンパク質 GFP を融合した発現ベクターを作成し、培養細胞での発現系で、MeHg

の作用を検証した。その結果、MeHg の曝露量依存的な蛍光強度の低下が観察され、MeHg の毒性を定量的に評価することに成功した。そして、以上の成果を 2019 年の分子生物学会年会で報告した。

しかし、セレノプロテインの融合タンパク質を SDS-PAGE、western blot で全長・不完全長のシグナルを観察したところ、セレノシステインの挿入効率は 10-20%と非常に低く、センサーベクターへの利用にあたっては高いバックグラウンドの原因となることが分かった。そこで、TrxR 以外のセレノプロテインや、複数種のセレノシステイン挿入配列、発現量の調節、マルチセレノシステインなどで効率比較を行い、セレノシステインの挿入に関与する要素を検証した。その結果、セレノシステインを挿入・非挿入で経路が異なる可能性が明らかになった。

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して観察する必要がある。そこで本年度は、マウスへの MeHg の飲水投与実験を実施した。しかし、行動異常が観察される時期は個体間で大きく異なり、生化学的な解析は困難であった。そこで、この個体差の問題を回避するため、マウス小脳顆粒細胞の初代培養を導入し、MeHg の投与実験を実施した。その結果、MeHg の投与によって、AMPA 型グルタミン酸受容体がシナプス高肥厚画分へ移行することが明らかになった。この知見は、MeHg が後シナプスに作用して興奮毒性を誘導する可能性を示唆している。

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 のリン酸化と凝集で評価する。そこで、本年度は Tau のリン酸化が亢進する遺伝子改変マウスに MeHg の飲水投与を実施した。その結果、変異型マウスで野生型より早期に MeHg による行動異常が観察された。しかし、個体差の問題から生化学的解析が困難なため、小脳顆粒細胞での MeHg 投与実験を実施した。その結果、MeHg の暴露によって、タウのリン酸化修飾依存的な減少が観察され、MeHg の軸索への作用が明らかになった。

[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、藤村成剛: メチル水銀毒性センサーの開発研究.分子生物学会 2019, 福岡, 2019. 12.

[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 Brecht 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、変形性頸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。そこで、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、治療研究を開始した。2015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。更に、今年度は水俣病患者における疼痛に対する磁気刺激治療の研究を本格的に行うための準備を進めた。

当グループの各研究についての2019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およ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ロ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。

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32名のSEFデータの比較・検討を行ったところ、水俣病認定患者の6割弱(19例)で異常を認めた。

また、水俣病認定患者ではSEFで感覚野の 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、昨年度同定した感覚野の位置からのSEFのデータを抽出する方法の開発を進めている(産業技術総合研究所の岩木先生との共同研究)。

MRIを用いた研究では、水俣病認定患者では、水俣病の病変部位である小脳・鳥距溝周辺の萎縮および後頭葉皮質、頭頂葉皮質、小脳直下の白質で異方性の低下が見られることを明らかにした。今年度は、これまでの知見をもとに、機械学習による水俣病認定患者とコントロールを識別する研究を開始した(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、メガ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。

2. 水俣病患者における疼痛に対する治療法に関する研究(基盤研究)

岩永壮平(臨床部)

水俣病、特に胎児性水俣病患者に高頻度に認められる脊椎の変形に伴う腰痛や神経障害性疼痛は、これまで有効な治療法がなく患者のADL低下の大きな一因となってきた。近年、難治性神経障害性疼痛を含めた神経難病の治療において、非侵襲的である反復性経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)の有効性が示唆されており、すでに、ヨーロッパからのガイドラインでは、疼痛治療としての高頻度rTMSはレベルAとされている。水俣病の患者の慢性疼痛に対して、経頭蓋磁気刺激や脊髄磁気刺激を使った治療による効果について検討することを目的として、本年度より研究計画を開始した。研究開始にむけて、健常者に対する磁気刺

激検査や磁気刺激の手法の研究をうけ、磁気刺激の手技を習得した。また、本研究は、臨床研究法の定める特定臨床研究に該当し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る必要があった。審査書類の作成に向けて、2019年9月にヒュービットジェノミクス株式会社と補助業務に関しての契約を締結し、打ち合わせを行った。審査書類の作成に難航したが、2020年2月に書類を提出し、今年度内に承認される予定である。

【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ク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、痙攣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、2006年度より3年間、「介護予防等在宅支援モデル事業」を、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。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、2017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、2018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2019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)

岩永壮平(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、デイクアの形で外来リハビリテーションを実施し、振動刺激、促通反復療法(川平法)、ロボットスーツHAL、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。昨年度まで、月曜日と水曜日の週2日で実施していたが、本年度は月曜日から木曜日までの週4日に拡大し、また午前と午後で受け入れ枠を分けることで、より柔軟に対応できる体制となった。利用者も新たに6名(認定患者5名)を受け入れることができた。また、地域住民への情報発信、介護予防に関する取り組みとして、水俣市の南部地域の保健福祉の拠点として利用されている“おれんじ館”へ月に3回訪問し、水俣病患者を含めた地域の高齢者を対象に、身体機能評価や認知機能評価、ADL評価、健康体操教室を開催した。また、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「健康寿命延伸法とフレイル・サルコペニア対策」、また、リハビリテーション技術について「ひとのこころが動く時:情動の側面からリハビリテーション医療を考える」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、2006 年度より3 年間、「介護予防等在宅支援モデル事業」を、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。

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、2013年度より地域福祉支援業務を実施している。今年度は、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。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物忘れ相談プログラム(MSP)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 曉潔(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実施した。調査は、施設に入所している患者のうち、5 年前の時点で脳血管障害・脊髄症などがなく調査協力の同意が得られた 21 名を対象とした。現在と 5 年前の比較では、胎児性・小児性患者においては、統計学的に有意な差は見られなかった。成人性患者においては、歩行、食事、起座、寝返り、排泄、NM スケール、N-ADL 得点において、統計学的有意な得点の減少がみられた。本研究では水俣病でない方の ADL の変化の調査を行っていないので、年齢がどの程度関与しているかが不明である。今後、水俣病と同年齢の高齢者の ADL を調べて、水俣病患者の ADL と比較したい。

■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-19-02)

Research on health effects of methylmercury exposure 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

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(久留米大学)

疼痛に対する磁気刺激治療、ボツリヌス治療

[共同研究者]

岩永壮平(臨床部)

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 曉潔(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(所長特任補佐)

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)

阿部 修(東京大学)

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

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 解析のスキプトの作成

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)

磁気刺激治療の助言

[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が混迷している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、MEG¹⁾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、脳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。そこで、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慢性難治性疼痛、不随意運動、痙縮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、脳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確立及び磁気刺激治療・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。

[2019 年度の研究実施成果]

1. 水俣病認定患者とコントロールの SEF データの比較・検討:

共同研究者のワシントン大学の Samu 教授(MEG 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。そのデータを用いて、水俣病認定患者 32 名とコントロール 159 名の SEF データの比較・検討を行ったところ、水俣病認定患者の 6 割弱(19 例)で異常を認めた(SEF の評価項目:① N20m の振幅、② N20m の波形の安定性)(図 1)。本解析において感覚野に相当するチャンネルを選定することが重要である。そこで、現在最適なチャンネルを選定するために、SEF の波形の情報を組み込んだシステムの開発を行っている。

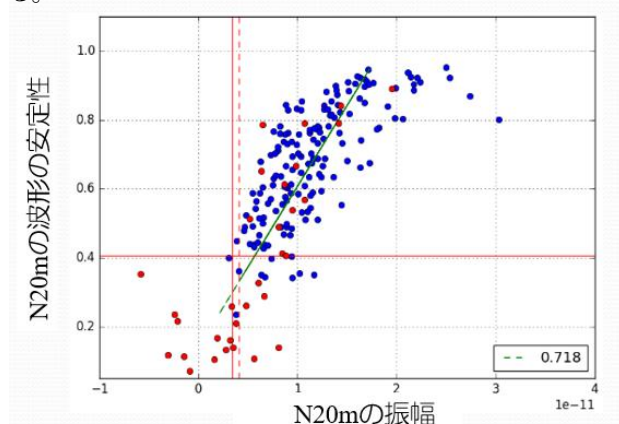


図 1: 水俣病認知患者とコントロールの SEF 所見

●: 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:

水俣病認定患者は感覚野のネットワークが破綻している可能性があるため、昨年度から第 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。

昨年度、標準化脳を用いた感覚野が同定できたため、SEF の raw data から同定された感覚野部位由来の波形の抽出を行っている。

3. 機械学習による水俣病脳 MRI の解析:

2014 年 10 月から 2019 年 10 月までの間に脳 MRI が撮影された水俣病 14 例(成人型 6 例, 小児型 5 例, 胎児型 3 例)及び年齢をマッチさせた健常者 74 例を対象とした。3D-T1 強調画像から抽出した局所脳容積(110 特徴量、以下 Volume)、拡散テンソル画像から抽出した局所拡散指標(AD: axial diffusivity, RD: radial diffusivity, MD: mean diffusivity, FA: fractional anisotropy, 各 46 特徴量)を特徴量として、サポートベクターマシン(SVM)、ランダムフォレスト(RF)、アダブースト(AdB)による機械学習を行った。

その結果、脳容積と拡散テンソル指標のうち、単一の特徴量を用いた場合の AUC (area under the curve) 値は、AD-RF (0.94)、AD-SVM (0.94)、AD-AdB (0.86)、RD-RF (0.88)、RD-SVM (0.82)、RD-AdB (0.77)、MD-RF (0.90)、MD-SVM (0.88)、MD-AdB (0.79)、FA-RF (0.81)、FA-SVM (0.76)、FA-AdB (0.71)、Volume-RF (0.91)、Volume-SVM (0.89)、Volume-AdB (0.78)で、AD-RF、AD-SVM を用いたモデルの判別性能が最良であった。また、AD-RF および Volume-RF モデルを用いて重要度の高い特徴量を抽出した場合、過去の報告による水俣病の障害部位と合致する特徴量が抽出された。

4. 小脳性運動失調に対する磁気刺激(rTMS)療法:

症例は、80 歳代の男性で、主訴は歩行時のふらつきで、神経学的には四肢末梢優位の感覚障害と小脳障害による失調性歩行と右手の振戦、下肢の腱反射の減弱を認めた。小脳失調および振戦の病態に運動野が重要な役割を果たしているため、安静時 fMRI

を用いて運動野のネットワークを調べた。安静時 fMRI でコントロールと比較して運動野 (M1) の過剰なネットワークが見られた (図 2)。

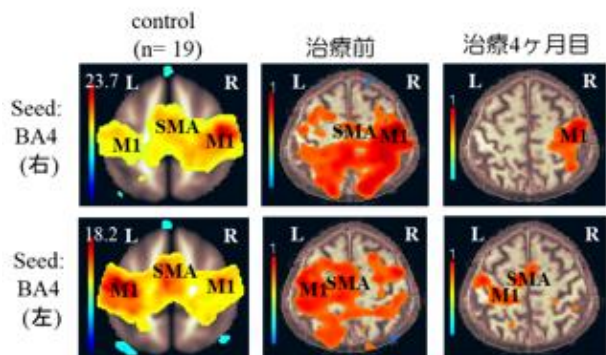


図 2: 治療前後の安静時 fMRI 所見
治療前後の運動野に相当する BA4 のネットワークを示した。M1: 運動野; SMA: 補足運動野

本症例では MRI で小脳の萎縮が見られたことから、水俣病で障害される小脳の顆粒細胞の活動性の低下により、運動のコントロールに重要な働きをしている歯状核—視床—大脳皮質 (DTC) 経路 (図 3) が賦活されたと考えられた。

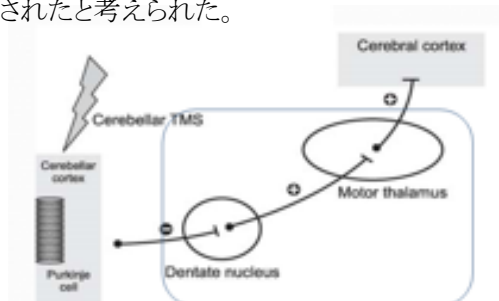


図 3: 歯状核—視床—大脳皮質 (DTC) 経路

そこで、DTC 経路を抑制するために小脳の高頻度刺激を行ったところ、自覚症状の改善が見られ、10m 歩行に要する時間と歩数の減少と右手の描円運動の改善を認めた。また、安静時 fMRI の検討では、rTMS 療法後に M1 の過剰なネットワークの軽減が見られた (図 2)。

このことから、水俣病の病態には脳内ネットワークの破綻が関与しており、ネットワークの破綻部位を標的にした rTMS が症状軽減に有用であると考えられた。

水俣病の神経障害性疼痛に対する磁気刺激治療

の研究に関しては特定臨床研究に該当するため、認定臨床研究審査委員会に申請し、令和 2 年 3 月に承認される予定である。次年度より治療研究を開始する。

[備考]

毎月 1 回、水俣市立総合医療センターに研修に来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。

[研究期間の論文発表]

- 1) Iwata T, Takaoka S, Sakamoto M, Maeda E, Nakamura M, Liu XJ, Murata K (2016) Characteristics of hand tremor and postural sway in patients with fetal-type Minamata disease. J. Toxicol. Sci., 41:757-763.
- 2) 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.
- 3) Nakamura M, Bekki M, Miura Y, Itatani M, Jie LX (2019) Cerebellar Transcranial Magnetic Stimulation Improves Ataxia in Minamata Disease. Case. Rep. Neurol., 11:167-172

[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. 東京. 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. 東京. 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) 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. 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. 東京. 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.
 - 11) Bekki M, Nakamura M, Miura Y, Itatani M, Jie LX: Repetitive transcranial magnetic stimulation method (rTMS) for patients with chronic Minamata disease: two case reports. 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress. Kobe. 2019. 6.
 - 12) Hirai T, Abe O, Nakamura M, Azuma M, Kadota Y, Hattori Y: Human Brain Structural Change Related to Chronic Methylmercury Poisoning. 25th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Roma. 2019. 6.
 - 13) 戸次将史、中村政明、山田 圭、橋田竜騎、松瀬博夫、三浦陽子、板谷美奈、志波直人: 脳磁計と磁気刺激装置を用いた神経障害性疼痛の部位診断. 第41回日本疼痛学会. 名古屋. 2019.7.
 - 14) Inui S, Nomura Y, Nakamura M, Hirai T, Abe O: Application of Machine Learning to multiparametric MRI in Organic Mercury Poisoning (Minamata disease). American Society of Functional Neuroradiology 13th Annual Meeting. San Francisco. 2019. 11.
 - 15) 平井俊範、中村政明、阿部 修、戌亥章平、東美奈子、服部洋平: 機械学習による水俣病脳MRIの解析. 令和元年度水俣病に関する総合的研究. 東京. 2019. 12.
 - 16) 中村政明、三浦陽子、板谷美奈、劉 曉潔: 慢性期水俣病患者に対する反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) の試み. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング. 東京. 2019.12.
- [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(基盤研究)

水俣病患者における疼痛に対する治療法に関する研究(RS-19-26)

Study of treatment for pain in patients with Minamata disease

[主任研究者]

岩永壮平(臨床部)

研究の総括、研究全般の実施

[共同研究者]

中村政明(臨床部)

研究の助言および治療・検査のサポート

中村 篤(臨床部)

治療・検査のサポート

三浦陽子(臨床部)

治療・検査のサポート

板谷美奈(臨床部)

治療・検査のサポート

[区分]

基盤研究

[重点項目]

メチル水銀の健康影響

[グループ]

臨床

[研究期間]

2019 年度(1 年間)

[キーワード]

胎児性水俣病(congenital Minamata disease)、経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation)、難治性神経障害性疼痛(intractable neuropathic pain)

[研究概要]

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、症状および合併症に対して、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]

胎児性水俣病患者に高頻度に認められる脊椎の変形に伴う腰痛や神経因性障害性疼痛に対する治療は、これまで有効な治療法がなく患者の ADL 低下の大きな一因となってきた。

近年、難治性神経障害性疼痛を含めた神経難病の治療において、非侵襲的である反復性経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)の有効性が示唆されており、すでに、ヨーロッパからのガイドラインでは、疼痛治療としての高頻度 rTMS はレベル A とされている¹⁾。

疼痛に対する磁気刺激治療の有効性は報告されているが、rTMS の刺激頻度に関しては、5Hz、10Hz、20Hz の高頻度刺激が有効であることはわかっているものの、それらを比較した報告は少なく、また、脊髄磁気刺激と rTMS の効果を比較した報告は乏しい限りでは見つからなかった。

本研究では、疼痛に対する磁気刺激の効果の比較を行い、有効な治療法を確立するとともに、治療効果の客観的指標に関して検討する。

[目的]

本研究では胎児性水俣病の患者に高頻度に見られる脊椎の変形に伴う慢性腰痛に対して、経頭蓋磁気刺激や脊髄磁気刺激を使った治療による効果について検討する。

[方法]

1. 対象:

水俣病を含めた神経障害性疼痛の患者で VAS (visual analogue scale) 4~10 程度の患者を対象とする。

2. 治療前評価:

疼痛の程度: VAS

疼痛の性状: Short-Form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2)

抑うつ状態: Beck Depression Inventory (BDI)

感覚野の機能評価: 中枢感覚伝導時間 (central somatosensory conduction time: CSCT)

運動野の評価: 運動誘発電位 (motor evoked potential; MEP)、皮質静止期 (cortical silent period; CSP)、皮質内抑制 (Short Intracortical Inhibition; SICI)

3. 磁気刺激治療:

ランダムで刺激頻度を決定。

5日間連続で治療を施行。

4. 磁気刺激治療の効果の評価:

治療前後で VAS 評価

5日間の治療終了後、

プライマリーアウトカムとして、

疼痛の程度: VAS

(減少率が 50%以上で有効と判定)

セカンダリーアウトカムとして、

疼痛の程度: 疼痛閾値

疼痛の性状: SF-MPQ-2

抑うつ状態: BDI

感覚野の機能評価: CSCT+

運動野の評価: MEP、CSP、SICI

5. 磁気刺激治療のフォローアップ(1ヶ月)

磁気刺激治療の効果の持続および副作用の有無を治療後1ヶ月までフォローする。

毎日の VAS の記録

また、1ヶ月後に4)のセカンダリーアウトカムの評価を行う。

[期待される成果]

腰痛・神経障害性疼痛に対する治療に関して、磁気刺激の最適条件および治療効果を評価する指標が明らかになることで、水俣病患者を苦しめている腰痛・神経障害性疼痛が軽減することが期待される。

[年次計画概要]

2019年度

1. 認定臨床研究倫理審査委員会の承認

日本では、rTMS は治療に対しては保険適応ではなく、rTMS による疼痛治療の効果を検討する本研究

は、2018年度より施行された臨床研究法の定める特定臨床研究に該当する。そのため、本研究を実施するにあたり、認定臨床研究倫理審査委員会の承認を得る必要がある。認定臨床研究倫理審査の承認のため、研究計画書等の書類作成を進める。

2. 研究倫理審査委員会の承認後に開始予定

国保水俣市立総合医療センターを始めとする地域の医療機関や熊本託麻台リハビリテーション病院より疼痛患者の紹介を受け、水俣市立総合医療センターのメグセンターの外来で磁気治療の介入を行う。

5日間の磁気治療の前後で評価を行い、治療効果を判定する。

磁気刺激治療の効果の持続および副作用の有無を治療後1ヶ月までフォローする。

[2019年度の研究実施成果の概要]

研究の実施のため、研究開始までの期間で、磁気刺激の手技の習得に努めた。健常者を対象に磁気刺激検査を行うとともに、患者に対して磁気刺激治療を実施した。また、2019年6月に東京大学から濱田雅先生を招き、磁気刺激の手法の指導を受けた。

認定臨床研究審査委員会の承認に向けては、2019年9月にヒュービットジェノミクス株式会社と補助業務に関する契約を締結し、審査書類の作成に向けて打ち合わせを行った。2020年3月に審査書類を提出した。新型コロナウイルス感染症流行のため審査会の実施が延期になってたが、承認される予定である。治療研究は次年度よりPJ-20-02で行う予定である。

[研究期間の論文発表]

特になし

[研究期間の学会発表]

特になし

[文献]

1) Lefaucheur JP et al.: Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 2014; 125:2150-2206

■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-19-01)

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

[主任担当者]

岩永壮平(臨床部)

医療相談、身体状況に対する医学的サポート
講習会実施

[共同担当者]

中村 篤(臨床部)

リハビリテーション全般

リハビリテーションおよび講習会企画サポート

中村政明(臨床部)

リハビリテーション運営に対する助言

[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十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。

[2019 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

本年度もデイケアの形で外来リハを継続した。実施頻度に関しては、昨年度までは月曜日と水曜日の週 2 日であったが、月曜日から木曜日までの週 4 日へ増やし、新たに 6 名(5 名は水俣病認定患者)の利用者の受け入れを開始することができた。また、2020 年 1 月からは昼食を中止し、午前と午後で受け入れ枠を分けることで、より柔軟に利用者の予定に対応が可能な体制となった。内容に関しては、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 を用いた歩行訓練、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。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り^{1,2)}、ADL の改善へとつながっている³⁾。また、廃用性筋萎縮にも有用であることが、昨年度プロジェクト研究(PJ-18-01)で共同研究を行い、明らかとなっており、本年度は新規利用者に対しても振動刺激治療を実施した。2017 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、本年度 1 例追加し、3 例に導入している。(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



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

(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されているが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 は5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た 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ることで、HAL 歩行訓練時の動作のみでなく、HAL 未装着時の移乗動作などの改善が期待される。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、昨年度パスリーダー研究会で報告した。本年度、新たに 50 代の胎児性水俣病患者に対しても HAL 歩行訓練を導入した。明らかな身体機能の改善は認めていないが、訓練後の移乗動作や歩行のしやすさを体感されている。

(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。2020 年 1 月からは当センターでの昼食を中止したため、今後は症状や希望にあわせて適宜介入を検討していく。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。

表1 今年度の外来リハ利用者

延利用者数 253 名 (2019.4~2020.1)

性	年齢	移動手段	認定／未認定
男	64	車椅子	認定(胎児性)
男	67	独歩	認定(小児性)
女	68	独歩	未認定
女	72	車椅子	未認定
男	64	車椅子	認定(胎児性)
男	60	独歩	認定(胎児性)
男	56	車椅子	認定(胎児性)
男	81	独歩	認定(小児性)
男	60	独歩	認定(胎児性)
女	64	車椅子	認定(胎児性)
女	82	車椅子	未認定

2. 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。

また、水俣市の南部地域の保健福祉の拠点として利用されているおれんじ館へ月に 3 回訪問し、水俣病患者を含めた地域の高齢者を対象に、介護予防目的の身体機能測定や健康体操を実施した。

3. 講習会の開催

2019 年 10 月に広島大学大学院医系科学研究科運動器機能医科学教授の浦川将先生を講師に「ひとのところが動く時: 情動の側面からリハビリテーション医療を考える」というテーマで、第 11 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 48 名の参加があった。

また、2020 年 2 月には筑波大学人間系教授の山田実先生を講師に「健康寿命延伸法とフレイル・サルコペニア対策」のテーマで第 12 回介助技術講習会を開催し、リハビリ専門職、介護職、福祉関係者から一般の方まで 37 名の参加があった。

浦川先生は、情動が人の運動機能や行動にどの

ような影響を与えるかについて、基礎研究から臨床研究まで幅広い視点で講演され、山田先生は健康寿命延伸に関して、介護予防事業の効果や効果的な運動法について、最近の知見を元に講演され、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. Medicine95 (15) e3385. doi: 10.1097/MD.0000000000003385.

[業務期間の学会等発表]

- 1) 中村 篤、臼杵扶佐子、田平隆行: 胎児性・小児性水俣病患者の生活行為および心理的要因に関する探索的研究. 第 53 回日本作業療法学会、福岡、2019.9
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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

- 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
- 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

[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. Medicine95 (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 NeurosurgPsychiatr 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

■臨床グループ(業務)

地域福祉支援業務(CT-19-02)

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 曉潔(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)

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、被害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 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。

本事業が地域に根付くことで、地域全体で水俣病被害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を期待される。

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を期待される。



〔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。



図1:水俣市で実施している地域リビング活動

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は 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。

「2019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。

1. 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

水俣社協の協力を得て、沿岸地区を含めた3地区に手工芸教室を新たに開始した(図1 新規地区は黄色にて表記)。新規を含め21地区を対象に延べ回数39回、延べ人数478名(平均11.4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及びニーズを確認して今後の活動に活かすために、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(R2 年 1 月 31 日時点):①性別②
生年月日③満足度④課題について⑤希望課題につ
いて⑥時間⑦要望

結果：

■ 参加地区数:21 地区

参加人数:478 名

① 性别:男性 101 名(21%)、女性 377 名(79%)

② 平均年齡:77.9 歲

75 歳以上の後期高齢者:314 名 (66%)

③ 満足度:約 9 割の方が満足されていた(図 2)。

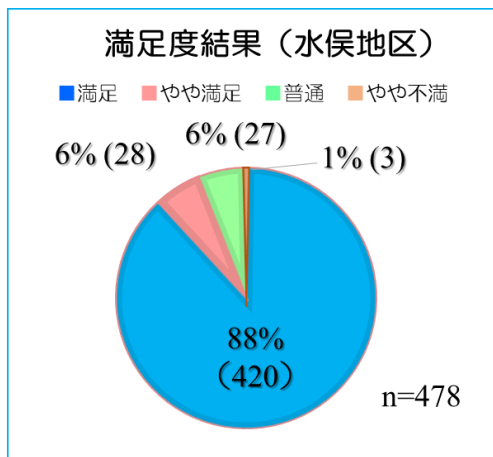


図2:水俣市の参加者の満足度の結果

- ④ 課題について(以前と同じものでも良いか):「はい」403 名(84%)、「いいえ」75 名(16%)
- ⑤ 希望課題:小物入れ、花瓶、手提げ、大きいもの、アクセサリー、ストラップ、レターポケット、筆立て等
- ⑥ 時間延長:「はい」448 名(94%)、「いいえ」30 名(6%)
- ⑦ 国水研に対する要望(感想)
- ・脳トレの時間を作ってくれることが嬉しいです
 - ・時間があつという間に過ぎ楽しいです
 - ・これからも楽しい企画をお願いします
 - ・もっと回数増やしてほしい
 - ・一般公開を2回にしてほしい
 - ・メグ検査を受けました
 - ・脳機能の検査が出来て良かったです等

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、令和元年10月28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住民にとって身近な存在になるように、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。

また、臨床研究への協力と健康不安解消のため、地域リビング参加に対し MEG・MRI 検査のリクルートを行ない、11 名に対して検査を実施した。次年度も引き続き実施していく予定である。

(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) 物忘れ相談プログラム(MSP)による認知症の評価

昨年度実施した、においスティック(OSIT-J)を用いた認知症スクリーニングの結果を評価するため、水俣社協による認知テスト(物忘れ相談プログラム:MSP 検査)を実施し、データ収集を行った。

MSP 検査は、アルツハイマー病と健常対照群を ROC 解析で感度 96%、特異度 97% で鑑別できるとされているが、個別で検査を行わないといけなため、大人数でのスクリーニングには不向きである。一方、昨年度行った OSIT-J は本来の使用方法ではないが、一度に大人数の検査が出来るメリットがある。OSIT-J による検査結果が MSP 検査にどの程度適合しているかを検討したところ、感度が 74%、特異度が 58%であることが判明した(表 1)。

従って、大人数の認知症スクリーニングには OSIT-J 検査→MSP 検査が実用的であると考えられた。

表 1:OSIT-J の感度と特異度の検討

		MSP		
		異常	正常	計
におい (OSIT-J)	異常	26	36	62
	正常	9	50	59
	計	35	86	121

(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

令和 2 年 3 月 17 日に開催される水俣・芦北地域水俣病被害者等保健福祉ネットワーク全体会議に出席する予定であったが、新型コロナウイルス感染症流行のため会議は中止となった。

2. 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:出水社協)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(図4:新規地区は黄色にて表記)手工芸教室を実施した。

15 地区を対象に沿岸地域は「手工芸」を、それ以外の地区では、外部講師による「健康体操」「音楽療法」を延べ人数 332 名に実施した。(表 2)(図 4:赤色はものづくりで脳トレ、緑色は健康体操・音楽療法)

表 2:出水市での支援状況

手工芸	健康体操	音楽療法
194 名/13 回	68 名/5 回	70 名/6 回



図4:出水市での支援活動地区

【黄色】:新規地区、【赤色】:脳トレ、【緑色】:体操・音楽療法)



出水市で実施しているサロン活動の様子

(2) アンケート調査

水俣市の参加者と同じく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。

アンケート内容(R2 年 1 月 31 日時点):①性別②生年月日③満足度④課題について⑤希望課題について⑥時間⑦要望

《結果》

■ 参加地区数:7 地区

参加人数:194 名(平均参加人数 14.9 名/回)

① 性別:男性 51 名(26%)、女性 143 名(74%)

② 平均年齢:78.3 歳

75 歳以上の後期高齢者:128 名(66%)

③ 満足度:参加者の 9 割を超える方が満足されていた(図 5)。

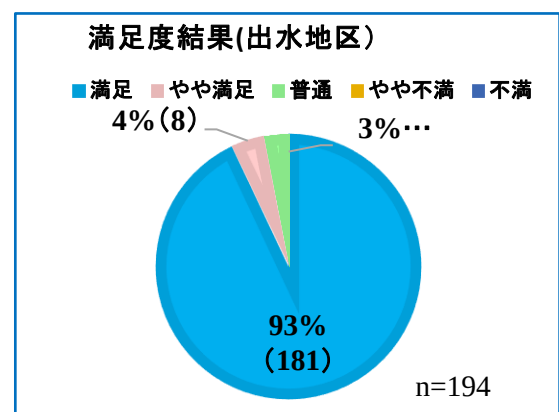


図5:出水市の参加者の満足度の結果

④ 課題について(以前と同じものでも良いか):「はい」153 名(79%)、「いいえ」41 名(21%)

- ⑤ 希望課題:コースター、アクセサリー、キーホルダー、箸置き、実用的なもの等
- ⑥ 時間延長:「はい」192名(99%)、「いいえ」2名(1%)
- ⑦ 国水研に対する要望(感想)
- ・楽しい時間脳トレが出来ました
 - ・毎回楽しいのでこの活動を続けて下さい
 - ・材料費がかからずありがたいです
今後も協力したいと思います
 - ・メグ検査を受けました
 - ・この時間を楽しみにしています等

(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、新規の手工芸参加者(沿岸地区)に対し MEG・MRI 検査のリクルートを行なった。次年度は、引き続き MEG・頭部 MRI 検査へのリクルートを行うと共に、出水市社協に依頼し認定患者の多い地区への手工芸教室を新規に開催できるよう活動する。

3. 介護予防事業の広報活動

今年度も介護予防業務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を行った(図 6)。

地域リビング

SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS

SDGs

SDGsは世界が合意した2030年の抱える未来像の実現に向けて進めようとする17のゴールと169のターゲットで構成されています。地域リビングは17のゴールのうち9つのゴールを達成することで明るい社会の実現に貢献します。

3 すべての人に健康と福祉を

16 平和と公正をすべての人に

11 持続可能な都市とコミュニティ

17 パートナリシップで目標を達成しよう

◆ 国立水俣病総合研究センターでは、水俣病被害地域の高齢者を支援するための介護予防支援事業を行っています。団体での参加を希望される場合は、準備の期間もありますので問い合わせ先(ページ下記載)までご連絡ください。

◆ 昨年度に引き続き、参加された皆様により良い地域リビング活動を提供していくため、今年度もアンケートにご協力いただいています。昨年度(H29年度)のアンケート結果を掲載していますので、興味のある方はご覧ください。

水俣での活動

水俣市社会福祉協議会と協力して、地域リビング活動を行っています。(H30年4月現在 19ヵ所) ※寄附した公民館で、地域の方へのアンケートの提供とともに各種健康教室(国水研提供のものづくり(脳トレ)担当)を行っています。

※水俣市協活動予定表※

開催予定日	時間	開催地区
3/5(火)	10:00	通ノ尾
3/19(火)	13:30	神川



図 6:ホームページ・フェイスブックを用いた活動報告

4. 津奈木町への事業展開

津奈木町社会福祉協議会に手工芸教室の趣旨説明を行った。

[業務期間の論文発表]

- 1) 板谷美奈、中村政明、劉 曉潔 (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 曉潔: 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]

- 1) 特許番号 第 3515988 号(発明者:鳥取大学医学部教授 浦上克哉)

■臨床グループ(業務)

水俣病病理標本を用いた情報発信(CT-19-03)

Information dissemination using 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

衛藤光明(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)

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

今後の試料管理に関する熊本大学との協議。

デ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。

[2019 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(60 症例/60 症例(5 ヶ年の目標数))を継続的に実施。

3. パラフィンブロックの再包埋作業(101/204 症例(5 ヶ年の目標数))。

4. 水俣病に関する 35 mm スライドのデジタル化(21/204 症例(2019 年度より開始))。

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。

7. 紙資料の分別整理。

[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-19-10)
Examination of moment-to-moment changes in the activities of daily living (ADL)
using the clinical entities of Minamata disease

[主任研究者]

劉 曉潔(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
安田国土(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

[業務期間]

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)

[業務課題の概要]

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・脊髄症などが無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。

[2019 年度の研究実施成果の概要]

調査は、施設に入所している患者のうち、5 年前の時点で脳血管障害・脊髄症などがなく調査協力の同意が得られた 21 名を対象とした。対象者からは NM スケール、N-ADL、3 段階の日常生活状況（歩行、食事、起座、寝返り、排泄、着脱衣、入浴、病状の程度）、HDS-R などに関する評価を診療録より後方視的に調査した。水俣病認定患者を胎児性・小児性患者群（9 名）と成人性患者群（12 名）の 2 群に分け、各群の経年変化について分析を行った。

胎児性・小児性群は 61.1 ± 2.8 歳（男性 4 名、女性 5 名）で、成人性群は 89.9 ± 5.9 歳（男性 11 名女性 1 名）であった。胎児性患者群では、NM スケール得点および N-ADL 得点の経年変化に関する比較において得点の減少（MN スケール：29.8 → 26.7；N-ADL：27.1 → 17.0）がみられたが、統計学的有意な減少は見られなかった（表 1）。一方、成人性患者群では、

いずれの得点においても統計学的有意な得点の減少（MN スケール：34.5 → 25.0；N-ADL：44.5 → 20.0）がみられた（表 2）。

また、各群の日常生活状況における現在と 5 年前の比較では、胎児性・小児性患者においては、統計学的有意な差は見られなかった（表 1）。それに対して、成人性患者においては、歩行、食事、起座、寝返り、排泄、NM スケール、N-ADL 得点において、統計学的有意な得点の減少がみられた（表 2）。

表 1: 胎児性患者の経年変化

	5年前	現在	p値		
歩行	1.0	1.0	0.102	Wilcoxonの符号 付順位検定	
食事	2.0	2.0	0.18		
起座	1.0	1.0	0.157		
寝返り	2.0	1.0	0.102		
排泄	1.0	1.0	0.18		
着脱衣	1.0	1.0	0.18		
入浴	1.0	1.0	0.157		
病状の程度	2.0	1.0	0.157	対応のあるt検定	n=5
HDS-R ^a	17.6	14.0	0.374		
NMスケール ^a	29.8	26.7	0.101		
N-ADL ^a	27.1	17.0	0.065		
^a 平均値（対応のあるt検定、その他はWilcoxonの符号付順位検定）					

表 2: 成人性患者の経年変化

	5年前	現在	p値		
歩行	3.0	1.5	0.021	Wilcoxonの符号 付順位検定	
食事	3.0	2.0	0.038		
起座	3.0	2.0	0.046		
寝返り	3.0	2.5	0.046		
排泄	3.0	1.5	0.015		
着脱衣	3.0	2.0	0.084		
入浴	2.0	1.5	0.059		
病状の程度	2.0	1.5	0.317	検定できず	n=9
HDS-R ^a	17.4	17.4	-		
NMスケール	34.5	25.0	0.017		
N-ADL	44.5	20.0	0.003		
^a 平均値（対応のあるt検定、その他はWilcoxonの符号付順位検定）					

[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 曉潔, 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 曉潔, 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関する令和元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) 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) サンプルングした血液及び組織(脳、腎臓、肝臓、脾臓)中の総水銀分析を終えた。KK-Ay、BL/6 マウスにおける各組織におけるメチル水銀移行性の比較に関して K_p 値(組織中の濃度/血漿中濃度)によるデータ解析を進めており、メチル水銀投与後、初期段階では KK-Ay の脳において BL/6 に比べて濃度が上昇しやすいが、時間経過とともに迅速に減少することを見出している。その他、薬物動態パラメータを用いたメチル水銀の体内動態の解析をほぼ終えた。

(2) 糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の母仔移行を明らかにするために、雌の糖代謝異常モデルマウスの確立及び出産に関する条件検討を進めている。現在、研究目的に適した糖代謝異常モデルマウスの確立を目指して高脂肪食の給餌による実験を実施中である。

(3) 糖代謝異常(妊娠糖尿病、糖尿病合併妊娠)の病態下における母児の各生体試料(毛髪、血液、胎盤組織、臍帯組織)における水銀に関する研究を産

業医科大との共同研究で進めており、得られた試料中の総水銀分析を進めている(平成 30 年度:28 検体、令和元年度:33 検体=計 61 検体)。

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およ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。これまでのプロテオミクス解析により、血漿 TTR 濃度が血球水銀濃度と正の相関がみられることが判明したため、*in vitro* の系で TTR の水銀毒性への効果を検証したが、TTR の水銀毒性に対する防御効果は認められなかった。

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。その結果、IQ を含む神経心理検査では胎児期および小児期のメチル水銀曝露による影響はみられなかった。神経生理検査では、男児で胎児期・小児期のメチル水銀曝露により聴覚伝導路内の軽度の遅延が見られたが、言語性 IQ(耳から入る情報を処理する能力)に影響が見られなかったことから、小児発達に大きな影響を

及ぼしていないと考えられた。また、男児で胎児期のメチル水銀曝露により視覚伝導路内の軽度の遅延が見られたが、動作性 IQ (目から入る情報を処理する能力) に影響が見られなかったことから、小児発達に大きな影響を及ぼしていないと考えられた。

さらに、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 (155 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 (所長特任補佐)

(1) 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 JP15K00533)

水俣湾の埋立地下には高濃度の総水銀を含む汚泥が存在する。本研究では、埋立地に眠る水銀を含む汚泥に相当する歴史的保存汚泥を用いて、化学形態別水銀分析と硫黄やセレン (Se) 分析と構造解析を実施することで、水俣湾への潜在的リスク評価に資するデータを得る。

底質: 対照 (八代海沿岸) 1 試料; 最近の水俣湾底質 (浚渫区域外から採取され、基準値以下の総水銀濃度ではあるが、当時の水銀を含む) 5 試料; 歴史的保存汚泥 (浚渫プロジェクト終了前に採取され、埋立地下に存在する高濃度水銀含有汚泥の一部を代表する) 4 試料。

保存汚泥の電顕-X線分光器解析による追加検索で、水銀と硫黄が類似分布を示した。更に、X線吸収微細構造分析で、安定で溶出性の低い硫化水銀が主要化学形態であることが判明した。保存汚泥の総水銀濃度は 241 ppm、メチル水銀は 108 ppb (総水銀の 0.05% 未満) で、メチル水銀の海水への溶出率は 0.1% であった。これらの結果から、万が一汚泥が流出することがあっても、水俣湾に再度水俣病を起こすほどの高いメチル水銀のリスクは生じさせないと想定された。本結果は、*Environ Res.*, 2020 Jan; 180. (IF = 5.026) に掲載された。

(2) メチル水銀毒性のセレンによる抑制: 水俣病発生当時の環境・患者試料を用いた新規解析 (科研費研究 JP19K12353 として採択された。)

水俣病発生当時の未解析試料 (メチル水銀発生源のアセトアルデヒド蒸留液、その蒸留液投与実験で発症させたネコの臓器、保存汚泥、汚染魚、水俣病患者の臓器等) の新規解析を行うことで、水俣病発生当時の環境からヒトへの各曝露パスウェイにおけるメチル水銀とセレン (Se) の動態を検討する。

メチル水銀発生源のアセトアルデヒド蒸留液 (HI 液) の THg は 74 ppm で、Se は検出されなかった。HI 液を餌に添加してチッソ水俣工場内で中毒症状を発症したネコ 717 号の総水銀 (THg): 脳 42、肝臓 62、腎臓 55 ppm、Se: 脳 0.5、肝臓 8、腎臓 2 ppm で、対照の実験用ネコの Se: 脳 0.1、肝臓 0.4、腎臓 0.8 ppm に比べ、特に肝臓で高い Se 濃度であった。当時、水俣湾で捕獲された鯛の筋肉中 Se 濃度も対照 (n = 6) と比べ約 3 倍であった。高濃度の THg を示した水俣湾保存汚泥中 Se 濃度は、対照と比べ約 200 倍であった。中間解析結果であるが、水俣湾に排泄された MeHg は環境や生態に多量の Se 濃度蓄積を惹起した可能性が示された。

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・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)

魚介類はヒトの主要なメチル水銀 (MeHg) の曝露源であり、近年、世界全体では魚介類の供給量は増え続けている。本研究では食用となる魚類の可食部の MeHg 濃度の評価のために、可食部ではなく通常は廃棄される鰓 (えら) を利用した MeHg のスクリーニングやモニタリングの可能性について検討した。一方で、魚介類はセレン、 ω -3 多価不飽和脂肪酸 (DHA・EPA) など健康に有益な栄養成分の摂取源でもある。近年、日本において食用を含めた新たな活用が注目されている深海魚には水銀濃度が高い魚種の存在が知られているが、水銀濃度の情報が不足している魚種もある。深海性魚類を中心に水銀濃度のデータを得るとともに、魚介類摂取のリスクとベネフィットを考え、魚

由来の栄養素の分析、解析も試みた。

キンメダイ、ナンヨウキンメ、トウジン、カサゴ、アヤマカサゴ、ユメカサゴの 6 種について、同一個体の筋肉と鰓の T-Hg 濃度の相関を検討した。それぞれ魚種で筋肉と鰓の T-Hg 濃度の間に有意な強い正の相関が認められた。また 6 魚種の全個体を合計した群で、鰓 T-Hg 濃度と体重を説明変数とする筋肉 T-Hg 濃度を推定するための重回帰分析を行った。今回検討した 6 魚種については、鰓の T-Hg 濃度と体重から重回帰式で筋肉の T-Hg 濃度を推定できる可能性が示唆された。カサゴについて、筋肉の MeHg 濃度と鰓の T-Hg 濃度の相関関係を調べ、鰓の T-Hg 濃度は筋肉の MeHg 濃度と強い相関を示した。この結果は、少なくともカサゴでは、鰓の THg 濃度を測定することにより、可食部位の MeHg 濃度を推定できることを示唆している。カサゴ、ナンヨウキンメ、トウジン、メルルーサの筋肉について T-Hg と Se を測定した。1 例を除きすべての個体で Se のモル濃度が T-Hg のモル濃度より高かった。魚は MeHg 曝露源としてのリスク以上に Se の摂取源としての利点が大きいかもしい。しかし今回は検討数が少ないため、またヒトの魚の摂取状況を調べていないため、さらなる慎重な検討が必要である。

■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-19-04)

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

[区分]

基盤研究

[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(所長特任補佐)
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
衛藤光明(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

[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、糖尿病罹患患者と非罹患患者における毛髪、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康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) 糖代謝異常罹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。

[2019 年度の研究実施成果の概要]

- (1) 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) サンプル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。KK-Ay、BL/6 マウスにおける各組織におけるメチル水銀移行性の比較に関して Kp 値 (組織中の濃度/血漿中濃度) によるデータ解析を進めており、メチル水銀投与後、初期段階では KK-Ay の脳において BL/6 に比べて濃度が上昇しやすいが、時間経過とともに迅速に減少することを見出している。その他、薬物動態パラメータを用いたメチル水銀の体内動態の解析をほぼ終えた。
- (2) 糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の母仔移行を明らかにするために、雌の糖代謝異常モデルマウスの確立及び出産に関する条件検討を進めている。現在、研究目的に適した糖代謝異常モデルマウスの確立を目指した実験を行っている。
- (3) 糖代謝異常 (妊娠糖尿病、糖尿病合併妊娠) の病態下における母児の各生体試料 (毛髪、血液、胎盤組織、臍帯組織) における水銀に関する研究を産業医科大との共同研究で進めており、得られた試料中の総水銀分析を進めている (平成 30 年度:28 検体、令和元年度:33 検体=計 61 検体)。

[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)に採択されている。
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 -31 年度)に採択されている。

[研究期間の論文発表]

- 1) 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.
- 2) 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.
 - 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) 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.
 - 8) David J, Muniroh M, Nandakumar A, Tsuji M, Koriyama C, Yamamoto M. (2020): Inorganic mercury-induced MIP-2 expression is suppressed by N-acetyl-L-cysteine in RAW264.7 macrophages. Biomed. Rep. 12 (2):39-45.

[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, 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 山元 恵, 柳澤利枝, 茂木正樹, 森 友久, 中村政明, 竹屋元裕, 衛藤光明: 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Yamamoto M: Experimental study on methylmercury toxicity and its prevention. International Conference on Translational Medicine and Health Sciences, Semarang, 2017. 10.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Muniroh M, Gumay AR, Indraswari DA, Bakhtiar Y, Hardian H, Bakri S, Maharani N, Karlowee V, Koriyama C, Yamamoto M: Activation of MIP-2 and MCP-5 expression in methylmercury-exposed mice and their suppression by N-Acetyl-L-Cysteine. 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health, 京都, 2019.9.
- 11) 山元 恵, 柳澤利枝, 茂木正樹, 首藤政親, 中村政明, 柏木葉月, 工藤めぐみ, 酒井敦史, 周東智: 糖尿病マウスにおけるメチル水銀の生体内動態. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019. 12.

[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-19-05)

Research on the localization of mercury and selenium in mammalian tissue

[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(所長特任補佐)

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。2015 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、2016

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、2017 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。そこで、2018 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。その結果、アカゲザル・マーモセット・マウスにおいてはラットと同様に水銀およびセレンの凝集塊が非常に小さいことが分かった。また、水俣病症例においては臨床病型によって、その分布や凝集塊の大きさが異なるのかを検討した結果、病型により凝集塊の大きさが異なることが示唆された。

[目的]

今年度はこれまでに検索を行っていないハンドウイルカの中樞神経系や各種臓器の検索を行うこと、EPMA で画像を提示する際に、より分布像を理解しやすくするためのマッピング法を検討すること、また、水俣病症例の腎臓における水銀及びセレンの分布や凝集塊の大きさなどについて症例数を増やして検討することを目的とした。

[方法]

1) 材料

1) 動物:ハンドウイルカ

検索した臓器:大脳・小脳・骨格筋・肺・尾

2) 水俣病症例

病型:急性型・亜急性型・長期経過重症型・小児型・胎児型・慢性(武内・衛藤分類による)

検索した臓器:腎臓

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 μ A

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

これまで検索していないイルカの諸臓器における水銀及びセレンの EPMA による分布解析

水俣病症例の症例数を追加した検索

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

[2019 年度の研究実施成果の概要]

1. ハンドウイルカの諸臓器における検索結果

ハンドウイルカの脳(図 1)、小脳(図 5)、骨格筋、肺などの検索したすべての臓器において病変は認められなかった。無機水銀を可視化する Autometallography 法による検索の結果、脳では広範囲の神経細胞の細胞質内やミクログリアに水銀の沈着が認められた(図 2)。

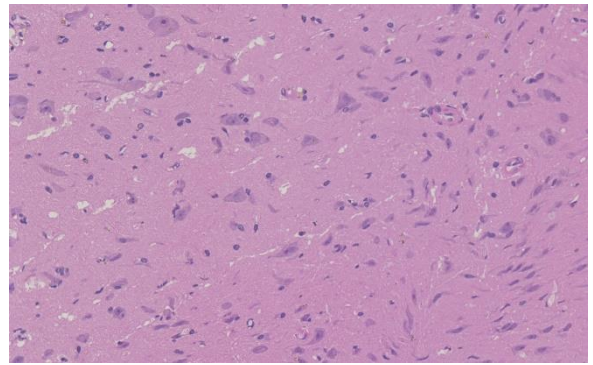


図 1 ハンドウイルカの脳(HE 染色)

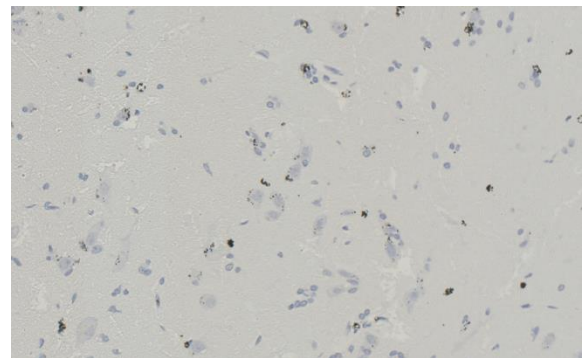
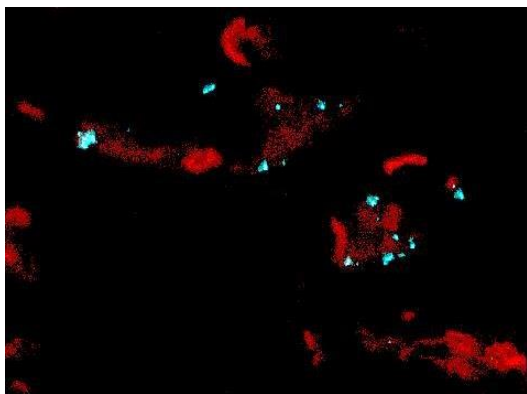


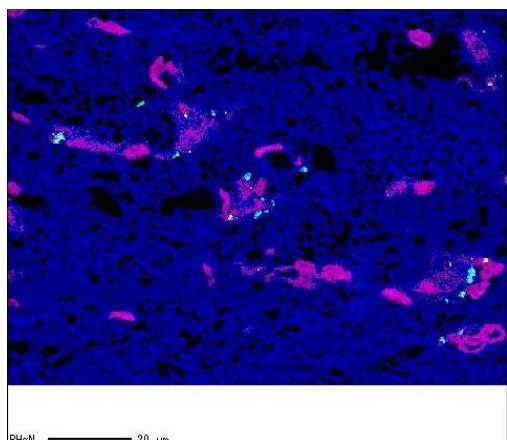
図 2 ハンドウイルカの脳(Autometallography 法)

EPMA による解析では 3 種類までの元素を重ね合わせてマップを示すことが出来るため、より分かりやすい提示法について検討した。その結果、細胞核に多く含まれるリンや細胞実質において多く含まれる窒素を、目的とする元素と同時にマッピングすることで、元素の存在位置をより分かりやすく示せることが分かった。図 3 では、赤色がリンで水色が水銀とセレンの共在しているところを示している。核を明瞭に示すことで、水銀とセレンが細胞質に存在していることが分かる。また、図 4 では濃青色がチツソ、ピンク色がリン、水色が水銀の局在を示している。細胞実質と核の存在が示されるため、水銀の存在部位がより分かりやすく示される。ハンドウイルカの脳の神経細胞には多くの水銀及びセレンの沈着が認められるが、神経細胞傷害を示唆する所見は認められなかった。脳血管関門をセレン化水銀として通過することは考えにくく、脳内に到達したメチル水銀が神経細胞やミクログリアの細胞質内で無機化され、セレンと結合してセレン化水銀として存在していることが推測される。



PH-Se — 10 μm

図3 ハンドウイルカの大脳(EPMA)



PH-N — 20 μm

図4 ハンドウイルカの大脳(EPMA)

ハンドウイルカの小脳においては、水銀は神経細胞ではなく、バグマングリアに多く認められた(図6)。この所見は水俣病症例の所見に類似している。

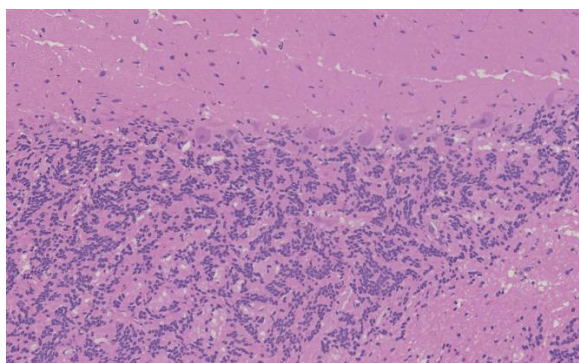


図5 ハンドウイルカの小脳(HE 染色)

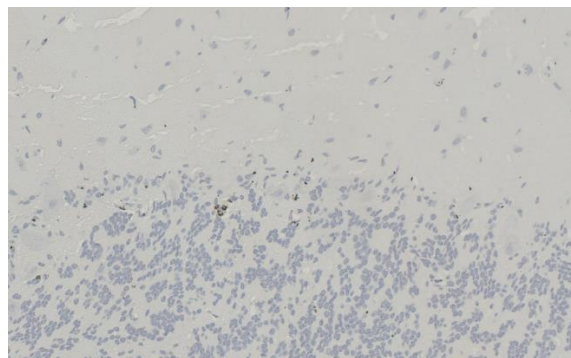


図6 ハンドウイルカの小脳(Autometallography 法)

ハンドウイルカの骨格筋において、水銀は核周囲に多く認められた(図7)。この所見は以前、坂本らが報告したハンドウイルカにも認められた所見である⁴⁾。図8は Compo 像を示し、金属の沈着が示唆される白い微細な顆粒が核周囲に認められ、これらは水銀及びセレンであることが EDS 分析により示された(図9)。骨格筋の核の周囲にはミトコンドリアが多く存在することが知られており、ミトコンドリアでメチル水銀が無機化され、セレンと結合することが推測される。

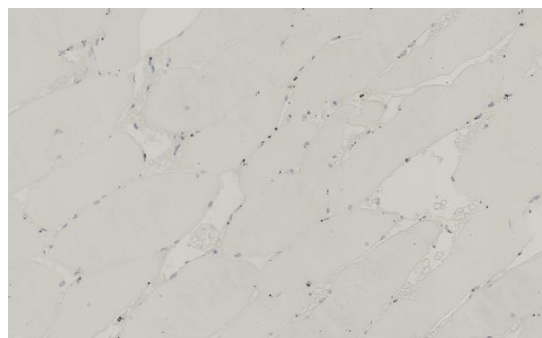


図7 ハンドウイルカの骨格筋(Autometallography 法)

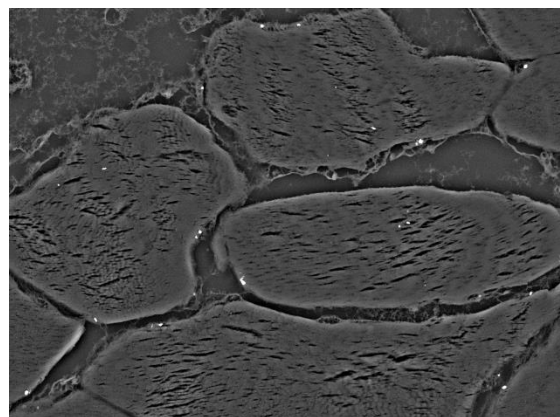


図8 ハンドウイルカの骨格筋(Compo 像)

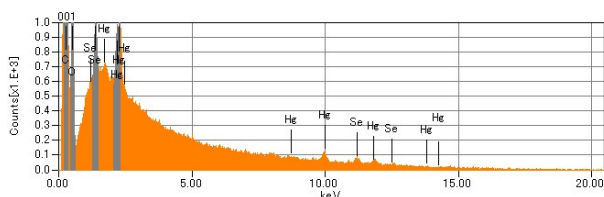


図 9 EDS 分析の結果

2. 水俣病症例の腎臓の検索結果

昨年度は臨床病型により凝集塊の大きさが異なると推測した。今年度は症例数を増やし再検索したところ、凝集塊の大きさだけでなく、水銀及びセレンの分布が症例により大きく異なることが分かった。大きく分けると 2 つのタイプに分けられ、1 つは集合管にのみ凝集するタイプ (図 10)、もう 1 つは尿細管に凝集するタイプである (図 11)。

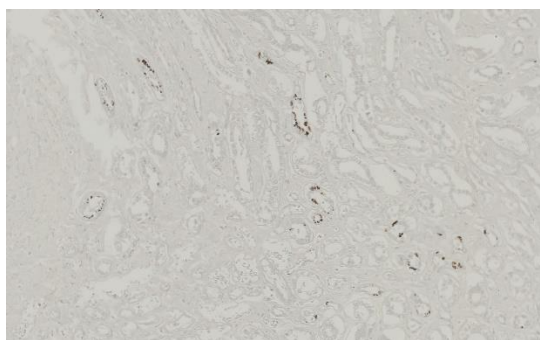


図 10 ヒト腎臓 (Autometallography 法)

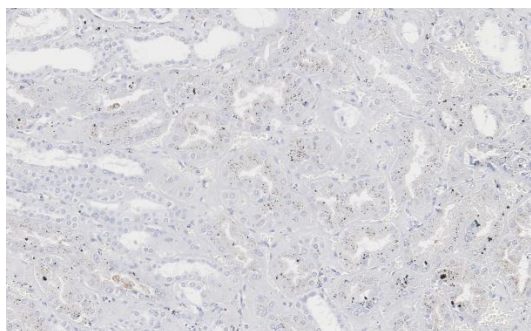


図 11 ヒト腎臓 (Autometallography 法)

これまで実施してきた様々な動物種の検索により、水銀及びセレンの凝集塊は相当長期間曝露されないと形成されないこと、また、分布は動物種によって異なることを示してきた。今回のヒトにおける分布の差や凝集塊の大きさの差は、水銀摂取量、期間、発症から死亡するまでの経過日数など様々な要因により起こっていると推察される

が、今回実施した 11 例の症例については明確な理由が見出せなかった。

[備考]

なし

[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, Man Chan H, Domingo JL, Marumoto M. (2015) Mercury speciation and selenium in toothed-whale muscles. Environ Res 143: 55-61.

[研究期間の学会発表]

- 1) 丸本倍美、坂本峰至、丸本幸治、鶴田昌三、衛藤光明、竹屋元裕: 水俣病急性発症例の脳、小脳、肝臓、腎臓における水銀およびセレンの局在. 第 26 回日本微量元素学会, 札幌, 2015.7.
- 2) 丸本倍美、坂本峰至、丸本幸治、鶴田昌三: ハンドウイルカの肝臓、腎臓における水銀およびセレンの局在. 日本セトリロジー研究会第 30 回 (東京) 記念大会, 東京, 2019. 6.

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

■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-19-06)

Health risk assessment of high methylmercury exposure derived from whal

[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(所長特任補佐)
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・臍帯収集
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)
プロテオミクス解析
郡山千早(鹿児島大学)
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クジラを主要産業としており、食文化としてクジラ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值である 50 ppm¹⁾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

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クジラ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、胎児期・小児期の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 名の血液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的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。最終的には酵素結合免疫吸着測定法 (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曝露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。

[2019 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、二次元電気泳動を用いて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。その結果、血漿 TTR 濃度が血球水銀濃度と正の相関がみられることが判明した。

そこで、今年度は *in vitro* の系で TTR の水銀毒性への効果を検証した。U87-MG cell (Human Neuronal Glioblastoma cell line)を用いた培養神経細胞の系で MeHg と TTR を共存させて 2 日後に細胞の生存を評価したところ、TTR の水銀毒性に対する防御効果は認められなかった(図 1)。

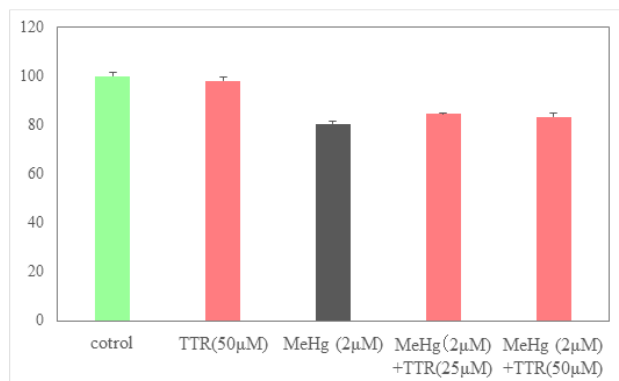


図 1:TTR の水銀毒性に対する効果の検証

2. メチル水銀曝露による小児発達への影響調査

2012年から2017年まで、メチル水銀曝露による小児発達への影響調査を行い、紀南地区(太地町・那智勝浦町・串本町)の小学1年生の133例のデータを取得した。

胎児期のメチル水銀曝露を評価するために保存臍帯中メチル水銀濃度を、小児期のメチル水銀曝露を評価するために対象児の毛髪水銀濃度を測定した。胎児期の小児発達を評価するために、神経心理検査として①WISC-III 知能検査、②ボストンネーミング検査、③読字検査を、神経生理検査として①BEAP(聴性脳幹反応)、②VEP(視覚誘発電位)、③色覚検査を実施した。統計学的手法(重回帰モデル)を用いて、メチル水銀の胎児期・小児期曝露と小児発達の評価項目との間の関連性について検討した。

神経心理検査では胎児期および小児期のメチル水銀曝露による影響はみられなかった(表 1、2)。

表1:胎児期のメチル水銀曝露と神経心理検査の評価項目との関連性

		保存臍帯メチル水銀濃度 log (ppm)			
		男児		女児	
		回帰係数	p 値	回帰係数	p 値
IQ	全検査	-3.490	0.387	-8.001	0.232
	言語性	-3.327	0.439	-1.491	0.820
	動作性	-2.981	0.483	-14.515	0.065
BNT	手がかり (-)	-1.746	0.308	-1.080	0.730
	手がかり (+)	-1.579	0.400	-1.214	0.703
読字テスト	読字スピード	0.236	0.684	-0.061	0.939

表2:小児期のメチル水銀曝露と神経心理検査の評価項目との関連性

		小児の毛髪水銀濃度 log (ppm)			
		男児		女児	
		回帰係数	p 値	回帰係数	p 値
IQ	全検査	4.845	0.313	-4.554	0.457
	言語性	1.784	0.728	-2.990	0.615
	動作性	7.386	0.141	-5.036	0.448
BNT	手がかり (-)	-0.534	0.794	-2.467	0.403
	手がかり (+)	-1.241	0.579	-2.729	0.362
読字テスト	読字スピード	0.358	0.587	-0.610	0.426

神経生理検査のうち、色覚は胎児期および小児期のメチル水銀曝露による影響はみられなかった。

BEAP の結果から、男児で胎児期・小児期のメチル水銀曝露により聴覚伝導路内の軽度の遅延が見られたが(表 3、4)、言語性 IQ(耳から入る情報を処理する能力)に影響が見られなかったことから(表 1、2)、小児発達に大きな影響を及ぼしていないと考えられた。

VEPの結果から、男児で胎児期のメチル水銀曝露により視覚伝導路内の軽度の遅延が見られたが(表 3)、動作性IQ(目から入る情報を処理する能力)に影響が見られなかったことから(表1)、小児発達に大きな影響を及ぼしていないと考えられた。

表3:胎児期のメチル水銀曝露と神経生理検査の評価項目との関連性

		保存臍帯メチル水銀濃度 log (ppm)			
		男児		女児	
		回帰係数	p 値	回帰係数	p 値
BEAP	I波の潜時	-0.031	0.484	-0.062	0.372
	III波の潜時	-0.066	0.304	-0.032	0.731
	V波の潜時	0.078	0.279	-0.019	0.851
	I-III頂点間潜時	-0.035	0.513	0.030	0.716
	I-V頂点間潜時	0.109	0.107	0.043	0.644
	III-V頂点間潜時	0.144	0.006	0.014	0.863
VEP	N75 潜時	2.300	0.106	1.325	0.431
	P100 潜時	4.778	0.200	-5.350	0.315
	N145 潜時	12.263	0.036	-15.603	0.110
色覚検査 (D-15d)	CCI	-0.126	0.308	-0.062	0.648
	TCDS	-0.127	0.303	-0.061	0.653

表4:小児期のメチル水銀曝露と神経生理検査の評価項目との関連性

		小児の毛髪水銀濃度 log (ppm)			
		男児		女児	
		回帰係数	p 値	回帰係数	p 値
BEAP	I波の潜時	-0.079	0.090	0.033	0.597
	III波の潜時	-0.088	0.194	-0.007	0.937
	V波の潜時	0.070	0.359	0.085	0.335
	I-III頂点間潜時	-0.009	0.875	-0.040	0.587
	I-V頂点間潜時	0.149	0.036	0.052	0.532
	III-V頂点間潜時	0.158	0.004	0.092	0.192
VEP	N75 潜時	1.760	0.243	1.322	0.377
	P100 潜時	5.620	0.152	-1.422	0.765
	N145 潜時	8.243	0.187	-4.333	0.621
色覚検査 (D-15d)	CCI	0.094	0.474	-0.191	0.108
	TCDS	0.093	0.479	-0.191	0.108

今回の結果は令和元年11月21日に太地町で報告会を開催して、住民に説明した。

3. 太地町住民からの臍帯採集

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(155個)を行った。

4. 本研究課題に関連した研究成果

(1) 歯クジラの水銀とセレン

総水銀濃度が高いクジラを摂食しても明らかな健康影響が生じない。この原因を検討したところ、歯クジラの総水銀濃度が高い場合、ほとんどが不活性なセレン化水銀として存在することが一因であることを明らかにした(Environ. Res.2015:143(Pt A):55-61に発表)。

(2) メチル水銀の多量・間欠曝露

水銀の摂取状況による水銀の蓄積・病変に差が生じるかどうかを明らかにすることは魚介類を食べる我が国の食生活において重要な問題である。そこで、成獣・胎仔ラットに一回の投与量を変えて間欠曝露を行ったところ、積算量が同じであれば脳内水銀及び脳病変に差がないことを明らかにした(Environ Res. 2017;152:446-453に発表)。

(3) ヒトの各ライフステージでのメチル水銀曝露時リスク外挿

水俣病では胎児性水俣病に加えて小児性水俣病が存在する。小児期のリスクを明らかにするために、動物実験を行い、アミノ酸要求量の多い胎児同様、乳児脳にも成獣より高濃度でメチル水銀が蓄積することを明らかにした(Environ Res. 2018;167: 15-20に発表)。

(4) 臍帯水銀の意義

胎児性水俣病の目安として臍帯中メチル水銀濃度が1ppmであるとされている。臍帯がない場合、母親の妊娠後期の毛髪水銀で代用できる(臍帯メチル水銀濃度の1ppmは、母親毛髪中水銀濃度の24 ppmに相当)ことを明らかにした(Environ Res. 2016;149: 282-287に発表)。

[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。

[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, Kakita A, Domingo JL, Yamazaki H, Eto K, Murata K (2017) Stable and episodic/bolus patterns of methylmercury exposure on mercury accumulation and the nervous system. Environ. Res. 152, 446-453.
- 5) 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.
- 6) Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Koriyama C, Murata K (2018) Brain methylmercury uptake in fetal, neonate, weanling, and adult rats. Environ. Res. 167, 15-20.
- 7) 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
- 4) Nakamura M, Hachiya N, Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Koriyama C, Yamamoto M, Sakamoto M: Cross sectional study on MeHg exposure and health survey in Kinan region, Japan. 18th Pacific Basin Consortium International Conference. Kyoto. 2019. 9.
- 5) 中村政明: 和歌山県紀南地区におけるメチル水銀の小児発達への影響調査. 「和歌山県太地町における水銀と住民の健康影響に関する調査」報告会. 太地町. 2019. 11.

■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-19-07)

Studies on fetal exposure to methylmercury and coexisting elements with mercury

[主任研究者]

坂本峰至(所長特任補佐)
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)、富安卓滋、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
衛藤光明(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(秋田大学名誉教授)、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: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・水俣病の歴史的試料を用い、化学形態別 Hg 分析と共存因子の検討を行う。

[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。ヒトや環境においてメチル水銀の毒性を修飾する元素としてするセレン(Se)と硫黄(S)の共存が注目されている。

[目的]

1. 児における MeHg の曝露評価と健康影響について、Se 等の交絡因子を考慮し体系的に検討する。(中期計画 2015 健康影響を考慮した研究)
2. 歴史的試料(生物、汚泥)歯鯨臓器の化学形態別 Hg と Se や S の共存を検討する。(中期計画 2015 健康影響・環境動態を考慮した研究)

[期待される成果]

1. 児の脳を守るリスクマネジメントに寄与。
2. 歯鯨の摂食、埋立地汚泥のリスク評価に貢献。

[年次計画概要]

1. 2015 年度

- (1) 臍帯組織中 MeHg 濃度の意義、及び母親毛髪中

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検討。

- ・ 歯鯨における Hg と Se の共存 (HgSe) についての解析: Environ Res. IF=5.026 (2015) に掲載。

2. 2016 年度

- (1) 母体血と臍帯血における Hg と MeHg 毒性防御因子 (Se、DHA やビタミン E) との関連について検討。

- (2) 水俣湾の浚渫前の保存汚泥の総水銀 (THg)、MeHg 分析、溶出試験、及び XAFS 分析。

- ・ 臍帯組織中 MeHg 濃度の意義: Environ Res. IF=5.026 (2016) に掲載。
- ・ 高濃度間欠 MeHg 曝露の MeHg 蓄積と神経系への影響: Environ Res. IF=5.026 (2017) に掲載。

3. 2017 年度

- (1) 母体血/臍帯血を、赤血球/血漿に分けて化学形態別 Hg や元素分析を実施。

- ・ 母体血と臍帯血における Hg と MeHg 毒性防御因子 (Se、DHA、ビタミン E) の検討: Environ Int. IF=7.943 (2017) に掲載。

4. 2018 年度

- (1) 浚渫前の保存汚泥及び現在の水俣湾底質の化学形態別 Hg 分析、溶出試験を実施。

- ・ 妊娠、新生児、離乳及び成人期の各ライフスパンにおける血液からの脳への MeHg 蓄積に関する検討: Environ Res. IF=5.026 (2019) に掲載。

[2019 年度の研究実施成果の概要]

1. 歴史的保存汚泥の Hg 化学形態別分析及び S との共存: 水俣湾への潜在的リスク (科研費 JP15K00533)

- (1) 本研究では、歴史的保存汚泥を用いて、化学形態別 Hg と S 分析、及び構造解析を実施することで、埋立地に眠る高濃度 Hg 含有汚泥の水俣湾への潜在的リスク評価に資するデータを得る。

- (2) 試料・方法:

対照 (C): 水俣から約 40 km 北方に離れた八代市の沿岸域表層底質 (図 1a)。

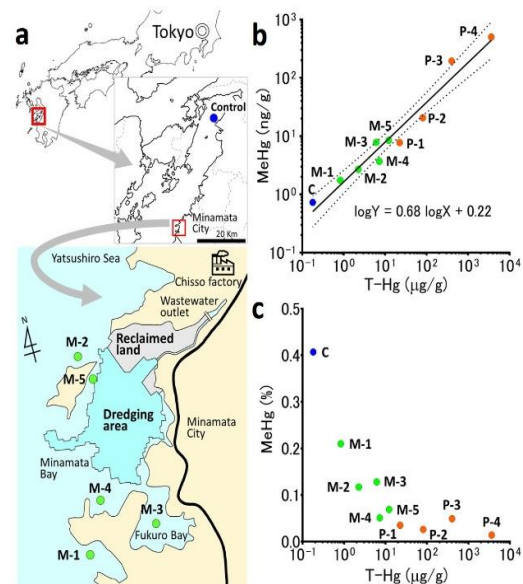


図 1 (a)水俣湾におけるサンプリング地点 (M-1ー5) と対照 (C)を示した地図; (b) 総水銀濃度とメチル水銀濃度、及び(c)メチル水銀%

浚渫区域外 (図 1a) から採取した、最近の水俣湾底質 (M-1ー5)。

浚渫プロジェクト終了前に水俣湾において採取された歴史的保存汚泥 (P-1ー5)。P-1: 1984 年に湾の中央部、P-2: 1980 年に湾中部の北部、P-3: 1980 年にチッソの排水口から約 30 m 沖合、P-4: 1958 年に排水口付近で採取。

試料は分析前に凍結乾燥し、メノー乳鉢中で 1 時間かけ均質化した。

THg: 湿式灰化ー還元気化原子吸光光度法で測定。MeHg: 改良型のジチゾン抽出ーECDーガスクロマトグラフィー法で測定。S と全有機態炭素 (TOC) を測定。

海水への溶出試験: 50 ml 遠心管に 100 mg の試料と 40 ml の濾過海水を加え、250 回/min の水平振盪を 20 時間行い、ろ液の THg は、米国 EPA 法 1631、MeHg は環境省法に準じ測定。

エネルギー分散分光器 (EDS) を備えた透過型電子顕微鏡 (TEM) を用いた Hg、S、及びシリカのマッピングと X 線吸収微細構造分析 (XAFS) による汚泥中 Hg の主要化学形態の推定を実施。

- (3) 結果・考察:

対照の THg (0.18 μg/g) と MeHg (0.71 ng/g) 濃度は、非汚染地域試料と一致していた。THg 濃度中

中央値は、最近の水俣湾底質 6.1 $\mu\text{g/g}$ 、保存汚泥 241 $\mu\text{g/g}$ であった。MeHg 濃度中央値は、最近の水俣湾底質 3.7 ng/g 、保存汚泥 108 ng/g であった。保存汚泥中の THg と MeHg 濃度は最近の水俣湾底質よりも有意に ($P < 0.05$) 高く、公害防止事業開始前に、規制値 (0.4 $\mu\text{g/g}$ THg) を超えた魚介類が生息していた理由を説明する。最近の水俣湾底質は、浚渫規制値 (THg で 25 $\mu\text{g/g}$ 、乾量) の 1/2 以下であった。本研究で測定された最近の水俣湾底質中の THg と MeHg 濃度は、2012 年に主に浚渫区域内から収集された 107 底質の約 2 倍であり、公害防止事業開始前の THg と MeHg が一定範囲で残っていることを示唆した。一方、保存汚泥の THg に対する MeHg% は、最近の水俣湾底質より有意に ($P < 0.05$) 低く、全体として、MeHg 濃度は THg 濃度増加に伴って増加した。しかし、THg 濃度が高くなると MeHg 濃度の増加傾向は減少した。THg と MeHg は両対数グラフ上で、ほぼ直線の関係で ($\log y = 0.68 \log x + 0.22$) (図 1b) で、THg 濃度増加に従って THg に対する MeHg% は指数関数的に減少した (図 1c)。この結果は、高い THg 濃度を含む底質中で、より高い割合で脱メチル化が起きたことを示唆する。

試料から海水中に抽出された THg% は、対照 0.20 %、最近の水俣湾底質 0.021 %、保存汚泥 0.027 % であった。一方、MeHg% は、対照 7.89 %、最近の水俣湾底質 4.57 %、保存汚泥 0.86 % で、全試料で THg 抽出性は MeHg よりはるかに低く、次の段落で論じるように、保存汚泥 (P-4) 中 Hg の主な化学形態は不溶性の $\beta\text{-HgS}$ であることによって説明できる。一方、MeHg の溶出性は THg より高く、水俣湾海底の直上海水へ MeHg が溶け込み易く、現在でも底生生物や魚介類には一定の MeHg が取り込まれていると考えられる。松山らは、水俣湾底質から間隙水へ、MeHg が THg と比べ高い割合で溶出することを報告している。

保存汚泥 P-4 を用いた、TEM-EDX 解析 (図 2a) は、Hg と S が類似する分布パターンを示し、 $\beta\text{-HgS}$ のパターンと同様であった。これらの結果は、P-4 中に両元素が HgS として存在することを示唆

している。対照には S が観察されたが、Hg は示されなかった。更に、Hg と S の化合物を特定するために XAFS 測定を行った。EXAFS スペクトルの k space

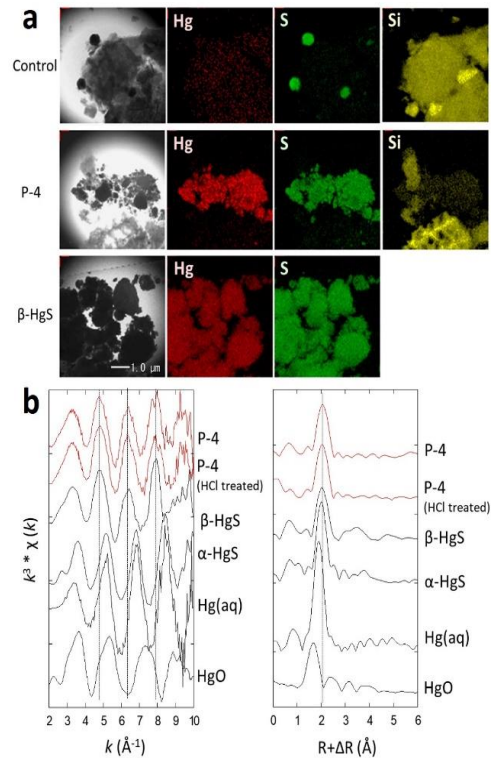


図 2(a) 対照、保存汚泥P-4、 β 硫化水銀を用いた、エネルギー分散分光器 (EDS) を備えた透過型電子顕微鏡 (TEM) による水銀、硫黄、及びシリカのマッピング (b) 標準水銀化合物、P-4 試料、及びP-4を1M 塩酸で処理した試料を用いた、X線吸収微細構造分析 (XAFS) による汚泥中水銀の主要化学形態の推定

と r space (図 2b) から、P-4 中 Hg は S と結合していることが解った。更に、k space の類似性により、P-4 中 Hg の主要化学形態が $\alpha\text{-HgS}$ でなく $\beta\text{-HgS}$ であることが示された。また、P-4 の 1M HCl による処理は P-4 の EXAFS スペクトルを変化させず (図 2b)、P-4 中の主要 Hg は、この酸性条件下で容易に溶解せず、魚介類の消化管を通して吸収されにくいことを示唆している。保存汚泥中の S 濃度は、最近の水俣湾底質 (M-3 を除く) より 4.6 倍高かった ($P < 0.05$)。水環境中の S に富む条件下では、二価の無機 Hg は S と容易に結合して HgS を形成することが知られている。また、HgS 形成は Hg の bioavailability を低下させることから、アセトアルデヒド生産終了後から水俣湾魚介類の THg

濃度が急激に低下した理由を説明すると考える。
更に、 β -HgS は低酸素環境で安定であることから、埋立地の下に含まれる Hg は比較的高い安定性を持つと考えられる。

(4) まとめ:

保存汚泥の中央値は THg 濃度 241 $\mu\text{g/g}$ 、MeHg 濃度 108 ng/g (THg に対する MeHg は 0.031 %) で、MeHg の溶出率は 0.86 %であった。更に、Hg と硫化物の共存が TEM-EDX 分析により示され、保存汚泥中の主要 Hg が安定な β -HgS であることが XAFS 分析で確認された。これらの結果は、水俣湾の埋立地に含まれる汚泥の水俣湾への潜在的风险を推定するための重要な情報になると考える。本結果は、Environ Res. (IF=5.026), 2020 Jan; 180.に掲載。

2. MeHg 毒性の Se による抑制: 水俣病発生当時の環境・患者試料を用いた新規解析 (新規科研費研究 JP19K12353 に新規採択)

水俣病発生当時の未解析試料である MeHg 発生源のアセトアルデヒド蒸留液、廃液投与で発症した猫の臓器、浚渫汚泥、汚染魚、水俣病患者の臓器等の新規解析を行うことで、各曝露パスウェイにおける Hg との親和性が高く MeHg 毒性を防御する作用のある Se の動態を検討する。

アセトアルデヒド蒸留液 (HI 液) の THg は 74

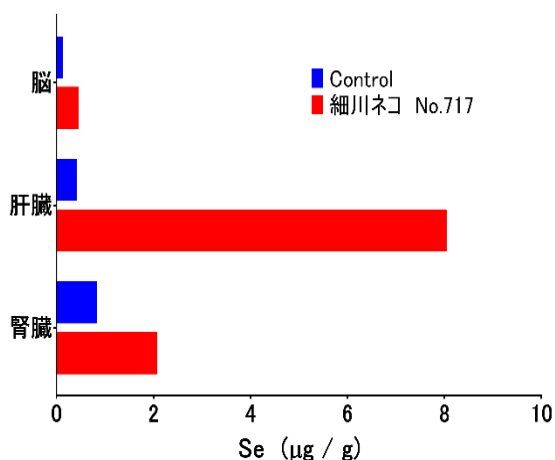


図 3 対照とアセトアルデヒド蒸留液での発症猫の臓器中セレン濃度

$\mu\text{g/mL}$ で、Se は含まれなかったにも拘わらず、HI 液を餌に添加してチツソ工場内で中毒症状を呈した猫 717 号の Se は: 脳 0.5、肝臓 8、腎臓 2 $\mu\text{g/g}$ で、肝臓で特に高い Se が検出された (図 3)。

当時、水俣湾で捕獲された鯛筋肉中 Se も対照 ($n=6$) と比べ約 3 倍であった (図 4)。前出の研究で、高濃度 THg を示した保存汚泥中 Se は、対照と比べ約 200 倍であった。これらの結果から、水俣湾に排泄された MeHg は環境や生体で無機化され、Se と結合することで、多量の Se 濃度蓄積が惹起された可能性を示唆した (図 5)。

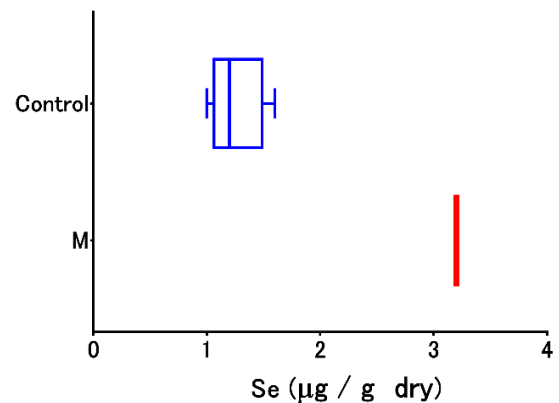


図 4 対照と水俣湾真鯛とのセレン濃度

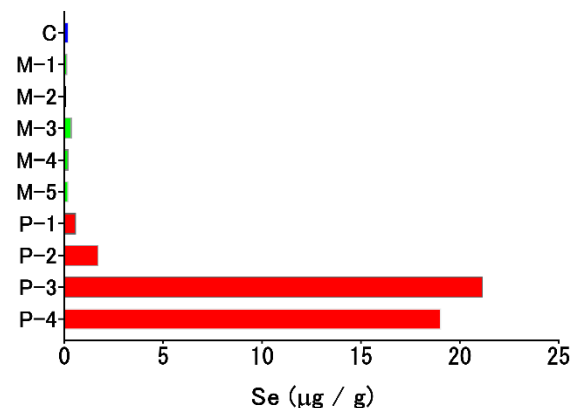


図 5 保存汚泥 (P-1-5) のセレン濃度

[備考]

本研究は JSPS 科研費 JP15K00533、JP19K12353 の助成を受けたものである。

[研究期間の論文発表]

【論文・書籍 (英文)】

- 1) Sakamoto M, Itai T, Marumoto K, Marumoto M, Kodamatani H, Tomiyasu T, Nagasaka H, Mori K, Poulain AJ, Domingo JL, Horvat M, Matsuyama A: Mercury speciation in preserved historical sludge: Potential risk from sludge contained within reclaimed land of Minamata Bay, Japan. Environ. Res., 2020 Jan; 180: 108668. (JSPS KAKENHI Grant Number JP15K00533)
- 2) Sakamoto M(1st), 他 5 名 (2018) Brain methylmercury uptake in fetal, neonate, weanling, and adult rats. Environ Res., 167:15-20.
- 3) Maeda E, Izumo K(7th), Sakamoto M(9th), 他 8 名 (2019) Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: A case-control study. Environ Res., 168: 357-363.
- 4) Sakamoto M, 他 8 名 (2018) Health Impacts and Biomarkers of Prenatal Exposure to Methylmercury: Lessons from Minamata, Japan. Toxics, 6(3).
- 5) Tatsuta N, Sakamoto M(3rd), 他 3 名 (2018) Methylmercury Exposure and Developmental Outcomes in Tohoku Study of Child Development at 18 Months of Age. Toxics, 2018
- 6) Karita K, Sakamoto M(4th), 他 3 名 (2018) Assessment of Cardiac Autonomic Function in Relation to Methylmercury Neurotoxicity. Toxics, 20; 6(3).
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Sakamoto M, 他 9 名 (2015) Mercury speciation and selenium in toothed-whale muscles. Environ Res 143(Pt A): 55-61.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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) 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. Biomedical Research on Trace Elements, 2018; 29(2-3): 119-131.
- 2) 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ー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.
- 3) 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ー水俣病から環境保健学研究へー. 日本衛生学会雑誌 72(3): 140-148.

- 4) 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.
- 5) 齊藤 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.
- 6) 坂本峰至, 山元 恵 (2015) 水銀の健康影響. 生活と環境 700:16-22.
- 7) 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) EUROTOX 2019 (e-poster), Helsinki, 2019. 9.
- 2) 18th PBC (Plenary symposium -4 NIMD forum 2019), Kyoto, 2019. 9.
- 3) Environmental Impact 2018, Naples, Italy, 2018. 6. (JSPS KAKENHI Grant Number 15K00533).
- 4) The ISES-ISEE 2018 Joint Annual Meeting. Ottawa, Canada. 2018. 8.
- 5) 53rd Congress of the Euro Societies of Toxicology, Bratislava, 2017. 9.
- 6) WHO Workshop at ICMGP2017, Providence, 2017. 7.
- 7) 13th ICMGP, Providence, 2017. 7.
- 8) 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity, Fukuoka, 2016. 11.
- 9) 15th World Congress of the International Association for the Scientific Study of Intellectual and Developmental Disabilities Congress, Melbourne, 2016. 8.
- 10) 6th Federation of European Societies on Trace Elements and Minerals, Catania, 2016. 5.
- 11) 9th Congress Toxicology in Developing Countries, Natal, 2015. 11.
- 12) Eurotox2015, Porto, 2015. 9.
- 13) 12th ICMGP, Jeju, 2015. 6.
- 2) メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019.
- 3) 第 90 回日本衛生学会学術総会, 盛岡, 2020.(誌上発表)
- 4) メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018.
- 5) メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2018.
- 6) 第 89 回日本衛生学会学術総会, 名古屋, 2019. (JSPS KAKENHI Grant Number 15K00533)
- 7) 第 88 回日本衛生学会学術総会, 東京, 2018. 3.
- 8) メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2017. 12.
- 9) 第 76 回日本公衆衛生学会総会 シンポジウム 44 鹿児島, 2017.
- 10) 第 87 回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 2017. 3.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) メチル水銀ミーティング, 東京, 2016.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 第 86 回日本衛生学会学術総会, 旭川, 2016. 5.
- 17) 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.
- 18) 平成 27 年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2016. 1.
- 19) 26 回日本微量元素学会, 札幌, 2015. 7.

【国内学会等発表】坂本筆頭のみ

- 1) 第 27 回日環協・環境セミナー in くまもと, 熊本, 2019. 招待講演

■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-19-18)

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(所長特任補佐)
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)、食用魚(edible fish)、深海性魚類
(deep sea fish)、底生魚類(demersal fish)

[研究課題の概要]

魚介類はヒトの主要なメチル水銀の曝露源である一方で、セレン、 ω -3 多価不飽和脂肪酸(DHA・EPA)など健康に有益な栄養成分の摂取源でもある。本研究では食用となる魚類の可食部のメチル水銀濃度の評価のために、可食部ではなく通常は廃棄される鰓(えら)を利用した、スクリーニングやモニタリングの可能性について検討した。更に近年、食用を含めた新たな活用が注目されている深海性魚介類の中には、水銀濃度が高い魚種が存在することが知られているため、情報が不足している深海性魚類を中心に水銀濃度のデータを得るとともに、魚介類摂取のリスクとベネフィットを考え、魚由来の栄養素の分析、解析も試みた。

[背景]

魚介類はヒトの主要なメチル水銀(MeHg)の曝露源である。近年、日本では魚介類の供給量は減っているが、世界全体では増え続けている。食用魚介類の MeHg のスクリーニングやモニタリングは重要であり、容易に多数のサンプル採取が可能な手法が必要である。食用魚介類の水銀濃度測定は可食部位で行うことが妥当だが、魚肉の採取により海産物の商品価値を損ねる可能性がある。一方、食用に際して従来は廃棄される鰓(えら)は、魚の身を傷つけることなく採取が可能であり、可食部位の水銀濃度推定に利用できれば、モニタリング等に有用なサンプルになりうる。本研究では、鰓の水銀濃度により、魚類の可食部位である筋肉中の総水銀(T-Hg)や MeHg 濃度の推定が可能か否か検討を行う。

また、国内では近年、深海性魚介類が新たな食料源として注目されている。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),2)}、水銀濃度のデータが不十分な魚種も多いため、これらの魚種の水銀データを得る必要がある。一方、魚介類

は MeHg の毒性を修飾する因子と考えられるセレン (Se)³⁾や ω -3 多価不飽和脂肪酸が多く含まれ、ヒトにとって主な摂取源である^{4), 5)}。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、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。

さらに底生魚類のカサゴは、熊本県による水俣湾環境調査の対象魚類であり、近年は水俣湾のカサゴの水銀濃度の平均値は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ため、水俣周辺地域で市販されている水俣湾以外の産地のカサゴについても検討し、深海性魚類の比較対照とする。

[目的]

1. 同一個体の筋肉(可食部位)と鰓(廃棄部位)の T-Hg、MeHg 濃度を測定して相関関係を解析し、魚介類の可食部位の MeHg 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。
2. 食用の深海性魚介類に含まれる T-Hg・MeHg(リスク因子)と、Se 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。

[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、筋肉、鰓、肝を採取する。
2. 分析項目
 - (1) T-Hg(湿式灰化-還元気化原子吸光法)⁶⁾
 - (2) T-Hg/MeHg(簡易分析法)⁷⁾
 - (3) Se(誘導プラズマ質量分析法)
3. データ解析
 - (1) 鰓、肝(廃棄部位)と筋肉(可食部位)の T-Hg 及び MeHg 濃度の相関について解析する。
 - (2) 各魚種の可食部位(筋肉)の T-Hg、MeHg 濃度の比較、Se/T-Hg(モル比)について解析する。

[期待される成果]

魚介類の廃棄部位である鰓を、可食部位の MeHg 濃度推定のために活用できる可能性を提案できる。また、十分なデータがない食用の深海性魚介類に含まれる T-Hg、MeHg と Se に関する情報発信が可能となる。

[年次計画概要]

1. 2017 年度

対象とする魚介類の選定と入手、対象臓器のサンプル採取を開始。還元気化法による T-Hg 分析法、および T-Hg/MeHg 簡易分析法の習得。入手した試料の T-Hg 分析を開始。

2. 2018 年度

前年度に引き続き底生魚類カサゴおよび深海性魚類の試料収集を行う。収集を終えた魚種から T-Hg 分析を順次行い、個体別の濃度分布を解析。カサゴの鰓と筋肉の T-Hg 濃度の相関について解析し、鰓の水銀濃度が可食部位の水銀濃度の指標になり得るか検討。学会発表。

3. 2019 年度

前年度に引き続き、カサゴ及び深海性魚類の T-Hg、MeHg、Se 分析を進める。カサゴの鰓の T-Hg 濃度から筋肉の MeHg 濃度の推定が可能か検討する。深海性魚種の筋肉 T-Hg 濃度の比較、鰓と筋肉の T-Hg 濃度の相関、T-Hg と Se の関連性を検討する。解析結果を論文にまとめる。

[2019 年度の研究実施成果の概要]

対象魚種の深海性魚類、及び底生魚類の収集は、深海性魚類については、愛知から静岡近海が産地の鮮魚を、キンメダイ 80 検体(御前崎産 50 検体、下田産 30 検体)、ナンヨウキンメ 51 検体、トウジン 50 検体、アンコウ 2 検体、入手した。ニュージーランド産メルルーサ 10 検体を冷凍フィレで入手した。底生魚類については、カサゴ 102 検体(長島産)、アヤマカサゴ 15 検体(静岡産)、ユメカサゴ 15 検体(静岡産)を鮮魚で入手した。長島産のカサゴは地方名「がらかぶ」として、静岡産の 2 種は「かさご」として販売されていた。各検体の筋肉・鰓・肝臓を採取し、鰓は洗

浄処理を行い、各分析を行うまで-80℃で保存した。

1. 深海性魚類およびカサゴ類の T-Hg 濃度の比較と 鰓を用いた筋肉中 T-Hg 濃度推定に関する検討

(1) カサゴ、キンメダイ、ナンヨウキンメ、トウジン、メルルーサ、アヤマカサゴ、ユメカサゴの筋肉について、湿式灰化-還元気化法(環境省マニュアル)による T-Hg 分析の結果を比較した。検体数 $n = 2$ のアンコウは統計解析から外した。各魚種の T-Hg 濃度の中央値は、キンメダイ>アヤマカサゴ>ナンヨウキンメ>トウジン>カサゴ>ユメカサゴの順で高かった(図1)。深海性魚類では、キンメダイが中央値 467ng/g、平均値 497ng/g、最小値 270 ng/g、最大値 1143ng/g で最も高かったが、厚生労働省が発表した水銀の調査結果¹⁾で報告されているキンメダイの T-Hg 濃度(平均値 654ng/g、最大値 2180ng/g)の範囲内の分布だった。キンメダイの近縁種ナンヨウキンメはキンメダイより有意に低濃度だった。タラ目に属するトウジン(ソコダラ科)とメルルーサ(メルルーサ科)はキンメダイより有意に T-Hg 濃度は低く、カサゴとは有意差はなかった。カサゴ類ではアヤマカサゴが、カサゴとユメカサゴより有意に高濃度だったが、検体数が $n = 15$ と少ないため十分な検討をするにはさらに数を増やす必要がある。

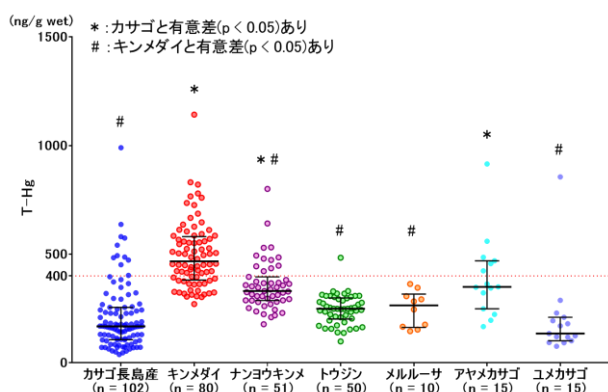


図 1. 深海性魚類およびカサゴ類の筋肉中 T-Hg 濃度の分布

深海性魚類のキンメダイ、ナンヨウキンメ、トウジンで、体重と T-Hg 濃度に有意な正の相関が認められた(相関係数:順に $r = 0.42$, $r = 0.62$, $r = 0.44$)。カサゴ類では、深海域で漁獲されるユメカサゴのみ正の相関が認められ($r = 0.59$)、カサゴとアヤマカサゴは正の相関は認められなかった。なお、鰓を用いた筋

肉中 T-Hg 濃度推定に関する相関と重回帰分析の解析には対数変換値を用いた。

(2) 筋肉と鰓の T-Hg 分析を実施したカサゴ($n = 102$)、キンメダイ($n = 50$:御前崎産のみ)、ナンヨウキンメ($n = 51$)、トウジン($n = 50$)、アヤマカサゴ($n = 15$)、ユメカサゴ($n = 15$)について、それぞれ同一個体の筋肉と鰓の T-Hg 濃度の相関を検討した。すべての魚種で筋肉と鰓の T-Hg 濃度の間に有意な強い正の相関が認められた(順に $r = 0.93$, $r = 0.88$, $r = 0.75$, $r = 0.84$, $r = 0.85$, $r = 0.91$)。検討した 6 魚種で鰓を用いて筋肉の T-Hg 濃度が推定できる可能性が示唆された。一方でそれぞれの単回帰分析では、傾きが各魚種で異なっていた。筋肉 T-Hg 濃度を鰓 T-Hg 濃度だけ用いて推定する場合、魚種ごとに推定式が必要と考えられた。

(3) 筋肉 T-Hg 濃度に対する鰓 T-Hg 濃度の比率(鰓/筋肉 T-Hg 比)は体重が重い魚種ほど小さくなる傾向がみられた(表 1)。本研究では現在日本で流通している魚を対象としたため、魚の大きさは市場で扱われている範囲内でのサンプリングとなり体重の分布には人為的選別のバイアスがある。一方で魚介類を購入して摂取する一般住民の曝露環境をより反映していると考えられる。

表 1. 筋肉と鰓の T-Hg 分析を実施した深海性魚類およびカサゴ類の体重と鰓/筋肉 T-Hg 比の分布

魚種	検体数	体重(g)	鰓/筋肉 T-Hg 比
		中央値(範囲: $Q_1 - Q_3$)	中央値(範囲: $Q_1 - Q_3$)
カサゴ	102	123 (86-162) ^a	0.21 (0.19 - 0.25) ^h
キンメダイ	50	721 (551-768) ^c	0.17 (0.15 - 0.19) ^g
ナンヨウキンメ	51	1103 (1033-1169) ^d	0.11 (0.10 - 0.12) ^e
トウジン	50	440 (378-537) ^{b, c}	0.15 (0.12 - 0.16) ^f
アヤマカサゴ	15	247 (230-264) ^{a, b}	0.19 (0.17 - 0.22) ^{g, h}
ユメカサゴ	15	117 (54-156) ^a	0.21 (0.16 - 0.23) ^h

Q_1 , Q_3 : 第1四分位, 第3四分位

多重比較検定: 同一文字間に有意差なし($P \geq 0.05$): 体重(a~d), 鰓/筋肉(e~h).

6 魚種を合計して解析した場合、鰓/筋肉 T-Hg 比と体重には有意な負の相関が認められた($r = -0.69$)。因果関係は不明だが鰓と筋肉の T-Hg 濃度の比率に関連があると考えられ、6 魚種を合わせた $n = 283$ について筋肉 T-Hg 濃度を目的変数、鰓 T-Hg 濃度と体重を説明変数とする重回帰分析を行った(表 2)。重回帰式は $y(\log \text{ 筋肉 T-Hg 濃度}) = 0.799x_1(\log \text{ 鰓 T-Hg 濃度}) + 0.267 x_2(\log \text{ 体重}) + 0.438$ 、適合度は

$R^2 = 0.89$ となった。

表 2. 筋肉 T-Hg 濃度を推定する重回帰分析の結果

変数	係数	標準誤差	95% CI	t	p値
x_1 : 鰓 T-Hg (log ng/g/wet)	0.799	0.021	0.758 ~ 0.840	38.7	< 0.001
x_2 : 体重 (log g)	0.267	0.014	0.241 ~ 0.294	19.7	< 0.001
y切片	0.438	0.044	0.352 ~ 0.524	10.0	< 0.001

10 の y 乗が筋肉 T-Hg 濃度の推定値であり、実測値と推定値を散布図に示す(図 2)。

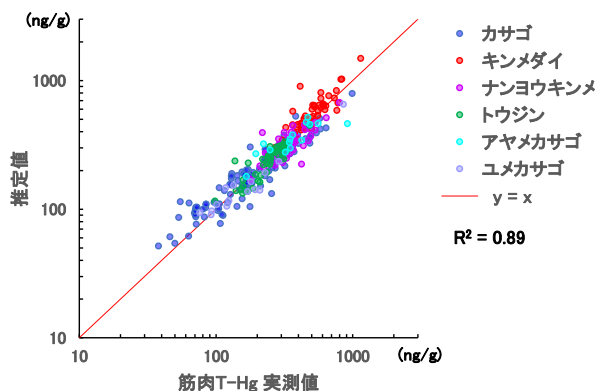


図 2. 6 魚種における筋肉 T-Hg 濃度の実測値と推定値の関係

以上の結果より、今回検討した深海性魚類及びカサゴ類の計 6 魚種については、鰓の T-Hg 濃度と体重から単一の推定式で筋肉の T-Hg 濃度を推定できる可能性が示唆された。この推定方法が多くの食用魚に適用可能か否かについては、より多くの魚種での検討が必要である。

2. 鰓を用いた筋肉中 MeHg 濃度推定に関する検討

(1) 湿式灰化-還元気化法による T-Hg 分析の結果、カサゴの各組織の T-Hg 濃度の中央値は筋肉 168ng/g、鰓 36ng/g、肝臓 257ng/g であった。同一個体の各組織の T-Hg 濃度の間には全て有意に強い正の相関が認められた(筋肉と鰓: $r = 0.93$ 、筋肉と肝臓: $r = 0.94$ 、鰓と肝臓: $r = 0.90$)。相関関係からは鰓、肝臓ともに筋肉 T-Hg 濃度の推定が可能と考えられたが、鰓の方が魚肉を傷つけずに採取できることから、食用魚の水銀濃度推定には鰓を用いるのが適当と考えられる。

(2) 簡易分析法によるカサゴ筋肉の T-Hg 濃度と MeHg 濃度の中央値は、それぞれ 159ng/g と 154ng/g であった。MeHg/T-Hg は平均 97% で、T-Hg 濃度と MeHg 濃度の間には有意な非常に強い相関($r = 0.999$)が認められたため、筋肉中の水銀はほとんど

が MeHg と考えられた。

(3) 簡易分析法と、環境省マニュアルの湿式灰化-還元気化法の T-Hg 測定値について、各分析法で測定した同一筋肉サンプルの T-Hg 濃度の間には有意な非常に強い相関($r = 0.997$)が認められたため、分析法の違いは水銀濃度の相関に影響しないと判断した。

(4) 鰓の T-Hg 濃度と筋肉の MeHg 濃度の間には、相関係数 $r = 0.93$ と有意に強い相関が認められたため、鰓の T-Hg 濃度から筋肉の MeHg 濃度の推定が可能と考えられた。本研究の試料は食用として流通する魚であり、更に鰓は十分に洗浄したため、外部環境から鰓に直接のコンタミネーションの影響はほとんどないと考えられる。そのため主に餌を通じて魚の腸管から吸収された MeHg が、鰓や筋肉などそれぞれの臓器に、一定の割合で再分配されていると考え、最も単純な回帰式である原点を通る線形回帰分析を行った(図 3)。傾きは 3.96~4.33 で最適値は 4.14、適合度は $R^2 = 0.87$ であり、カサゴにおいて推定式: y (筋肉 MeHg 濃度) = $4.14x$ (鰓 T-Hg 濃度) で筋肉中 MeHg 濃度が算出可能と考えられた。

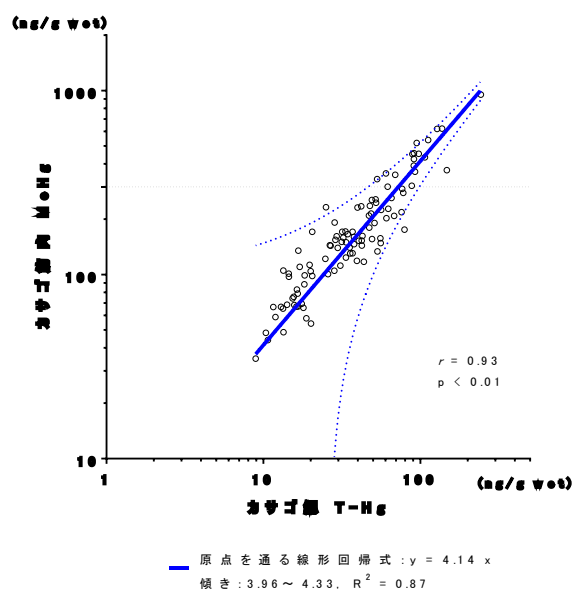


図 3 カサゴにおける鰓 T-Hg 濃度から筋肉中 MeHg 濃度を推定する回帰分析

3. Se:T-Hg モル比の解析

カサゴ 102 検体の Se:T-Hg モル比は 0.75~ 16.75 で 1 検体を除き 1 より大きく、ナンヨウキンメ、トウジン、メルルーサ各 10 検体については Se:T-Hg モル比は

全て1より大きかった。カサゴ筋肉中のT-HgとSeのモル濃度の間に相関は見られなかった。深海性魚種3種についても測定した範囲では同様に相関は見られなかった。各魚種のモル濃度の中央値を魚種間で比較すると、筋肉中T-Hg濃度が高い魚種ほどSe濃度も高くなる傾向が見られた。深海性魚類3種計30検体を合わせて解析したT-HgとSeのモル濃度には有意な正の相関(スピアマン順位相関係数: $\rho=0.41$)が認められた。

[研究期間の論文発表]

なし

[研究期間の学会発表]

- 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.
- 2) Izumo K, Yamamoto M, Komatsu M, Koriyama C, Horiuchi M, Sakamoto M: Possible estimation of methylmercury concentration in the muscle by total mercury concentration in the gill in Marbled rockfish. The 18th Pacific Basin Consortium for Environment and Health international Conference, 2019.9.

[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)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(2005)妊婦への魚介類の摂食と水銀に関する注意事項(2010年6月1日改訂)
- 3)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.
- 4)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.

- 5)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.
- 6)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.
- 7)環境省(2004)水銀分析マニュアル
- 8)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。

当グループでは、政策提言を実装化するために水俣市や関係各所との協力関係を構築し、地域に貢献できる研究を行っていくことを目標としてきた。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い、地域社会及び国際社会への貢献を行った。当グループの各研究及び業務についての 2019 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、95 件(対象者の重複を含む)の中から、胎児性水俣病患者に関する情報を取り出し、彼らを取りまく社会的環境、医療・介護、社会生活の実態等について分析し、補助的資料が比較的豊富でフォローアップ調査が可能な主に 3 ケースについて、事例研究としてまとめた。

胎児性患者の主体的な意志を掬い取るという視点から、聞き取り調査内容を分析した結果、まず、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ことが判明した。次に、医学的には専門の医療施設に入院することで、

心身の飛躍的発達が見られた一方、幼少期に家族と離れたことによる心理的負荷が大きかったケースや家族関係を上手く築けないといったケースも見られた。そして、胎児性水俣病の特殊な社会的環境として、メディア等に過剰に晒されることが挙げられる。そのことは、本人はもとより家族への負担も大きい一方、取材の記者や支援者等が胎児性患者の生活に深く関わっていくことで、患者家庭の孤立を防ぎ、胎児性患者の社会性の発達や精神面の成熟に寄与した。彼らを取りまく社会的環境が胎児性水俣病患者のアイデンティティの確立に影響を与えたことが明らかとなった。

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 187 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、女性において有意な相関が認められた。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を解析した結果、過去に母親が魚介類を多食していた“高摂取群”は、過去に魚介類摂取が週に 1 日以下であった“低摂取群”と比較し、男児における“智恵づきがおそいですか”、女児における“体の発育が悪いですか”、男女ともに、“生まれたときのお産は異常でしたか”の項目において、有意なオッズ比の増加が認められた。本研究では、母子の血縁関係の不確実性、水銀曝露量および児の状態に関する客観的な指標の欠如等の限界点が多数存在するため、更なる研究が必要である。

[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、2018年度に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が、それらの場所に季節の飾りつけを行ない、来館者に親しんでもらう空間づくりを行った。

1 階小展示室においては、水銀条約に関する展示を継続している。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。12月21日に水俣病情報センターにおいて「水銀に関する水俣条約記念フォーラム 2019」が開催され、水銀に関する知識の普及に貢献した。

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27日～9月10日)。

12月13日～15日に開催された第7回公害資料館連携フォーラム in 倉敷について、実行委員会委員として企画に携わり、「地域分科会」「資料分科会」の二つの分科会を担当した。

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。なお、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は継続中である。

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実施した。

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)

本業務は、環境中の水銀に対する理解を深めていただくために、国水研及び水俣病情報センターへの来訪者等に対して実施しているものである。

2019年は希望者372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「水銀曝露」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。

なお、5年間(2015-2019年)の毛髪水銀測定希望者数は3,064名であり、「水銀曝露」等に関する質問や相談件数は37件であった。

■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-19-23)

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

[研究期間]

2018～2019 年度(2 ヶ年)

[共同研究者]

中村政明(臨床部)
研究への助言
中村 篤(臨床部)
研究への助言
蜂谷紀之(シニアアドバイザー)
研究への助言
劉 曉潔(環境・保健研究部)
データのとりまとめ
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(元ほっとはうす)
ヒアリング・研究協力
伊東紀美代(はたるの家)
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
亀山ののこ(フォトグラファー)
ヒアリング・取材協力

[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]

国立水俣病情報センターが、2003 年度から 2014 年度にかけて、水俣病患者、その家族、介護者、医療スタッフ、支援者などにインタビューを行ったデータの中から、胎児性水俣病患者に関する情報を取り出し、彼らを取り巻く医療、介護、社会生活といった社会的環境について、分析し記述する。

[背景]

胎児性水俣病患者の社会的環境については、取材者や研究者、介護者等の観察及び解釈により明らかにされてきたが、患者自らの視点や意思で直接的に語ったものは限られている。

1956 年の水俣病公式確認から 64 年、1961 年に胎児性水俣病が医学的に証明されてから 59 年が経過するが、胎児性水俣病患者の社会的環境をめぐるのは、今もなお、さまざまな評価や解釈、議論がされている。

彼らはどのように生き、暮らし、そして、社会とつながりを持ってきたのか、どのような希望を持っているのか、あらためて問い直す意味で、過去に実施されたインタビュー記録について、補助的な資料を参照しながら、社会学的な分析を試みることは、水俣病患者の QOL を向上させる一助となりうる。

また、胎児性水俣病患者の高齢化が進行し、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、

[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

彼らに関する社会科学的研究の蓄積が急がれる。

そして、過去に実施したヒアリングデータを個人情報に配慮しながら学術的な分析を加え、発表することは、調査協力者をはじめとする必要な社会的還元であると考え。

[目的]

胎児性水俣病患者のおかれた社会環境における課題を探ることが、本研究の主な目的である。

胎児性水俣病患者の医療・介護、社会生活の実態等について、できる限り、胎児性患者の視点から明らかにする。

主に本人へのインタビューで得られた情報から、彼らのこれまでの生き方と、これからの生き方、望みに関して読み取り、補助的資料を援用しながら、判明したことを社会学的な事例研究の手法でまとめ、記述する。

[方法]

水俣病情報センターがおもに 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 95 件(対象者の重複を含む)の中から、特に胎児性水俣病患者本人の証言を中心に取出し、考察する。また、必要に応じてフォローアップ調査を行う。

胎児性水俣病患者の生育歴、家族関係、社会関係、心身の状態、介護の状況、経済状況等、彼らをとるまく社会的環境について、事例研究としてまとめる。

[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、例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形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

研究テーマに関する文献リサーチと聞き取り調査データの分析を行う。

2. 2019 年度

フォローアップ調査を行い、取りまとめた調査内容について学会で報告する。その内容を論文化する。

[2019 年度の研究実施成果の概要]

本年度はフォローアップ調査を行い、昨年度データ分析した内容と照合し、考察を行い論文化した。

1. フォローアップ調査

(1) 施設訪問

胎児性水俣病患者らが通所する施設等を定期的に訪問し、患者や家族、関係者の話を聞いた。主に訪問した施設は、社会福祉法人さかえの杜・ほっとはうす及び NPO 法人水俣病協働センター・ほたるの家・遠見の家である。また、国立水俣病総合研究センター・リハビリテーション室において胎児性水俣病患者のリハビリテーションの様子を見学した。

(2) 臨床医ミーティングへの参加

ほっとはうす施設長と胎児性水俣病患者を診察している担当医師らの情報交換会(2 ヶ月に 1 回)へ参加した。

(3) 関係者へのヒアリング

対象者と長年友人関係を続けている支援者や取材者への聞き取りを行った(2019 年 5 月 28 日、7 月 11 日)。

(4) 「若かった患者の会および水俣ば生きる会」への参加

1978 年及び 2017 年の石川さゆりショーに関わった胎児性水俣病患者とその友人らで月 1 回集まって企画を考え、楽しむ会。映画上映会や海でのレジャー等を計画、花見やクリスマス会などの催しを行っている。

(5) 視察へ同行

「若かった患者の会」の活動の一環で、胎児性患者らが、アートによる自立支援で全国的に有名な知的障がい者福祉施設「しょうぶ学園」を視察した際、1 日同行し、公共交通機関による移動や施設外での

食事の様子、友人との交流など日常生活の一コマを観察した(2019年10月4日)。

(6) ワークショップへ参加

コンテンポラリーダンスを用いたハンチントン病患者への緩和ケアを行っているフランスの研究者のワークショップに胎児性患者らと参加した。

ワークショップは水俣市内の様々な施設や公園等で行われたが、水俣病患者の通うほととはうす、遠見の家でも実施された(2019年5月10～19日)。

(7) 研究会等の開催

水俣病患者のケアやサポートに携わっている共同研究者を招聘し、本研究内容について意見交換を行った(2019年8月26日)。

2. 考察

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試行錯誤の工夫や戦略等が主体的に行われていたということである。

胎児性水俣病が医学的に認められた1964年から1970年頃までの当時の彼らについての記述を読むと、症状の改善には相当の困難が予測されるような内容となっている。しかし、その後の医学的追跡調査で40歳頃まではかなりの改善が認められている。

その背景には、より詳細な検証が必要であるが、家庭や支援者を中心とする彼らの献身的な働きかけに一定の効果があつたと言える。

また、学童期に医療施設に入院して集中的に治療を受けたことにより、栄養面などで飛躍的に成長したことが認められる。

しかしながら、彼らが、「家族」というプライベートな空間から引き離された一方で、常に人やメディアに晒され、特殊な環境に置かれたことは、社会性を身につけることができたとも言えるが、心の傷となって家族関係や身近な人間関係に影響を及ぼしていると思われる点にも留意しなければならない。これに関して、身近に関わった支援者らが一様に苦労した点として挙げている。

身近な家族や介護者等が苦慮している彼らの精神

のアンバランスさの要因については、水俣病に特有の症状の一つとして挙げられるが、さらなる検証を要する。

胎児性水俣病患者らの心身の発達において、彼らの社会的環境も大きな影響を及ぼしている可能性がヒアリングデータの分析によって示唆された。

[備考]

なし

[研究期間の論文発表]

なし

[研究期間の学会発表]

原田利恵: 胎児性水俣病患者の社会的環境に関する研究—ヒアリングデータの分析より、第59回環境社会学会大会自由報告部会、東京、2019.6.

[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. 日本衛生学雑誌 No.58(3), 395-400.

- 7) 劉曉潔, 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-19-24)
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。

[2019 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

7 歳以下の対象者 2,945 名のうち、性別が不明であったもの、母親の魚介類摂取量が不明であったもの、山間部在住のものを除外し、母親と紐付けができたもの 1,845 名(男児 946 名、女児 929 名)を解析対象とした。児に関する 5 つの各項目(①生まれたときのお産は異常でしたか(難産早産など)、②体の発育が悪いですか、③智恵づきがおそいですか、④手や足が不自由ですか、⑤ケイレンやヒキツケを起こすことがありますか)を従属変数、母親の過去の魚介類摂取頻度を独立変数、児の年齢、母親の出産時年齢、児の出生年(1974 年以降もしくは 1975 年以降)、居住地域(沿岸部もしくは沿岸部以外の地域)、母親の水俣市での居住歴(昭和 31 年以前より住んでいる、昭和 31 年以後より住んでいる、昭和 36 年以後より住んでいる、昭和 41 年以後より住んでいる)を共変量とし、ロジスティック回帰分析を行った。母親の過去の魚介類摂取頻度においては、「1 週間に 1 回くらい」および「あまりたべなかった」ものを“低摂取群”、「2 日に 1 回くらい」で

あったものを“中摂取群”、“毎日”であったものを“高摂取群”とした。

児に関する5つの項目の男児と女児の愁訴割合は、1. 生まれたときのお産は異常でしたか(難産早産など):9.8%、10.2%、2. 体の発育が悪いですか:2.1%、3.0%、3. 智恵づきがおそいですか:1.9%、1.1%、4. 手や足が不自由ですか:0.8%、0.6%、5. ケイレンやヒキツケを起こすことがありますか:2.0%、2.3%、であった。ロジスティック回帰分析の結果、男女ともに、“1. 生まれたときのお産は異常でしたか”において、高摂取群は低摂取群と比較し、有意なオッズ比の増加が認められた(男児:odd ratio (OR): 2.24; 95% confidence interval (CI): 1.14-4.42、女児:OR: 2.00; 95% CI: 1.03-3.88)。男児においては、“3. 智恵づきがおそいですか”(OR: 6.91; 95% CI: 1.54-31.07)、女児においては、“2. 体の発育が悪いですか”(OR: 3.67; 95% CI: 1.31-10.29)の項目において、同様の有意なオッズ比の増加が認められた。

本研究の対象者は、チッソ水俣工場が水俣湾へのメチル水銀流出を停止した1968年以降に出生していることから、母親が妊娠中に高濃度のメチル水銀に曝露されたとは考えにくい。そのため、本結果は、過去のメチル水銀曝露が、母親たちが出産育児を行っていく上で、精神的な影響を与えたことを示しているかもしれない。すなわち、過去の魚介類摂取量が多い対象者は、自らの子どもの成長に不安を抱えていることを示している可能性があるかもしれない。

先行研究から、水銀と妊娠力の低下(National Reserch Council)、不妊との関連(Choy ら、Maeda ら)、卵巣反応との負の相関(Dickerson ら)が報告されている。本研究では、男女ともに、過去に魚介類を毎日食べた母親から出生した児は、週に1回以下であった母親から出生した児と比較し、“生まれたときのお産は異常でしたか”の項目において、有意なオッズ比の上昇が認められた。本結果は、母親の若年期の高濃度のメチル水銀曝露が、その後の妊娠に何らかの影響を与え得たことを示唆しているかもしれない。しかしながら、現在のところ、

過去の高濃度のメチル水銀曝露が、その後の妊娠にどのような影響を与え得るのか不明である。さらに、本研究で用いたデータは、自己申告によるものであり、母親の魚介類摂取量及び、児に関する項目について客観的な指標を用いていない。また、母子関係においても、血縁関係の有無が明らかではない等、多くの限界点がある。そのため、今後、メカニズムを含め、さらなる研究が必要である。

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

筆者(穴井)の退職により、遂行できなかった。

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に会場し、毛髪水銀量測定を希望した者のうち、魚介類摂取頻度に関する質問紙(SFQ)への回答を得られたもの、さらに同意書が得られたもの178名(男性41名、女性137名)を対象とした。本研究では、毛髪水銀濃度から推定した体重当たりのメチル水銀週間摂取量(HHg-est)およびSFQから推定した体重当たりのメチル水銀週間摂取量(SFQ-est)を用いて比較、関連について検討した。

対象者の平均年齢±SDは男性45.6±18.9歳、女性49.3±13.1歳、毛髪水銀濃度の幾何平均値は、男性1.92ppm、女性1.25ppmであった。HHg-estの幾何平均値、最大値、最小値は男性で1.35 μg/kg-bw/week、4.65 μg/kg-bw/week、0.56 μg/kg-bw/week、女性で0.88 μg/kg-bw/week、4.70 μg/kg-bw/week、0.22 μg/kg-bw/weekであった。SFQ-estの幾何平均値、最大値、最小値は男性で1.26 μg/kg-bw/week、14.71 μg/kg-bw/week、0.20 μg/kg-bw/week、女性で1.19 μg/kg-bw/week、9.98 μg/kg-bw/week、0.05 μg/kg-bw/weekであった。

HHg-estとSFQ-estを比較したところ、男性では、それらの幾何平均値はHHg-estの方が高い値を示したが、有意な差は認められなかった(HHg-est: 1.35ug/kg-bw/week, SFQ-est: 1.26ug/kg-bw/week)。女性では、SFQ-estの幾何平均値がHHg-estのそれよりも有意に高い値を示した(HHg-est: 0.88ug/kg-bw/week, SFQ-est: 1.19ug/kg-bw/week)。

男女ともに、SFQ-est は HHg-est と比較し、最大値は高く、最小値は低い値を示した。

男性では、HHg-est と SFQ-est との間に有意な相関は認められなかったが ($r=0.217$, $p=0.174$)、女性では、2 変量間に有意な相関が認められた ($r=0.308$, $p=0.000$)。

本研究では、女性の場合、SFQ を用いてメチル水銀曝露量を推定できることが示唆された。本研究は、筆者(穴井)の退職により、影響因子等について検討を行うことができなかった。

[備考]

本研究を行うに当たり、データの提供や指導をいただいた蜂谷紀之氏(国立水俣病総合研究センターシニアアドバイザー)、松山明人氏(国立水俣病総合研究センター 国際・総合研究部部長)、中村政明氏(国立水俣病総合研究センター 臨床部部長)、原田利恵氏(国立水俣病総合研究センター 国際・総合研究部地域政策研究室 研究員)、中村篤氏(国立水俣病総合研究センター 臨床部 リハビリテーション室 作業療法士)、出雲公子氏(国立水俣病総合研究センター 環境・保健研究部 環境保健研究室 特別研究員)、松本和歌子氏(国立水俣病総合研究センター 国際・総合研究部 地域政策研究室 研究補佐員)、並びに、調査研究にご協力いただいた、対象者の皆さまに御礼申し上げたい。

[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 Daily Mercury Intake from Seafood in Japanese Women: Akita Cross-Sectional Study. *The Tohoku Journal of Experimental 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 methylmercury 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
- 6) National Research Council. (2000) Toxicological Effects of Methylmercury. *NATIONAL ACADEMY PRESS*.
- 7) Christine M.Y. Choy et al. (2002) Infertility, blood mercury concentrations and dietary seafood consumption: a case-control study. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 109, 1121-1125
- 8) Eri Maeda et al. (2019) Association of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: A case-control study. *Environmental Research* 168, 357-363
- 9) E.H. Dickerson et al. (2011) Endocrine disruptor & nutritional effects of heavy metals in ovarian hyperstimulation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 28(12), 1223-1228

■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-19-08)

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(総務課)
情報センター統括
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
情報センター関係職員
資料整備、展示室等の運用

[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。

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。

そして、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。

また、2015年2月に国立水俣病総合研究センターは水俣市と包括的連携に関する協定を締結し、2017年3月に水俣市に政策提言を行った。2018年度より、提言内容の実装化を目指して、水俣病情報センターの他機関との連携の一環として、協定に関する業務を遂行している。

[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]

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

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

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。

[2019 年度の業務実施成果の概要]

1. 展示

水銀に関する学習の場として視察・見学者に活用されている。

1 階小展示室における新しい企画展の開催については、「水銀に関する水俣条約」の普及啓発に努めるため展示を継続し、情報センターで開催された水俣条約に関する講演会等と連動させた。

2 階オープンスペース及びインフォメーションカウンター前に季節の飾りつけを行ない、来館者に親しんでもらう空間づくりに努めた。

また、包括的連携協定を結んでいる水俣高校との協働取り組みの一環として、生徒たちの研究をサポートし、成果の一部をパネルにして 2020 年度より情報センター2 階で展示する準備を行った。

2. 講堂

水俣病資料館主催の水俣病語り部講話や環境学習等に年間を通じて活発に活用されており、講堂利用者数・利用件数とも昨年度に引き続き、増加している（表 1）。

環境省主催の「水銀に関する水俣条約記念フォーラム」等の講演会の他、コンテンポラリーダンスのワークショップ等のアート活動、学会、シンポジウム等の学術利用に供した。

また国立水俣病総合研究センター主催による介助技術講習会やリハビリテーション技術講習会等を開催し、例年好評を得ている。

(1) 廻り道のダンス in Minamata (5/11～19)

(2) 地理教育研究会 (8/3)

(3) 第 11 回リハビリテーション技術講習会 (10/5)

(4) 水銀に関する水俣条約記念フォーラム (12/21)

(5) 第 12 回介助技術講習会 (2/8)

3. 資料整備

水俣病関係資料の目録整理と資料のデジタル

化を継続して行った（表2）。

4. 情報発信

3 館合同企画展、全国公害資料館連携フォーラム、水俣条約記念フォーラム等の機会を活用し、情報発信をした。

- (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27日～9月10日）。
- (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が12月に東京で開催された（第7回公害資料館連携フォーラム in 倉敷）。フォーラムの実行委員会委員として、「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。

5. ネットワーク

- (1) 水俣市立水俣病情報センター、熊本県環境センター及び水俣病情報センターの3館による共同企画を継続して行っている。
- (2) 全国公害資料館ネットワークとの協力関係を深めた。
- (3) つなぎ美術館等、近隣の文化的施設との情報交換、企画への協力等を行った。

6. 連携協定

水俣市との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水俣市の関係諸機関と連携を図った。

水俣市における政策に関する情報収集・分析を行った結果、地域福祉に関する課題に焦点を当てることとし、連携協定は新規業務として独立することとした。

[業務期間の論文等発表]

- 1) 蜂谷紀之(2017)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。

アーカイブズ学研究27,111-126.

- 2) 原田利恵(2019)水俣病、アート、コンテンポラリーダンス—廻り道のダンス in Minamata で発見したこと. 水俣学通信 57, 5.

[業務期間の学会等発表]

- 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り組み：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り組み. 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) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 原田利恵：水俣の過去、いま、未来—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. 石原明子熊本大学准教授調査グループ, 水俣, 2019. 7.
- 9) 原田利恵：コメンテーター. 多様な主体との協働に

よる公害地域再生をどう進めるか.第7回公害資料
館連携フォーラム in 倉敷, 川崎医療福祉大学,
2019.12.

表1 水俣病情報センター来館者及び利用件数(令和2年3月末日現在)

項目	分類	令和元年度(12月末日現在)		平成13年度からの累計	
学年別来館者	一般	13,558	(34.8%)	259,022	(35.3%)
	高校生	384	(1.0%)	38,148	(5.2%)
	中学生	5,881	(15.1%)	121,415	(16.6%)
	小学生	18,931	(48.6%)	305,093	(41.6%)
	幼児	193	(0.5%)	3,352	(0.5%)
	不明	0	(0.0%)	5,607	(0.8%)
	計	38,947	(100%)	732,637	(100%)
地域別来館者	熊本県内	27,085	(69.6%)	468,992	(64.0%)
	熊本県外	11,185	(28.7%)	246,107	(33.6%)
	国外	677	(1.7%)	12,124	(1.7%)
	不明	0	(0.0%)	5,414	(0.7%)
	計	38,947	(100%)	732,637	(100%)
講堂使用件数	国水研	4	(2.7%)	170	(6.8%)
	市立資料館	80	(54.8%)	1,582	(63.1%)
	県環境センター	55	(37.7%)	660	(26.3%)
	その他	7	(4.8%)	94	(3.8%)
	計	146	(100%)	2,506	(100%)
資料室	第一資料室利用者	0		145	

表2 水俣病関連資料整備状況(令和2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	14,568
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	147,168

■ 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-19-09)
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)来訪者及び附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いただくことである。

[期待される成果]

環境中の水銀に関して理解の普及が考えられる。

[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う。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する。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。

2. 2016－2019 年度

2015 年度同様、毛髪水銀分析を介して微量のメチル水銀摂取に関する情報発信を行うとともに、寄せられた「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。

[2019 年の業務実施成果の概要]

2019 年の希望者等は情報センターで 172 名、国水研では 200 名であり、計 372 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 109 名、学校行事関係者を除く情報センターでの希望者が 63 名、総務課を通じて依頼を受けた地方自治体関係者が 16 名、そのほかの国水研来訪者（一般公開も含む）など 184 名であった。

そのほか、電話・メール等によって寄せられた「水銀曝露」等に関する質問や相談を 4 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]

- 1) 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, 熊本, 2015. 7.
- 2) 永野匡昭, 蜂谷紀之: 毛髪水銀測定をツールとした情報提供とその結果の解析. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019. 10.

5. 自然環境研究グループ 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2019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. 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)

昨年度に引き続き、大気・降水中の水銀モニタリングを実施した。しかしながら、諸事情により南あわじ市での降水中水銀モニタリングは中止した。水俣市及び福岡市において大気中水銀の連続観測を行い、ガス状金属水銀濃度が経年的に低下する現象を明らかにした。福岡市でのみ観測している微小粒子中水銀濃度も低下傾向にあるが、ガス状酸化態水銀濃度は直近2年間で急激に上昇しており、さらなる継続的な観測が必要である。福岡市での観測データを用いて水銀の大気沈着フラックスを計算すると、年平均で約 $2 \text{ ng m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ となる。地球規模で俯瞰してデータの不足している東シナ海黒潮海流域や瀬戸内海東部、太平洋亜寒帯域において大気-海洋間の水銀放出フラックスの計測も行い、これらの海域では 1 m^2 あたり数 ng h^{-1} で水銀が放出されていることがわかった。さらに、現場観測データと既往文献を解析したところ、瀬戸内海や東シナ海では経年的に表層海水中水銀濃度が低下していることを見出し、このことが先に述べた大気中ガス状金属水銀濃度の経年的な低下要

因の一つであることも考えられる。推計値に大きな誤差が含まれるが、日本近海では水銀の大気沈着量と海面からの放出量がほぼ同程度であることがわかった。しかしながら、河川等からの流入を考慮すれば、海洋中に水銀が供給・蓄積されていることが想像できる。とりわけ、水銀のヒトへの健康リスクにおいて重要となるメチル水銀については海洋中でのデータが希少であったが、本研究により上述した海域の総水銀及びメチル水銀の水平・鉛直濃度分布が明らかとなった。今年度7月には瀬戸内海西部海域でも新たに海洋観測を行い、さらなるデータの蓄積を進めている。また、北太平洋亜寒帯域で採取した海水中のメチル水銀分析も完了し、西部海域の中層においてメチル水銀濃度が高いことが明らかとなった。同海域は、北太平洋を循環する北太平洋中深層水が形成される場所であり、他の海域において同海流が流れる深度でメチル水銀濃度が高値であることと整合的であった。植物プランクトンへのメチル水銀添加培養実験や高水圧下でのプランクトンからのメチル水銀溶出実験を行い、海洋中でのメチル水銀の鉛直分布の要因を解明する上で貴重な知見も得られた。本研究の遂行により、日本近海における大気－海洋－生物間の水銀の移行に関する半定量的なデータが得られており、今後さらに研究を継続し、より定量的な移行量の推計を試みていく予定である。

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)

2019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(3回/年)は $0.29 \pm 0.08 \text{ ng/L}$ 、溶存態メチル水銀濃度は $0.03 \pm 0.03 \text{ ng/L}$ 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 $0.76 \pm 0.18 \text{ ng/L}$ であった。これまで保管した

5 年間分海水試料中の各種栄養塩の分析はほぼ終了した。結果をふまえ、溶存態メチル水銀濃度が上昇した 2017 年の水俣湾秋季集中観測データを対象として、従属変数として溶存態メチル水銀を設定し、独立変数として各種栄養塩を設定したのち重回帰分析を行った。その結果、TOC、可給態リン、可給態アンモニアの 3 種類で高い重回帰決定係数(R^2) 0.7 が得られた。

- (2) 海水中の溶存態メチル水銀を人為的に惹起させるためのインキュベータ実験を再開した。培養条件はこれまでに得られた各種測定結果より、水温 19 °C~20 °C、塩分濃度 30 ‰~33 ‰(3 ‰~3.3 ‰)、DO 7~7.5、pH 8.1~8.3、TOC 1~1.5 ppm、可給態アンモニア 0.02 ppm 以下、可給態リン 0.01ppm として設定し培養実験を行うこととした。現在、TOC 濃度を变化させた実験を予備実験として行っている。
- (3) 水俣湾底質の限界せん断応力を求めることにより、3 次元シミュレーション結果の精度を確認する目的で、今年度初めて水俣湾で集中観測が実施された。底質の限界せん断応力の一般的な範囲としては 0.1~5.0 Pa(泥から砂まで)となっている。今回の測定結果では、これよりも低い値(平均で 0.02 Pa)を示し、より底質の流動性が高いことが分った。また流動している底質は粒径が微細な fluid mud が多く分布していることも明らかとなった。

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)

小型の水晶振動子式水銀分析器 QCM-Hg を用いて水銀放出源の一つである火山・噴気地帯での気中水銀簡易モニタリング手法について検討した。噴気口付近の比較的濃度が高い場所(数万 ng/m³)では QCM-Hg の振動数変動は従来法で計測した水銀濃度とよく対応しており、適用可能であった。しかしながら、噴気口から数 m 離れた場所での気中水銀濃度は急激に低下し、数十 ng/m³ 程度となるため、検出

下限濃度約 500 ng/m³ の QCM-Hg での計測は困難であった。阿蘇山中岳第一火口においても気中水銀濃度は数 ng/m³ であり、QCM-Hg は適用できなかったが、ドローンを使用して火口上空大気中の水銀と二酸化硫黄のサンプリング方法を確立し、捕集管及びフィルターを実験室で分析することで、両者のモニタリングが可能であることがわかった。また、両者の濃度比と二酸化硫黄フラックスから水銀の火山からの放出量を求めるのが一般的であるが、両者の濃度比は日によって大きく異なることもわかった。

一方、UNEP による世界規模での水銀調査・研究により、人為的な水銀放出源として金採掘及び金精錬の寄与が最も大きいといわれている。ブラジル国のエバンドロシャーガス研究所の協力により、それらの現場においても QCM-Hg の適用性評価を含めた実態調査を行った。水銀をある程度揮散させた後の金アマルガムの取引と二次精錬を行うゴールドショップではドラフト等の導入により作業環境中水銀濃度が数千~数万 ng/m³ であることがわかった。この濃度範囲では QCM-Hg の振動数変動は従来法で計測した水銀濃度とよく対応しており、簡易的なエアモニタとして適用可能であることがわかった。しかしながら、QCM-Hg の計測条件等のさらなる検討が必要である。今後の実用化に向けて開発元である産業総合技術研究所との共同研究を継続していく予定である。

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(1) GEM/GOM 標準ガス発生装置を作成し、(2)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、(3)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。

(3)のサブプロジェクトは研究期間内に達成が難しいと思われ、昨年の評価会議でのアドバイスに基づき、本年度から省くこととした。(1)は GOM を作成する浸透膜標準試料は作成したが、まだそれを利用した実験を着手するに至っていない。

(2)の取り込み実験は、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 程度)した水 500 mL を入れ、溶液上部に標準ガス発生装置を使って作成した 40 から 50 ng m⁻³ の GEM 標準ガスを数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る研究である。昨年度のデータはばらつきが大きく、測定器(原子吸光光度計)の感度問題である可能性が浮上してきたため、本年度はより高感度の原子蛍光光度計を購入し、超微量 GEM 濃度測定に対応した。しかしながら、新規購入した装置を使用したにもかかわらず突如感度が大きく変動することが確認され、校正結果が大きく乱れた。原因を調査した結果、装置の電源を取る施設 100V 電力に異常があることが判明した。対応策として急遽 UPS を購入し、それから装置電源を供給することでこの問題は解消された。また、昨年末より実験室に設置する 2 台の超純水精製装置(MilliQ 水精製装置)に含まれる水銀量(ブランク値)が以前の 0.15 ng/L に比べ突如 5 倍以上高くなった。本研究で行う実験で確認される取り込まれた GEM は 1 ng/L 未満のレベルであるため、この問題により本研究の実験遂行に支障が生じた。MilliQ 装置をメンテナンス・樹脂交換などを行っても改善が見られなかったことから、原水である上水道に含まれる水銀量が上がったと推測され、実際に MilliQ より多量の水銀イオンが水道水から検出された。原因は未だ不明だが、ブランク値は今年 10 月頃から以前の値に戻り、3 月より再度高くなっている。。このような問題は実験の妨げになるため、ブランク値を頻繁に分析して監視していく必要がある。このような状況下でまだ信頼できる取り込み係数を決定できておらず、現在液相への取り込み研究を遂行している。

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推進するのに役立つ。

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(発生源キャラクター化)、(3)室内実験により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(環境中で同位体分別を起こしうるプロセスの評価)である。

昨年度に続き本年度も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元素シグナルのノイズレベルが突如上がるなどである。装置の正常稼働無くして研究進捗はあり得ないため、これら問題の特定・解決に多くの時間を割いた。特定された問題点として、(1)MC-ICP-MS に電力を供給する 200 V 電線が施設電源配電装置(通称キュービクル)でタコ足配線となっていた、(2)施設電源配電からの 200 V 電力に高調波(60 Hz 以外の波長の電気)が混入していた、(3)MC-ICP-MS の排気吸引のシロッコファンへの 100V 電源が不定期に不安定になった、(4)MC-ICP-MS に供給する施設のアルゴンガス圧が不定期に不安定になったなどがある。これらは装置の感度変動・プラズマ消灯・ノイズ発生等を起こし、正常稼働状態にならない。時にはこれらの問題から装置の緊急停止が起こり、それは装置に大きなダメージを与え得る。上記問題は全て施設の問題で、より具体的に不具合の原因を特定するのは多くの時間、労力、

費用を要し、そして他研究者の実験遂行の妨げとなる。そのため、より詳細な原因究明は諦め、この問題の改善を試みた。具体的には、(1)は再配線工事を施工することで、(2)は MC-ICP-MS 専用 200V 対応の UPS を導入することで、(3)はシロッコファン用の 100 V 対応 UPS を導入することで解決した。(4)の問題はアルゴンガスの分岐配管を閉じ、ガス供給を装置へ一本化することで解決した。また、これらの問題の他に、装置部品故障(真空ポンプ、冷却器、装置内蔵 PC、マスフローコントローラー不具合)も多く生じ、部品交換・修理依頼したことも加えておく。現在、機器はようやく安定稼働し始め、NIST の水銀安定同位体標準を使用した測定では確度 0.2 ‰かそれ以下を達成している。

このような装置安定稼働のための様々な調査をしつつ、本年度は(2)のサブプロジェクトである発生源における短時間ガス状金属水銀(GEM)捕集のための大容量高速水銀捕集管の作製、及び捕集したサンプルの前処理法の確立に尽力した。これは水銀発生源の現場で短時間に安定同位体分析に必要な十分量的の水銀サンプルを捕集するための、そしてそのサンプルを安定同位体比分析用に処理・分析する手法の開発である。通常の GEM サンプリングは、内径 4mm×長さ 160 mm の金トラップによる水銀捕集管(使用流量 0.5-1.0 L/min)が一般的だが、ここではそのサイズを大きくした内径 45 mm×長さ 300 mm の Big gold-amalgam trap (BAuT)を製作した。捕集効率を調べるため、BAuT を一列に 2 つ繋げ、後ろ側の BAuT にどれだけの GEM が前側の BAuT から漏れ出したか捕集・測定した。流速 55 L/min の 23 時間の大气サンプリングの試験では、捕集効率は 99.9 %以上であることが確認できた。またその捕集したサンプルは同位体分析をするために液体サンプルに変換(GEM を溶液中の Hg^{2+} に変換)する必要がある、ここで新規開発したプラスチックバックを用いた抽出法により GEM を最小限の捕集溶液(5 mL)に 95 %以上酸化させて封じ込めることに成功した。NIST が提供する水銀安定同位体標準物質を使った試験では、その同位体組成は最大でも参照値からのズレは 0.2 ‰未満で、この抽出法が有効であることが証明された。

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海洋環境中の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を介した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。本年度は、2019 年 3 月並びに 7 月に、それぞれ瀬戸内海の東部(紀伊水道・大阪湾)及び西部(豊後水道・周防灘・伊予灘)を対象とし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)、水質分析試料を取得した。また、3 月に取得した試料に対し、メタゲノム解析を用いて水銀メチル化に関連する遺伝子 *hgcA*・*hgcB* を半定量的かつ系統学的に解析した。加えて、2018 年度に北海道釧路沖で採取した試料についても水銀メチル化遺伝子の解析を実施した。

瀬戸内海東部試料のメタゲノム解析の結果、*hgcA* 並びに *hgcB* 遺伝子数は 0~1.23 genes / 100 万配列、0~0.7 genes / 100 万配列であり、大阪湾の底層で両遺伝子ともに存在量が最大となった。また、系統解析の結果、大阪湾で検出された *hgcA* 遺伝子はいずれも嫌気性の硫酸還元菌である *Desulfobacteraceae* (Deltaproteobacteria) のものに近縁であることが明らかとなった。一方、海水中における溶存態メチル水銀濃度は紀伊水道外側の中層(水深 20 m)で最も高くなり、0.0017 ng Hg/L(総水銀量の 1.1%の割合)であった。

北海道釧路沖では、水深 450 m 付近で *hgcA* 遺伝子数が最大となり(0.8 ~ 1.9 genes / 100 万配列)、系統学的な解析から、検出された *hgcA* 遺伝子はいずれも好気性の亜硝酸酸化細菌である *Nitrospina* のものに近縁であることが明らかとなった。また、メチル水銀濃度も同深度で増加し、0.093 ~ 0.115 ng Hg/L(総水銀量の 58~68%)であった。

本研究の結果から、瀬戸内海東側では、海水中メチル水銀濃度と水銀メチル化関連遺伝子の存在量と

の間には関連が見られないことが明らかとなった。一方で、釧路沖ではメチル水銀の分布と水銀メチル化遺伝子の分布は一致することが明らかとなった。また、瀬戸内海と釧路沖では異なる微生物系統群が水銀メチル化に関与している可能性が明らかとなった。これまでに得られた水俣湾の解析データに加え、環境研究総合推進費(5-1702・分担)や所内プロジェクト課題 (PJ-19-03・分担) によって実施した沖縄県久米島沖等の外洋域における観測結果から、沿岸域や外洋表層域に比べ、外洋域の深層域においてメチル水銀濃度及び水銀メチル化遺伝子の存在量が高くなることが明らかとなった。

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)

水俣湾周辺海域の水銀の生物濃縮・水銀蓄積経路を明らかにするため、魚類を中心に総水銀、安定同位体比のデータが前任者によって蓄積されてきたが、基礎生産者により濃縮された水銀を餌として魚類へ橋渡しする潮下帯の底生生物の情報は不十分であった。本研究では前任者により蓄積されたデータの論文化、およびより詳細な食物網構造の解明のため、季節変動も考慮し、食物網内での主要な水銀移行経路について評価を試みた。前年度の夏季、秋季の基礎生産者、底生生物、魚類の水銀分析、安定同位体分析に引き続き、今年度は昨年度冬季(1月・2月)、今年度の春季(4月・5月)に採集した試料の分析とデータの解析を進めた。密度の少ない底生生物については適宜試料を採集し、データを追加した。

本年度成果として、前任者のデータは年度内に論文として海外学術誌に受理されたほか、前年度から継続して行った季節別食物網構造についても4シーズンのデータが得られた。結果、周年ベントスから魚類まで底生微細藻類を起源とする有機物に大きく依存した食物網構造を示し、炭素同位体比が高い魚種ほど水銀濃度も有意に高かった。底生生物相については密度等において有意な季節変

動はなく、周年ギボシイソメ科、ノラリウロコムシ科、チロリ科などの環形動物が優占し、底生生物でも魚類同様底生微細藻類への依存度が高いほど水銀濃度は高い傾向にあった。魚類の胃内容からはカタクチイワシや浮遊性カイアシ類のほかに、調査海域でも採集される甲殻類、ゴカイ類、なども出現したが、エビやカニなどの底生系甲殻類をよく食べている種で水銀濃度が高くなる傾向がみられ、底生系食物連鎖が魚類への水銀の主要な蓄積経路であることが示唆された。

■自然環境グループ(プロジェクト研究)

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-19-03)

Research on mercury exchange in air-sea interfaces and accumulation of mercury in marine wildlife around the Japanese Islands using an 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

国際貢献

[グループ]
自然環境

[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

[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。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、U NEP(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

[区分]

プロジェクト研究

[重点項目]

メチル水銀の環境動態

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。

[2019 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、並びに兵庫県南あわじ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。なお、南あわじ市では台風や強風の影響により電源ケーブルにトラブル等があったため、2019年7月をもってモニタリングを終了した。2019年度も昨年度と同様に平戸市と福岡市の降水中水銀濃度でやや高くなっている傾向があり、更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2019年度のガス状水銀 Total Gaseous mercury(以下、TGM)の平均濃度 $\pm$ 標準偏差は $1.78 \pm 0.35 \text{ ng m}^{-3}$ (N=7,120)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 $1.99 \pm 0.48 \text{ ng m}^{-3}$ (2 時間平均の値より集計、

N=2,693)、ガス状酸化態水銀 (Gaseous Oxidized Mercury、以下 GOM) の濃度は $0.011 \pm 0.018 \text{ ng m}^{-3}$ (N= 2,655)、並びに粒子態水銀 (Particle Bound Mercury、以下 PBM) の濃度は $0.0058 \pm 0.0083 \text{ ng m}^{-3}$ (N= 2,655) であった。なお、福岡市で連続モニタリングしている PBM は粒径 $2.5\mu\text{m}$ 以下の粒子中の水銀濃度であり、以下 $\text{PBM}_{2.5}$ と表記する。

図 1 に観測を開始してからの水俣市の TGM 濃度と福岡市の GEM 濃度の月中央値の経年変動を示した。水俣市では年率 $1.3 \pm 0.3 \%$ 、福岡市では年率 $2.1 \pm 0.4 \%$ でどちらの地点も濃度は低下傾向にある。この低下率は台湾のルーリン山³⁾や沖縄県辺戸岬⁴⁾における観測結果と近く、アジア地域において経年的に大気中水銀濃度が低下している可能性が示唆される。Nguyen ら³⁾は台湾ルーリン山での大気中水銀濃度の低下の要因として北半球全体のバックグラウンド濃度の低下と中国国内の主要な放出源の分布が沿岸部から内陸部へシフトし、放出源対策により放出される水銀の形態割合も変化していることを指摘している。前者については大気-海洋間の水銀交換量が大きく関与しており、北大西洋の表層海水中的水銀濃度の低下が北半球における大気中水銀濃度の低下要因であるとの指摘もある⁵⁾。東シナ海においても表層海水の水銀濃度は低下傾向にあり⁴⁾、その影響を受けている可能性は大きい。

図 2 に福岡市における 2019 年度の GOM 濃度の月中央値の経年変動を示した。GOM 濃度については 2017 年度まであまり変動がなかったが、2018 年度から急激に上昇している。大気汚染物質常時監視網 (そらまめ君) の年平均データ⁶⁾をみると、2018 年度には窒素酸化物 (NO_x) の濃度が逆に急激に低下していることがわかった。大気中の NO_x 濃度は複雑かつ様々な要因によって変動するが、その濃度に大きく影響するものとして OH ラジカルによる酸化反応があり、 HNO_3 となって大気中から除去される。GOM はオゾンや OH ラジカルによる GEM の酸化反応により生成するため、2018 年度には何らかの要因により OH ラジカルの生成量が多かったのではないかと推察される。OH ラジカルの生成には日射が大きく関係するが、福岡市の気象官署における日射量や日照時間など

の経年変動を調べた結果、2018 年度は過年度とほぼ同程度であった。そのため、これらの化学物質濃度の変動要因は依然として明らかでなく、今後さらなる検討が必要である。一方、 $\text{PBM}_{2.5}$ 濃度は冬季に高く、夏季に低い季節変動をしながら、冬季の濃度が経年的に低下していた。 $\text{PBM}_{2.5}$ 濃度については、冬季から春季の高濃度現象出現頻度が経年的に大幅に低下しており、これらの季節にアジア大陸から輸送される大気汚染物質に含まれる水銀の影響が緩和してきたことが要因の一つとして挙げられる。

福岡市において 2018 年度に得られたデータを用いて 1 年間の乾性沈着量と湿性沈着量を計算すると、それぞれ $13 \pm 13 \mu\text{g m}^{-2} \text{ yr}^{-1}$ 、 $13.4 \mu\text{g m}^{-2} \text{ yr}^{-1}$ となり、総沈着量は $27 \mu\text{g m}^{-2} \text{ yr}^{-1}$ であった。この値は日本全国 10 地点における水銀の大気沈着量の平均値 $20 \pm 6 \mu\text{g m}^{-2} \text{ yr}^{-1}$ ⁷⁾よりもやや高い値であった。福岡市は人口 150 万人以上の都市であり、また 2018 年度はとりわけ GOM 濃度も高いことから、全国的な値よりも高い傾向にあると考えられる。本研究で得られた値と過去の文献値等から、1 時間あたりの大気からの水銀の沈着速度は概ね $2 \sim 3 \text{ ng m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ であると考えられる。

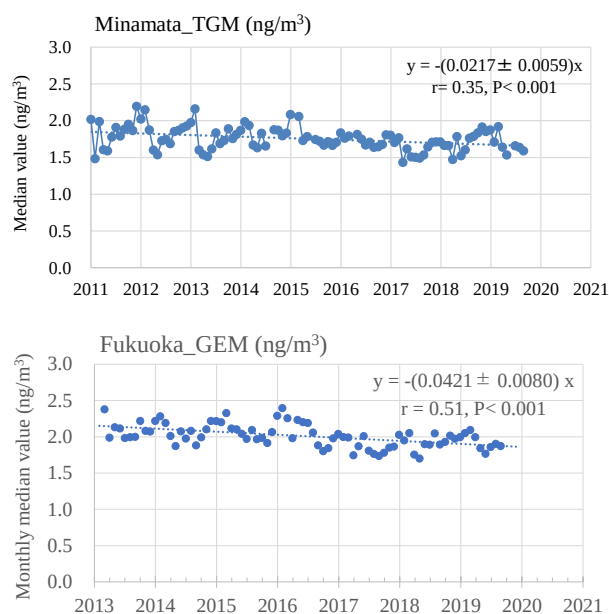


図 1 水俣市 TGM 濃度(上図)及び福岡市 GEM 濃度(下図)の月中央値の経年変動

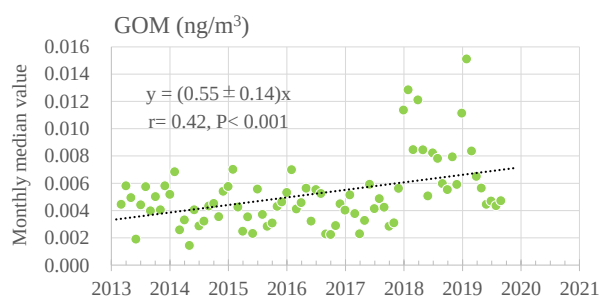


図2 福岡市の GOM 濃度の月中央値の経年変動

2. 瀬戸内海等における海面からの水銀放出フラックス(移動速度)の観測

本研究では、これまで瀬戸内海をはじめ対馬海峡や東シナ海、北部太平洋亜寒帯域において海面からの水銀放出フラックス(移動速度)の観測を行ってきた。そのうち、瀬戸内海については広島大学生物生産学部の練習船「豊潮丸」により 2011 年度から不定期ではあるが、継続的に観測を実施してきている。昨年度は船の故障により 7 月に予定していた観測が実施できなかったが、2019 年 3 月に大阪湾及び紀伊水道において海水中の溶存ガス状水銀(Dissolved gaseous mercury、以下 DGHg)と大気中水銀、並びに水質、気象要素などを観測し、これらのデータからガス交換モデル法を用いて水銀放出フラックスを計算した。また、海水中の総水銀及びメチル水銀の濃度も測定した。なお、2019 年度 7 月には瀬戸内海西部においても同様の観測を実施し、現在、溶存水銀(Dissolved Mercury、以下 Dissolved Hg)及び溶存メチル水銀(Dissolved Methyl Mercury、以下 MeHg)の分析が完了し、粒子態水銀(Particulate Mercury)の分析を行っているところである。

2019 年度及び過年度に得られた海面からの水銀フラックスをまとめると、瀬戸内海における水銀放出フラックスは概ね $1 \sim 3 \text{ ng m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ であり、近年の平均値は $1 \text{ ng m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ を下回っている。全国的な水銀の大気沈着量と比較すると、やや低く、河川からの供給等を考慮すれば、この海域には水銀が移行・蓄積していることが示唆される。

図 3 には表層海水中の Dissolved Hg と DGHg の経年変動を示した。図より、両者の濃度は経年的に

低下しているのがわかる。先に述べたように表層海水中の水銀濃度の低下は東シナ海でもみられた現象である。もし日本近海の水銀濃度が低下しているならば、アジア地域における大気中水銀濃度の低下には、表層海水の濃度低下とそれに伴う水銀放出量の減少が寄与している可能性がある。しかしながら、現時点では表層海水中の水銀濃度の低下要因は明らかでないため、今後の経年変動も含めてさらなる継続的な観測データの蓄積が必要である。

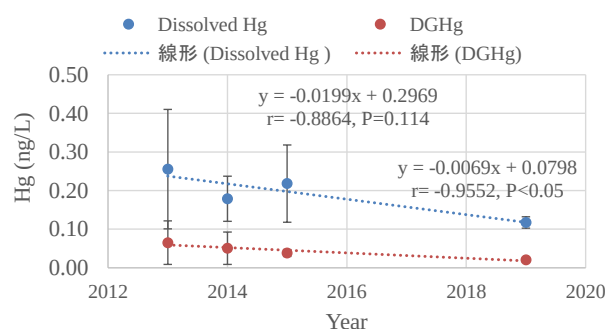


図3 瀬戸内海表層海水における Dissolved Hg と DGHg の平均濃度の経年変動

3. 北部太平洋亜寒帯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北緯 47°線における海水中の Dissolved Hg、DGHg、MeHg の濃度の鉛直・水平分布を調べた。昨年度までに Dissolved Hg と DGHg のすべてと MeHg の一部は分析が完了しており、今年度に MeHg すべての分析が完了した。

分析データを西側 4 地点、中央部 5 地点、東側 4 地点に区分して解析したところ、西側の中深層において中央部や東部よりも MeHg 濃度が高いことがわかった。なお、Dissolved Hg と DGHg にはこのような明瞭な水平分布はみられなかった。DGHg 濃度と MeHg 濃度の鉛直分布はよく似ており、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は西部から東部までの全海域で観測

された。また、これらの形態の水銀は貧酸素となつて
いる水深 150m から 1,500m の層において Dissolved
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は比較的高いが、粒子密
度も濃いため、粒子間において局所的に貧酸素状態
となる場所が形成されることが考えられる。そのため、嫌
気性細菌による水銀のメチル化や還元反応が起こり
やすいと推察される。本研究で観測した西側の海
域は北太平洋中深層水 (North Pacific Intermediate
Water、以下 NPIW) が形成される海域に近く、水深
150~1,500m の海水の水温と塩分は NPIW の特徴と
一致していた。この海流は西側から東側に流れ、アメ
リカ大陸沖を南下し、その後東から西へ流れて黒潮
海流と合流する。本研究における東シナ海での調査
でも NPIW と同じ特徴をもつ海水中で MeHg 濃度が
高かったことから、地球規模の海水循環により MeHg
が水平輸送されている可能性が示唆される。しかしな
がら、MeHg が輸送される長い期間において安定的
に存在するかどうかは今後の検討が必要である。

SCM 層や貧酸素水塊層では、MeHg と DGHg の濃
度を足した値が Dissolved Hg 濃度を超えていたり、か
なりの割合を占めたりする場合があった。本研究で用
いた分析法では、試料の保存性を確保するために濾
過後に硫酸を添加している。海水に酸を添加すると、
海水中のジメチル水銀がモノメチル水銀に変化する
ことが報告されているため⁹⁾、ここで得られる MeHg 濃
度は両者の合算値となる。一方、ジメチル水銀は海
水中においてガス態で存在するため、DGHg を捕集
する際に窒素ガスをパージすると、同じくガス態で存
在する金属水銀とともにジメチル水銀も捕集される。
そのため、本研究で用いている水銀の形態別分析法
ではジメチル水銀をダブルカウントしていることとなる。
そこで、観測地点 CL-2 と CL-7 では (昨年度の年報を
参照。)、海水を窒素ガスでパージして DGHg を捕集
した後、その試料を採取し、それに酸を添加して実験
室に持ち帰った。この試料の MeHg を分析すれば、す
でにジメチル水銀が除かれているため、それはモノメ
チル水銀のみの濃度となる。また、窒素ガスでパージ
していない海水試料中の MeHg とモノメチル水銀の差
がジメチル水銀濃度となる。更に、DGHg 濃度からジ

メチル水銀濃度を差し引けば、金属水銀のみの濃度
が算出できる。これらの3形態の濃度を Dissolved Hg
濃度から差し引くと、残りは無機水銀化合物の濃度
に相当すると考えられる。上記の方法により4つの形
態の水銀の割合を求めると、海洋表層ではジメチル
水銀はほとんど存在していなかったが、水深 10 m 以
下では MeHg のほとんどがジメチル水銀であり、モノメ
チル水銀はわずかに 10% 程度しか存在していなかった。
この結果は北極海における調査結果⁹⁾と整合的
であったが、他の海域ではモノメチル水銀の方がジメ
チル水銀よりも割合が高いことが報告されている。
Dissolved Hg に対する割合でみても、金属水銀と無
機水銀化合物がそれぞれ 40% 程度を占め、ジメチル
水銀が 15~20%、モノメチル水銀が数% しかなく、な
ぜこの海域でジメチル水銀が多く存在するのかは今
後の検討課題である。この課題を解決していくには、
ジメチル水銀を単独で定量する分析技術の確立も重
要であると考えられる。

[備考]

環境省水銀対策推進室による「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、必要な助言を行っている。また、福岡大学
の「福岡から診る大気環境研究所」の学外研究員とし
ても活動している。

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) より実施した。

[研究期間の論文発表]

- 1) Marumoto K., Suzuki N., Shibata Y., Takeuchi A.,
Takami A., Fukuzaki N., Kawamoto K., Mizohata A.,
Kato S., Yamamoto T., Chen J., Hattori T., Nagasaka
H. and Saito M.: Long-Term Observation of
Atmospheric Speciated Mercury during 2007–2018
at Cape Hedo, Okinawa, Japan. *Atmosphere*, 2019,
10, 362.
- 2) Tada Y., Marumoto K.: Uptake of methylmercury by
marine microalgae and its bioaccumulation in them.
J. Oceanogr., 2020, 76: 63-70.

[研究期間の学会発表]

- 1) Marumoto K., Takeuchi A., Tada Y., Obata H. : Vertical profile on total, methyl and gaseous mercury in dissolved phase of the seawaters collected in a subarctic region of the North Pacific Ocean. The 14th International conference on mercury as a global pollutant (ICMGP2019), Krakow, 2019. 9.
- 2) Tada Y., Marumoto K.: Uptake and accumulation of methylmercury by marine phytoplankton. 日本地球惑星科学連合 2019 年大会, 幕張, 2019. 5.
- 3) 福崎紀夫, 丸本幸治: 植物葉を用いた大気中水銀の乾性沈着量推計. 第 60 回大気環境学会年会, 東京, 2019. 9.

[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. *Atmos. Environ.* 40, 4048-4063.
- 3) Nguyen, L.S.P. et al. (2019) Temporal changes in atmospheric mercury concentrations at a background mountain site downwind of the East Asia Continent in 2006-2016. *Sci. Tot. Environ.* 686, 1049-1056.
- 4) Marumoto K., et al. (2019) Long-Term Observation of Atmospheric Speciated Mercury during 2007–2018 at Cape Hedo, Okinawa, Japan. *Atmosphere* 10, 362.
- 5) Soerensen, A.L. et al. (2012) Multi-decadal decline of mercury in the North Atlantic atmosphere explained by changing subsurface seawater concentrations. *Geophys. Res. Lett.* 39, L21810,
- 6) 環境省大気汚染物質広域監視システム(そらまめ君) <http://soramame.taiki.go.jp/> (アクセス日: 2020 年2月5日)
- 7) 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.

- 8) Black, F.J. et al. (2009) Stability of dimethyl mercury in seawater and its conversion to monomethyl mercury. *Environ. Sci. Technol.* 43, 4056-4062.
- 9) Kirk, J.L. et al. (2012) Mercury in Arctic marine ecosystems: Sources, pathways, and exposure. *Environ. Res.* 119, 64-87.

■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-19-11)

Research on the behavior of mercury in the aquatic environment of Minamata Bay
and its surrounding 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
夢田彰秀(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
富安卓滋(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、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. 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。

[2019 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. 水俣湾海水中の栄養塩分析

1-3. 水俣湾海洋微生物の群集解析の実施

<実験方法>

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

過去に実施してきた集中観測については、すでに

所定の成果が 2018 年度までに得られていることから、2019 年度は集中観測を実施しなかった。結果、全体で年 2 回(2019 年 3 月、9 月)に水俣湾及びその周辺海域において採水モニタリングを行った。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。

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(σ_t)、クロロフィル a、SS 粒度分布、ORP、pH

1-2. 水俣湾海水中の栄養塩分析

2015 年から 2018 年まで実施された集中観測時に採取した海水中の栄養塩等の分析を行った。分析項目は溶存態のアンモニア・亜硝酸・硝酸・リン、可給態のアンモニア・亜硝酸・硝酸・リン、TOC、DOC、POC である。分析方法は海水中栄養塩については連続流れ式(フローインジェクション分析)、TOC、DOC、POC については UV 照射+湿式酸化分解法により実施した。

1-3. 水俣湾海洋微生物の群集解析

昨年度(2018 年)の集中観測時に、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。2019 年度は昨年 DNA を抽出後、-60℃で冷凍保存していた試料に前処理を

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(2019 年度)の溶存態総水銀濃度の全体平均は 0.27 ± 0.03 ng/L、溶存態メチル水銀濃度は 0.02 ± 0.01 ng/L であった(全 2 回)。2015 年から 2019 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 0.38 ng $\pm$ 0.16 ng/L、溶存態メチル水銀 0.05 ± 0.05 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 ± 0.50 ng/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)。

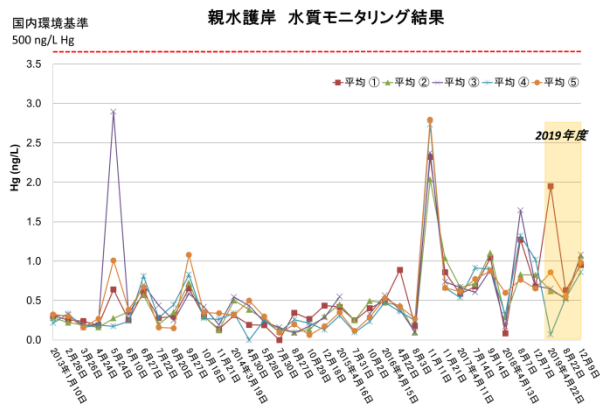


図-1 親水護岸で採取された海水中の溶存態総水銀モニタリング結果

観測の結果、昨年 2018 年 12 月に実施された冬季集中観測結果と比べ、同様に溶存態メチル水銀濃度は低かった。図-2 に過去 5 年間に亘る海水中の溶存態総水銀濃度、メチル水銀濃度をまとめた。本結果より明確に 2017 年秋季集中観測時における分析結果が他と比べて異なることが分かる。溶存態総水銀濃度は 5 年間を通じてほぼ安定しているが、溶

存態メチル水銀濃度は明らかに 2017 年秋季観測時に海水試料を採取した全層に亘って濃度上昇が確認された。

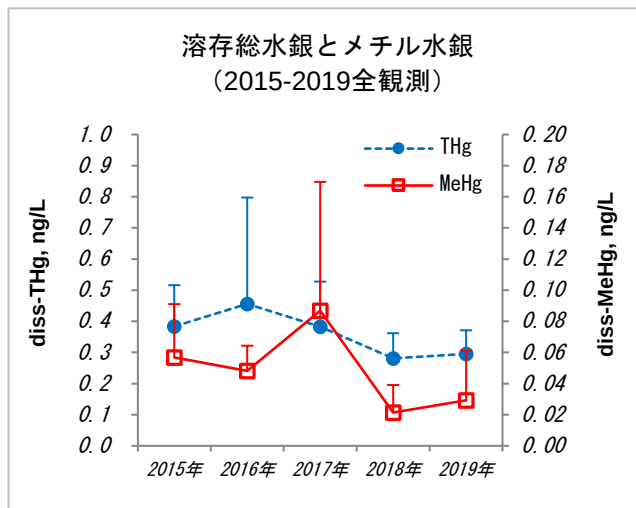


図-2 溶存態総水銀およびメチル水銀濃度の経時変化(2015 年~2019 年 全分析データの平均値)

1-2. 水俣湾海水中の栄養塩分析

保管していた 5 年間分の海水について栄養塩分析を行った。分析項目は TOC、DOC、POC、溶存態リン・アンモニア・亜硝酸・硝酸、可給態リン・アンモニア・亜硝酸・硝酸の計 11 項目。更に、これまでに観測されている水質の物理特性パラメータ、pH、水温、塩分、DO、クロロフィル a、濁度等の全てのデータについて、水俣湾の溶存態メチル水銀濃度との関係において検討を行った(図-3、4)。結果として、2017 年度秋季集中観測時のみ、溶存態メチル水銀濃度が上昇していたことから pH、塩分、水温、DO において、人為的に水銀のメチレーションを惹起させるための設定値についてまとめることができた。同様に各種栄養塩については、今回の 5 か年中期計画のなかで唯一、溶存態メチル水銀濃度が上昇した 2017 年の水俣湾・秋季集中観測結果を対象として、従属変数を溶存態メチル水銀に設定し、独立変数として各種栄養塩を設定したのち重回帰分析を行った。その結果、海水中における水銀のメチレーションに関しては、TOC による影響が最も大きいと判断されたが、それに加え、可給態リンおよび可給態アンモニアの影響もあると判断された。重回帰分析の強制投入法に

よれば TOC、可給態リン、可給態アンモニアの 3 種類で重相関決定係数(R²)0.7 が得られ、VIF 値も全て 4 以下となっており多重共線性は認められなかった。

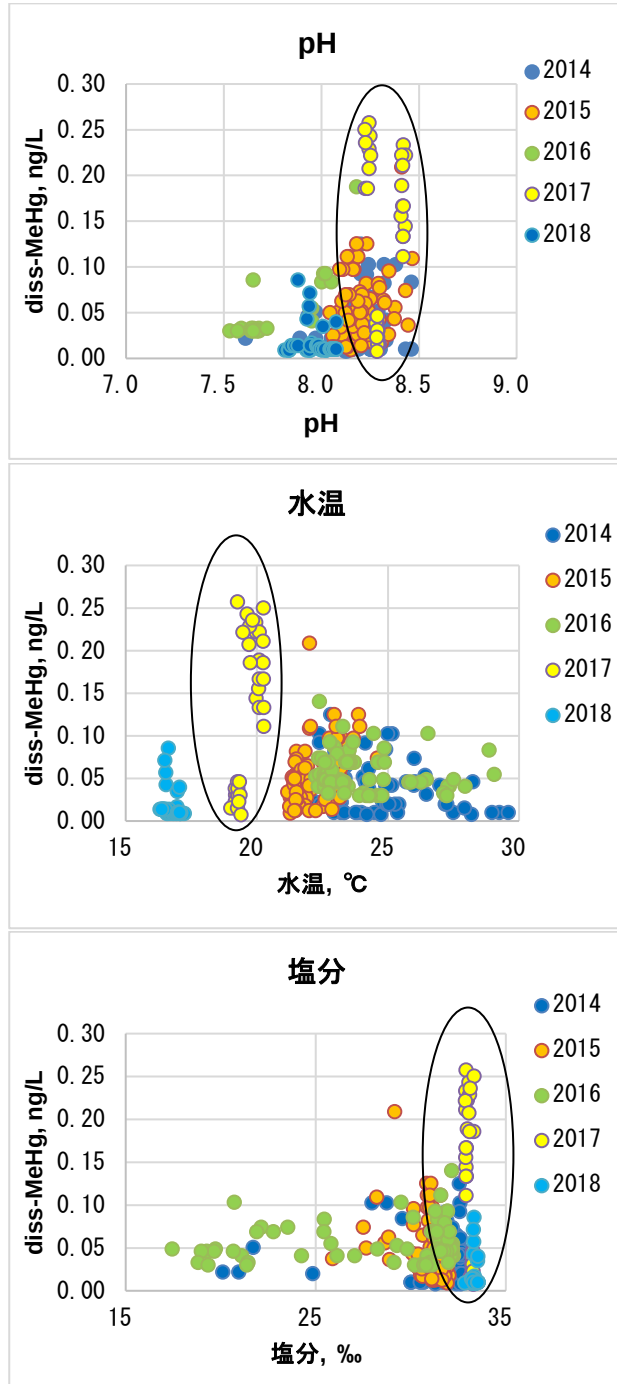


図-3 溶存態メチル水銀濃度・水俣湾水質の物理特性パラメータとの関係

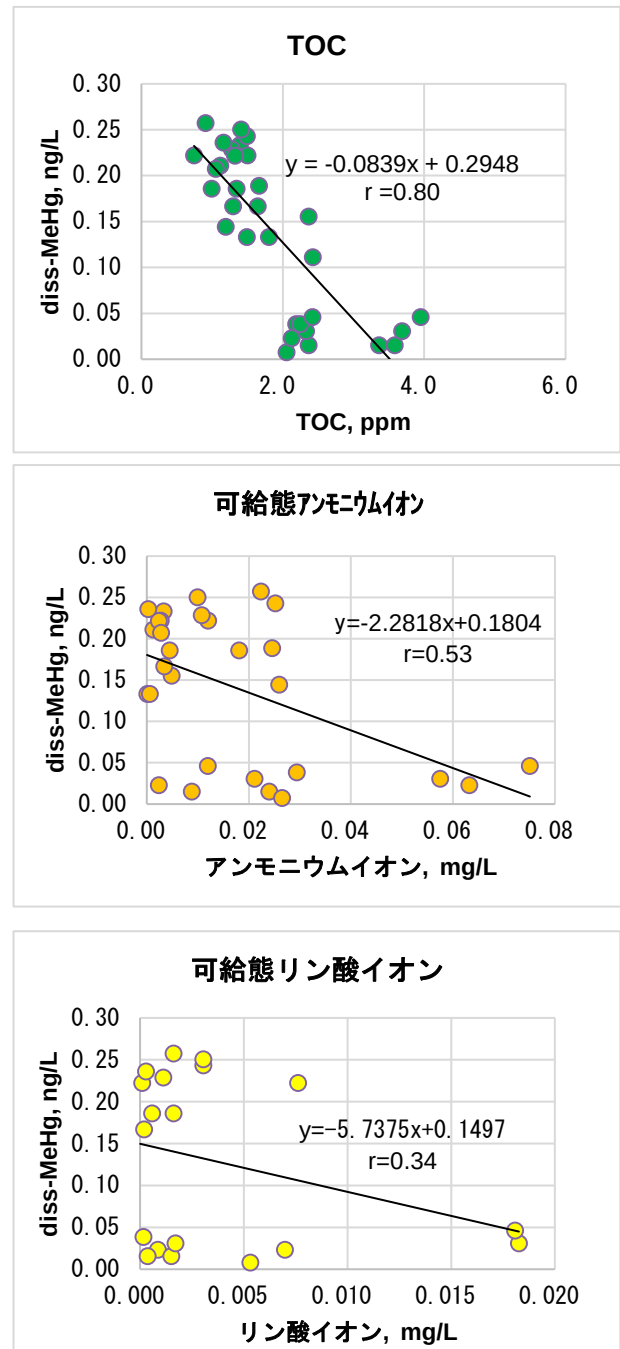


図-4 溶存態メチル水銀濃度・水俣湾の栄養塩パラメータとの関係

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示す。結果として 2018 年の集中観測においては、海水中の溶存態メチル水銀濃度が上昇しなかったことから、これまでと同様に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ていた。最終的な結果として、集中観測時における微生物解析では唯一 2017 年度の解析結果のみが、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場合、Actinobacteria 門に属す Acidimicrobiia が正の相関を示す結果となった。

2. 水俣湾海水を用いた室内培養実験系の確立および海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>

1.で述べた結果を活用して、海水中の溶存態メチル水銀を人為的に惹起させるためのインキュベータ実験を再開した。培養条件は各種測定結果より、水温 19℃~20℃、塩分濃度 30‰~33‰(3%~3.3%)、DO 7~7.5、pH 8.1~8.3、TOC 1~1.5ppm、可給態アンモニア 0.02 ppm 以下、可給態リン 0.01 ppm として設定し、培養実験を行うこととした。

<成果の概要>

最初の検討として TOC 濃度を 2 段階(高低)に変化させた実験を予備敵実験として行っている。つぎの段階としては、TOC だけでなく pH や塩分濃度も設定調整する必要があるが、共同研究者である長崎大学・和田教授の助言より、海水の pH 調整一つとってみても、海水の pH を下げるには炭酸ガスを吹き込んで下げる必要があることなど、様々な専門的な知識と経験が必要とすることが知らされており、現在調整方法の検討中である。従って本格的な実験には、今少し時間を要することから、次期中期計画2020内で具体的な検討を進めたい。最後に、これまで問題であった小型培養実験系内の実験による水銀汚染については、現状として問題はなく順調に稼働していることを申し添えたい。

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. 底質巻き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. マルチコレクターの活用

<実験方法>

3-1. 底質巻き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を図-5 に示す。

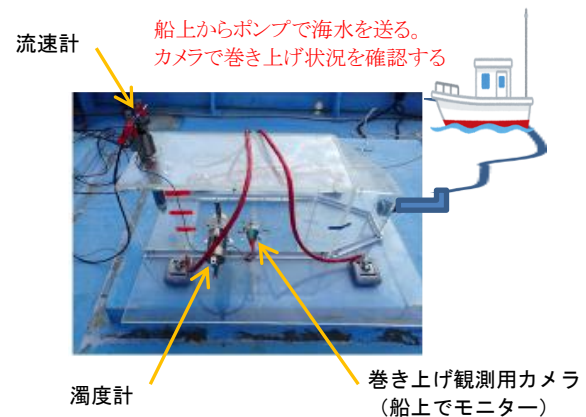


図-5 底質巻き上げ観測装置の外観

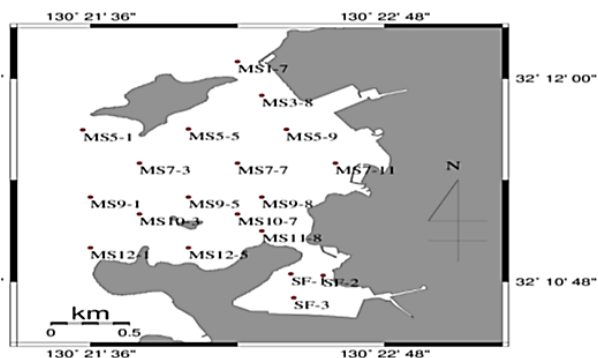
3-2. マルチコレクターの活用

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. 底質巻き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

水俣湾底質の 90%以上はこれまでの観測の結果、シルトである為粘土成分以外はほとんど湾外へ移動しないことが、3 次元シミュレーションの結果で確認されている。しかしながら実際の底質の移動について実測された結果ではないことから、水俣湾底質の限界せん断応力を求めることにより 3 次元シミュレーション結果の精度を確認する目的で、今年度初めて水俣湾で集中観測が実施された。Winterwerp & van Kesteren (2004) らは、底質の限界せん断応力の一般的な範囲として 0.1~5.0 Pa(泥から砂まで)を示している。今回の測定結果では、これよりも低い値(平均で 0.02 Pa 図-6)を示し、より底質の流動性が高いことが分った。また流動している底質は粒径が微細な fluid mud が多く分布していることも明らかとなった。ただし、まだ観測回数が少ないためデータの信頼性が十分ではないことが予想されることから、次期中期計画の中でさらに精度を高める予定である。



地点	限界せん断 応力 (Pa)
MS3-8	0.01033
MS5-9	0.01011
MS5-5	0.00329
MS5-1	0.03991
MS9-1	0.00258
MS12-1	0.00256
MS12-5	0.00109
MS9-5	0.01492
MS9-8	0.05455
MS11-8	0.03471
SF-3	0.04835
MS1-7	0.05251
SF-1	0.00273
SF-2	0.02351
MS10-7	0.00561
MS10-3	0.00505
MS7-3	0.01768
MS7-7	0.03213
MS7-11	0.00459

図-6 底質巻き上げ観測装置による観測結果

3-2. マルチコレクターの活用

マルチコレクターの活用については、すでに分析用試料の調整法については確立し、あとは試料の分解・濃縮・測定と順調に推移するはずであった。しかし、今年度に入ってマルチコレクターの稼働状況が大変不安定となったことから、今年度は不安定になる原因を確認すると同時に、その対応策を処置することに専念した。結果、電源供給システムの改善によって、一定の安定化効果は認められている。このことにより、具体的な分析データは今年度得ることができなかった。

[研究期間の論文発表]

- 1) Akito Matsuyama, Shinichiro Yano, Akihiro Hisano, Michiaki Kindaichi, Akihide Tada, Hirokatsu Akagi, (2016) Distribution and characteristics of methylmercury in surface sediment in Minamata

Bay, Marine Pollution bulletin, vol109, 378-385.

- 2) Akito Matsuyama, Shinichiro Yano, Takaaki Taninaka, Michiaki Kindaichi, Akihide Tada, Hirokatsu Akagi, (2018) Chemical characteristics of dissolved mercury in the pore water of Minamata Bay sediments, Marine Pollution Bulletin, Vol128, 503-511.
- 3) Akito Matsuyama, Shinichiro Yano, Kohei Matsunoshita, Michiaki Kindaichi, Akihide Tada, Hirokatsu Akagi, (2019) The spatial distribution of total mercury in sediments in the Yatsushiro Sea, Japan, Marine Pollution Bulletin, vol149, 110539.

[研究期間の学会発表]

- 1) 松山明人、Outline of the dredging project of Minamata Bay and current state of Minamata Bay、韓国 浦項市、水銀に関する研究ワークショップ、2017年11月5日、招待講演
- 2) 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。
- 3) 松山明人、天草海域を含む八代海に堆積する底質中の総水銀濃度分布、2019年12月24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-19-12)

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

[キーワード]

水銀 (Mercury)、簡易分析 (Screening)、火山活動 (Volcanic activity)、金採掘 (Gold mining)

[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
富安卓滋、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
赤木洋勝(国際水銀ラボ)
ブラジル国における水銀調査及び水銀分析精度管理に関する助言

[研究課題の概要]

数～数千 ng/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

[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)

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。

[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. 2015 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. 2016 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. 2017 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. 2018 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. 2019 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。

[2019 年度の研究実施成果の概要]

1. 阿蘇火山における水銀(Hg)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 Hg 放出量の推定方法について検討するため、阿蘇中岳第一火口付近における大気中 Hg の連続モニタリングの実施を計画した。しかしながら、2019 年 4 月に阿蘇中岳第一火口での活動が活発化し、警戒レベル2となって、火口から半径 1km 以内の立ち入りが規制された。そのため、火口付近の大気中 Hg 連続モニタリングについては計画を見直し、火山ガスの通り道である仙酔峡においてモニタリングを実施することとした。関係各所との調整及び書類手続きも完了し、2020 年 2 月下旬からモニタリングを開始している。

一方、昨年度に実施した阿蘇中岳第一火口及び霧島火山帯の噴気地帯におけるドローンを用いた気中 Hg 及び二酸化硫黄(SO₂)のモニタリングの結果についてまとめた。ドローンに SO₂ 捕集用フィルタユ

ニット(フィルターは小川商会から購入)及び金アマルガム捕集管と吸引ポンプで構成される小型のサンプリング装置と、Hg 計測も可能で気温、湿度、気圧等の環境情報も得られる QCM-Hg センサを取り付け、複数回にわたり火口もしくは噴気地帯の上空の大気をサンプリングした。なお、大気吸引時に SO₂ 捕集用フィルターから Hg ガスの放出がないことを事前に確認している。Hg を含む捕集管は実験室に持ち帰った後、捕集管加熱炉付一金アマルガム-冷原子吸光分析計(日本インスツルメンツ社製 RH-MA: MA2000)により Hg 量を計測した。また、SO₂ 捕集用フィルターは実験室に持ち帰った後、超純水 20mL 中に超音波抽出し、SO₂ のすべてを硫酸イオン SO₄²⁻に変換して、イオンクロマトグラフィー(Thermo 社製 ICS1500)により定量した。

図 1 に示したように、噴気地帯の地上付近では Hg 濃度と SO₂ 濃度が極めて高い相関関係を示したが($r=0.997$, $P<0.01$)、Hg/SO₂ 比は観測日によって異なっていた。一方、上空での両者の相関関係はみられず、Hg 濃度に対して SO₂ 濃度がやや低下している傾向であった(図 2)。このことは、両者の水に対する溶解度の差が影響していると考えられる。すなわち、高温の火山ガスが上空の大気と混合することで低温となり、発生した水蒸気に SO₂ が溶けていることが示唆される。Hg は水に対する溶解度が極めて低いため、水蒸気による影響を受けにくい。一般的に火山からの Hg 放出量を求めるときには、火山ガス中の Hg/SO₂ 比にレーザーを用いて計測した噴煙中の SO₂ フラックスを乗じて計算される。しかし、本研究で得られた結果から、この方法にはかなりの誤差が含まれることがわかった。

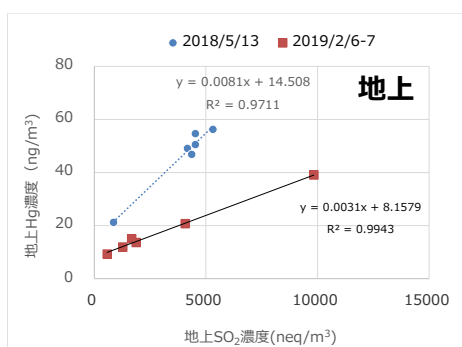


図 1 霧島火山帯噴気地帯の地上付近の大気中の Hg と SO₂ の相関関係

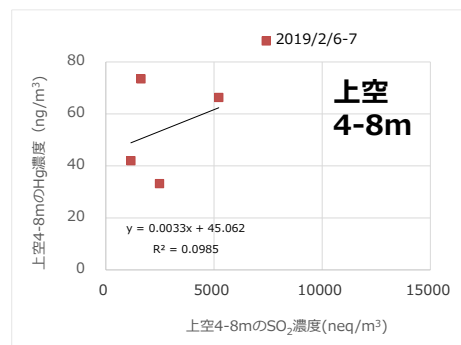


図 2 霧島火山帯噴気地帯の上空の大気中の Hg と SO₂ の相関関係

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)

昨年度までの検討の結果、QCM-Hg センサは気中 Hg 濃度が数千 ng~数万 ng/m³ レベルの作業環境においてエアロモニターとして使用できる可能性があることがわかった。また、ブラジル国のゴールショップにおいて従来法である原子吸光分析計と QCM-Hg センサとの並行観測を行った結果、同センサの振動数変動量の傾きを 2 分程度のデータを使って計算することにより Hg 濃度への換算も可能であることもわかった。一方、実験動物(ラット)を用いた水銀蒸気曝露実験により、生体内の臓器中 Hg 濃度と QCM-Hg センサの素子に付着した水銀量が相関することから、QCM-Hg センサは生体への水銀曝露量の評価も可能であることがわかった。つまり、個人曝露モニターへの応用性が確認できた。しかしながら、振動数の変動量と生体内の臓器中 Hg 濃度の間には相関関係がみられず、その一因として素子への水分の付着によって振動数が変動することが考えられる。リアルタイムで変動する振動数の変動量から作業環境中の Hg 濃度や生体への Hg 曝露量を把握するには、湿度をコントロールする必要がある。しかし、最も簡便なモニタリング方法であるパッシブ方式により QCM-Hg センサを使用した場合、湿度の影響を排除することはほぼ不可能である。やはり大気を強制的に吸引している間に水分を除去することができるアクティブ方式を採用する方が良いと思われる。

そこで今年度は、はじめにアクティブ方式による

QCM-Hg センサの使用について検討した。前述したラットへの Hg 蒸気曝露実験に使用するチャンバーシステムを図 3 のように変更し、チャンバー内の水銀蒸気が QCM-Hg センサに到達する前に氷冷もしくは Soda lime カラムにより水分を除去することとした。予備実験としてラットをチャンバー内に入れずに水銀蒸気を流した結果、QCM-Hg センサの振動数変動量と素子の付着量の間に良い相関関係がみられた(図 4)。なお、このときは水分除去方法として氷冷を用いている。すでにセンサ素子への付着量とラットの臓器中 Hg 濃度が相関することがわかっているため、センサの振動数変動量も同じように相関する可能性がある。このことを確かめるため、新しい実験システムにより昨年度と同様にラットへの Hg 蒸気曝露実験を行った。曝露終了後にラットを解剖し、臓器中 Hg 濃度を測定した結果、肺や脾臓の Hg 濃度は QCM-Hg センサの振動数変動量及び素子の付着量の両者と有意な正の相関関係が得られた。なお、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。これにより、振動数変動量から生体への水銀蓄積量を把握できることが証明され、QCM-Hg センサを個人ばく露モニターとして利用できることがわかった。しかしながら、実用化に向けてはまだ課題も多く、今後検討していく必要がある。

一方、QCM-Hg センサの実環境への適用性評価のため、昨年度はブラジル国パラ州イタイツバ市内のゴールドショップにおいて調査を実施した。調査期間中は乾季であったため、湿度の影響もあまり受けずに前述したような良好な結果が得られた。そこで、今年度は高湿度環境下である雨季でのデータを得るために、11 月下旬から 12 月上旬の雨季が始まって間もない時期に調査を行った。しかしながら、我々が調査を行った期間には乾季に戻ったような気候であり、気温や相対湿度も昨年度とあまり変化がなかった。昨年度の調査の追試という状況となったが、QCM-Hg センサの二重測定や 3 h~5 h の長時間のモニタリングを行うことで、より多くのモニタリング特性に関するデータを得ることができた。はじめに 2 つの QCM-Hg センサを使用した二重測定では、図 5 に示したように極めて良好な結果が得られた。次に、長時間の

モニタリングでは、気中水銀濃度が 20,000 ng/m³ を超えると、約 1 時間で振動数変動量の傾きの直線性がなくなり、飽和状態となることがわかった。しかしながら、数千 ng/m³ レベルの店内では数時間のモニタリングでも飽和することなく、気中水銀濃度の異なる部屋に移動してもその部屋の濃度に応じた振動数の変動が観察できた(図 6)。また、昨年度と同様に 2~3 分間の振動数の傾きを連続的に計算することにより、その傾きと従来法での気中水銀濃度の相関性が極めて高いことも確認できた。しかしながら、その関係式の係数は昨年度に得た値と異なっていた。開発元である産業技術総合研究所での試験により、その要因として素子への空気の当て方(素子と大気吸引管出口との距離)などの細かい設定条件が影響することがわかった。そのため、今後はより厳格に様々な条件を固定化もしくはパラメータ化し、使用方法に関するマニュアルを作成することが、実用化に向けた取り組みとして重要となると考えられる。また、アクティブ方式で QCM-Hg センサを使用する場合は、大気吸引チューブや除湿システム、ポンプ等の付属品が必要になってくるため、これらをいかにコンパクトにし、作業員の作業に支障をきたさないように配置するかも課題である。とりわけ、除湿システムについては少なくとも 1 日の作業時間である 8 時間の間は除湿機能を維持するものが望ましく、その開発も QCM-Hg センサの実用化には必要不可欠であると考えられる。

ところで、今年度の調査ではイタイツバ市内の滞在ホテルにおいて一般大気中 Hg 濃度の計測も行った。大気中 Hg 濃度は 4~10 ng/m³ であり、バックグラウンド濃度⁷⁾である 1.0~1.5 ng/m³ よりは高かったが、ゴールドショップ店内の気中水銀濃度に比べて 1,000 分の 1 程度であり、周辺環境への拡散は極めて限定的であることが示唆される。

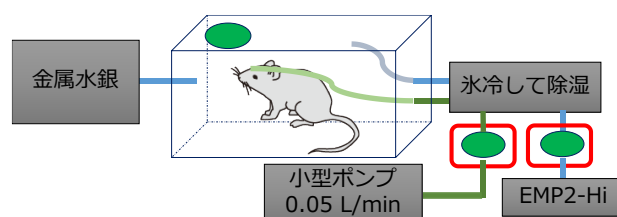


図 3 アクティブ方式 QCM-Hg を使用したラットへの Hg 蒸気曝露実験システム

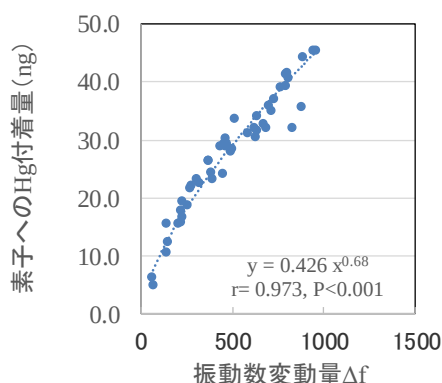


図4 アクティブ方式 QCM-Hg を使用したときのセンサ素子への Hg 付着量と QCM-Hg 振動数変動量との関係

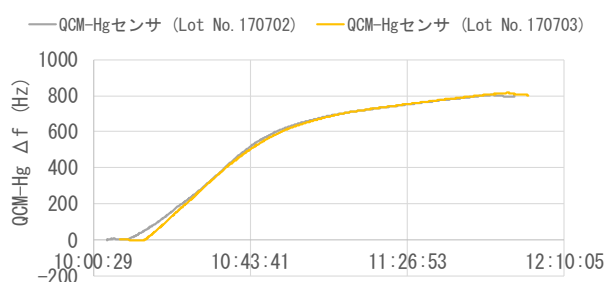


図5 ブラジル国のゴールドショップにおいてアクティブ方式 QCM-Hg センサ 2 つを並列で使用したときの測定結果

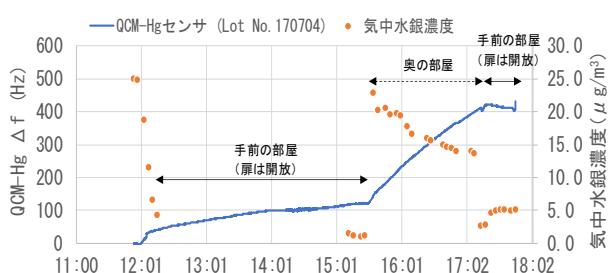


図6 ブラジル国のゴールドショップにおいて長時 QCM-Hg センサにより長時間(5h 以上)亘って気中水銀を測定したときの濃度及び振動数変動量の変化

[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(2016-

2018 年度)」により実施されている。また、2017 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、2017-2019 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]

- 1) 新村太郎, 丸本幸治, 野田和俊: ドローンの進化と火山活動観測への活用の試み. 熊本学園大学論集『総合科学』, 2019; 24(2): 1-17.

[研究期間の学会発表]

- 1) 丸本幸治, 野田和俊, 新村太郎: ドローンを使用した気中水銀と二酸化硫黄の鉛直濃度分布観測. 第 60 回大気環境学会年会, 東京, 2019. 9.
- 2) 丸本倍美, 丸本幸治, 野田和俊, 赤木洋勝: 水晶振動子マイクロバランス法を用いた気中水銀測定装置の開発. 環境科学会 2019 年会, 名古屋, 2019.9.
- 3) 丸本倍美, 丸本幸治, 野田和俊: ラットを用いた水銀蒸気個人曝露モニターの有効性の検討. 環境科学会 2019 年会, 名古屋, 2019.9.
- 4) Marumoto K., Noda K., João Paulo Góes, Marcelo de Oliveira Lima, Iracina Maura de Jesus, Marumoto M., Akagi H.: Availability of a simple and small mercury measuring device, QCM-Hg for mercury measurement in an artisanal and small gold mining area and gold dealing shop. The 14th International conference on mercury as a global pollutant (ICMGP2019), Krakow, 2019. 9.
- 5) 野田和俊, 丸本幸治, 新村太郎: 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(II). 電気学会令和元年度 E 部門総合研究会, 横浜, 2019.7.

[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.
- 7) Sprovieri, F. et al. (2016) Atmospheric mercury concentrations observed at ground-based monitoring sites globally distributed in the framework of the GMOS network. *Atmos. Chem. Phys.* 16, 11915-11935.

■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-19-17)

Fabrication of standard gaseous oxidized mercury generator and its application in
fundamental studies of atmospheric chemical reactions related to methylmercury

[主任研究者]

伊禮 聡(環境・保健研究部)

研究総括、装置改良、室内実験実施

[共同研究者]

丸本幸治(環境・保健研究部)

形態別大気水銀自動測定装置担当

[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(株)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 の消滅経路は主に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陆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
- ③ GEM 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

[2019 年度の研究成果概要]

昨年度製作した GOM 標準ガス発生用のパーミエーションチューブは、作成ガス濃度が $\mu\text{g}/\text{m}^3$ オーダーと非常に高いことが判明し、 ng/m^3 程度の GOM 標準ガス生成できるよう新たな浸透膜を使用して現在製作している。

昨年から引き続き行っている液相への GEM の取り込み実験だが、今年度は原子吸光光度計による計測結果がばらつく問題、実験室で作成する超純水のブランク値が 5 倍以上高くなる問題、そして実験室の 100V 電源が不安定となり測定値がばらつくなどの問題が発生し、年度初めの計画通りに研究を進めることができなかった。装置の問題はサンプルが低濃度であるということもあり、より高感度の計測機器(原子蛍光光度計)を購入して状況は改善した。ブランクの問題は昨年度末から施設の上水道工事などがあったこともあり、それが起因している可能性がある。しかし、不定期に値が元の値に戻ったり、再度高くなったりしており、まだ特定できていない。この問題の特定にはかなりの経費・労力・時間を要する。この問題を回避するため、後期から市販の超純水を購入し実験を遂行した。また、施設電源不安定問題は、新たに導入した原子蛍光光度計を使用して発覚した問題で、UPS を急遽購入し、設置することで解決した。

このような状況下、引き続き取り込み先行試験として、両端に 1/2 インチガラス管が 1 つ付いた 2.5 L のガラス製角形容器に超純水、あるいは硫酸で弱酸性化(pH 3.2 - 3.4 程)した超純水 500mL を入れ、溶液

上部の空間に約 $300\text{ng}/\text{m}^3$ GEM 濃度の標準ガス(大気水銀の約 150 倍の濃度)を 2 から 5 時間片側から流し続け、どれだけ GEM が液相に取り込まれるかを調べた(図 1)。GEM 標準ガスを曝露した溶液は直ちに 300 mL 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、そして冷原子蛍光光度計により濃度測定を行った。測定結果は、純水($n = 8$)と硫酸酸性溶液($n = 3$)はそれぞれ 1 L あたり 950 ± 220 と 930 ± 430 pg ($\pm$ 標準偏差)と再現性のある結果が得られ、微量の GEM が液相に取り込まれた事が分かった。今後、どの程度の GEM が溶液中で酸化状態(Hg^{2+})になっているのか、また化学組成を変えた場合どのような結果になるか評価してゆく。

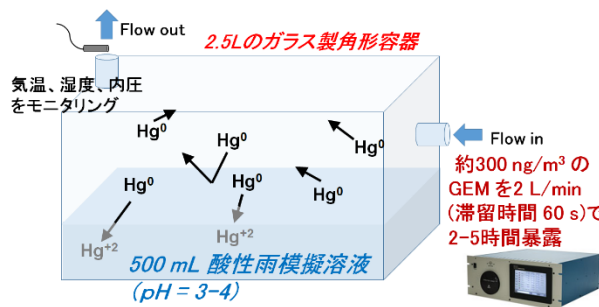


図 1. GEM 液相取り込み実験の概要図

上記の結果は、液相が弱酸性になったとしても GEM が取り込まれるスピードは変わらないことを示す。大気液相への GEM の取り込み量は既に地球水銀循環のモデリングに組み込まれており(例えば Ryaboshapko *et al.*)、酸性度を変えても同様な結果であることが示唆されたことは、モデリングに新たな計算を組み込まなくてもよいことを意味する。これまでの見積もりを覆す成果ではないが、我々の知る限り報告されていない成果であるため、データを蓄積して論文化を目指す。

現時点において次年度からの中期計画「発生源別水銀安定同位体組成のキャラクタリゼーション」では本研究は含める計画は無い。

[研究期間の論文発表]

「水俣条約の有効性を評価する環境試料の水銀測定」、日本化学会誌「化学と教育」第 68 巻 5 号 218 ページ、2020 年

[研究期間の学会発表]

なし

[文献]

- 1) 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.
- 2) Ryaboshapko, A., Gusev, A., Ilyin, I., and Travnikov, O. Modelling of atmospheric mercury transport, chemistry, and deposition: recent achievements and current problems, Book Air Pollution Modelling and Its Application XVI, Springer.

■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-19-19)

Source apportionment of mercury in the air and marine sediment based on stable isotopic composition

[主任研究者]

伊禮 聡

研究総括、大気水銀同位体分析手法開発・室内実験実施担当

[共同研究者]

丸本幸治(環境・保健研究部)

火山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)、総ガス状水銀(total gaseous mercury)、同位体分別(isotope fractionation)、発生源寄与率(source apportionment)

[研究概要]

本研究は、大気や八代海底質の環境サンプルと発生源試料(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と自然起源の水銀寄与率決定を試みる。具体的な実施内

容は、八代海底質や大気気相や液相(雨など)に含まれる水銀の同位体組成、発生源において採取したサンプルに含まれる水銀の同位体組成(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、水俣病に代表される様に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が、その毒性は高く、一度環境中に放出されると 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であり得ることから、水俣条約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。このため、水俣条約の有効性を評価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る事で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、サンプル形態は液体でなければならず、濃度が 10 ng/mL 以上、容量が 5 mL 以上ある必要がある。大気にはおおよそ 2ng/m³ 程度のガス状総水銀(TGM)が含まれており、おおよそ 95%以上がガス状金属水銀(GEM)、残りがガス状酸化態水銀(GOM)と言われている。そのような試料から 50 ng 以上の TGM を捕集するには、捕集効率 100%と仮定しても 25 m³ (25000 L) という大量の空気に含まれる TGM を 5 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 TGM 同位体分析のための新たな TGM のサンプリングとサンプルの前処理法を確立する。そして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-19-17 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。実験は製作したリアクター(図1)を使用して行う。大気酸化反応の実験では、反応後の GOM 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。これらを取り分けるため、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する。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情報により解明してゆく研究には必要不可欠で、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

- ① 2005 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。

[2019 年度の研究成果の概要]

本年も装置が抱える問題解決に多くの時間を割いた。2018 年度に観察された問題として、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。2019 年度は新たに真空ポンプ故障、冷却装置故障、MC-ICP-MC 内蔵 PC の故障などが発生した。故障問題は装置の部品交換で対応した。それ以外の上記問題は電気系のトラブルの可能性があったため、装置への電気配線を調査した。発覚したのは、施設電気が分配される地下分電室において同位体分析室の 200V 配電が別の部屋への配電される、いわゆる「タコ足配線」となっていた。このような配線は他室での電力使用により電圧降下や高調波混入などの障害を起こす可能性があり、装置の動作不良の原因となり得る。また、MC-ICP-MS は ICP 部をシロッコファンで吸引・減圧することで稼働する装置で、このシロッコファンは分析室 100V 電源で稼働している。この電力にも異常が見られ、これが起因してプラズマ消灯や感度不安定になっていたと考えられる。解決のため、100V 用と 200V 用の 2 つの UPS を今年度導入し、電気的な異常は今のところ解消されている。他にも、アルゴンガス圧が不安定となりプラズマが消灯する現象も確認された。アルゴンガスは隣室のガス室に設置されたガスボンベから供給されるが、このガス配管が途中で分岐して他の部屋に供給されていたことが調査して判明した。他の部屋でアルゴンガスを使用することで圧力が変動し、特に内部標準を導入する装置はその変動に敏感であるため、タリウムシグナル強度も不定期に不規則に変動していたものと考えられる。この問題はアルゴンガス分岐ラインを閉鎖し、MC-ICP-MS 供給のみとすることで解決した。

2020 年 2 月の時点で装置は安定して稼働している。NIST が提供する水銀安定同位体組成が既知の

SRM 8619 を測定した結果は、確度、精度ともに $\pm 0.2\%$ 未満と誤差・精度の許容範囲に収まっている。

八代海底質の研究は RS-19-11 (代表松山明人) で底質に含まれる水銀の高回収率は達成されており、NIST SRM 8610 をスパイクした抽出試験では測定したすべての水銀安定同位体比において参照値からのズレが 0.2 未満に収まっている。今後、サンプルを作成して分析してゆく予定である。

同位体分別を評価する室内実験はリアクターを製作し(図 1)、先行試験として OH ラジカルと GEM との光化学反応実験を行った。しかしながら、反応時間や光の強度、反応物混合のバランスがうまく調整できず、GEM がすべて反応してしまい実験は成功していない。

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はなんとか進めることができ、市販の金アマルガム捕集管を大容量に改良した捕集管 (Big gold-amalgam Trap、略して BAuT) の作成に成功した(図 2)。サンプリング試験により BAuT の捕集効率は 99.9% 以上であることが捕集試験で確認された。また、BAuT で捕集した TGM の安定同位体分析用の新たな前処理法確立にも成功し、95% 以上の高回収率が達成された。そして先行研究として 2019 年 3 月から 4 月に例年行われる阿蘇の野焼きにおいて BAuT を用いた屋外サンプリングを行った(図 3)。これらの成果は論文としてとりまとめ、現在国際的な科学ジャーナルにおいて査読中である。

次期中期計画「発生源別水銀安定同位体組成のキャラクタリゼーション」では達成できなかった初期同位体組成決定の研究を含めて推進してゆきたい。



図 1. 製作した化学反応リアクター



図 2. 製作した大容量水銀捕集管(上)と従来の水銀捕集管(下)



図 3. 2019 年 3-4 月にサンプリングを実施した阿蘇の野焼き

[研究期間の論文発表]

なし

[研究期間の学会発表]

- 1) Irei, S. *A novel method for stable isotope measurement of gaseous elemental mercury*
International Conference on Chemistry and Nanomaterials, 2020 March 4-5, Rome, Italy (e-oral presentation)

■ 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-19-20)

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

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。

[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
吉野健児 (環境・保健研究部)
水俣湾における海洋観測協力
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

[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る。そして、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ヒトへの健康リスクを評価する上で重要な研究課題である。

[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)、

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¹⁾(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^{2,3)}。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り、海洋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。

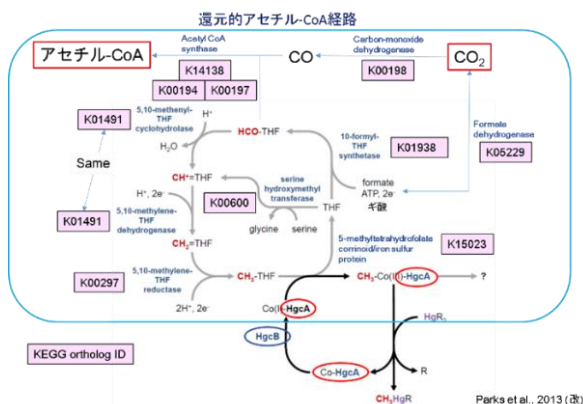


図 1. HgcA, HgcB 及び還元的アセチル-CoA 経路

[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、同時進行中のプロジェクト研究 (PJ-19-03、分担 [代表: 丸本幸治]) 並びに環境研究総合推進費 (5-1702、分担 [代表: 丸本幸治]) による外洋域での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する。

[期待される成果]

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。また、プロジェクト研究 (PJ-19-03) 及び環境研究総合推進費 (5-1702) において、外洋域での研究を進めており、沿岸域を対象とした研究も展開することで、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) 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
- 2) HMMER⁴⁾並びに代謝・生理機能ポテンシャル解析 (MAPLE)⁵⁾ を用いた水銀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

[2019 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

2019 年 7 月に、広島大学附属練習船 (豊潮丸) に乗船し、瀬戸内海西部 (豊後水道・周防灘・伊予灘) における海洋観測を実施した。これらの海域において表層から深層 (最大 100 m) まで、微生物遺伝子試料、総水銀・メチル水銀分析試料及び水質特性試料を取得した。また、外洋域に関しては、2019 年 9 月に伊豆小笠原海域における 4 測点 (採水深度 0 ~ 9,180 m) で海洋観測を行い、同様の試料採取を行った (PJ-19-03、分担)。

本年度は、前年度 3 月に瀬戸内海東部 (紀伊水道・大阪湾) において取得したフィルター試料から、DNA を抽出した後、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。また、前年度 6 月に取得した北海道釧路沖試料 (親潮域における 5 観測点 [St. OYA1~5]) に関して、メタゲノムシーケンスの解析を実施した (図 2)。

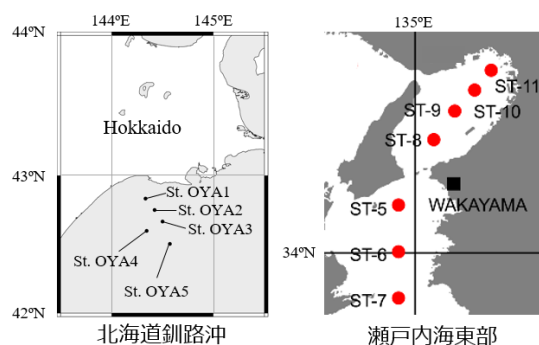


図 2. 釧路沖及び瀬戸内海東部における観測点

瀬戸内海における総水銀・メチル水銀分析試料に関しては、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、懸濁態及び溶存態水銀・メチル水銀分析試料を取得した。総水銀分析に関しては EPA method 1631 に準じて行い、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⁶⁾を用いて定量した。水質特性試料の一部 (栄養塩、溶存態・懸

濁態有機炭素濃度) 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改良

hgcA 及び *hgcB* 遺伝子をより精度よく検出するため、メタゲノム解析ラインの改良を行った。具体的に、HMMER 検索によって検出された *hgcA* 及び *hgcB* 遺伝子に対して、*hgcA* 遺伝子に関しては cap-helix 領域におけるアミノ酸残基 [N(V/I)WCA(A/G)GK] をもたない配列を除去し、*hgcB* 遺伝子においては 2 ヶ所の [4Fe-4S] 保存残基中のアミノ酸残基 [CX₂CX₂CX₃C] をもたない配列を除去する過程を加えた。この過程の導入によって、水銀メチル化遺伝子をより正確に検出することが可能となった。また、還元のアセチル-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) を用いて実施した。

3. 取得試料の分析

(1) 釧路沖における総水銀・メチル水銀濃度及び *hgcA*、*hgcB* 遺伝子の深度分布

北海道釧路沖における総水銀・メチル水銀分析の結果、総水銀濃度は沿岸に近い St. OYA1 の表層で最も高い値をとり、0.28 ng / L の濃度で存在していた。しかしながら、他の測点・深度では概ね 0.10 ~ 0.15 ng / L の濃度で存在していた (図 3A)。一方で、総水銀に対するメチル水銀の割合は、比較的外海である Sts. OYA3、4、5 の深層 (約 450 m 深度) において高く、58 ~ 68% (濃度: 0.094 ~ 0.115 ng Hg / L) で存在していた (図 3B)。また、表層 (200 m 以浅) においては、メチル水銀の割合は比較的低く、総水銀の 1 ~ 20% を占めていた。

釧路沖試料に対するメタゲノムシーケンスの結果、得られた機能遺伝子数は約 460 万 ~ 870 万配列であった。メタゲノム解析ラインを用いて、釧路沖における *hgcA*、*hgcB* 遺伝子の解析を行った結果、外洋域である釧路沖の深層 (Sts. OYA3、4、5 の約 450 m 深度) で *hgcA* の存在量が高くなる傾向が見られた (0.8 ~ 2.0 配列 / 100 万配列) (図 3C)。また、*hgcB* 遺伝子に関しては、St. OYA3 の 450 m 深度で存在量が高く

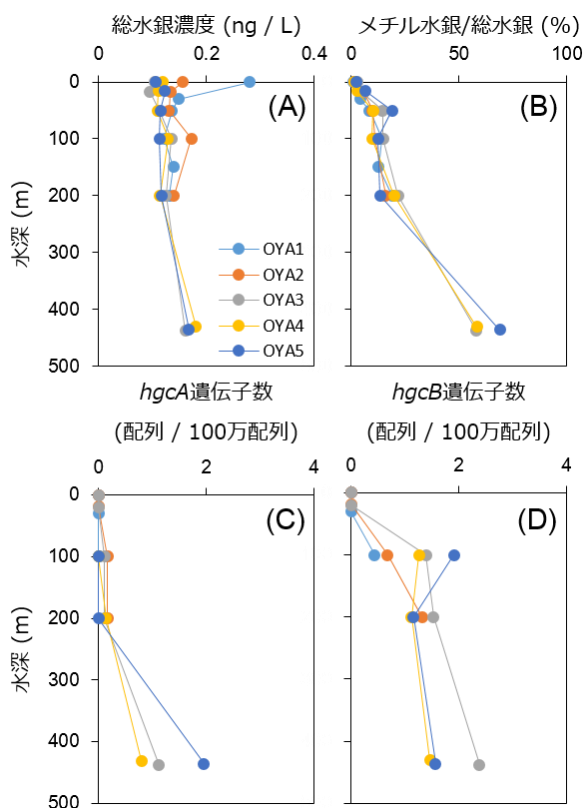


図 3. 釧路沖における総水銀・メチル水銀及び *hgcA*、*hgcB* 遺伝子の鉛直分布

なり、2.38 配列 / 100 万配列であった (図 3D)。これらの結果から、メチル水銀の存在量の割合と水銀メチル化遺伝子の鉛直分布が一致していたことから、釧路沖における外洋深層で微生物学的にも水銀メチル化が起こっている可能性が考えられた。

(2) 瀬戸内海東部における総水銀・メチル水銀濃度及び *hgcA*、*hgcB* 遺伝子の深度分布

瀬戸内海東部の総水銀・メチル水銀分析の結果、総水銀濃度については、測点や深度による大きな変動は見られず、概ね 0.10~0.16 ng/L の濃度で存在していた (図 4A)。メチル水銀の割合に関しては、最も外海 (太平洋側) の測点である St. 7 の水深 30 m の付近で最大となり、総水銀濃度の 1.2%を示したが、その他の測点・深度では概ね 0~1%の割合で存在していた (図 4B)。

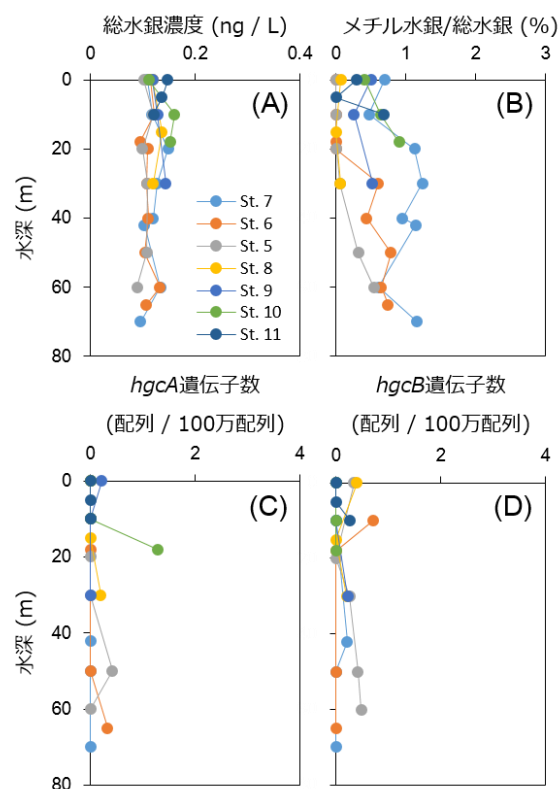


図 4. 瀬戸内海東部における総水銀・メチル水銀及び *hgcA*、*hgcB* 遺伝子の鉛直分布

シーケンス解析の結果、得られた機能遺伝子数は約 240 万~580 万配列であった。メタゲノム解析の結果、大阪湾内の測点 St. 10 の底層 (水深 18 m) において、*hgcA* 遺伝子量が最大となり、1.28 配列/100 万配列であった。その他の測点・深度では、0~0.4 配列/100 万配列で存在していた (図 4C)。一方で *hgcB* 遺伝子の存在量は St. 6 の 10 m 深度で最も高く、0.7 配列/100 万配列で存在していた (図 4D)。

これらの結果から、メチル水銀量と水銀メチル化遺伝子数の分布が一致しなかったことから、瀬戸内海東部においては海洋微生物以外の要因もメチル水銀の動態に大きく影響している可能性が示唆された。

(3) 釧路沖及び瀬戸内海東部における還元的アセチル-CoA 経路関連遺伝子群の存在量

釧路沖並びに瀬戸内海東部で得られたメタゲノムシーケンスについて、MAPLEを用いて還元的アセチル-CoA 経路を構成する遺伝子群の存在量を半定量

的に解析した (図 5)。その結果、釧路沖では、この経路を構成する全ての遺伝子群を充足する測点・深度は見られなかった。一方で、瀬戸内海東部の試料では、St. 8 の 0 m、30 m 深度で充足していた。しかしながら、どちらの海域においても、経路を構成する遺伝子群の充足率とメチル水銀濃度の分布とは一致しなかった。経路を構成する遺伝子群の充足に関しては、解析する遺伝子数に大きく依存することから、より多くのシーケンス解析を実施することで、環境中におけるこの代謝経路の駆動を評価することができると予想された。

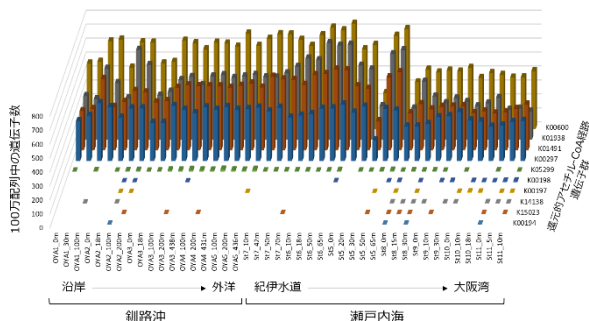


図 5. 釧路沖及び瀬戸内海東部における還元的アセチル-CoA 経路を構成する遺伝子群の存在量

(4) *hgcA* 遺伝子の系統解析

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、釧路沖の深層で検出された *hgcA* 遺伝子は、好気性の亜硝酸酸化細菌である *Nitrospina* が有する *hgcA* 配列と類似していることが明らかとなった (図 6)。これらの配列は、前年度に行った久米島沖の深層で検出された *hgcA* と類似していたことから、黒潮域及び親潮域の深層では同じ微生物系統群によって水銀メチル化が起きている可能性が示唆された。

一方で、瀬戸内海東部で検出された *hgcA* 遺伝子は Deltaproteobacteria に属する嫌気性の硫酸還元菌 (*Desulfobacteraceae*) に類似していることが明らかとなった。また、データを統合して新たに解析した結果、水俣湾で検出された *hgcA* 遺伝子は Outgroup (類似しているが機能しないことが確認されている遺伝子)

に近縁であった。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。

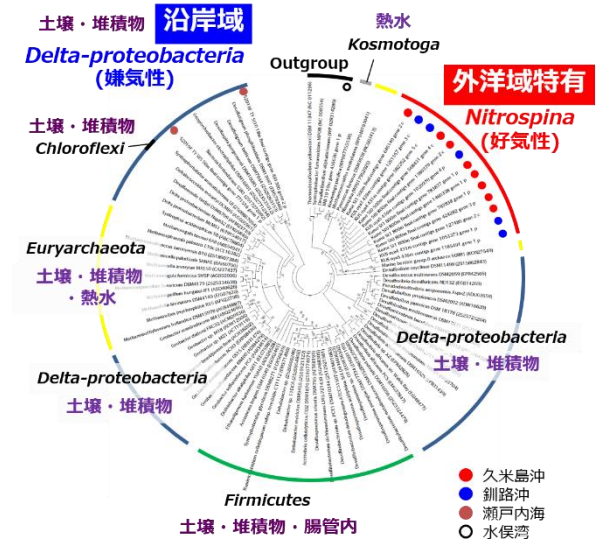


図 6. *hgcA* 遺伝子の系統解析

[備考]

本研究の一部は、外部資金である環境研究総合推進費の研究課題「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: 2017~2018 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]

- 1) Tada Y, Marumoto K: Uptake of methylmercury by marine microalgae and its bioaccumulation in them. J. Oceanogr., 2020; 76: 63-70.

[研究期間の学会発表]

- 1) Yuya Tada, Kohji Marumoto: Uptake and accumulation of methylmercury by marine phytoplankton. 日本地球惑星科学連合 2019 年大会, 幕張, 2019. 5. 招待講演
- 2) Yuya Tada, Koji Suzuki, Youhei Yamashita: Community and metabolic responses of marine bacteria to the dissolved organic matter derived

from phytoplankton. 日本地球惑星科学連合
2019年大会, 幕張, 2019. 5.

- 3) 多田雄哉, 丸本幸治, 武内章記: 黒潮・親潮域に
おける水銀・メチル水銀及び水銀メチル化関連微
生物遺伝子の深度分布. 第 66 回日本地球化学
会年会, 東京, 2019. 9.

[文献]

- 1) Parks JM, Johns A, Podar M, Bridou R, Hurt RA, Smith SD et al. (2013) The genetic basis for bacterial mercury methylation. *Science*, 339 (6125), 1332-1335.
- 2) 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.
- 3) Bravo AG, Loizeau JL, Dranguet P, Makri S, Bjorn E, Ungureanu VG 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.
- 4) Eddy (2009) A new generation of homology search tools based on probabilistic inference. In *Genome Informatics 2009: Genome Informatics Series Vol. 23*, 205-211.
- 5) Takami H, Taniguchi T, Arai W, Takemoto K, Moriya Y, Goto S (2016) An automated system for evaluation of the potential functionome: MAPLE version 2.1. 0. *DNA Research*, 23(5), 467-475.
- 6) Marumoto K, Takeuchi A, Imai S, Kodamatani H, Suzuki N (2018) Mercury evasion fluxes from sea surfaces of the Tsushima Strait and Kuroshio Current in the East China Sea. *Geochemical Journal*, 52, 1-12.

■自然環境グループ(基盤研究)

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-19-22)

Study of food web structures of fish 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

山元 恵(環境・保健研究部)

水銀に関する助言

[区分]

基盤研究

[重点項目]

メチル水銀の環境動態

[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と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 cm 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、ベントス群集を把握(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・底層水の水銀安定同位体分析及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。

[2019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と論文化

昨年度、著者と入れ替わりで退職した前任者が収集していた魚類を中心とするデータを引き継いでとりまとめを行い、サンプルサイズが充実していた魚類10種の総水銀と安定同位体データをもとに統計解析を行った。栄養段階に伴う濃縮よりも底生系由来の餌の利用度が水俣湾魚類の水銀蓄積により大きな影響を与えていることが示され(図1:昨年度の再掲)、本

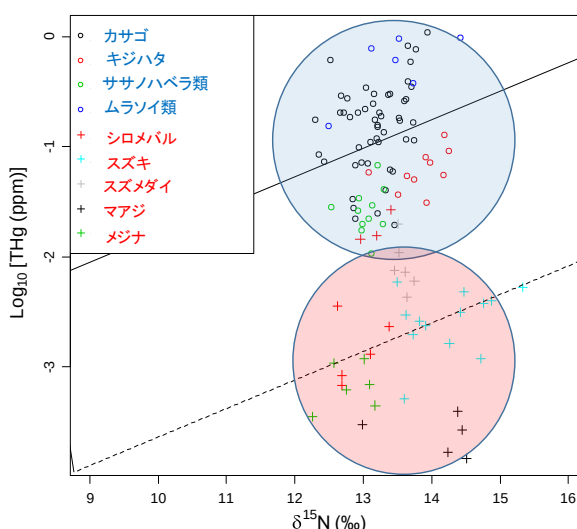


図1. 異なる魚群の水銀濃度と栄養段階に伴う濃縮
青円: $\delta^{13}\text{C}$ が重い魚群; 赤円: $\delta^{13}\text{C}$ が軽い魚群

年度 Environmental Pollution 誌に受理された。この成果は生態学会でも報告された(コロナの影響で開催中止になったが生態学会が発表業績として保証)。

2. 浅海域の底質環境とベントス群集、およびそれを含む食物網解析

4シーズンでの情報を得るため、前年度に引き続き、今年度は主に冬季(1月:ベントス関連調査、2月:魚類採集)、春季(4月:ベントス関連調査、5月:魚類採集)の調査・分析を進めた。調査地点や方法については昨年度と同様で、以下のとおりである。

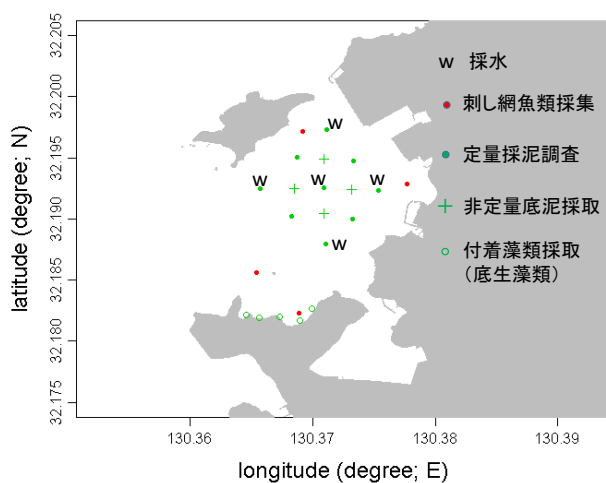


図2 調査地点

調査地点は図2に示した。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)で行い、底質環境の分析のため底泥試料採取と、泥を1mm目合いの篩でふるってマクロ

ベントスを採集した。採水はバンドン採水器を使用し、試料はガラスフィルターに濾過して表層植物プランクトンの同位体、水銀分析の試料とした。魚類採集は水俣市の漁師の方々の協力により刺し網で行った。底生微細藻類の安定同位体分析試料については潮間帯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。

4シーズンの調査・分析の結果、底質環境においては酸化還元電位(ORP)が夏季・秋季に低いことを除けば有機物含量の指標となる炭素(TOC)、窒素(TN)含量、泥分、水銀濃度に有意な季節変動は見られなかったため(ANOVA; $p > 0.05$)、ORPを除く4シーズンの平均値のコンター図を図3に示した。全体的に泥分80%以上の軟泥底であるが、その炭素・窒素含量はそれぞれ20 mg/g、2.0 mg/g前後で泥底では標準的な値であり、富栄養な環境ではない。総水銀濃度は地点により、乾重量1 kgあたりおよそ2.0～3.0 mgであった。

潮下帯ベントスの出現密度の季節変動を主要な分類群ごとに図4に示した。ベントス全体(黒色)で1平米あたりの平均密度は100個体程度の低密度であり、その大部分は赤色で示した環形動物(多毛類)であった。代表的なものはギボシイソメ科、ノラリウロコムシ科、チロリ科の多毛類であった。二枚貝は低密度ながら出現種数や総個体数には有意な季節変動がみられなかった(ANOVA; $p > 0.05$)。

炭素・窒素同位体比による冬季、春季の季節別食物網では昨年度の夏季、秋季と同様、魚類・ベントスが表層植物プランクトンではなく、底生微細藻類に大

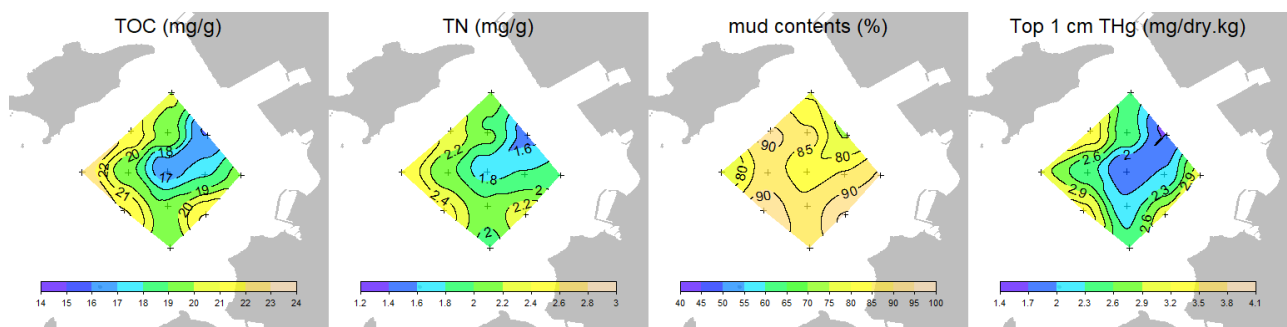


図3. 調査海域の底質環境 TOC: 有機炭素含量; TN: 窒素含量; mud contents: 泥分; Top 1cm THg: 表層1cm泥総水銀

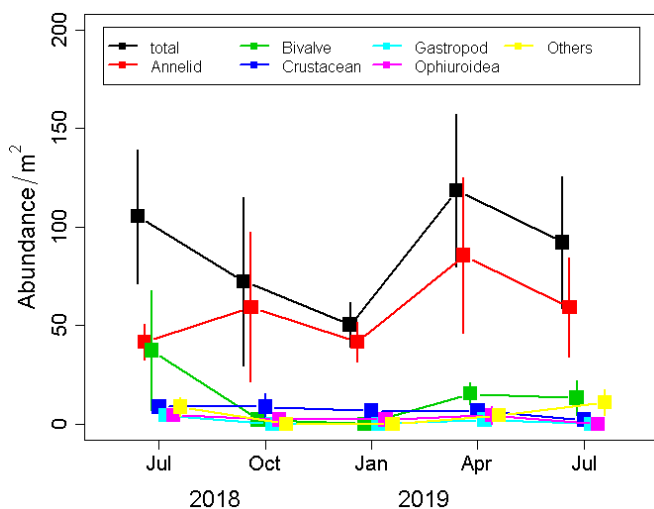


図 4. 調査海域における 1 平米あたりの平均底生生物出現量の季節変化 エラーバーは SE

大きく依存した炭素同位体比を示し、水俣湾では周年底生微細藻類の基礎生産に支えられた食物網構造であることがわかった(図 5)。

2018 年度夏季から採集された 1 年分の魚類について炭素同位体比と総水銀濃度の関係においては、ボラとメナダを例外として、炭素同位体比が重くなる、つまり底生微細藻類への依存度が高くなるほど総水銀濃度も高くなる傾向があり($P < 0.001$; $R^2 = 0.44$)、前任者のデータの解析結果と符合した(図 6 上)。試料が低密度のため、総水銀・同位体の両方の分析が可能だったものは限られるが、魚類の餌となりうるベントスについても、1 年分の試料をまとめて解析したところ、全ベントスを対象とすると有意な傾向はみられなかったが(図 6 下黒実線)、一部のはずれ値を除けば魚類同様に、ベントスも炭素同位体比との関連から底生微細藻類への依存度が高まるにつれ水銀濃度が高くなる傾向がみられた($P = 0.024$; $R^2 = 0.25$; 図 6 下赤点線)。

最後に魚類の胃内容物について示す(図 7)。赤のバーは魚類で、主にカタクチイワシであった。Brachyura はカニ類、Macrura はエビ類を示しており、空胃の試料も多いため、十分なサンプルサイズを確保できた魚種は限られるものの(バー右横の数値はサンプルサイズ)、総水銀濃度が比較的高かったハタ類やシログチなどの底魚はエビ、カニ類の利用度が

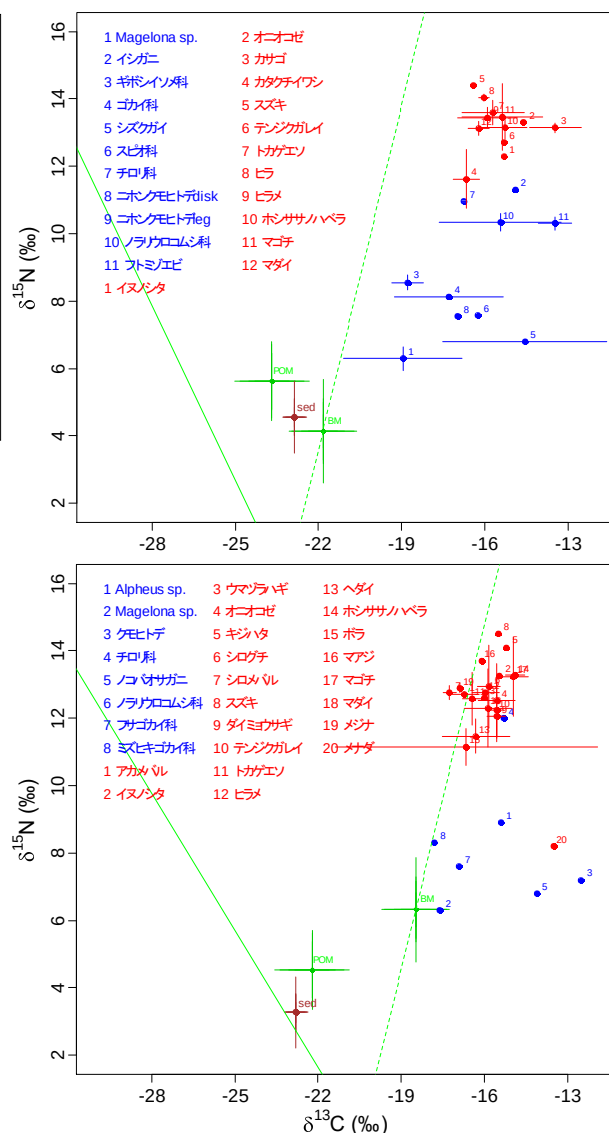


図 5. 冬季(上)および春季(下)の炭素・窒素安定同位体マップ。sed = 表層 1cm 底泥; POM = 海面下 2m 懸濁物(植物プランクトン代表値); BM = 付着性微細藻類(底生微細藻類代表値) エラーバーは SD

高い傾向がみられた。総水銀濃度の低かったメバルでは、同じく甲殻類を食べていても浮遊性のかいあし類やアミ類の割合が高かった。また水銀濃度が比較的低かったエソ類やヒラメは生息場所が底層であるが、餌としてはカタクチイワシの割合が高く、このことから住んでいる場所よりも何を食べているかが水銀濃度に大きく影響することが推察される。

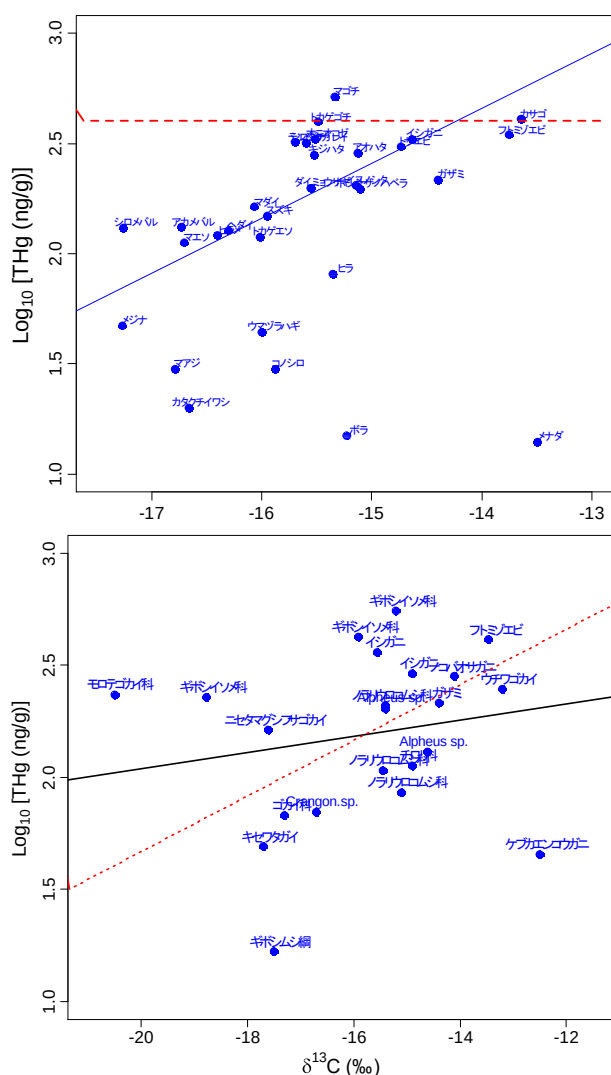


図 6. 魚類（上）、ベントス（下）の総水銀濃度と炭素同位体比

3. まとめ

本中期計画では水俣湾において、人への曝露源となる魚類への水銀移行経路について明らかにすることを主要な目的として研究を進めてきた。底生微細藻類については潮下帯底泥表面で繁茂する試料ではなく、海岸の転石から採取された付着藻類であることもあり、その水銀濃度の分析等について検討の余地が残されているものの本中期計画での研究結果から底生藻類—ベントス—魚類という食物連鎖が水俣湾食物網内での主要な水銀移行経路であることは強く示唆された。

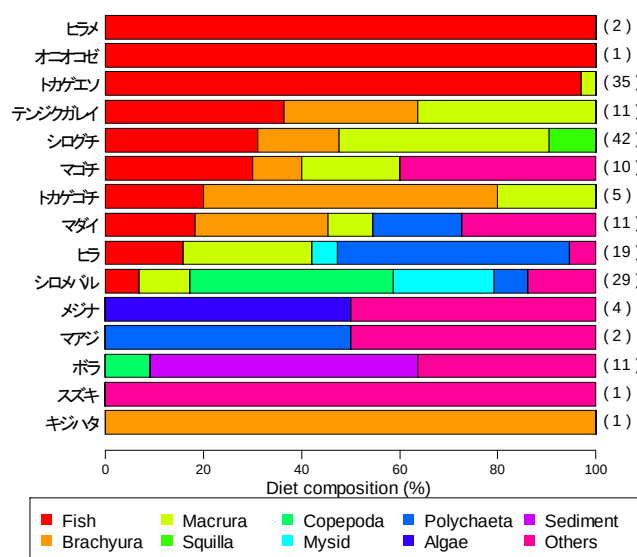


図 7. 魚類胃内容物組成

[研究期間の論文発表]

Yoshino K., Mori K, Kanaya G, Kojima S, Henmi Y, Matsuyama A, Yamamoto M (2020) Food sources are more important than biomagnification on mercury bioaccumulation in marine fishes. Environmental Pollution in press.

[研究期間の学会発表]

吉野健児, 森敬介, 金谷弦, 小島茂明, 逸見泰久, 松山明人, 山元恵:魚類の水銀蓄積には生物濃縮と食物源のどちらがより重要か？日本生態学会第 67 回全国大会 2020 年 3 月 4-8 日、愛知

[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による採集作業で御協力をいただいた。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たい。

[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., Yokoyama 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. $\delta^{13}\text{C}$ 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物質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月に発効した。このような背景を受けて、当国際貢献グループは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、2019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)

水銀に関する水俣条約が発効され、魚介類摂食によるメチル水銀曝露評価と、金採掘で水銀を用いた金精錬過程における環境汚染とヒトへの金属水銀蒸気曝露評価の重要性が注目されている。本研究では、後発開発途上国をはじめとした水俣条約締約国の汚染対策の効果的実施に向けた技術協力(水銀マイナスプログラム)の一環として、人体内の水銀量や特に負荷が大きい住民グループ特定のための、ヒト・バイオモニタリング技術における分析技術の簡易化と、その精度管理に取り組んだ。

飲料水の安全性を確保する水道水のガイドラインや基準値の水銀濃度は、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分析装置では定量が困難な場合が多

い。そこで本研究では、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、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た。即ち、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分析装置を利用できる計測を目指し、河川水、水道水、水のみを原料とする清涼飲料水の Hg^{2+} を捕集する前処理を確立した。

水銀分析のための新たな毛髪と尿の認証標準物質の開発・作製を行った。先行して開発した毛髪CRM(NIMD-01)は既に配布を始めた。尿CRM(NIMD-02, 03)は17試験所の協力(共同試験)を得て水銀濃度の正確さを精査中であり、長期安定性試験終了後(2020年11月頃)から配布予定である。

以上の取り組みにより、後発開発途上国での水銀汚染状況の把握と健康リスク回避への実施措置に貢献できたものと考えられる。

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、妊婦における食事(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、ベトナムにおけるメチル水銀の胎児期曝露に関する調査研究について、バックマイ病院(Bach Mai Hospital)と生体試料採取に関して交渉を行い、共同研究契約を締結した。さらに、ベトナムの各カウンターパート機関(ハノイ公衆衛生大学: Hanoi University of Public Health、国立産業環境保健研究所: National Institute of Occupational and Environmental Health、国立皮膚科・性病科病院:

National Hospital of Dermatology and Venereology)の共同研究者と、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、食事調査、食事調査票の取りまとめ・翻訳、試料の運搬・輸送システムの構築等)を行った。現在、バックマイ病院において試料を採取中である。併せて国立産業環境衛生研究所の研究者との共同研究として、ベトナム北部の金採掘地域における水銀汚染の有無に関する予備調査の研究計画書を作成中である。

[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 of 宣伝を行った結果、本年度は、フィリピンの魚食地域から毛髪水銀濃度測定 of 相談があり、48 サンプルについて毛髪水銀濃度の測定を行った。さらに、以前に行った「ブラジル・マトグラッソ地方における毛髪水銀量調査」の結果について、共同研究者として 1 報の学会発表を行った。

2. 国際共同研究の推進(業務)

松山明人(国際・総合研究部)

国水研研究者をポーランド、ベトナム、インドネシアなどの 7 ヶ国へ 12 件延べ 18 名を派遣した。派遣内容は、国際水銀会議(ICMGP)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。令和元年 9 月にインドネシアの大学より研究者 1 名を招へいし、生物試料中の水銀分析法の技術供与を行い、NIMD フォーラム of 発表のためアメリカおよびカナダより 2 名を招へいした。また同年 11 月にはアメリカより研究者 1 名を招聘し水俣湾底質を用いた水銀 of 有機化に関する研究を実施した。

見学・研修については、JICA 研修、筑波大学・生命環境科学研究科研修、水銀条約関連として多媒体水銀モニタリング能力向上コース等が行われ、水銀 of 健康影響に加え水銀条約 of 概要や国水研 of 取り組みや研究成果について講義を行った。合計 8 回、

27 カ国・109 名の研修員を受け入れた。

WHO 関連では、2019 年 10 月、韓国にて「SDGs を達成するための健康と環境」と題されたセッションにおいて、西太平洋地域の WHO アジア太平洋環境衛生センター of 第 1 回地域ネットワーク会議に参加した。国際環境疫学協会及び国際曝露科学協会 of アジア支部 of 合同会議における WHO および WHO 協力センター of 役割について、当センター of 活動を報告した。また令和元年 9 月 10 日から 16 日にかけてベトナム国ハノイ市 of 工場火災に伴う水銀汚染調査に関して、公式に同国より調査依頼を受け研究者 1 名を派遣し対応した。

3. NIMD フォーラム及びワークショップ(業務)

松山明人(国際・総合研究部)

NIMD フォーラム 2019 は、令和元年 9 月 19 日に京都文化教育センターにて開催された。本 NIMD フォーラムは、18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health (第 18 回太平洋沿岸地域の環境と健康のための国際会議～幼少期 of 環境曝露 of 評価と軽減～)におけるスペシャルセッションとして位置付けられ開催された。テーマは「水銀 of 毒性学と環境保健における最近 of 進歩」である。海外からの研究者 2 名(米国、カナダ)、国水研 4 名(内 1 名は当センターへの研究留学生) of 合計 6 名から、国内外 of 水銀による人への健康影響に大きく焦点をあて、毒性学や環境保健、医学 of 幅広い観点から発表が行われ、充実した討議が行われた。

■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-19-04)

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(所長特任補佐)
ヒト・バイオモニタリング
山元 恵(基礎研究部)
標準物質生産
富安卓滋(鹿児島大学)
水銀分析に関する助言
Dang T. Hung (Hanoi University of Public Health)
標準物質生産
Milena Horvat (Jožef Stefan Institute, Slovenija)
形態別水銀分析
Laurie Chan (University of Ottawa, Canada)
形態別水銀分析
Matthew Rand (University of Rochester School
Medical Center, US)
形態別水銀分析
Steven Balogh (Metropolitan Council, US)
形態別水銀分析
Ciprian M. Cirtiu (Institut National de Sante
Publique du Quebec, Canada)
水銀・重金属分析
Kim Byoung-Gwon (Dong-A University, Korea)
水銀分析
Flemming Nielsen (University of Southern
Denmark)
水銀分析
山川 茜(国立環境研究所)
重金属分析
Nikolay R. Mashyanov (Lumex Instruments,

Russia)

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)

機器分析

金子直樹(マイルストーン)

機器分析

吉永 淳(東洋大学)

標準物質生産に関する助言

赤木洋勝(国際水銀ラボ)

水銀分析・精度管理に関する助言

[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]

水銀に関する水俣条約に関する健康リスクの回避措置と有効性評価のために、(1) 毛髪中メチル水銀分析技術の簡易化、(2) 飲料水中水銀分析技術の簡易化、(3) 分析精度管理物質の開発・配布を行う。

[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でなく、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鹼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。更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に困難である。

[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な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]

2015 年度

低技術環境下における継続的な水銀汚染監視強化と曝露評価実施のために、毛髪中のメチル水銀を定量的かつ簡易的に分離する。

2016 年度

毛髪中メチル水銀簡易法の正当性を示すとともに、分析法の精度管理に必要な毛髪標準物質開発を進め、年度内にボトル作製を行う。

2017 年度

前処理工程の少ない飲料水中の化学形態別水銀分析手法の開発・評価を行う。毛髪認証候補標準物質の安定性試験と値付けのための共同実験の準備を行う。尿標準物質作成のための小規模作を行い、年度内にボトル詰めを行う。作製した標準物質候補の認証ために、試験法の不確かさ推定と、ISO/IEC 17025 の認定取得を目指す。

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。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。

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順次公表する。

[2019 年度の研究実施成果の概要]

飲料水水銀簡易分析技術の開発・妥当性評価

微細表面構造を有した金が Hg^{2+} を吸着する特性を利用し、胎児期のメチル水銀曝露の標準作業手順 (WHO-Euro) で推奨された水銀分析装置である加熱気化原子吸光計 (TDA-AAS) を使った飲料水水銀基準値の適合確認の簡易化を目指した。これまで回収率の低かった残留塩素水からの水銀回収率を改善し、水のみを原料とした清涼飲料水と河川水に加え、水道水に添加した Hg^{2+} が測定できるようになった。また、毛髪の簡易分析法 (TLC-TDA-AAS 法) もまた TDA-AAS を使用するのが特徴であり、従来の機器分析法 (3 種類) と比較した結果、正確度、精度及び定量下限値において同等であり、前処理時間、有機溶媒及び水銀廃液量の比較において ECD-GC 法を除く 2 法に比べて効率的であった。

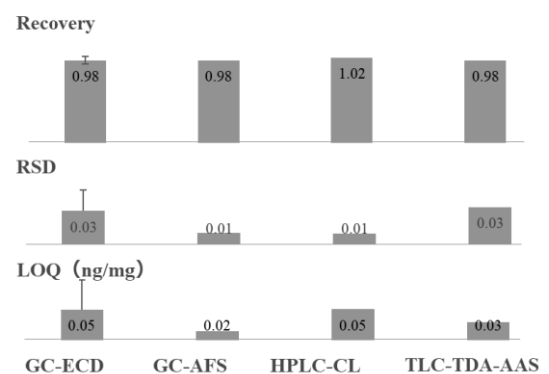


図 1 メチル水銀分析法の正確度、精度、感度

毛髪認証標準物質開発

Rminfo 及び COMAR への毛髪認証標準物質 (NIMD-01) 登録は年度内完了の予定である。NIMD-01 の使用を希望した試験所や教育機関には 9 月から配布しており 11 月に開催された COP3 において、水俣条約の有効性評価のヒト・バイオマーカーとして毛髪が選ばれたことから時宜を得た開発であったといえる。1 月末日時点で 27 試験所

に送付した。

表 1 NIMD-01 の認証値及び参考値

Class	Elements	Value (mg kg ⁻¹ dry wt.)	Expanded Uncertainty (mg kg ⁻¹ dry wt.)
Certified Value	MeHg*	0.634	0.071
	T-Hg	0.794	0.05
	Cu	12.8	1.4
	Zn	234	29
	Se	1.52	0.29
Indicative Value	As	0.17	0.03

* as Hg

尿認証標準物質開発

尿中水銀濃度は吸入した Hg⁰ 蒸気量と高い相関を示すことが知られているため、Hg⁰ 曝露量の有用な指標になりえる。Hg⁰ の職業性非曝露と曝露のそれぞれの指標値を想定して作製した尿認証標準物質候補(NIMD-02, 03)については、7ヶ国 17 試験所の協力(共同試験)を得て水銀濃度の正確さを精査中であり、当初予定した通り本年度内に終了予定である。本年度の試験結果に加え、これまで試験した NIMD-02, 03 の均質性、短期安定性及び、進行中の長期安定性(9 月終了予定)のそれぞれの不確かさ成分を合成し、2020 年 11 月までに認証と配布の予定である。

[備考]

本課題研究は環境省特別研究費「後発開発途上国等のための水銀分析技術の簡易・効率化、2015-2019 年度」、「水俣病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～、2016-2019 年度」として研究費を得ている。

[研究期間の論文発表]

- 1) Kim B G, Hong Y S, Haraguchi K, Sakamoto M, Lim H J, Seo J W, Kim Y M: Comparative screening analytic methods for elderly of blood methylmercury concentration between two analytical institutions. Computat. Math. Method M., 2018; Article ID 2509413, 5 pages.
- 2) 原口浩一, 松山明人: 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, 2015; 14: 4-8.

- 3) 原口浩一: メチル水銀曝露量調査のための毛髪標準物質の開発. 展望とトピックス, 2017; 66: 10.

- 4) 原口浩一: 金採掘に伴う金属水銀曝露量評価のための尿中水銀分析. ぶんせき, 2018; 2: 72.

[研究期間の学会発表]

- 1) Haraguchi K: Mercury in the environment and its effects on health. Case of Minamata. International Seminar of Mercury, Montevideo, 2017. 3.招待講演
- 2) Haraguchi K: Analytical indicators, risks and benefits of monitoring and analysis. International Seminar of Mercury, Montevideo, 2017. 3.招待講演
- 3) Haraguchi K: Human biomonitoring for mercury exposure-including hair sampling demonstration. WHO WP Regional Workshop: Health Sector Involvement in Implementation of the Minamata Convention on Mercury, Minamata, 2017. 6.招待講演
- 4) Haraguchi K: Human Biomonitoring for Mercury –state of the art. WHO SE Regional Workshop: Health Sector Involvement in Implementation of the Minamata Convention on Mercury, Bangkok, 2017. 7.招待講演
- 5) Haraguchi K, Sakamoto M, Yamamoto M, Matsuyama A, Hung D T, Yamakawa A, Sano T, Yoshinaga J: Development of human hair reference material supporting biomonitoring of methylmercury. 13th ICMGP, Providence, 2017. 7.
- 6) Haraguchi K: Simplified method for determination of mercury and new reference materials for human biomonitoring. NIMD Forum 2018, Minamata, 2018. 11.
- 7) Haraguchi K, Sakamoto M, Matsuyama A, Yamamoto M, Nagasaka H, Yoshinaga J: Development of human urine and hair reference materials for human biomonitoring of mercury. 14th ICMGP, Krakow, 2019. 9.

- 8) 原口浩一, 松山明人: 後発開発途上国等のための水銀分析技術の簡易・効率化. くまもと県民交流会館パレアロビー展, 熊本, 2015. 7.
- 9) 原口浩一, 松山明人, 赤木洋勝: ジチゾン抽出-薄層クロマトグラフィー-加熱気化原子吸光法による毛髪中メチル水銀簡易分析. 日本分析化学会, 札幌, 2016. 9.
- 10) 原口浩一: 水俣発の水銀分析技術協力. JICA ボランティア・派遣専門家帰国報告会, 熊本, 2016. 12. 招待講演
- 11) 原口浩一, 坂本峰至, 山元 恵, 松山明人, Hung D T, 長坂洋光, 山川 茜, 佐野友春, 吉永 淳: メチル水銀曝露量調査のための毛髪標準物質の開発. 日本分析化学会, 東京, 2017. 9.
- 12) 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.
- 13) 原口浩一. 開発途上国のヒト・バイオモニタリングにおける水銀分析の簡易化と精度管理. 環境科学セミナー, 東京, 2020. 1. 招待講演
- 5) 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.
- 6) 環境省 (2004) 水銀分析マニュアル.

[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, Pfeiffer 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 people 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 concern.

■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-19-09)

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

サンプルの収集、食事調査

[区分]

基盤研究

[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)

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)

水銀分析法の改良

山本 淳(鹿児島大学)

サンプルの収集

寶來佐和子(鳥取大学)

微量元素分析の指導

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

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

Nha Ba Pham (Bach Mai Hospital, Vietnam)

サンプルの収集、食事調査

Hang Thi Minh Lai (National Institute of Occupational and Environmental Health, Vietnam)

[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、魚食を中心とする食事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、食事調査)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。

[2019年度の研究実施成果の概要]

今年度、ベトナムにおけるメチル水銀の胎児期曝露に関する調査研究について、バックマイ病院 (Bach Mai Hospital) と生体試料採取に関して交渉を行い、共同研究契約を締結した。さらに、ベトナムの各カウンターパート機関(ハノイ公衆衛生大学: Hanoi University of Public Health、国立産業環境保健研究所: National Institute of Occupational and Environmental Health、国立皮膚科・性病科病院: National Hospital of Dermatology and Venereology)の共同研究者と、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、食事調査、食事調査票の取りまとめ・翻訳、試料の運搬・輸送シス

テムの構築等)を行った。現在、バックマイ病院において試料を採取中である。

併せて国立産業環境衛生研究所の研究者との共同研究として、ベトナム北部の金採掘地域における水銀汚染の有無に関する予備調査の研究計画書を作成中である。

[備考]

「水銀に関する水俣条約」への貢献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」の一期生(国水研の連携大学院:熊本県立大学大学院博士課程留学生)に関連する研究である(平成 27-29 年度)。

[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.
 - 12) Yamamoto M, Hien TTD, Agusa T, Ishibashi Y, Sakamoto M, Koriyama C: Exposure assessment of methylmercury among Vietnamese in Hanoi. 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health / NIMD forum 2019, 京都, 2019.9.
 - 13) Izumo K, Yamamoto M, Komatsu M, Koriyama C, Horiuchi M, Sakamoto M: Possible estimation of methylmercury concentration in the muscle by total mercury concentration in the gill in Maebled rockfish. 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health, 京都, 2019.9.
 - 14) Haraguchi K, Sakamoto M, Yamamoto M, Matsuyama A, Nagasaka H, Yoshinaga J: Development of urine and hair reference materials for human biomonitoring of mercury. 14th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Krakow, 2019. 9.
 - 15) Yamamoto M, Hien TTD, Agusa T, Sakamoto M, Koriyama C: Assessment of exposure to methylmercury among Vietnamese people in Hanoi. Joint Meeting of Asian Chapters of International Society for Environmental Epidemiology and the International Society of Exposure Science 2019, Daegu, 2019. 10.
- [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](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-19-05)

Examination of hair mercury in areas concerned with mercury 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
起こされる水銀蒸気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実験を積極的に行い、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。

[2019 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実験を行った結果、本年度は、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、48 サンプルについて毛髪水銀濃度の測定を行った。さらに、以前に行った「ブラジル・マトグロッソ地方における毛髪水銀量調査」の結果について、共同研究者として 1 報の学会発表を行った(学会等発表³⁾)。

1. 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 (Batangas Medical Center) から提供された 48 サンプルの総水銀濃度について測定した結果、毛髪水銀値の平均は男性で 2.2 ppm、女性で 2.1 ppm であった。比較的高濃度を示した毛髪サンプル(総水銀 4 ppm 以上)6 例についてメチル水銀濃度について測定した結果、メチル水銀/総水銀の比は 93% であった。以上の結果から、本地域の水銀曝露形態は内部曝露であるが、メチル水銀曝露は殆ど生

じていないことが明らかとなった(図 1)。



図 1 フィリピン中央部・Batangas 地域

[業務期間の論文発表]

- 1) Esteban M, Schindler BK, Jiménez-Guerrero JA, Koch HM, Angerer J, Rivas TC, Rosado M, Gómez S, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Becker K, Bloemen L, Schoeters G, Hond ED, Sepai O, Exley K, Horvat M, Knudsen LE, Joas A, Joas R, Aerts D, Biot P, Borošová D, Davidson F, Dumitrascu I, Fisher ME, Grander M, Janasik B, Jones K, Kašparová L, Larssen T, Naray M, Nielsen F, Hohenblum P, Pinto R, Pirard C, Plateel G, Tratnik J, Wittsiepe J, Castaño A, Equas Reference Laboratories (Verbrugge D, LeBlanc A, Romachine I, Fujimura M, Zareba G, Levine K.). (2015) Mercury analysis in hair: Comparability and quality assessment within the transnational COPHES/DEMOCOPHES project. Environ. Res., 141: 24-30.
- 2) 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 (2015) 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, 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.

- 3) Batista HCS, Ignacio ARA, Fujimura M, Lazaro WL: Evaluating risk to human health: mercury concentration in hair ended by the fish intake in Mato Grosso, Brazil. 14th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, (2019). Krakow, 2019. 9.

[文献]

- 1) Rojas M, Nakamura K, Seijas D, Squillante 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-19-06)

Cooperation of research in the international organization

[主任担当者]

松山明人(国際・総合研究部)
国際共同研究事業の総括・推進

[共同担当者]

国水研研究者
外国人研究者の招聘、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、1986 年(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、1996 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。

[2019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、ベトナム、インドネシア、韓国、スイス、アメリカ合衆国、ブラジルの計7ヶ国、12案件に対し職員を延べ18名派遣した。派遣内容は、国際水銀会議(ICMGP)等の国際学会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。
- 招聘は、2019年9月11日～9月14日にインドネシアの大学より研究者1名、19日の京都で開催されたNIMDフォーラムへアメリカ及びカナダの大学から2名を招聘した。インドネシアより招聘した研究者1名とは、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い、アメリカ及びカナダより招聘した研究者には、当センターのNIMDフォーラムにて研究発表を実施していただいた。また、2019年11月3日～12月7日にアメリカ合衆国から1名を招へいし、Study of mercury methylation in Minamata Bay sediment(水俣湾底質を用いた水銀の有機化に関する研究)について共同研究を行った。
- 見学・研修については、JICA 研修、筑波大学・生命環境科学研究科研修、水銀条約関連として多媒体水銀モニタリング能力向上コース等が幅広く実施された。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や研究成果について講義を行うと

同時に質疑応答も行い理解を深めた。今年度は全体として合計8回、27カ国・109名の研修員を受け入れた。

- WHO 関連では、2019年10月、韓国にて「.SDGsを達成するための健康と環境。セッション」と題された、西太平洋地域のWHO アジア太平洋環境衛生センターの第1回地域ネットワーク会議に参加した。国際環境疫学協会および国際曝露科学協会のアジア支部の合同会議におけるWHO 及びWHO 協力センターの役割について、国水研の活動を報告した。
- 水俣条約関連では、2019年11月27日、スイス・ジュネーブにおいてCOP3(第3回締約国会議)が開催され、水銀の科学に関するスペシャルイベントがCOP3のサイドイベントとして開催された。国水研から研究者1名を本イベントに派遣し対応した。

緊急対応事例として、2019年9月10日から16日にかけて起きたベトナム国ハノイ市の工場火災に伴う水銀汚染調査に関し、公式に同国より調査依頼を受け、研究者1名を派遣し適切に対応した。

[業務期間の論文発表]

なし

[業務期間の学会発表]

なし

■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-19-07)

NIMD Forum and International Workshop

[主任担当者]

松山明人(国際・総合研究部)
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、1997 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、2003 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、2009 年度から 2011 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。

2012 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]

- 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。
- 国際水銀会議(ICMGP):スペシャルセッション

毎回 ICMGP は約 1000 名もの水銀研究者が世界各国より集まることから、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]

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。特に ICMGP には毎回、世界中から数多くの水銀研究者が一堂に会するため、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大変有効である。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

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

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、水俣市・情報センターにて NIMD フォーラム 2016 を開催した。

3. 2017 年

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

平成 30 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、水俣市・情報センターにて NIMD フォーラムを開催した。

5. 2019 年

平成 31 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 フォーラムとして開催した。

[2019 年度の業務実施成果の概要]

2019 年 9 月 19 日に京都教育文化センターにて

The 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health: 第 18 回太平洋沿岸地域の環境と健康のための国際会議 (テーマ: *Assessing and Mitigating Environmental Exposures in Early Life*) 内のスペシャルセッションとして NIMD フォーラム 2019 を開催した。

今回のメインテーマは「水銀汚染の環境影響」である。国水研からは、坂本峰至「ラットの各発達段階における脳へのメチル水銀の取り込み」、中村政明「紀南地域住民におけるメチル水銀の曝露と健康影響の評価」、山元 恵「ベトナム・ハノイの住民における魚食を介したメチル水銀の曝露評価」の 3 名が口頭発表をおこなった。海外からは 2 名の研究者 Dr. Niladri Basu (McGill University/カナダ)、Dr. Ellen Wells (Purdue University/アメリカ) を招聘した。発表内容は Dr. Niladri Basu「WHO/国連による世界におけるヒトへの水銀曝露に関するレビュー」、Dr. Ellen Wells「メチル水銀の母児における健康影響」であった。

各々の研究における最新知見について発表し、参加者間で活発な意見交換が行われた

[業務期間の論文発表]

なし

[業務期間の学会発表]

なし

7. 令和元年度(2019 年度) 報告・発表一覧(他機関による共同研究発表を含む)

[論文・書籍 (英文)]

Matsuyama A, Yano S, Matsunoshita K, Kindaichi M, Tada A, Akagi H: The spatial distribution of total mercury in sediments in the Yatsushiro Sea, Japan. *Mar. Pollut. Bullet.*, 2019; 49: 110539.

Usuki F, Fujimura M, Nakamura A, Nakano J, Okita M, Higuchi I: Local vibration stimuli induce mechanical stress-induced factors and facilitate recovery from immobilization-induced skeletal muscle atrophy in rats. *Front. Physiol.*, 2019; 10: 759. *Co-first author.

Sakamoto M, Itai T, Marumoto K, Marumoto M, Kodamatani H, Takashi Tomiyasu, Nagasaka H, Mori K, Alexandre J.Poulain, José L, Doming, Milena Horvat, Matsuyama A: Mercury speciation in preserved historical sludge: Potential risk from sludge contained within reclaimed land of Minamata Bay, Japan. *Environ. Res.*, 2020; 180 :108668.

Nakamura M, Bekki M, Miura Y, Itatani M, Jie LX: Cerebellar Transcranial Magnetic Stimulation Improves Ataxia in Minamata Disease. *Case Rep. Neurol.*, 2019; 11: 167–172.

Unoki T, Akiyama M, Kumagai Y: Nrf2 activation and its coordination with the protective defense systems in response to electrophilic stress. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21: 545.

Akiyama M, Unoki T, Shinkai Y, Ishii I, Ida T, Akaike T, Yamamoto M, Kumagai Y: Environmental electrophile-mediated toxicity in mice lacking Nrf2, CSE, or both. *Environ. Health Perspect.*, 2019; 127: 67002. Co-first author.

Yoshino K, Kimura K, Fujii N, Orita R, Katano T, Ito Y,

Yamada K: Biophysical interactions on the succession of subtidal benthic community in the inner part of Ariake Sea. *Proceedings of CWMD International Conference 2019*, Kumamoto University: 496-504.

Marumoto K, Suzuki N, Shibata Y, Takeuchi A, Takami A, Fukuzaki N, Kawamoto K, Mizohata A, Kato S, Yamamoto T, Chen J, Hattori, Nagasaka H, Saito M: Long-Term Observation of Atmospheric Speciated Mercury during 2007–2018 at Cape Hedo, Okinawa, Japan. *Atmosphere*, 2019, 10, 362.

Tada Y, Marumoto K: Uptake of methylmercury by marine microalgae and its bioaccumulation in them. *J. Oceanogr.*, 2020; 76: 63-70.

Kataoka C, Sugiyama T, Kitagawa H, Takeshima A, Kagami Y, Tatsuta H, Kashiwada S: Temperature-dependent toxicity of acetaminophen in Japanese medaka larvae. *Environ. Pollut.*, 2019; 254: 113092.

Zhou C, Tada A, Yano S, Matsuyama A: Mercury dynamic simulation of Minamata Bay by using a three-dimensional numerical model, *Ocean Dynam.*, 2019; 69: 175–186.

Takahashi T, Kim MS, Iwai-Shimada M, Fujimura M, Toyama T, Fujiwara Y, Naganuma A, Hwang GW: Induction of chemokine CCL3 by NF-κB reduces methylmercury toxicity in C17.2 mouse neural stem cells. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2019; 71: 103216.

Griebel G, Stemmelin J, Lopez-Grancha M, Boulay D, Boquet G, Slowinski F, Pichat P, Beeské S, Tanaka S, Mori A, Fujimura M, Eguchi J: The selective GSK3 inhibitor, SAR502250, displays neuroprotective activity and attenuates behavioral impairments in models of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's

disease in rodents. *Sci. Rep.*, 2019; 9: 18045.

Kumagai Y, Akiyama M, Unoki T: Adaptive responses to electrophilic stress and reactive sulfur species as their regulator molecules. *Toxicol. Res.*, 2019; 35: 303-310.

David J, Muniroh M, Nandakumar A, Tsuji M, Koriyama C, Yamamoto M: Inorganic mercury-induced MIP-2 expression is suppressed by N-acetyl-L-cysteine in RAW264.7 macrophages. *Biomed. Rep.*, 2020; 12: 39-45.

Drennan R, Wlkund H, Rouse GW, Georgieva MN, Wu X, Kobayashi G, Yoshino K, Glover AG. Taxonomy and phylogeny of mud owls (Annelida: Sternaspidae), including a new synonymy and new records from the Southern Ocean, Northeast Atlantic Ocean and Pacific Ocean: challenges in morphological delimitation. *Marine Biodiversity* 2019; 49: 2659-2697.

Kobayashi S, Yamada K, Yoshino K, Henmi Y: Longitudinal distribution patterns of brachyuran crab (Crustacea, Decapoda) community along tidal rivers flowing into the inner area of Ariake Sea. *Proceedings of CWMD International Conference 2019, Kumamoto University*: 523-532.

[論文・書籍(和文)]

原田利恵: 水俣病, アート, コンテンポラリーダンス—廻り道のダンス in Minamata で発見したこと. *水俣学通信*, 2019; 57: 5.

鶴木隆光: 白金薄膜電極を用いた水中からの水銀の高効率な除去. *ファルマシア*, 2019; 55: 704.

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. *Biomed. Res. Trace Elem.*, 2018; 29: 119-131.

臼杵扶佐子, 藤村成剛. メチル水銀毒性とその個体防御能を反映する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の低下. *WISMERLL Journal*, 2019; 78: 5.

新村太郎, 丸本幸治, 野田和俊: ドローンの進化と火山活動観測への活用の試み. *熊本学園大学論集『総合科学』*, 2019; 24: 1-17.

[国際学会等発表]

Fujimura M, Usuki F: Site-specific neural hyperactivity via the activation of MAPK and PKA/CREB pathways triggers neuronal degeneration in methylmercury-intoxicated mice. 35th Korean Society of Toxicology, Jeju, 2019. 11. 招待講演

Fujimura M, Usuki F, Nakamura A: Fasudil, a ROCK inhibitor, recovers methylmercury-induced axonal degeneration by changing microglial phenotype in rats. 14th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Krakow, 2019. 9.

Fujimura M, Usuki F, Unoki T: Thiol antioxidant capacity in blood is a proper biomarker for individual sensitivity for methylmercury neurotoxicity in rats. 59th Society of Toxicology annual meeting, Anaheim, 2020.3.

Sakamoto M, Itai T, Marumoto K, Matsuyama A: Mercury speciation of preserved historical sludge to estimate risks from sludge entrapped under the reclaimed area of Minamata Bay, Japan. *EUROTOX 2019, Helshinki*, 2019. 9.

Sakamoto M: Brain methylmercury uptake in fetal, neonate, weanling, and adult rats as risks at different life stages. 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health, Kyoto, 2019. 9.

Haraguchi K, Sakamoto M, Matsuyama A, Yamamoto M, Nagasaka H, Yoshinaga J: Development of human urine and hair reference materials for human biomonitoring of mercury. 14th ICMGP, Krakow, 2019.9.

Nakamura M, Hachiya N, Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Koriyama C, Yamamoto M, Sakamoto M: Cross sectional study on MeHg exposure and health survey in Kinan region, Japan. 18th Pacific Basin Consortium International Conference. Kyoto. 2019.9.

Nagano M, Fujimura M: Nondigestible oligosaccharide decrease tissue concentration of mercury after methylmercury exposure in mice. 14th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Krakow, 2019.9.

Unoki T, Akiyama M, Shinkai Y, Kumagai Y: Nrf2 and CSE as critical molecules in parallel pathways for repression of xenobiotic-mediated electrophilic stress in mice. 59th Society of Toxicology annual meeting, Anaheim, 2020.3.

Yamamoto M, Hien TTD, Agusa T, Ishibashi Y, Sakamoto M, Koriyama C: Exposure assessment of methylmercury among Vietnamese in Hanoi. 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health, Kyoto, 2019.9.

Yamamoto M, Hien TTD, Agusa T, Sakamoto M, Koriyama C: Assessment of exposure to methylmercury among Vietnamese people in Hanoi. Joint Meeting of Asian Chapters of International Society for Environmental Epidemiology and the International Society of Exposure Science 2019, Daegu, 2019.10.

Yamamoto M, Yanagisawa R, Mogi M, Shudo M,

Nakamura M, Kashiwagi H, Kudo M, Sakai A, Shuto S: Comparison of Toxicokinetics of Methylmercury in Diabetic KK-Ay Mice and C57BL/6 Mice. 59th Society of Toxicology annual meeting, Anaheim, 2020.3.

Marumoto K, Takeuchi A, Tada Y, Obata H: Vertical profile on total, methyl and gaseous mercury in dissolved phase of the seawaters collected in a subarctic region of the North Pacific Ocean. 14th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Krakow, 2019.9.

Marumoto K, Noda K, Paulo Góes J, De Oliveira LM, De Jesus IM, Marumoto M, Akagi H: Availability of a simple and small mercury measuring device, QCM-Hg for mercury measurement in an artisanal and small gold mining area and gold dealing shop. 14th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Krakow, 2019. 9.

Irei, S: A novel method for stable isotope measurement of gaseous elemental mercury. International Conference on Chemistry and Nanosciences, Rome, 2020. 3.

Izumo K, Yamamoto M, Komatsu M, Koriyama C, Horiuchi M, Sakamoto M: Possible estimation of methylmercury concentration in the muscle by total mercury concentration in the gill in Marbled rockfish. 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health, Kyoto, 2019.9.

Kataoka C, Kato Y, Tomiyama H, Kagami Y, Higashibata H, Umehara M, and Kashiwada S: Dose disruption of gut microbiota by silver nanocolloid cause bacterial infection? A case study using medaka model. The 18th Pacific Basin Consortium International Conference, Kyoto, 2019.9.

Batista HCS, Ignacio ARA, Fujimura M, Lazaro WL: Evaluating risk to human health: mercury concentration in hair ended by the fish intake in Mato Grosso, Brazil. 14th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, (2019). Krakow, 2019.9.

Bekki M, Nakamura M, Miura Y, Itatani M, Jie LX: Repetitive transcranial magnetic stimulation method (rTMS) for patients with chronic Minamata disease: two case reports. 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress, Kobe. 2019.6.

Hirai T, Abe O, Nakamura M, Azuma M, Kadota Y, Hattori Y: Human Brain Structural Change Related to Chronic Methylmercury Poisoning. 25th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Roma. 2019.6.

Inui S, Nomura Y, Nakamura M, Hirai T, Abe O: Application of Machine Learning to multiparametric MRI in Organic Mercury Poisoning (Minamata disease). American Society of Functional Neuroradiology 13th Annual Meeting, San Francisco. 2019.11.

Muniroh M, Gumay AR, Indraswari DA, Bakhtiar Y, Hardian H, Bakri S, Maharani N, Karlowee V, Koriyama C, Yamamoto M: Activation of MIP-2 and MCP-5 expression in methylmercury-exposed mice and their suppression by N-Acetyl-L-Cysteine. 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health, Kyoto, 2019.9.

Noda K, Aizawa H, Marumoto K: Characteristics of a simple detection logging system for mercury using quartz crystal microbalance. 18th International Symposium on Olfaction and Electronics Nose, Fukuoka, 2019.5.

[国内学会等発表]

松山明人: 天草海域を含む八代海に堆積する底質中の総水銀濃度分布. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019.12.

藤村成剛, 臼杵扶佐子, 中村篤, 中野治郎, 沖田実, 樋口逸郎: 局所振動刺激はラットにおいてメカノストレス因子を誘導し不動化による筋萎縮からの回復を促進する. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019.12.

藤村成剛, 臼杵扶佐子, 鶴木隆光: 血中チオール抗酸化能はメチル水銀神経毒性に対する個体感受性の違いの要因として重要である. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.

藤村成剛, 臼杵扶佐子, 鶴木隆光: 血中チオール抗酸化能はメチル水銀神経毒性に対する個体感受性のバイオマーカーとして有用である. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019.12.

藤村成剛, 高橋哲哉, 臼杵扶佐子, 小山美咲, 西澤正豊, 下畑享良: メチル水銀は血管内皮増殖因子の発現亢進によって血液脳関門障害を引き起こす. 第 46 回日本毒性学会学術年会, 徳島, 2019.6.

坂本峰至: 水俣病の疫学と水銀の環境保健研究. 第 27 回日環協・環境セミナー in くまもと, 熊本, 2019.10. 招待講演

坂本峰至: 歴史的保存汚泥の水銀化学形態別分析および硫黄との共存: 水俣湾への潜在的リスク. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019.12.

坂本峰至, 板井啓明, 丸本幸治, 丸本倍美, 長坂洋光, 松山明人: 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の化学形態別水銀と硫黄, セレンとの共存. 第 90 回日本衛生学会学術総会, 盛岡, 2020.3.

原田利恵: 胎児性水俣病患者の社会的環境に関する研究 -ヒアリングデータの分析より-. 第 59 回環境社会学会大会自由報告部会, 東京, 2019.6.

原田利恵: 水俣の過去、いま、未来—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. 石原明子熊本大学准教授調査グループ, 水俣, 2019.7.

原田利恵: 多様な主体との協働による公害地域再生をどう進めるか. 第 7 回公害資料館連携フォーラム in 倉敷, 倉敷, 2019.12.

原口浩一: 開発途上国のヒト・バイオモニタリングにおける水銀分析の簡易化と精度管理. 環境科学セミナー, 東京, 2020. 1. 招待講演

中村政明: 和歌山県紀南地区におけるメチル水銀の小児発達への影響調査. 「和歌山県太地町における水銀と住民の健康影響に関する調査」報告会, 太地町, 2019.11.

中村政明, 三浦陽子, 板谷美奈, 劉曉潔: 慢性期水俣病患者に対する反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) の試み. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019.12.

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探索的研究. 第 53 回日本作業療法学会, 福岡, 2019.9.

丸本倍美, 坂本峰至, 丸本幸治, 鶴田昌三: ハンドウイルカの肝臓, 腎臓における水銀およびセレンの局在. 日本セトロロジー研究会第 30 回記念大会, 東京, 2019.6.

丸本倍美, 丸本幸治, 野田和俊, 赤木洋勝: 水晶振動子マイクロバランス法を用いた気中水銀測定装

置の開発とその応用. 環境科学会 2019 年会, 名古屋, 2019.9.

丸本倍美, 丸本幸治, 野田和俊: ラットを用いた水銀蒸気個人曝露モニターの有効性の検討. 環境科学会 2019 年会, 名古屋, 2019.9.

住岡暁夫, 藤村成剛: メチル水銀毒性センサーの開発研究. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019.12.

永野匡昭, 蜂谷紀之: 毛髪水銀測定をツールとした情報提供とその結果の解析. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.

鵜木隆光, 秋山雅博, 熊谷嘉人, 藤村成剛: メチル水銀の細胞傷害特異性に対する含イオウ求核低分子の影響. 第 46 回日本毒性学会学術年会, 徳島, 2019.6.

鵜木隆光, 秋山雅博, 熊谷嘉人, 藤村成剛: メチル水銀の細胞傷害特異性に対する活性イオウ分子の影響. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019.12.

鵜木隆光, 秋山雅博, 熊谷嘉人, 藤村成剛: メチル水銀の細胞傷害特異性に対する活性イオウ分子の影響. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019.12.

山元 恵, 柳澤利枝, 茂木正樹, 首藤政親, 中村政明, 柏木葉月, 工藤めぐみ, 酒井敦史, 周東 智: 糖尿病マウスにおけるメチル水銀の生体内動態. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019.12.

丸本幸治, 野田和俊, 新村太郎: ドローンを使用した気中水銀と二酸化硫黄の鉛直濃度分布観測. 第 60 回大気環境学会年会, 東京, 2019.9.

Tada Y, Marumoto K: Uptake and accumulation of

methylmercury by marine phytoplankton. 日本地球惑星科学連合 2019 年大会, 千葉, 2019.5.招待講演

Tada Y, Suzuki K, Yamashita Y: Community and metabolic responses of marine bacteria to the dissolved organic matter derived from phytoplankton. 日本地球惑星科学連合 2019 年大会, 千葉, 2019.5.

多田雄哉, 丸本幸治, 武内章記: 黒潮・親潮域における水銀・メチル水銀及び水銀メチル化関連微生物遺伝子の深度分布. 第 66 回日本地球化学会年会, 東京, 2019.9.

片岡知里, 杉山貴洋, 北川光, 武島綾香, 鏡良弘, 立田晴記, 柏田祥策: メダカに対するアセトアミノフェンの温度依存的生態影響. 第 25 回日本環境毒性学会研究発表会, つくば, 2019.9.

平岡秀樹, 藤村成剛, 岩脇隆夫, 熊谷嘉人, 上原孝: メチル水銀誘発性神経障害における小胞体ストレスの寄与. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.

平岡秀樹, 岩脇隆夫, 熊谷嘉人, 藤村成剛, 上原孝: 小胞体ストレス応答可視化マウスを用いた脳内メチル水銀応答解析. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019.12.

戸次将史, 中村政明, 山田圭, 橋田竜騎, 松瀬博夫, 三浦陽子, 板谷美奈, 志波直人: 脳磁計と磁気刺激装置を用いた神経障害性疼痛の部位診断. 第 41 回日本疼痛学会, 名古屋, 2019.7.

平井俊範, 中村政明, 阿部 修, 戌亥章平, 東美奈子, 服部洋平: 機械学習による水俣病脳 MRI の解析. 令和元年度環境省委託業務報告会 水俣病に関する総合的研究, 東京, 2019.12.

福崎紀夫, 丸本幸治: 植物葉を用いた大気中水銀の乾性沈着量推計. 第 60 回大気環境学会年会, 東京, 2019.9.

野田和俊, 丸本幸治, 新村太郎: 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(II). 電気学会令和元年度 E 部門総合研究会, 横浜, 2019.7.

8. 令和元年度(2019 年度) 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が体性感覚野に特異的に発生する”ことを明らかにし、以下の学会において発表を行った。

[外部発表]

平岡秀樹, 藤村成剛, 岩脇隆夫, 熊谷嘉人, 上原孝: メチル水銀誘発性神経障害における小胞体ストレスの寄与. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019. 10.

平岡秀樹, 岩脇隆夫, 熊谷嘉人, 藤村成剛, 上原孝: 小胞体ストレス応答可視化マウスを用いた脳内メチル水銀応答解析. 令和元年度メチル水銀研究ミーティング, 東京, 2019. 12.

■[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、以下の国際学術雑誌に投稿を行い、受理された。

[外部発表]

Usuki F, Fujimura M^{*}, Nakamura A, Nakano J, Okita M, Higuchi I: Local vibration stimuli induce mechanical stress-induced factors and facilitate recovery from immobilization-induced skeletal muscle atrophy in rats. Front. Physiol., 2019, 10, 759. Co-first author.

■[研究課題]

神経発達期メチル水銀曝露によるエピジェネティクス変化の解析

[研究代表者]

栗田尚佳 (岐阜薬科大学)

[所内研究担当者]

藤村成剛(基礎研究部)

[共同研究者]

位田雅俊(岐阜薬科大学)

保住 功(岐阜薬科大学)

[研究概要]

本年度は、”マウスおよび培養神経細胞を用いた実験において、メチル水銀の胎児期曝露がヒストン脱アセチル化および DNA メチルを介して神経突起伸長を抑制する”ことを明らかにした。

■[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]

本研究では、抗メチル水銀薬の候補分子として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。OA3Gluはメチル水銀投与によるプルキンエ細胞の脱落を抑制する可能性がある。また、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がメチル水銀+OA3Glu 投与群では有意に抑制され、抗メチル水銀効果が認められた。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、OA3Glu 投与による行動障害の抑制効果を解析した。5 週齢のオス BALB/c マウスを①コントロール群、②OA3Glu 単独投与群 (40 µg/kg)、③メチル水銀単独投与群 (4 mg/kg)、④メチル水銀+OA3Glu 投与群の計 4 群とし、週 5 回、4 週間にわたり経口投与を行った。投与終了後、マウスを圧力センサーフロア付きのケージに入れ、10 分間自由行動させ、四肢それぞれにかかる重量負荷を測定する DWB テストを週一回行った。その結果、投与終了後 2 週目にメチル水銀単独投与群で重心が前足に傾く傾向が観察された。一方、メチル水銀+OA3Glu 投与群の重心はコントロール群とほぼ同様であった。3 週目以降メチル水銀単独における前足へ重心が傾く傾向は消失していった。以上の結果から、メチル水銀による運動障害が DWB テストにより評価可能であること、OA3Glu の抗メチル水銀作用が DWB テストにより評価可能であることがわかった。

■[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]

寶來佐和子 (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]

メチル水銀の胎児期曝露におけるリスク評価はメチル水銀の健康影響に関する最も重要な課題の一

つである。これまで水銀の母子間移行に関する研究は、実験動物またはヒト由来の試料を用いた検討に限られており、野生生物における水銀の母子間移行についての報告例は極めて少ない。本研究は、陸生哺乳類であるフイリマングースにおける水銀の母子間移行の解明を目的として検討を進めている。今年度は、本共同研究を通じて習得した同一サンプルからの有機水銀(O-Hg)及び総水銀(T-Hg)濃度を測定する分析法 (Yoshimoto et.al. J. Toxicol. Sci. 2016) を適用し、2018~2019 年度に沖縄県において採取した母仔 7 ペアの試料(血液、肝臓、脳)の分析を行った。

その結果、肝臓における T-Hg レベルの母仔比は、80%のペアで1を下回った。一方、O-Hgレベルの母仔比は、50%のペアで 1 を超えていた。このことは、母親の T-Hg レベルは胎仔より高い傾向を示すものの、O-Hg レベルは、およそ半数の胎仔が母親よりも高いことを意味する。その原因として、母親の T-Hg レベルが高くなると O-Hg の割合が低下し、母親の T-Hg レベルに無機水銀(I-Hg)が大きく寄与すること、一方、胎仔の T-Hg レベルには、I-Hg よりも O-Hg レベルの寄与が大きいことが推察された。また、母親の血液レベルと仔の肝臓における O-Hg レベルの関連について解析を行った結果、有意な正の相関を示した($p < 0.05$)。

本研究において得られた知見は、これまで報告例の極めて少ない自然環境下での水銀曝露による野生哺乳類の母仔間水銀移行に関するデータであり、メチル水銀の生体影響及び生態影響の解明に役立つことが期待される。今後、さらに検体数を増やして検討を進める予定である。

■[研究課題名]

妊娠中の母親の金属曝露レベルが児の成長発達に与える影響に関する検討:開発途上国における疫学研究

[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]

パキスタンの内陸部地域では、湖や河川に生息する淡水魚などを摂取しているが、近年の工業化に伴い、重金属などの環境汚染が懸念されている。しかしながら、周辺住民の健康影響などの調査報告はまだない。新生児・乳児は、環境曝露の影響を最も受けやすいことから、新生児・乳児を対象とした疫学調査によって得られる知見は重要と考える。

本研究では、パキスタンにおいて、出産した母親の生体試料を用いて、妊娠中の水銀およびその他の微量金属曝露量を測定し、児の体格(身長、体重、頭囲など)とその後の児の精神・身体発達への影響を評価することを目的とする。両親の体格、母親の飲酒・喫煙などの生活習慣および栄養状態、妊娠歴を含む既往歴、住環境、社会経済状態などの要因についても把握する。

パキスタン Faqraj Sharif 病院で出産した女性とその児で、本研究への協力が可能で、本人の同意が得られた者を対象とし、現在、約 100 名の産婦から髪の毛、臍帯などの生体試料とアンケート調査による生活習慣などの情報を得た。

生態影響の有無について明らかにすることを目的とした研究に取り組んでいる。

これまでにモデル水生生物を用いて、MP の取込・排出に関する検討を行った。現在、得られたデータを基に MP への水銀化合物の吸着に関する検討を行っている。

■[研究課題]

水銀のメチル化の場としてのマイクロプラスチックの新たな生態リスク

[研究代表者]

片岡 知里(日本学術振興会特別研究員 PD)

[所内研究担当者]

山元 恵(環境・保健研究部)

[研究概要]

ヒトは主に魚介類の摂取を通じてメチル水銀に曝露しているため、海洋における水銀化合物の動態や海洋生物への取り込みについて明らかにすることは重要である。近年、海洋を漂うマイクロプラスチック(外寸 5 mm 以下のプラスチック片。以降 MP と表記)は、海洋中の一部の有害な化学物質を吸着することが報告されている。しかしながら、水銀化合物と MP との化学的な相互作用や海洋生物への取り込みについては明らかになっていない。本研究では、水銀化合物と MP の相互作用を介した

9. 令和元年度(2019 年度)共同研究者一覧

Chan HM、Poulain A	板谷 遼	坂田 昌弘	野田 和俊
Ciprian M. Cirtiu	伊東紀美代	佐久川 弘	橋田 竜騎
Dang T. Hung	岩木 直	櫻井 健郎	花川 隆
David Schmeltz	岩田 豊人	柴田 英治	林 政彦
Do Thi Thu Hien	植木 信子	柴田 康行	樋口 逸郎
Domingo JL	植田 光晴	島元由美子	平井 俊範
Elena Panova	上原 孝	周東 智	福崎 紀夫
Flemming Nielsen	臼杵扶佐子	新村 太郎	二塚 信
Guey-Rong Sheu	衛藤 光明	鈴木 規之	戸次 将史
Hang Thi Minh Lai	衛藤 誠二	須藤 靖明	寶來佐和子
Hoang Thi Van Anh	大林 光念	瀬子 義幸	堀内 正久
Horvat M	沖田 実	田井 明	松浦 博夫
Hung The Dang	乙部 貴幸	高見 英人	村田 勝敬
Kim Byoung-Gwon	柏田 祥策	高見 昭憲	茂木 正樹
Laurie Chan	片川 隆志	武内 章記	森 友久
Mark Olson	加藤タケ子	竹田 一彦	森 敬介
Matthew Rand	金刺 宏子	竹屋 元裕	八木 朋子
Milena Horvat	金谷 弦	田尻 雅美	安武 章
Nha Ba Pham	金子 直樹	田代 久子	安田 国士
Nikolai Panichev	亀山ののこ	刃田 彰秀	柳澤 利枝
Nikolay R. Mashyanov	河合 徹	龍田 希	矢野 真一郎
SamuJuhanaTaulu	楠 真一郎	田端 正明	山川 茜
Steven Balogh	熊谷 嘉人	辻 真弓	山本 淳
愛澤 秀信	慶越 道子	鶴田 昌三	吉永 淳
赤木 洋勝	郡山 千早	飛松 省三	和田 実
秋葉 澄伯	小島 茂明	富安 卓滋	渡辺 朋亮
秋山 雅博	児玉谷 仁	仲井 邦彦	太地町教育委員会
阿草 哲郎	小西 行郎	永野いつ香	太地町役場
新井 信隆	駒井 武	中野 治郎	那智勝浦町教育委員会
井崎 敏也	小松 正治	中野 篤浩	和歌山県新宮保健所
石橋 康弘	菰原 義弘	中村 謙吾	
板井 啓明	斎藤 貢	西田 健朗	

10. 令和元年度(2019 年度) 客員研究員研究報告

■[客員研究員]

小林 光(東京大学先端科学技術研究センター・研究顧問)

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・業務概要]

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。

植原客員研究員は例年、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ているが、2019 年度は 8 月 20 日～23 日の期間にかけて、水俣病資料館、ほっとはうす、愛林館、環境クリーンセンター、エコタウン・田中商店水俣営業所、JNC 水俣工場等を訪問し、水俣病患者や各施設の担当者から話を聞いた。水俣病情報センターにおいては、水俣病の発生と歴史的経緯、研究センターの役割等について解説を行った。最終日は、水俣環境アカデミアにおいて、グループごとにワークショップ形式でスタディツアーの成果をまとめ、報告会を行った。

小林客員研究員は、慶応大学のスタディツアーに同行し、8 月 19 日に参加者に対して水俣病に関する事前の講義を行った。8 月 22 日に水俣市総合政策部新庁舎建設課を訪問し、新庁舎計画について担当者からレクチャーを受けた。

水俣市総合医療センターにおいて水俣・芦北地域の医療に関する現状についてヒアリングし、福祉関係者から、同地域における福祉の課題について有用な知見を得ることができた。

■[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]

昨年度と同様に、赤木洋勝博士に同行していただいて、ブラジル国のアマゾン川流域に位置するイタイツ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 センサ)の性能評価に関する調査を行った。QCM-Hg センサは湿度の影響を少なからず受けるため、昨年度乾季に実施した調査と同様の調査を、今度は雨季に実施することにより、高湿度環境下での QCM-Hg センサの性能評価を行う予定であった。そのため、雨季の時期を狙って渡航したが、調査を行っている期間だけ乾季に戻ったような天候となった。期待したような調査は行えず、昨年度の追試という位置づけとなったが、2 台の QCM-Hg センサを用いた 2 重測定による精度評価や労働時間を想定した長時間の運用に関するデータも得られ、QCM-Hg センサの有用性に関する貴重な知見が得られた。また、同氏が長年にわた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において気中水銀分析システムによる大気中水銀分析を現地の技術者と一緒に実施した。さらに、赤木氏がスロベニアの研究者と共同開発した新しい簡易メチル水銀分析法について、現地の技術者を対象に再度講習を行い、様々な試料について適用できることを伝えた。これにより、現地研究所において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ことができるようになった。我々が帰国した後も現地の技術者が訓練しており、熟練度が向上していることが伺える。

赤木洋勝博士との共同研究により、着実に研究が進展したといえる。

■[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。そこで現在、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、様々なご助言を賜うことができ、今年度も業務を着実に遂行することが出来た。加えて、今年度はデジタルパソロジーコーディネーターの植木信子氏および八木朋子氏にも来所して頂き、業務遂行における大きな助言を頂けたことが大きい。

11. 令和元年度(2019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(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 (平成 28 年度～平成 31 年度)	3,600,000
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 (平成 29 年度～平成 31 年度)	3,700,000
基盤(C)	藤村 成剛	中村 篤	メチル水銀による神経/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 (令和元年度～令和 3 年度)	3,300,000
基盤(C)	坂本 峰至	中村 政明	メチル水銀毒性のセレンによる抑制:水俣病発生当時の環境・患者試料を用いた新規解析 (令和元年度～令和 4 年度)	3,300,000
若手	鵜木 隆光	—	活性イオウ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 (令和元年度～令和 2 年度)	3,200,000
特別研究員	片岡 知里	—	水銀のメチル化の場としてのマイクロプラスチックの新たな生態リスク (令和元年度～令和 3 年度)	3,700,000

【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(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 (平成 29 年度～平成 31 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 (平成 30 年度～令和 2 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？ (平成 30 年度～令和 2 年度)
基盤(A)	富安 卓滋 (鹿児島大学・教授)	松山 明人	鹿児島湾海底火山活動によって放出される水銀及びセレンの環境動態 (令和元年度～令和 4 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		
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:平成 29～31 年度)	令和元年度 交付金額	11,704,000 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	令和元年度 配分額	4,200,000 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 31 年度 交付金額
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 (令和元年度)	旅費

12. 令和元年度(2019 年度) 所内研究発表会

■2019 年 5 月 15 日

丸本倍美(基礎研究部)

「バンドウイルカの肝臓, 腎臓における水銀およびセレンの局在」

原田利恵(国際・総合研究部)

「胎児性水俣病患者の社会的環境に関する研究
ー聞き取りデータ分析よりー」

多田雄哉(環境・保健研究部)

「Uptake and accumulation of methylmercury by
marine phytoplankton」

■2019 年 6 月 20 日

吉野健児(環境・保健研究部)

「Food sources are more important than
biomagnification on mercury bioaccumulation in
marine fishes」

鵜木隆光(基礎研究部)

「メチル水銀の細胞傷害選択性への活性イオウ分
子の影響」

■2019 年 7 月 18 日

原口浩一(国際・総合研究部)

「毛髪の水銀分析法の比較」

岩永壮平(臨床部)

「非アルコール性脂肪肝に対する電気刺激を併用
した運動療法の効果検証」

「水俣病患者の疼痛に対する磁気刺激治療に関
する研究」

中村 篤(臨床部)

「胎児性・小児性水俣病認定患者の生活行為と心
理的要因に関する探索的研究」

■2019 年 8 月 22 日

山元 恵(環境・保健研究部)

「糖尿病モデルマウスにおけるメチル水銀の生体
内動態」

出雲公子(環境・保健研究部)

「市販のカサゴにおける鰹(えら)総水銀濃度から
の筋肉メチル水銀濃度推定の可能性」

■2019 年 9 月 11 日

住岡暁夫(基礎研究部)

「メチル水銀毒性センサーの開発の進捗」

穴井 茜(国際・総合研究部)

「メチル水銀曝露と健康リスクに関する疫学研究」

■2019 年 10 月 17 日

藤村成剛(基礎研究部)

「血中チオール抗酸化能はメチル水銀神経毒性に
対する個体感受性の違いの要因として重要である」

永野匡昭(基礎研究部)

「毛髪水銀測定をツールとした情報提供とその結
果の解析」

■2019 年 11 月 7 日

蜂谷紀之(シニアアドバイザー)

「昭和 50 年代水俣市調査における自覚症状と認
定・申請状況ならびに日英教科書分担執筆その後」

中村政明(臨床部)

「和歌山県紀南地区におけるメチル水銀の小児発
達への影響」

片岡知里(環境・保健研究部)

「牡蠣におけるマイクロプラスチックと水銀の取込み」

■2019 年 12 月 19 日

坂本峰至(所長特任補佐)

「水俣病関連試料の新規解析による水銀とセレン
の環境からヒトへの動態研究」

松山明人(国際・総合研究部)

「天草海域を含む八代海に堆積する底質の総水
銀濃度分布」

■2020 年 1 月 16 日

丸本幸治(環境・保健研究部)

「北部太平洋亜寒帯域における海水中水銀の形
態別鉛直分布(白鳳丸 KH-17-3 次航海の観測結
果報告)」

伊禮 聡(環境・保健研究部)

「水銀安定同位体比分析のためのガス状金属のバ
ッグ抽出方法の確立」

13. 関係機関等との連携及び令和元年度(2019 年度)機関評価会議開催報告

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
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	熊本県立水俣高等学校
平成 28 年 11 月 29 日	国立研究開発法人 国立環境研究所
平成 29 年 12 月 15 日	学校法人久留米大学

令和元年度(2019 年度)機関評価会議開催報告

令和元年 6 月 12 日、所外有識者 8 名(当日は 1 名欠席)、オブザーバー 1 名による国立水俣病総合研究センター機関評価会議を開催した。

当該評価会議は 3 年に 1 度開催し、国水研の業務全般、業務運営体制、企画・総合調整、関係機関との連携等について、実際の研究・業務実績及び研究評価委員会の評価結果を踏まえて評価を行うことを目的としている。今年度は水俣環境アカデミア・所長の古賀実氏を委員長として招き、これまで以上に活発な意見交換が行われ、現状における国水研の組織構成の問題点の解決や、国水研が水銀条約の確実な実施を支援する中心的な役割を果たす為には、「国水研のさらなる国際化が不可欠であること」、また「今後の国水研のあり方を考える上で、長期的なビジョンが必要であること」などが提言された。

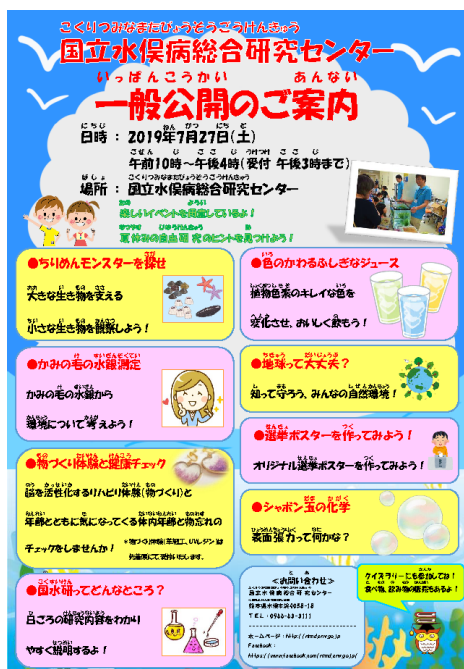
なお、当該評価会議の議事内容は、国立水俣病総合研究センター・令和元年度機関評価報告書としてまとめ、国水研のウェブサイトに掲載している。

14. 令和元年度(2019 年度) 一般公開

2019 年(令和元年)7 月 27 日(土)に国立水俣病総合研究センター(国水研)の一般公開を開催した。猛暑の中、水俣市や周辺の市町村から460名の方々にお願いいただいた。

子供向けの楽しく科学を学べる体験型の企画やリハビリ体験、地球環境問題に関する企画、国水研の研究紹介など、子供から大人まで楽しんでいただける企画を準備し、ご来場者の皆さまにもご満足いただけた。

案内ポスター



以下、今年度実施した企画の内容と皆さまからのアンケートの結果をご報告する。

◆物づくり体験と健康チェック

物忘れの予防に役立つ物づくり体験として、革細工とレジン小物を作っていた。また、健康チェックとして体組成や、年をとるにつれて気になる物忘れの状態をチェックしていただくとともに生活指導を行い、革細工やレジンのような手工芸が物忘れの予防につながることを説明した。老若男女問わず、楽しみながら健康に関心を持っていただくきっかけとなった。

個性ある作品を一生懸命作られていた



関心を持ち、知ることが健康への第一歩

◆かみの毛の水銀測定

「髪の毛に含まれる水銀」が魚介類を食べることによって摂取しているメチル水銀の曝露の指標となること等を説明した後、髪の毛を採取し、測定を行なった。家族連れや年配のご夫婦など 100 名を超える多くの方々にご参加いただいた。



職員より説明を受ける皆さん

◆ちりめんモンスターを探せ

海の生態系を支える小さな生き物の存在を知ってもらうため、ちりめん漁獲物に含まれる小動物(チリモン)探しを企画し、大盛況だったお気に入りのチリモンをマテガイやアサリなどの貝殻に入れて、レジン標本を作成し、記念に持って帰っていただいた。



チリモンは見つかったかな？



貝にチリモンを入れレジンで封入

◆シャボン玉の化学

石鹼を水に溶かした後に一工夫。割れにくいシャボン玉を手にとってみたり、シャボン玉で大きなチューブを作ってその中に入ったり、普段ではあまりできない体験をしていただいた。子供も大人も大はしゃぎ。身の回りにある表面張力が関係していて、面白いことを知っていただいた。



表面張力ってこんなもの！



しゃぼん玉の中から見た世界は？

◆いろのかわるふしぎなジュース

「化学変化の視覚体験」をテーマに、植物色素が酸性・アルカリ性で示す色変化を実験していただいた。紫→青→赤への劇的な変化に皆さん興味津々。フルーツをトッピングしておいしく飲んだら、白衣を着て小さな博士となった子供たちがこの企画のオリジナルキャラと記念撮影。知的好奇心を刺激し、楽しい思い出作りを演出した。



白衣を着て博士気分！



紫→青→赤への変化するジュースに興味津々

◆地球って大丈夫？

海洋プラスチック、温暖化、グローバルな水銀汚染などの環境問題や、手回し発電による発電量と家電の消費電力を比べてエネルギーの大切さを学んでいた。

研究者しか見ないような、劇的な環境変化の写真を見ることで、環境保全と持続可能な社会構築のためのエコライフに関する意識を高めていただいた。



◆選挙ポスターを作ってみよう！

地域政策研究室から、小学校の社会科学習を意識した初企画だった。地方議会選挙、参議院選挙の直後ということで、模擬選挙ポスターを自分の顔写真とオリジナルの公約で作っていただいた。子供向けに選挙の仕組みをわかりやすく解説したパネルを展示し、夏休みの自由研究にも活かせるよう工夫した。



出来上がった選挙ポスター

模擬選挙事務所の様子



写真撮影！ガッツポーズ！



◆国水研の研究紹介

国水研では、関連する研究課題と業務課題6つのグループに分け、課題間の連携を円滑に行うことで研究を推進している。

病態メカニズム、臨床、曝露・影響評価、社会・情報提供、自然環境、国際貢献のそれぞれのグループの研究内容について、ポスター展示による紹介を行った。

◆国水研屋上見学



八代海を臨む

◆その他の企画



SDGsカードリング



コイン落としゲーム

◆アンケート結果

1. 来館者の年齢

①小学生・未就学児 57% ②30～40 歳代 30%

2. どちらから来られたか？

①水俣 62% ②出水 19% ③津奈木・芦北 11%

3. 来館は何回目？

①初めて 54% ②2回目 23% ③3回以上 23%

・とても興味深かった。

・勉強になった。

・鹿児島県だが、学校等にチラシを配ってほしい。

・また来たい。

・物づくり、またやりたい。

・子どもたちが喜ぶ企画をしてくれて有難い。

等のご意見をいただいた。

15. 令和元年度（2019 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	基礎研究部 藤村成剛	第 14 回国際水銀会議 第 2 回運営委員会への出席	2019.4.2-7
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評価	5.26-30
インドネシア ジャカルタ	環境・保健研究部 丸本幸治	アジア太平洋水銀モニタリングネットワークに関するワーク ショップへの出席	8.10-17
ポーランド クラクフ	基礎研究部 藤村成剛	第14回国際水銀会議 (The 14th International Conference on Mercury as a Global Pollutan2019) への出席とブース出 展等広報業務	9.5-14
	環境・保健研究部 丸本幸治		9.6-14
	国際・総合研究部 原口浩一		9.7-15
	基礎研究部 永野匡昭		9.8-15
ベトナム ハノイ	所長特任補佐 坂本峰至	ベトナム国ハノイ市の工場火災に伴う水銀汚染調査協力	9.11-16
インドネシア マナド	国際・総合研究部 松山明人	インドネシアにおける水銀汚染調査	9.20-27
韓国 大邱	環境・保健研究部 山元 恵	第 1 回 WHO 西太平洋地域ネットワーク会議 環境・産業保健部会への出席	10.16-19
韓国 済州	基礎研究部 藤村成剛	第 35 回韓国毒性学会年会への出席	11.3-6
ブラジル ベレン、イタイ トゥーバ	環境・保健研究部 丸本幸治	金採掘現場及び金取引所の作業環境における水銀簡易モ ニタリング手法の開発に関する研究	11.15-12.18
	客員研究員 赤木洋勝	小規模金採掘現場における水銀調査	
スイス ジュネーブ	所長特任補佐 坂本峰至	水俣水銀条約第 3 回締約国会議スペシャルイベント講演	11.26-29

(招聘)

氏名	所属機関	受入担当者	研究概要	招聘期間
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	生物試料中の水銀分析法の技術 供与	2019.9.11-14
Niladri Basu	マギル大学 農環境学部 (カナダ)	環境・保健研究部 山元 恵	NIMD フォーラム 2019 への参加	9.14-19
Ellen M. Wells	パデュー大学 保健学部 (アメリカ)			9.15-22
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	水俣湾底質を用いた水銀の有機 化に関する研究	11.3-12.7
赤木 洋勝	国際水銀ラボ	環境・保健研究部 丸本 幸治	ブラジル国の小規模金採掘現場 及び金取引所における水銀調査	11.15-12.18

16. 令和元年度（2019 年度） 国内共同研究事業等一覧

（招聘）

用務地	招聘者	国水研担当者	用務概要	招聘期間
国水研	東京大学 板井啓明	所長特任補佐 坂本峰至	XAFS 分析実施と解析の打ち合わせ	2019.4.11- 13
国水研	くまもと水循環・減災 研究教育センター 島崎 英行	環境・保健研究部 吉野健児	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	2019.4.22- 23
国水研	鹿児島大学 衛藤 誠二	臨床部 中村政明	水俣病の治療向上に関する研究	5.10
国水研	熊本大学 菰原義弘	基礎研究部 丸本倍美	バンク棟に保管されている病理標本管理に関する打ち合わせ	7.8
国水研	東京大学 濱田 雅	臨床部 中村政明	磁気刺激の手法の研修	6.29
国水研	熊本大学 山田 勝雅	環境・保健研究部 吉野健児	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	7.28-29 10.28-29
国水研	熊本学園大学 田尻雅美他 5 名	国際・総合研究部 原田利恵	胎児性水俣病患者の社会的環境に関する研究会	8.26
国水研	産業医科大学 柴田 英治	環境・保健研究部 山元 恵	ヒト試料を用いたメチル水銀の体内動態に関する研究プロトコルの精査・データに関する打ち合わせ	10.4
国水研	産業技術総合研究所 岩木 直	臨床部 中村政明	水俣病患者の感覚障害定量評価技術	10.9 11.26 12.9
国水研	広島大学 浦川 将	臨床部 岩永 壮平	リハビリテーション技術講習会 講演	10.5
国水研	筑波大学 遠山 千春	所長特任補佐 坂本峰至	メチル水銀毒性のセレンによる抑制：水俣病発生当時の環境・患者試料を用いた新規解析	11.18-20
国水研	元基礎研究部 安武 章	所長特任補佐 坂本峰至	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	12.18-19

用務地	招聘者	国水研担当者	用務概要	招聘期間
川崎医療福祉大学	シニアアドバイザー 蜂谷 紀之	国際・総合研究部 原田利恵	「第7回公害資料館連携フォーラム in 倉敷」出席	12.13-15
国水研	元基礎研究部 安武 章	所長特任補佐 坂本峰至	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	12.18-19
国水研	筑波大学 熊谷嘉人 秋山雅博	基礎研究部 鵜木隆光	国水研セミナー(メチル水銀生体防御機構に関する講演)及び研究打合せ国水研セミナー	2020.1.7-10
国水研	東北大学 黄 基旭	基礎研究部 鵜木隆光	国水研セミナー(メチル水銀毒性分子機序に関する講演)及び研究計画に関する討議	1.7-8
国水研	鹿児島大学 郡山 千早	環境・保健研究部 山元 恵	疫学研究のデザインおよびデータの統計解析に関する打合せ	1.9
国水研	元基礎研究部長 中野 篤浩	環境・保健研究部 山元 恵	生物試料中の総水銀・メチル水銀分析法の検討	1.8-10
国水研	東京都医学総合研究所 新井信隆・ 植木信子・八木朋子	基礎研究部 丸本倍美	脳神経病理データベースに関する講演および国水研が保管する病理標本のデジタル化・HP 上での公開に関する打合せ	2.5-7
熊本大学	熊本大学 菰原 義弘	基礎研究部 丸本倍美	バンク棟保管の病理標本管理に関する打ち合わせ	2.7
国水研	筑波大学 山田 実	臨床部 岩永壮平	介助技術講習会 講演	2.8
国水研	産業技術総合研究所 岩木 直	臨床部 中村政明	水俣病患者の感覚障害定量評価技術	2.10
国水研	産業医科大学 辻 真弓・柴田英治	環境・保健研究部 山元 恵	ヒト試料を用いたメチル水銀の体内動態に関する研究プロトコルの精査	2.10
国水研	元基礎研究部 安武 章	所長特任補佐 坂本峰至	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	2.14

17. 令和元年度(2019 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
2019.4.23	フィリピンにおける水俣 条約批准推進事業テク ニカルワーキンググル ープのための訪日研修	UNIDO 地球環境戦 略研究機関	12	毛髪水銀測定結果返却と 水銀汚染懸念地域の毛髪 水銀調査	基礎研究部 藤村成剛
				大気水銀モニタリングにつ いて	環境・保健研究部 丸本幸治
8.19-20	熊本大学大学院 医学・薬学系博士課程 水俣インターシップ 国水研プログラム	熊本大学 大学院	8	国水研の紹介	次長 眼目佳秀
				国水研紹介等	総務課 田中剛史
				毛髪水銀について	基礎研究部 永野匡昭
				毛髪水銀の分析-1	国際・総合研究部 原口浩一
				水俣病の歴史と課題	シニアアドバイザー 蜂谷紀之
				毛髪水銀の分析-2	国際・総合研究部 原口浩一
				国水研の国際貢献	国際・総合研究部 松山明人
				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
				国水研での研究生活	国際・総合研究部 穴井 茜
				メチル水銀の毒性機構	基礎研究部 藤村成剛
				水俣病患者のリハビリテー ション	臨床部 岩永壮平/中村篤
				水俣病の治療	臨床部 中村政明
9.4	2019UNEP 水俣条約実 施推進プロジェクトのイン セプトワークショップ	UNEP	19	次長挨拶	次長 眼目佳秀
				国水研紹介	
				毛髪水銀測定結果返却・ラ ボ見学	国際・総合研究部 原口浩一
				水俣病患者のリハビリにつ いて(講義) リハビリ棟見学	臨床部 岩永壮平

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
10.25	さくらサイエンス プラン水俣研修	水俣環境 アカデミア	14	国水研の概要	総務課 田中剛史
				毛髪水銀について	基礎研究部 永野匡昭
				水銀分析技術研修	国際・総合研究部 松山明人
10.28	多媒体水銀モニタリ ング能力向上コース	JICA 関西	9	特殊廃液処理棟見学	総務課 田中博利, 荒木恵
				次長挨拶	次長 眼目佳秀
				国水研の概要(DVD)	国際・総合研究部 新垣たずさ
				水銀の健康影響、毒性につ いて	環境・保健研究部 山元 恵
				水俣病患者のリハビリにつ いて(リハビリ棟見学含む)	臨床部 岩永壮平
				水銀汚染地域での国際協力	国際・総合研究部 松山明人
11.13	筑波大学水俣研修	水俣環境 アカデミア	5	国水研の概要	総務課 田中 剛史
				毛髪水銀について	国際・総合研究部 原口 浩一
				水俣病の歴史について	国際・総合研究部 原田 利恵
11.20	筑波大学水俣研修	筑波大学 生命環境科 学研究科	25	国水研紹介等	基礎研究部 藤村成剛
				ラボ見学	基礎研究部 藤村成剛
				国水研の概要説明及び施設 見学	国際・総合研究部 新垣たずさ
12.16	熊本大学大学院 先端科学研究部 基礎科学部門科学 分野研修	熊本大学大 学院先端科 学研究部	5	講義「金属水銀蒸気とメチル 水銀の人体影響」について	所長特任補佐 坂本峰至
				同位体を含む水銀分析装置 等の見学	環境・保健研究部 伊禮 聡

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
R2.2.4	JICA 研修「水銀に関する水俣条約批准能力強化」課題別研修	JICA	11	国水研紹介・次長挨拶	次長 眼目佳秀
				毛髪水銀測定実施説明と水銀毒性について	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
				リハビリテーション施設見学等	臨床部 岩永壮平
				水俣湾の水銀と自然環境	国際・総合研究部 松山明人
				特殊廃液棟見学	総務課 田中博利, 荒木恵
2.18	国連工業開発機構 (UNID) 水俣視察プログラム	水俣環境 アカデミア	9	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

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
9.3-4	公害等調整委員会水俣研修	公害等調整委員会	6	水俣病情報センター施設 見学と概要説明	総務課 三宅俊一
				国水研の概要説明及び 施設見学	次長 眼目佳秀
					総務課 三宅俊一
					国際・総合研究部 松山明人
9.17	九州大学大学院 水俣研修	九州大学 大学院	13	国水研の概要説明及び 施設見学	総務課 田中剛史
				研究紹介及び研究室見 学	環境・保健研究部 吉野健児
9.27	鹿児島県水俣病 相談窓口研修	鹿児島県	14	国水研の概要説明及び 施設見学	総務課 三宅俊一
11.19	環境問題歴史研修 (地方公共団体職 員対象)	環境省	19	国水研について	次長 眼目佳秀
				国水研の概要(DVD)	総務課 田中剛史
				水俣病における臨床研究 について	臨床部 中村政明
11.27	環境問題歴史研修 (環境省職員対象)	環境省	28	国水研について	次長 眼目佳秀
				国水研の概要(DVD)	総務課 田中剛史
				水銀に関する環境保健問 題への実験研究・調査研 究によるアプローチ	環境・保健研究部 山元 恵

18. 令和元年度(2019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
R1.10.18	水俣視察	米澤 朋通	新潟県副知事
10.19	環境大臣水俣訪問 (慰霊碑への献花等)	小泉 進次郎 田原 克志 ほか	環境大臣 環境省環境保健部長
12.12	水俣視察	八木 哲也	環境大臣政務官

資 料

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
平成31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。

(国立水俣病総合研究センター所長及び次長)

第九条 国立水俣病総合研究センターに、国立水俣病総合研究センター所長及び次長一人を置く。

2 国立水俣病総合研究センター所長は、国立水俣病総合研究センターの事務を掌理する。

3 次長は、国立水俣病総合研究センター所長を助け、国立水俣病総合研究センターの事務を整理する。

(国立水俣病総合研究センターに置く部等)

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並びに研究総合調整官一人を置く。

国際・総合研究部

臨床部

基礎研究部

環境・保健研究部

2 基礎研究部長は、関係のある他の職を占める者をもって充てる。

(総務課の所掌事務)

第十一条 総務課は、次に掲げる事務をつかさどる。

一 国立水俣病総合研究センターの職員の人事に関すること。

二 国立水俣病総合研究センターの職員の福利厚生に関すること。

三 公文書類の接受、発送、編集及び保存に関すること。

四 国立水俣病総合研究センターの所掌に係る経費及び収入の予算、決算及び会計に関すること。

五 国立水俣病総合研究センター所属の行政財産及び物品の管理に関すること。

六 国立水俣病総合研究センター所属の建築物の営繕に関すること。

七 国立水俣病総合研究センター所属の寄宿舍の運営に関すること。

八 国立水俣病総合研究センターにおける研修の実施に関すること。

九 前各号に掲げるもののほか、国立水俣病総合研究センターの所掌事務で他の所掌に属しないものに関すること。

(国際・総合研究部の所掌事務)

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(水俣病発生地域における地域再生・振興及び環境と福祉との相互の関係に関する調査及び研究を含む。)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。

(臨床部の所掌事務)

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。

(基礎研究部の所掌事務)

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。

(環境・保健研究部の所掌事務)

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 水俣病の自然科学的な調査及び研究に関すること（生態学の観点から行うもの並びに自然界における水銀の動態及び物質の化学的变化に関するものに限る。）。
- 二 水俣病の疫学的調査及び研究に関すること。
- 三 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。

(研究総合調整官の職務)

第十六条 研究総合調整官は、基礎研究部の所掌事務に関する総合的な研究、企画及び立案並びに調整を行う。

(雑則)

第十七条 この規則に定めるもののほか、環境調査研修所に関し必要な事項は、所長が定める。

- 2 所長は、前項の規定に基づき、事務分掌その他の組織細目を定めようとするときは、環境大臣の承認を受けなければならない。

附 則

(施行期日)

- 1 この省令は、平成十五年七月一日から施行する。

(国立水俣病総合研究センター組織規則の廃止)

- 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。

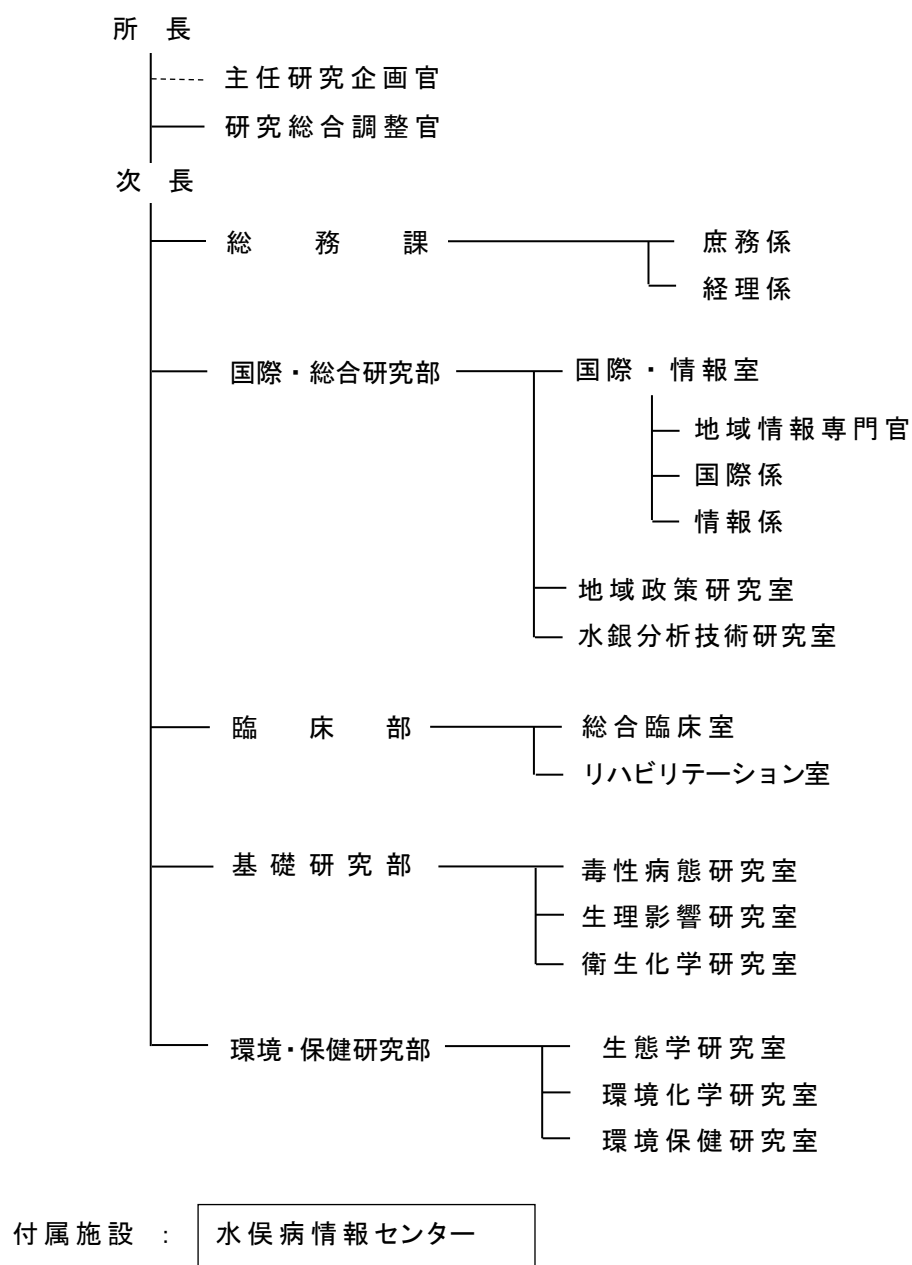
②基盤研究の推進

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31年4月1日より施行)

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 ケ年間とする。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食い止めるために、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) メチル水銀毒性に対する修飾因子に関する研究

(3) 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

(4) 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. 臨床グループ

(1) 水俣病患者における疼痛に対する治療法に関する研究

3. 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ベネフィットに関する研究

4. 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

5. 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

6. 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

令和元年度(2019年度)グループ別研究・業務課題一覧

* 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-19-01	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-19-01	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-19-03	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-19-21	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	鶴木隆光
	RS-19-25	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-19-02	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
	* RS-19-26	基盤研究	メチル水銀の健康影響	水俣病患者における疼痛に対する治療法に関する研究	岩永壮平
	CT-19-01	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	岩永壮平
	CT-19-02	業務	地域の福祉の向上	地域福祉支援業務	中村政明
	CT-19-03	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-19-10	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 曉潔
曝露・影響評価	RS-19-04	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-19-05	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-19-06	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-19-07	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-19-18	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-19-23	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-19-24	基盤研究	地域の福祉の向上	メチル水銀曝露と健康リスクに関する疫学研究 (2019.10 退職)	穴井 茜
	CT-19-08	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-19-09	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-19-03	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-19-11	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-19-12	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-19-17	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-19-19	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-19-20	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-19-22	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-19-04	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-19-09	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-19-05	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-19-06	業務	国際貢献	国際共同研究の推進	松山明人
	CT-19-07	業務	国際貢献	NIMDフォーラム及びワークショップ	松山明人

資料 4

令和元年度人事異動

年月日	職 名	氏 名	異動事由	備 考
R1.5.1	総務課経理係員	辻 勇	転出	大臣官房秘書課へ
R1.7.1	次長	眼目 佳秀	転入	水・大気環境局自動車環境対策課より
R1.6.30	環境・保健研究部 環境保健研究室 主任研究員	坂本 峰至	退職	令和元年7月1日より 所長特任補佐に就任
R1.7.9	所長	正林 督章	転入	国立研究開発法人国立がん研究セン ターより
R2.3.31	総務課長	三宅 俊一	転出	中国四国地方環境事務所総務課へ
R2.3.31	総務課庶務係長	田中 剛史	転出	大臣官房会計課へ
R2.3.31	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3年3月31日まで
R2.3.31	国際・総合研究部 国際・情報室主査	杉田 高行	再任用任期 満了及び更新	令和3年3月31日まで