# 令和3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

令和3年度は、「中期計画2020」の2年目となります。国立水俣病総合研究センターは、毎年年報を刊行し、1年間の研究の進捗状況や当センターの活動を網羅して掲載し、ご報告しております。令和3年度は、「中期計画2020」に基づく研究が軌道に乗り始め、新たに科研費基盤A及び基盤Bの獲得・内定もしています。本年報をご精読頂き、ご助言、ご指導を賜れば幸いです。

毎年3月には、当センターにて外部有識者による研究評価委員会を開催しております。令和3年度は、新型コロナウイルス感染症対策のため、一同に会しての委員会を開催することができず、Web会議形式で開催することとなりましたが、例年と異なる形での委員会の開催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3年度における研究の進捗についてですが、臨床分野については、水俣病の客観的診断法の開発のため、地元医療機関や他研究機関等と連携しつつ、脳磁計 (MEG)及び磁気共鳴画像診断装置 (MRI)を活用する手法により、認定患者とコントロール(健常者)の各種脳データの比較研究を進めていますところ、研究の現状等について、令和3年11月に、水俣市において説明会を開催するとともに、Webシステムを活用し、その様子を、水俣市の住民や患者団体だけでなく新潟を含め全国に向けて発信を行いました。基礎研究分野においては、メチル水銀毒性に耐性を示す海馬神経細胞に特異的に発現している因子を見出しました。国際協力に関する研究・業務においては、令和3年からの4年間についてWHO(世界保健機関)協力センターとして再指定いただくことができ、また、常温輸送可能な血液標準物質の開発を進めるとともに ISO(国際標準化機構)の認証範囲に血液を追加するとともに、UNEPに協力しアジア太平洋地域の研究機関の水銀分析技能試験も行いました。さらに、コロナ禍の中でも情報発信を続けるため、情報センターの VR 化を行い、実来場者約10,000名に対し、約20,000件のアクセスをいただいています。

これら研究や業務の他にも、多くの分野において進捗があり、研究評価委員会でもその成果を認められたところです。

また、当センターの組織・体制については、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、さらなる体制の強化を図るため、環境・ 保健研究部環境保健研究室に室長及び研究員各1名を採用しました。今後も適宜、組織・体制の充実を 図ってまいります。

引き続き「中期計画 2020」に基づき、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る所存です。引き続きご指導、ご鞭撻をよろしくお願い致します。

令和4年8月 環境省 国立水俣病総合研究センター所長 針田 哲

# 目 次

I . 令	合和3年度(2021年度)国立水俣病総合研究センター概要	
1. 3	組織•運営	2
2.	予算•定員	4
Ⅱ. 弇	合和3年度(2021年度)研究及び業務報告	
1. 病	「熊メカニズムグループ	9
[1]	メチル水銀による神経毒性メカニズムとその予防および治療に関する基礎研究	• 12
[2]	食品成分によるメチル水銀の健康リスク軽減に関する研究	· 18
[3]	メチル水銀によるタンパク質機能変動とその防御因子に関する研究	. 22
[4]	メチル水銀毒性センサーの開発と毒性機序の解析	· 26
2. 踮	ā床・福祉・社会グループ	. 30
[1]	メチル水銀曝露のヒト健康影響評価及び治療に関する研究	. 34
[2]	水俣病被害地域における地域再生に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	. 39
[3]	地域福祉支援業務	. 45
[4]	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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	. 50
[5]	水俣病に関する病理標本の適切な管理及びこれらを用いた情報提供・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	. 54
[6]	水俣市との包括的連携協定に関するニーズ調査業務	. 57
[7]	慢性期水俣病患者の病型別日常生活動作(ADL)の経年変化解析	. 61
<b>3.</b> リ.	スク評価グループ	. 64
[1]	水俣病における水銀とセレンの共存及びメチル水銀の胎・乳児影響に関する研究	. 67
[2]	メチル水銀曝露に対するハイリスクグループの曝露評価システムの強化	. 73
[3]	開発途上国における水銀の曝露評価と技術移転・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	. 77
[4]	高濃度水銀蓄積動物種におけるメチル水銀及び必須微量元素の曝露実態と用量	
-	ー反応関係に関する研究	. 81
[5]	コモンマーモセットにおけるメチル水銀による神経症状の評価及び毒性発現とセレン化合物の関連…	. 85
[6]	毛髪水銀分析を介した情報提供	. 89
4. 自	]然環境グループ	91
[1]	海洋中における形態別水銀の鉛直分布構造の要因解明	96
[2]	十壌及び水・底質環境中における水銀の動態に関する研究	102

[3] 大型海洋生物等におけるセレンとの複合体形成によるメチル水銀毒性の生体防御	108
[4] 魚類への水銀蓄積の起点となる基礎生産者動態と食物連鎖を介した生物濃縮に関する研究	113
[5] 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	119
[6] 海洋におけるメチル水銀の形態変化過程に関与する微生物群の動態解明	125
[7] アジアー太平洋地域における大気中水銀の中・長期的濃度変動要因に関する研究	131
[8] 水俣湾水質モニタリング及び水俣地域における各種活動支援	136
[9] 小・中学生を対象とした科学技術研究に関するアウトリーチ活動	141
5. 国際貢献・情報グループ	145
[1] 水銀分析技術の簡易・効率化と標準物質の開発	148
[2] 世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査	151
[3] NIMD フォーラム及びワークショップ ·····	154
[4] 国際共同研究事業の推進	157
[5] 水俣病情報センターにおける情報発信及び資料整備	159
[6] WHO 協力機関としての活動	163
6. 令和 3 年度 報告·発表一覧	166
7. 令和 3 年度 外部共同研究報告	172
8. 令和 3 年度 外部共同研究者一覧	174
9. 令和 3 年度 外部研究費 獲得状況一覧	175
10. 令和 3 年度 所内研究発表会	177
11. 関係機関等との連携及び令和 3 年度の主な活動報告	178
12. 令和 3 年度 一般公開について	179
13. 令和 3 年度 国際共同研究事業一覧	180
14. 令和 3 年度 国内共同研究事業等一覧(招聘)	181
15. 令和 3 年度 研修見学一覧	183
16. 令和 3 年度 来訪者(要人, 政府·省庁関係者, 一般客) ······	185
資料	
1. 国立水俣病総合研究センターの中長期目標について	187
2. 国立水俣病総合研究センター中期計画 2020	192
3. 令和 3 年度グループ別研究・業務一覧	203
4. 令和 3 年度人事異動	

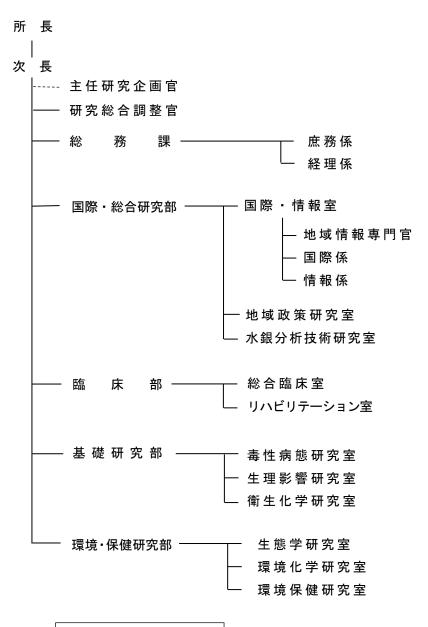
Ι.	令和3年度	(2021年度)	国立水俣病総	合研究センター	一概要

# 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。



付属施設 : 水俣病情報センター

# (2) 職員構成 (定員 31 人 現員 27 人)

		<u> </u>					
所長	技官	森 光	敬 子				
				○臨床部			
次長	事務官	東條	純 士	臨床部長	技 官	中村	政明
				総合臨床室長(併)	同	中村	政明
主任研究企画官(併)	技官	松山	明 人	看護師	同	板谷	美奈
研究企画官(併)	司	藤村	成 剛	検査技師	同	三浦	陽子
研究企画官(併)	司	中村	政 明	リハビリテーション室長(併)	同	中村	政明
研究企画官(併)	同	山 元	恵	作業療法士	同	中村	篤
研究総合調整官	同	藤村	成 剛				
				○基礎研究部			
○総務課				基礎研究部長(充)	技 官	藤村	成剛
総務課長	事務官	田中	雅国	毒性病態研究室長(併)	同	藤村	成剛
庶務係長	司	内 田	光 俊	主任研究員	同	丸本	倍美
主査	司	押田	崇 之	生理影響研究室長(併)	同	藤村	成剛
庶務係員	司	井 越	有香	主任研究員	同	住岡	暁夫
経理係長(併)	同	内田	光 俊	衛生化学研究室長(併)	同	藤村	成剛
経理係員	司	久保日	田啓介	主任研究員	同	永 野	匡昭
				主任研究員	同	鵜木	隆光
○国際・総合研究部							
国際・総合研究部長	技 官	松山	明 人				
国際•情報室長(併)	事務官	田中	雅国	○環境•保健研究部			
地域情報専門官(併)	同	田中	雅国	環境•保健研究部長	技 官	山 元	恵
国際係長	司	新垣	たずさ	生態学研究室長	同	吉野	健児
情報係長	同	槌屋	岳洋	環境化学研究室長	司	丸本	幸治
情報係員(併)	同	井 越	有香	主任研究員	司	伊 禮	聡
主査	技 官	杉田	髙行	主任研究員	同	多田	雄哉
地域政策研究室長(併)	司	松山	明人	環境保健研究室長	同	寳來佐	它和子
研究員	司	原田	利恵	研究員	同	片岡	知里
水銀分析研究室長(併)	司	松山	明人				
主任研究員	同	原口	浩一				

# 2. 予算・定員

(令和4年3月31日現在)

# (1) 予算

(単位:千円)

区分	2017 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度	2021 年度
総額	748,756	771,213	757,190	676,863	1,010,503
事務費	66,501	77,439	84,016	85,316	75,303
研究費	618,317	571,182	592,599	591,547	935,200
施設整備費	63,938	122,592	80,575	61,884	0

# (2) 定員

区分	2017 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度	2021 年度
総 務 課	4	4	5	5	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	31	31	31

# (3) 主要施設整備状況

2021 年度における施設整備として、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、中大動物実験棟空調機更新工事、国立水俣病総合研究センター駐車場区画線工事、令和3年度国立水俣病総合研究センター共同研究実習棟LED化工事、クリーンルーム制御盤改修工事、バンク棟展示室ロスナイ取替工事、SPF動物舎サイリスタヒューズ取替工事、RI実験棟排水設備貯留槽防錆塗装工事、国際協力棟高圧ケーブル更新工事、国立水俣病総合研究センター本館3階4階FL換気設備改善工事、新培養室エアコン取付工事等を行った。

水俣病情報センターにおいては、排煙ハッチ断熱工事、避雷針設備修繕工事、非常灯設備修繕工事、浄化 槽曝気用送風機更新工事、電気錠制御盤更新工事、除湿器用排水管増設工事、地下ピット照明器具増設工 事、屋上出入口自動ドア部品取替工事、地下ピット給気ファン取替工事等を行った。

# (4) 施設配置図



国立水俣病総合研究センター <所在地>〒867-0008 水俣市浜 4058-18

- 1. 本館(高層棟)
- 2. 本館(低層棟)
- 3. リハビリテーション棟
- 4. リサーチ・リソース・バンク棟
- 5. 動物実験棟

- 6. ラジオアイソトープ 実験 棟
- 7. 特殊廃液処理棟
- 8. 国際研究協力棟
- 9. 共同研究実習棟



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



11. MEG センター <所在地>〒867-0041 水俣市天神町 1-2-1 水俣市立総合医療センター内

# ■本館(髙層棟)[1]

本施設は、実験室・居室のほか磁気刺激治療など を行う内科診療室・処置室を備えている。

# ■本館(低層棟)[2]

本施設は、実験室・居室のほか総務課及び会議室 などを配置している。

# ■リハビリテーション棟[3]

本施設は、胎児性、小児性水俣病患者を中心として生活の質向上のため外来のリハビリテーションを実施する目的で開設され、各種リハビリのほか磁気刺激治療などとも連携した取組を行っている。

## ■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、徹底した微生 物制御のもと各種動物実験が可能になっている。

#### ■ラジオアイソトープ実験棟[6]

本施設は、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放射性同位元素(RI)を利用可能な 4 つの実験室のほか、暗室、培養室や動物飼育設備などを備え、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]

本施設は、研究センターから排出される水銀を始めとする有害重金属を含む実験廃液を種類別に分別し、各種専用の処理ユニットにより無害化処理を行なっている。

特に水銀に関しては、処理廃水・排煙を連続モニターで監視するなど外部への漏出防止のために万全の体制が確立されている。

# ■国際研究協力棟[8]

本施設は、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平成9年7月に開設された。研究者は3階の宿泊室に滞在し、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]

本施設では、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(特に水 と大気中)における水銀動態の研究のため、継続して 試料サンプリングを行うなど水銀モニタリングを行って いる。また、国内研究者専用の宿泊設備が併設され ている。

# ■水俣病情報センター[10]

本施設は、平成 13 年に設置され、平成 23 年歴史 的資料保有施設に指定された。

設置の目的は、(1)水俣病に関する資料、情報を一元的に収集、保管、整理、提供し、水俣病に関する研究に資する (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 (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ことである。

これらの活動を通じ、水俣病についての一層の理解の促進を図り、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。

## ■MEG センター[ 11 ]

本施設は、メチル水銀中毒の客観的な診断法の研究を目的として平成21年に開設された。

MEG (脳磁計)・MRI を活用した研究やこれまで 改善が困難であった水俣病の症状に対する最新の 治療研究、及び地域貢献として脳に関する健康相談 を行っている。 Ⅱ. 令和3年度(2021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機能改善に関する検 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機能 を改善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令和 3 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]メチル水銀による神経毒性メカニズムとそ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)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

ラット脳から分離培養した"大脳皮質神経細胞"と "海馬神経細胞"の遺伝子発現について網羅的な解析を行い、メチル水銀毒性に耐性を示す海馬神経細胞に特異的に発現している因子 (Transthyretin, BDNF等)を見出した。また、メチル水銀以外の毒性物質(グルタミン酸等)に対する脆弱性/抵抗性についても解析し、海馬神経細胞がグルタミン酸毒性に対しては逆に脆弱性を示すことを明らかにした。以上の研究結果をまとめ、学会および研究会で発表を行うとともに論文投稿を行った。

(2)メチル水銀神経毒性の個体感受性およびバイオマーカーに関する基礎研究

より鋭敏なメチル水銀毒性の予測マーカーの探索のため、メチル水銀中毒モデルラットにおける血中タンパク質のポリチオール化について測定法の開発検討を行った。

(3)メチル水銀による神経障害性疼痛の発症および その薬剤効果に関する基礎研究

これまで行ってきたメチル水銀中毒モデルラットにおける神経障害性疼痛の発症メカニズムについての研究をまとめ、論文投稿を行い、受理/掲載された。また、本モデルにおいて視床傷害が生じていることを発見し、薬剤 (ROCK阻害剤) の治療効果とともに研究結果をまとめ、論文投稿の準備を行った。

# (4) 外部研究機関との共同研究

本研究センターで行っていないメチル水銀毒性の研究分野 (小胞体ストレス, エピゲノム) について外部研究機関と共同研究を行い、学会および研究会で発表を行うとともに論文投稿を行い、受理/掲載された。 (5) その他

執筆依頼されている学術書 (3rd Edition of Handbook of Neurotoxicity) のメチル水銀神経毒性 チャプター部分について執筆を行い、受理/掲載された。

[2]食品成分によるメチル水銀の健康リスク軽減に関する研究(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いる。これまで我々は、小麦ふすまやフラクトオリゴ糖摂取がMeHg投与後の組織中水銀濃度を減少させることを明らかとしてきた。

今年度は MeHg の健康リスクに対する食品成分の効果を評価するにあたり、実験条件の確立と併せて小麦ふすまの効果について検討した。また、茶成分や小麦ふすま成分と MeHg との結合について試験管内実験を行った。その結果、緑茶及び紅茶成分と MeHg との結合は認められなかった。一方、小麦ふすま成分であるリグニンについては、添加した MeHg の10%が結合していることを確認した。そのほか、小麦ふすまは MeHg 投与後に摂取した場合においても、

糞尿への水銀排泄を促し、脳を含むマウスの組織中 水銀濃度を減少する知見を論文として発表した。

[3]メチル水銀によるタンパク質機能変動とその防御 因子に関する研究(基盤研究)

鵜木隆光(基礎研究部)

高い求核性・抗酸化性を有する低分子化合物である活性イオウ分子(RSS)を介した MeHg 毒性防御機構を明らかとしてきた。その一環として脳の発達時期及び部位特異的な RSS 分布と MeHg 傷害特異性の連関を示唆する研究成果をとりまとめ、論文が受理・掲載された。

RSS 中のサルフェン硫黄はタンパク質のシステイン 残基にも易転移しポリイオウ化するが、神経細胞において MeHg 曝露による当該修飾変動と毒性影響に着 目した研究は皆無である。これを明らかとするために 本年度はポリイオウ化タンパク質の定性・定量解析の 要となる、アルキル化試薬を用いたプルダウンアッセ イの高感度化を目指し最適化を行った。ヒト神経芽細 胞腫 SH-SY5Y 細胞における内在レベルでのタンパク質ポリイオウ化修飾が検出された。RSS モデル化合 物の添加により増加する当該修飾は、MeHg の添加 により減少したことから、RSS からタンパク質のシステイン残基へと転移したサルフェン硫黄が MeHg により 奪取されることが示唆された。

本課題に関連した共同研究として、細胞内レドックスバランスの恒常性を維持する RSS 量調整機構とその破綻による細胞死の誘導を明らかとした。

[4]メチル水銀毒性センサーの開発と毒性機序の解析(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。昨年度までにMeHgの毒性センサーKrab-U/Lucを開発した。本年度はセンサーの機能評価のため、既存のセンサーとの比較、他の毒性物質とMeHgの比較し、MeHgの毒性センサーとして十分なシグナルを特異的に示し、正しく機能することが明らかになった。

さらに、MeHgの毒性センサーマウス作成のための準備として、小脳顆粒細胞の初代培養モデルでMeHgに対する反応性を確認した。センサーマウスの作成に必要な1ベクター化では、センサーの反応性低下問題が発生し、Krabによるオフターゲット抑制であることをつきとめた。対策として新たなセンサーベクターの作成に成功し、今後のMeHg毒性センサーマウス作成に筋道をつけた。

(2)メチル水銀による毒性メカニズムに関する研究

神経細胞を構成する特徴的な構造として、シナプスと軸索に注目する。昨年度までに、MeHgへの曝露によって小脳顆粒細胞の初代培養でシナプスのグルタミン酸受容体が異常な蓄積を示すことを見出していた。本年度の研究では、MeHgの投与実験から、グルタミン酸受容体の異常な蓄積には、グルタミン酸シグナルは関与しないこと、シナプス足場タンパク質の発現増大が観察されることなどを明らかにし、メカニズムの一部を解明した。また、さらに神経細胞を常時活性化するHigh K+培養との比較から成熟化したシナプスで異常な蓄積が起こること、MeHg投与後の回復実験から受容体の異常な蓄積後細胞死に至ること、などを観察し、病理学的な意義を明らかにした。

軸索タンパク質Tauの解析では、MeHgと他の酸化 剤で毒性誘導の違いを検証し、MeHgより求核性が 低く細胞毒性も弱い酸化剤DEMがTauに対しては MeHgより強い毒性を示すことを確認した。この結果 から、MeHgや他の酸化剤が標的特異性を有すると 予想される。そこで、次に酸化ストレスへの応答に機 能するKeap1に対するMeHgの作用を検証し、他の酸 化剤に比較してMeHgがkeap1の特異的なCys部位に 作用することを発見するなど、MeHgの毒性メカニズ ムについて重要な知見を得た。

# ■病態メカニズムグループ(プロジェクト研究)

[1]メチル水銀による神経毒性メカニズムとその予防及び治療に関する基礎研究(PJ-21-01)

Fundamental research on neurotoxic mechanism of methylmercury and its prevention and treatment

# [主任研究者]

藤村成剛(基礎研究部) 研究の総括、実験全般の実施

# [共同研究者]

永野匡昭, 住岡暁夫, 鵜木隆光(基礎研究部) 実験全般の技術協力

中村政明(臨床部)

臨床サンプルを用いたバイオマーカー探索

中村 篤(臨床部)

メチル水銀中毒モデルにおける神経症状解析

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)

神経変性疾患におけるメチル水銀毒性の関与 解析

栗田尚佳(岐阜薬科大学)

神経発達期におけるメチル水銀によるエピジェ ネティックス変化解析

## [区分]

プロジェクト研究

# [重点項目]

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

# [グループ]

病熊メカニズム

#### 「研究期間〕

2020年度-2024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)、予防及び治療(Prevension and

#### treatment)

#### 「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神経毒性 メカニズム(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中毒モデル動物を用いて実験的に明らかにする。

また、明らかになった神経毒性メカニズムを元に、 その神経毒性を予防及び治療する薬剤等の効果に ついて実験的に検証する。

#### [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。更 に、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。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。

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、予防又は早期の進行 抑制によりその毒性を軽減できる可能性がある(文献 3-5)。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<sup>3-6</sup>)。

#### [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する。更に、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。以上の研究によって、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、本研究で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 への寄与が期待される。更に、明らかになった神経毒 性メカニズムを元に、その神経毒性を予防及び治療 する薬剤等の効果について実験的に検証することに 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。

また、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、更には神経変性疾患の病態解明にも繋がることが期待される。更に、既に確立された神経毒性の評価系(文献 1.5)においてメチル水銀以外の環境毒及び神経変成疾患原因物質に対する薬剤の改善効果についても検討し、全般的な神経機能障害の軽減に繋がることも期待できる。

#### 「年次計画概要]

# 1. 2020 年度

(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

メチル水銀妊娠期曝露ラットにおける母体脳

のシナプス変化について研究結果をまとめ、論 文化を行う。また、"大脳皮質神経細胞"と" 海馬神経細胞"をラット脳から分離培養し、メ チル水銀毒性に対する脆弱性/抵抗性の違い について明らかにする。

(2) メチル水銀神経毒性の個体感受性及びバイオマーカーに関する基礎研究

ラットを用いたメチル水銀毒性の予測マーカーについての研究結果をまとめ、論文化を行う。

(3)メチル水銀による神経障害性疼痛の発症及びその薬剤効果に関する基礎研究

ラットを用いてメチル水銀曝露による神経障 害性疼痛発症メカニズムを明らかにし、その研 究結果をまとめ、学会発表及び論文化を行う。 また、本モデルラットを用いて、薬剤(ガバペン チン)による疼痛治療効果を明らかにする。

(4) 外部研究機関との共同研究

本研究センターで行っていないメチル水銀 毒性の研究分野(小胞体ストレス, エピゲノム等) について外部研究機関と共同研究を行い、学 会発表及び論文化を行う。

## 2. 2021 年度

(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

ラット脳から分離培養した"大脳皮質神経細胞"と"海馬神経細胞"の遺伝子発現について網羅的な解析を行う。以上の研究結果をまとめ、学会発表及び論文化を行う。

(2)メチル水銀神経毒性の個体感受性及びバイオマーカーに関する基礎研究

より鋭敏なメチル水銀毒性の予測マーカーの探索のため、メチル水銀中毒モデルラットにおける血中タンパク質のポリチオール化と神経症状の関係について明らかにする。

(3)メチル水銀による神経障害性疼痛の発症 及びその薬剤効果に関する基礎研究

これまで行ってきたメチル水銀中毒モデルラットにおける神経障害性疼痛発生についての研究結果をまとめ、学会発表及び論文化を行う。また、本薬剤(ROCK阻害剤及びガバペンチン)

の予防/治療効果についても研究結果をまとめ、 学会発表を行う。

(4) 外部研究機関との共同研究

本研究センターで行っていないメチル水銀 毒性の研究分野(小胞体ストレス, エピゲノム等) について外部研究機関と共同研究を行い、学 会発表及び論文化を行う。

(5) その他

執筆依頼されている学術書(3rd Edition of Handbook of Neurotoxicity)のメチル水銀神経毒性チャプター部分について執筆を行う。

#### 3. 2022 年度

(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

論文投稿中の網羅的遺伝子発現解析について受理に向けた対応を行う。更に、海馬神経細胞に特異的に発現している因子(Transthyretin, BDNF等)について詳細な機能解析(siRNAによる細胞からの除去等)を行い、メチル水銀毒性における役割を確定する。また、メチル水銀以外の毒性物質(酸化ストレス物質,興奮性アミノ酸等)に対する脆弱性/抵抗性の比較及び特異的阻害剤(抗酸化物質,興奮性アミノ酸受容体拮抗剤等)の効果についても解析し、両細胞のメチル水銀毒性に対する脆弱性/抵抗性の違いについてのメカニズムを明らかにする。

(2)メチル水銀神経毒性の個体感受性及びバイオマーカーに関する基礎研究

より鋭敏なメチル水銀毒性の予測マーカーの探索のため、LC/MSを用いてメチル水銀中毒モデルラットにおける血中タンパク質のポリチオール化と神経症状の関係について明らかにする。

(3)メチル水銀による神経障害性疼痛の発症及びその薬剤効果に関する基礎研究

これまで行ってきたメチル水銀曝露による視床傷害とメチル水銀中毒モデルラットにおける神経障害性疼痛に対する薬剤(ROCK阻害剤及びガバペンチン)の治療効果について研究

結果をまとめ、学会発表及び論文化を行う。

(4) 外部研究機関との共同研究

本研究センターで行っていないメチル水銀 毒性の研究分野(小胞体ストレス, エピゲノム) について外部研究機関と共同研究を行い、学 会発表及び論文化を行う。

#### 4. 2023 年度

(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

メチル水銀以外の毒性物質(酸化ストレス物質, 興奮性アミノ酸等)に対する脆弱性/抵抗性の比較及び特異的阻害剤(抗酸化物質, 興奮性アミノ酸受容体拮抗剤等)の効果についても解析し、両細胞のメチル水銀毒性に対する脆弱性/抵抗性の違いについてのメカニズムを明らかにする。以上の研究結果をまとめ、学会発表を行う。

(2)メチル水銀神経毒性の個体感受性及びバイオマーカーに関する基礎研究

より鋭敏なメチル水銀毒性の予測マーカーの探索のため、LC/MSを用いてメチル水銀中毒モデルラットにおける血中タンパク質のポリチオール化と神経症状の関係について明らかにする。

(3)メチル水銀による神経障害性疼痛の発症及びその薬剤効果に関する基礎研究

これまで行ってきたメチル水銀曝露による視床傷害とメチル水銀中毒モデルラットにおける神経障害性疼痛に対する薬剤(ROCK阻害剤及びガバペンチン)の治療効果について研究結果をまとめ、学会発表及び論文化を行う。

(4) 外部研究機関との共同研究

本研究センターで行っていないメチル水銀 毒性の研究分野(小胞体ストレス, エピゲノム等) について外部研究機関と共同研究を行い、学 会発表及び論文化を行う。

# 5. 2024 年度

(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

メチル水銀以外の毒性物質(酸化ストレス物

質, 興奮性アミノ酸等)に対する脆弱性/抵抗性 の比較及び特異的阻害剤(抗酸化物質, 興奮 性アミノ酸受容体拮抗剤等)の効果についても 解析し、両細胞のメチル水銀毒性に対する脆 弱性/抵抗性の違いについてのメカニズムを明 らかにする。以上の研究結果をまとめ、学会発 表を行う。以上の研究結果をまとめ、論文化を 行う。

(2)メチル水銀神経毒性の個体感受性及びバイオマーカーに関する基礎研究

臨床サンプルにおける血中タンパク質のポリチオール化について明らかにする。以上の研究結果をまとめ、学会発表及び論文化を行う。

- (3)メチル水銀による神経障害性疼痛の発症及び その薬剤効果に関する基礎研究 本研究は前年度に終了予定。
- (4) 外部研究機関との共同研究

本研究センターで行っていないメチル水銀 毒性の研究分野(小胞体ストレス, エピゲノム等) について外部研究機関と共同研究を行い、学 会発表及び論文化を行う。

# [2021年度の研究実施成果]

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

ラット脳から分離培養した"大脳皮質神経細胞"と"海馬神経細胞"の遺伝子発現について網羅的な解析を行い、メチル水銀毒性に耐性を示す海馬神経細胞に特異的に発現している因子(Transthyretin, BDNF等)を見出した。また、メチル水銀以外の毒性物質(グルタミン酸等)に対する脆弱性/抵抗性についても解析し、海馬神経細胞がグルタミン酸毒性に対しては逆に脆弱性を示すことを明らかにした。以上の研究結果をまとめ、学会及び研究会で発表(学会等発表<sup>8-11</sup>)を行うとともに論文投稿を行った。

2. メチル水銀神経毒性の個体感受性及びバイオマーカーに関する基礎研究

より鋭敏なメチル水銀毒性の予測マーカーの探索 のため、メチル水銀中毒モデルラットにおける血中タンパク質のポリチオール化について測定法の開発検 討を行った。

3. メチル水銀による神経障害性疼痛の発症及びその 薬剤効果に関する基礎研究

[令和元年度-3 年度 科学研究費補助金·基盤研究 (C), 課題番号 19K07077 (代表)]

これまで行ってきたメチル水銀中毒モデルラットにおける神経障害性疼痛の発症メカニズムについての研究をまとめ、論文投稿を行い、受理/掲載された(論文発表<sup>4</sup>)。また、本モデルにおいて視床傷害が生じていることを発見し、薬剤(ROCK阻害剤)の治療効果とともに研究結果をまとめ、論文投稿を行った。

4. 外部研究機関との共同研究

本研究センターで行っていないメチル水銀毒性の研究分野(小胞体ストレス, エピゲノム)について外部研究機関と共同研究を行い、学会及び研究会で発表(学会等発表<sup>12,13</sup>)を行うとともに論文投稿を行い、受理/掲載された(論文発表<sup>5,6</sup>)。

5. その他

執筆依頼されている学術書(3rd Edition of Handbook of Neurotoxicity)のメチル水銀神経毒性チャプター部分について執筆を行い、受理/掲載された(論文発表7)。

## [備考]

本課題研究の一部は、以下の科学研究費助成事業に採択され、外部研究費を得ている。

- ➤ 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」、 令和元年-3 年度 科学研究費・基盤研究 (C) (代表)、課題番号: 19K07077
- ▶ 課題名「メチル水銀中毒に対する個体感受性の違いを客観的に判定できるバイオマーカーの開発」、 令和 4-6 年度 科学研究費補助金・基盤研究(B) (代表)、課題番号: 22H03768

# [研究期間の論文発表]

1) <u>Fujimura M</u>, Usuki F (2020) Pregnant rats exposed to low level methylmercury exhibit cerebellar synaptic and neuritic remodeling during the perinatal period. Arch. Toxicol., 94, 1335-1347.

- 2) <u>Fujimura M</u>, Usuki F, <u>Unoki T</u> (2020) Decreased plasma thiol antioxidant capacity precedes neurological signs in a rat methylmercury intoxication model. Food. Chem. Toxicol., 146, 111810.
- 3) <u>Fujimura M\*</u>: Usuki F\* (2020) Methylmercury-mediated oxidative stress and activation of the cellular protective system. Antioxidants (Basel), 9, 1004. \*Co-first author.
- 4) <u>Fujimura M</u>, Usuki F, Nakamura A: Methylmercury induces hyperalgesia/allodynia through spinal cord dorsal horn neuronal activation and subsequent somatosensory cortical circuit formation in rats. Arch. Toxicol. 2021; 95, 2151-2162.
- 5) Hiraoka H, Nomura R, Takasugi N, Akai R, Iwawaki T, Kumagai Y, <u>Fujimura M</u>, Uehara T: Spatiotemporal analysis of the UPR transition induced by methylmercury in the mouse brain. Arch. Toxicol. 2021; 95: 1241-1250.
- 6) Go S, Kurita H, Hatano M, Matsumoto K, Nogawa H, <u>Fujimura M</u>, Inden M, Hozumi I: DNA methyltransferase- and histone deacetylase-mediated epigenetic alterations induced by low-level methylmercury exposure disrupt neuronal development. Arch. Toxicol. 2021: 95: 1227-1239.
- Fujimura M\*, Usuki F\*: Methylmercury and cellular signal transduction systems. In: Kostrzewa R.M. (eds) Handbook of Neurotoxicity. Springer, Cham., 2022; pp 16. \*Co-first author.

# [研究期間の学会発表]

- Fujimura M, Usuki F, Nakamura A: Methylmercury induces allodynia through activation of inflammatory microglia in spinal cord and subsequent stimulation in somatosensory cortex od rats. 60<sup>th</sup> Society of Toxicology, Virtual event, 2021.
   3.
- 2) 藤村成剛, 臼杵扶佐子: メチル水銀による神経細 胞過剰活性化と部位特異的な神経変性. 第 47 回 日本毒性学会学術年会, Web meeting, 2020. 6.

- 3) 藤村成剛, 臼杵扶佐子, 中村篤: メチル水銀曝露 はラット足底部に神経障害性疼痛の 1 種である疼 痛閾値低下(アロディニア)を引き起こす. メタルバ イオサイエンス研究会 2020, Web meeting, 2020. 11.
- 4) 藤村成剛, 臼杵扶佐子, <u>中村篤</u>, 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筋萎縮からの回復を促進する. 令和 2 年度メチル水銀研究ミーティング, Web meeting, 2021.1.
- 5) 平岡秀樹, 岩脇隆夫, 熊谷嘉人, 藤村成剛, 上原孝: メチル水銀による部位特異的神経障害における小胞体ストレスの寄与. 第47回日本毒性学会学術年会, Web meeting, 2020. 6.
- 6) 野川斐奈, 郷すずな, 栗田尚佳, <u>藤村成剛</u>, 位田雅俊, 保住功: 環境化学物質曝露の神経分化に及ぼす影響と DNA メチル化の関与. メタルバイオサイエンス研究会 2020, Web meeting, 2020. 11.
- 7) 野村亮輔, 平岡秀樹, <u>藤村成剛</u>, 熊谷嘉人,上原孝: *in vivo* メチル水銀曝露による中枢小胞体ストレス応答変化. 令和 2 年度メチル水銀研究ミーティング, Web meeting, 2021.1.
- 8) 藤村成剛, <u>鵜木隆光</u>: 培養大脳皮質神経細胞と 海馬神経細胞の遺伝子発現プロファイリングの比 較 -メチル水銀毒性に対する脆弱性/抵抗性に関 する考察-. メタルバイオサイエンス研究会 2021, 2021. 10.
- 9) 藤村成剛, 鵜木隆光: 培養大脳皮質神経細胞と 海馬神経細胞を用いたメチル水銀毒性の比較検 討. 第44回日本分子生物学会, 2021. 12.
- 10) 藤村成剛, <u>鵜木隆光</u>: 培養大脳皮質神経細胞と 海馬神経細胞を用いたメチル水銀毒性と遺伝子 発現プロファイルの比較検討. 令和 3 年度メチル 水銀研究ミーティング, 2022. 2.
- 11) <u>Fujimura M</u>, <u>Unoki T</u>: BDNF specifically expressed in hippocampal neurons is involved in its resistance to methylmercury neurotoxicity. 61<sup>st</sup> Society of Toxicology, Virtual event, 2022. 3.
- 12) 野村亮輔, <u>藤村成剛</u>, 熊谷嘉人, 上原孝: 高濃 度メチル水銀曝露によるマウス中枢小胞体ストレス 惹起. 令和 3 年度メチル水銀研究ミーティング,

2022. 2.

13) 栗田尚佳, 郷すずな, <u>藤村成剛</u>, 位田雅俊, 保住功: メチル水銀曝露の神経分化に及ぼす影響と DNA メチル化の関与. フォーラム 2021 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2021. 9.

# 「文献]

- 1) <u>Fujimura M</u>, Usuki F (2014) Low *in situ* expression of antioxidative enzymes in rat cerebellar granular cells susceptible to methylmercury. Arch. Toxicol., 88, 109-113.
- 2) <u>Fujimura M</u>, 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.
- 3) <u>Fujimura M</u>, 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.
- 4) <u>Fujimura M</u>, Usuki F (2015) Methylmercury causes neuronal cell death through the suppression of the TrkA pathway: In vitro and in vivo effects of TrkA pathway activators. Toxicol. Appl. Pharmacol., 282, 259-266.
- 5) <u>Fujimura M</u>, Usuki F (2015) Low concentrations of methylmercury inhibit neural progenitor cell proliferation associated with up-regulation of glycogen synthase kinase 3β and subsequent degradation of cyclin E in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 288, 19-25.
- 6) 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.

# ■病態メカニズムグループ(基盤研究)

[2]食品成分によるメチル水銀の健康リスク軽減に関する研究(RS-21-01) Study on reducing the health risk of methylmercury by food ingredients

# [主任研究者]

永野匡昭(基礎研究部) 研究の総括、実験全般の実施

# [共同研究者]

藤村成剛(基礎研究部)

研究全般に対する助言

瀬子義幸(元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〕

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

#### 「グループ]

病態メカニズム

# [研究期間]

2020年度-2024年度(5ヶ年)

# [キーワード]

メチル水銀 (Methylmercury)、食品成分 (food ingredients)、排泄(Excretion)

# [研究課題の概要]

食物の機能からメチル水銀(MeHg)の健康へのリスクを軽減することを目的として、試験管内で有効な食品成分を探索し、その有効性について実験動物を用いて検証する。

# [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を対象とした魚介類等の 摂食に対して勧告が行われた。これらの魚介類等に はクジラ・イルカやマグロ等も含まれており、我が国に はこれらをよく食べる地域も存在する。一方、世界に は海洋哺乳動物や魚の摂食を介した MeHg に対して リスクが高い集団が存在する 1)ことが報告されている。 このように、水銀は世界規模での環境汚染物質であ る。水銀に特化した国際会議 International Conference on Mercury as Global Pollutant 2019 にお いて取り上げられていたテーマの 1 つに「Genetics, gastointestinal and nutrient factors impaching effects and uptake of mercury」があり、本研究課題はこれに 当てはまる。MeHg の蓄積と排泄に対する食品成分 の影響に関する先行研究として、小麦ふすま(bran) による水銀排泄速度の増大や組織中水銀濃度の減 少2)がある。そのメカニズムについては腸内細菌によ る MeHg 代謝の活性化と推察されているが、確証が 得られていない。

これまでに我々は、MeHg 単回経口投与後のマウス組織中水銀濃度に対する効果について検討してきた。その結果、bran の効果は尿及び糞中への水銀排泄促進によるものであり、糞中への水銀排泄メカニズムは腸内細菌による MeHg 代謝の活性化以外であることが示唆された。また、難消化性多糖類のうち、フラクトオリゴ糖(FOS)は MeHg 単回経口投与後の糞中への水銀排泄を促し、脳を含む組織中水銀濃度を減少させる3)ことを明らかとした。更に、FOS による水銀排泄メカニズムは、おそらく腸内細菌の MeHg 代謝の活性化によることが示唆された。

#### [目的]

本研究の目的は、水銀の排泄を促す食品成分又はその排泄メカニズムを利用したメチル水銀のリスク 低減について検討し、基礎的知見を得ることである。

# [期待される成果]

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

#### 「年次計画概要]

## 1. 2020 年度

- (1) MeHg と結合する食品成分の探索を試験管内で 実施する。
- (2) 組織中水銀濃度に対する bran と FOS の併用効 里
- (3) 前中期計画で得られた知見「MeHg 単回投与後の bran の効果」に関する論文作成
- (4) 前中期計画 2015 で得られた糞サンプルの水銀 測定

# 2. 2021 年度

- (1) (継続)組織中水銀濃度に対する bran と FOS の 併用効果
- (2) MeHg の健康リスクに対する bran 又は FOS の効果(毒性用量)

体重と脳組織病理を指標とし、MeHg の健康リスクに対する bran 又は FOS の効果について実験動物を用いて検討する。

(3) (継続)前中期計画で得られた知見「MeHg 単回 投与後の bran の効果」に関する論文作成

## 3. 2022 年度

- (1) (継続)組織中水銀濃度に対する bran と FOS の 併用効果
- (2) (継続) MeHg の健康リスクに対する bran の効果 (毒性用量) 脳病理学的検査を行う。
- (3) 2020 年度 (4) で測定した「低濃度 MeHg 連続 投与時の bran 又は FOS の効果」に関する論文 作成
- (4)「組織中水銀濃度に対する bran と FOS の併用 効果」に関する論文作成

# 4. 2023 年度

- (1) (継続)「組織中水銀濃度に対する bran と FOS の併用効果」に関する論文作成
- (2) 2021-2022 年度に得られた知見「MeHg の健康 リスクに対する bran の効果」に関する論文作成
- (3) MeHg の蓄積と排泄/健康リスクに対する食品成分の効果を検討する。

# 5. 2024 年度

- (1) (継続) MeHg の健康リスクに対する食品成分の 効果を検討するとともに、論文を作成する。
- (2)「小麦ふすま前投与による水銀排泄作用」に関する論文作成

#### [2021年度の研究実施成果の概要]

組織中水銀濃度に対する FOS と bran との併用効果

糞尿サンプルを得る目的で再度実験を行ったところ、昨年度認められた FOS と bran の併用摂取による相加効果は確認できなかった。結果の相違原因を考え、来年度、再確認したい。

# 2. MeHg の健康リスク(毒性)に対する bran の効果

体重及び小脳性運動失調の評価試験 4) を指標として、標記の実験条件を検討し確立した。今後は、このモデルを用いて MeHg 毒性に対する食品成分の効果について検討を行う。

#### 3. 茶成分と MeHg の結合実験

試験管内実験において、紅茶及び緑茶の浸出液 乾燥粉末が MeHg の bioaccessibility(ある化学物質 を含む食べ物を模擬的に消化させた後、食物から人 工消化液に放出され、その結果、腸管粘膜で吸収さ れうる量)を減少させる 5.6) ことが報告されている。そ こで、飲用する濃度の茶成分と MeHg が結合し不溶 性塩を形成するのか検討を行った。緑茶飲料又は紅 茶浸出液に MeHg 溶液を添加し(最終濃度は 5.21 μg Hg/ml)上清中水銀濃度を測定したところ、対照液 と茶液中の水銀濃度は変わらなかった(データは示し ていない)。以上の結果から、飲用する濃度では緑茶 又は紅茶成分と MeHg の不溶性塩は形成されないこ とがわかった。

# 4. リグニン (bran 成分)と MeHg の結合実験

最近、我々は bran が MeHg 投与後に摂取した場合でも、脳中水銀濃度を有意に減少することを報告したり。そのメカニズムは糞尿への水銀の排泄促進であり、排泄への寄与は糞便の方が大きい。Bran にはリグニンが約 5%含まれており 8)、リグニンは試験管内実験においてHg(II)を吸着する9) ことが明らかとなっている。そこで、マウス1匹が摂餌した30% bran 配合飼料に含まれるリグニン量を含む人工腸液に MeHg (マウス1 匹に投与した量)を添加し、リグニンがMeHg を吸着するか検討した。その結果、添加したMeHg の10%がリグニンと吸着している可能性が示唆された(図1)。

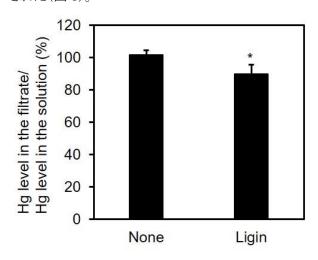


図 1. リグニンと MeHg の結合実験. データは平均値±標準偏差、none に対する有意差 (\*p < 0.05 by Student's t-test)

# [研究期間の論文発表]

- 1) Nagano M, Fujimura M, Tada Y, Seko Y. (2021) Dietary fructooligosaccharides reduce mercury levels in the brain of mice exposed to methylmercury. Biol. Pharm. Bull., 44, 522-527.
- 2) Nagano M, Fujimura M. (2021) Intake of wheat bran after administration of methylmercury reduces mercury accumulation in mice. Fundam. Toxicol. Sci., 8, 243-248.

# [研究期間の学会発表]

- 1) <u>永野匡昭</u>, <u>藤村成剛</u>:メチル水銀連続投与後の組織中水銀濃度に対する食品成分の影響. 生命金属に関する合同年会 (ConMetal 2020), Web meeting, 2020. 11.
- 2) <u>永野匡昭</u>, <u>藤村成剛</u>: メチル水銀の蓄積と排泄に 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 2021, 横浜. 2021. 10.

#### 「文献]

- 1) United Nations Environment Programme. (2019) Global Mercury Assessment 2018, 1-58.
- 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.
- 3) Nagano M, Fujimura M, Tada Y, Seko Y. (2021) Dietary fructooligosaccharides reduces mercury levels in the brain of mice exposed to methylmercury. Biol. Pharm. Bull., 44, 522-527.
- 4) Guyenet SJ, Furrer SA, Damian VM, et al. (2010) A simple composite phenotype scoring system for evaluating mouse models of cerebellar ataxia. J. Vis. Exp. Doi: 10.3791/1787.
- 5) Shim SM, Ferruzzi MG, Kim YC, et al. (2009) Impact of phytochemical-rich foods on bioaccessibility of mercury from fish. Food Chem., 112, 46-50.
- 6) Girard C, Charette T, Leclerc M, et al. (2018) Cooking and co-ingested polyphenols reduce *in vitro* methylmercury bioaccessibility from fish and may alter exposure in humans. Sci. Total Environ., 616-617, 863-874.
- Nagano M, Fujimura M. (2021) Intake of wheat bran after administration of methylmercury reduces mercury accumulation in mice. Fundam. Toxicol. Sci., 8, 243-248.
- 8) Kamal-Eldin A, Laerke HN, Knudsen KE, et al. (2009) Physical, microscopic and chemical

- characterization of industrial rye and wheat brans from the Nordic countries. Food Nutr. Res., 53. Doi: 10.3402/fnr.v53i0.1912.
- 9) Lv J, Luo L, Zhang J, et al. (2012) Adsorption of mercury on lignin: combined surface complexation modeling and X-ray absorption spectroscopy studies. Environ. Pollut., 162, 255-261.

#### ■病態メカニズムグループ(基盤研究)

[3]メチル水銀によるタンパク質機能変動とその防御因子に関する研究(RS-21-02)

Research on the methylmercury-induced alteration of protein function and its protective factors

# [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(慶応義塾大学)

研究全般に対する助言

## [区分]

基盤研究

#### 「重点項目」

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

# 「グループ]

病熊メカニズム

#### 「研究期間]

2020年度-2024年度(5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)、サルフェン硫黄 (Sulfane sulfur)

#### 「研究課題の概要]

メチル水銀 (MeHg) 曝露による生体影響をサルフェン硫黄を介したレドックス制御という観点から解析し、MeHgの毒性機序及びその防御因子について明らかとする。

# [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) は抱合体形成により細 胞外排出を促進する。また、硫化水素 (生理的条件 で多くは 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 [(MeHg)2S]の生 成に寄与する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へ過剰なイオウ原子がサルフ ェン硫黄として挿入されたシステインパースルフィド (CysSSH) が産生され、CysSSH を起点とし GSSH と いった多彩な分子群が産生されることが明らかとなっ た<sup>2)</sup>。これら活性イオウ分子 (Reactive sulfur species; RSS) と称される分子群は高い求核性・抗酸化性を 有し、(MeHg)2S 生成を介した不活化や細胞内レドッ クスバランスの維持を通じて MeHg による細胞傷害の 防御因子としての機能が示唆される 3)。実際に我々 は MeHg 毒性防御への RSS の重要性を個体レベル で明らかとした4,5)。

一方でこれら RSS 中のサルフェン硫黄は他のイオウ原子に可逆的に結合する特性を有し、それ故にタンパク質のシステイン残基への転移によって当該部位をポリイオウ化することが明らかとなった。さらに驚くべきことに、タンパク質翻訳時にポリイオウ化が行われる機序も発見された。。このサルフェン硫黄を介したポリイオウ化による修飾形態が有する生理的意義は未解明な点が多いが、システイン残基の過酸化やMeHg 付加を防ぐ可逆性担保機構としての重要性が示され<sup>3,7)</sup>、MeHg 毒性との連関も明らかにされ始めている<sup>8)</sup>。

# [目的]

ポリイオウ化を介したタンパク質の機能制御に焦点を当て、神経細胞における特異的分子のポリイオウ化被修飾状態の変動がもたらす機能変化をシグナル毒性や細胞機能と紐づける試みにより、MeHg 毒性機序とその防御因子の解明を目指す。

#### 「期待される成果〕

サルフェン硫黄を介したレドックス制御という新たな 観点から知見を得ることでMeHgによる毒性機序の理 解に貢献するとともに、リスク評価及び毒性防御への 寄与が期待される。

#### 「年次計画概要]

- 1.2020年度
- (1) ポリイオウ化タンパク質の定性的解析 タンパク質のポリイオウ化修飾状態をゲルシフト アッセイにより解析する。
- (2) ポリイオウ化タンパク質の定量的解析 タンパク質のポリイオウ化修飾状態をプルダウン アッセイにより解析する。
- (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。

#### 2. 2021 年度

- (1) ポリイオウ化タンパク質解析系の改良 細胞内在性レベルでのポリイオウ化タンパク質の 検出が可能となるよう解析系を改良する。
- (2) 細胞内在性タンパク質のポリイオウ化変動解析 培養株化細胞をサルフェン硫黄ドナーや MeHg に曝露し、細胞内在性タンパク質のポリイオウ化 修飾変動を解析する。
- (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。

#### 3.2022 年度

(1) 脳内ポリイオウ化タンパク質の探索 実験動物脳及びその初代培養神経細胞等を試 料とし、プルダウンアッセイにより得たポリイオウ 化タンパク質の同定を行う。

- (2) ポリイオウ化タンパク質への MeHg 曝露影響 脳内ポリイオウ化タンパク質の MeHg 標的部位を 同定し、タンパク質機能に与える影響を考察する。
- (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. 2023 年度

- (1) 脳内ポリイオウ化タンパク質の機能解析 脳内ポリイオウ化タンパク質の疑似ポリイオウ化 変異体を用い、MeHg 曝露による神経細胞機能 変動への影響を解析する。
- (2) タンパク質のポリイオウ化と MeHg 毒性防御解析 RSS 投与や RSS 産生酵素の発現により培養神 経細胞におけるポリイオウ化タンパク質の増加を 解析する。併せて MeHg 曝露による細胞機能変 動および細胞死の軽減を解析する。
- (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。

#### 5. 2024 年度

- (1) 前年度の解析を継続し、得られた知見を整理する。
- (2) 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。

# [2021年度の研究実施成果]

解析系の最適化のためにアルキル化試薬、バッファー組成、脱塩過程等の至適化を行った。ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞抽出液を試料とし、脱塩処理にて分取した高分子画分を得た。これを RSS モデル化合物 Na<sub>2</sub>S<sub>3</sub> にて処理し脱塩後、MeHg と反応させ再度脱塩した。得られた画分中のチオールをビオチン標識アルキル化試薬 [(+)-Biotinyliodoacetamidyl-3,6-dioxaoctanediamine] により標識した。脱塩後、ストレプトアビジン付加超常磁性ビーズにて被標識タンパク質をプルダウンし、還元剤処理によりポリイオウ化タンパク質を回収した。回収した総ポリイオウ化タンパク質は SDS-PAGE 後に蛍光染色により検出した。その結果、内在レベルでのタンパク質

ポリイオウ化修飾が検出され、Na<sub>2</sub>S<sub>3</sub>の添加により増加する当該修飾は、MeHg の添加により減少したことから、RSS からタンパク質のチオール基へと転移したサルフェン硫黄が MeHg により奪取されることが示唆された。培地中への Na<sub>2</sub>S<sub>3</sub> 又は MeHg の添加により曝露を行った SH-SY5Y 細胞を用いて同様の解析を行った。その結果、細胞内ポリイオウ化タンパク質の蛍光染色強度は Na<sub>2</sub>S<sub>3</sub> 曝露により増加した一方、MeHg 曝露による明確な減少は認められなかった。しかし被ポリイオウ化修飾が報告されている GAPDH をウェスタンブロットにより検出したところ、MeHg 曝露細胞についてそのポリイオウ化の減少が確認された。このことは MeHg によりサルフェン硫黄を奪取されるポリイオウ化タンパク質には特異性が存在する可能性を示唆するものの、さらなる解析が必要である。

本課題に関連し、活性イオウ分子を含めサルフェン硫黄を介した MeHg からの生体防御機構について得られた知見をとりまとめ、論文発表及び学会発表を行った(論文発表 4、学会発表 3,4)。また、共同研究として RSS の細胞内量調整機構とその破綻による細胞死の誘導を明らかとした。即ち、RSS は高い求核性から MeHg 等環境中親電子物質による毒性の防御に寄与する一方、過剰な RSS はトランスポーターを介して細胞外へと排出され、その細胞内量が厳密に制御されることでレドックスバランスの恒常性が維持されることが示唆された。

# [備考]

本研究の一部は日本学術振興会 科学研究費助成事業において基盤研究(C)(研究課題名:メチル水銀によるレドックス制御因子の変動を起点とした神経機能変化の素過程解明,2021-2023 年度)及び若手研究(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,2019-2021 年度)に採択され、研究費を得ている。

# [研究期間の論文発表]

1) Akiyama M, <u>Unoki T</u>, Kumagai Y (2020) Combined exposure to environmental electrophiles enhances cytotoxicity and consumption of persulfide. *Fundam*.

Toxicol. Sci. 7, 161-166.

- 2) Akiyama M, <u>Unoki T</u>, Yoshida E, Ding Y, Yamakawa H, Shinkai Y, Ishii I, Kumagai Y (2020) Repression of mercury accumulation and adverse effects of methylmercury exposure is mediated by cystathionine γ-lyase to produce reactive sulfur species in mouse brain. *Toxicol. Lett.* 330, 128-133.
- 3) Fujimura M, Usuki F, <u>Unoki T</u> (2020) Decreased plasma thiol antioxidant capacity precedes neurological signs in a rat methylmercury intoxication model. *Food Chem. Toxicol.* 146, 111810.
- 4) <u>Unoki T</u>, Akiyama M, Shinkai Y, Kumagai Y, Fujimura M (2022) Spatio-temporal distribution of reactive sulfur species during methylmercury exposure in the rat brain. *J. Toxicol. Sci.* 47, 31-37.

# [研究期間の学会発表]

- 1) <u>鵜木隆光</u>, 秋山雅博, 新開泰弘, 熊谷嘉人, 藤村成剛: 活性イオウ分子を介した新電子ストレス防御. 第 47 回日本毒性学会学術年会, Web 開催, 2020. 7.
- 2) <u>鵜木隆光</u>, 秋山雅博, 熊谷嘉人, 藤村成剛: 活性イオウ分子の脳内分布とメチル水銀感受性の連関. 生命金属に関する合同年会 2020, Web 開催, 2020, 11.
- 3) <u>鵜木隆光</u>, 秋山雅博, 新開泰弘, 石井功, 熊谷 嘉人: RSS 産生酵素 CSE はマウスへのメチル水銀 曝露による脳中水銀蓄積と中毒症状を抑制する. 第 48 回日本毒性学会学術年会, 神戸/Web ハイ ブリッド開催, 2021. 7.

# [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) 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.
- 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Dóka É, Ida T, Dagnell M, Abiko Y, Luong NC, Balog N, Takata T, Espinosa B, Nishimura A, Cheng Q, Funato Y, Miki H, Fukuto JM, Prigge JR, Schmidt EE, Arnér ESJ, Kumagai Y, Akaike T, Nagy P (2020) Control of protein function through oxidation and reduction of persulfidated states. *Sci. Adv.*, 6, eaax8358.
- 8) Nishimura A, Shimoda K, Tanaka T, Toyama T,

Nishiyama K, Shinkai Y, Numaga-Tomita T, Yamazaki D, Kanda Y, Akaike T, Kumagai Y, Nishida M (2019) Depolysulfidation of Drp1 induced by low-dose methylmercury exposure increases cardiac vulnerability to hemodynamic overload. Sci. Signal., 12, 587.

# ■病態メカニズムグループ(基盤研究)

[4]メチル水銀毒性センサーの開発と毒性機序の解析(RS-21-03)

Development of sensor for methylmercury toxicity and research on the mechanism 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

# [区分]

基盤研究

#### 「重点項目〕

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への発展

#### 「グループ

病熊メカニズム

# [研究期間]

2020年度-2024年度(5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)の曝露は神経細胞死を引き起こすが、脳組織内での細胞特異性や発達時期による違いを担うメカニズムは不明である。しかし、個体へのMeHg 曝露実験では、MeHg が脳に到達し神経細胞死にいたるまでの時期を捉え解析を行うことは困難である。そこで、MeHg 毒性のセンサーベクターを開発し、毒性を可視化するとともに、MeHg による神経細胞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)。

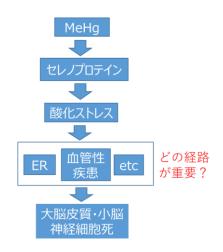


図 1. MeHg の毒性経路の概念図

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よる情報伝達で維持されている。この情報伝達は、軸索と神経細胞間を繋ぐシナプスで行われる。そこで、MeHg による神経細胞への毒性の解析にあたって、神経細胞の機能を担うシナプスと軸索に注目して解析を行う。

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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>ており、MeHgの細胞選択性と関連する可能性がある。そこで、MeHg によるシナプスの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 <sup>4-5)</sup>。そこで、MeHg による軸索のタンパク質への作用を検証する。

本計画は 2018-2019 年度に実施した「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」で提案した研究案から、成果の得られた計画を中心に発展させた継続課題である。

#### [目的]

MeHg の細胞選択性や発達時期依存性のメカニズムを明らかにしたい。その際に適切な解析時期を把握する必要があり、この問題を解決するため MeHg 毒性のセンサーベクターを開発する。並びに、神経細胞の情報伝達を担うシナプスと軸索に注目し、MeHgの神経細胞への毒性機序を研究する。

#### [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、神経細胞死へ至るまでの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 蛋白質を代表と する軸索タンパク質の異常を観察することで、MeHg による神経機能障害への知見が得られると期待でき る。

# [年次計画概要]

#### 1.2021 年度

2020 年度までの計画で、MeHg 依存的に蛍光シグナルを増大させる毒性センサーKrab-U/Luc を開発した。(図 1)。センサーベクターの機能評価と、毒性センサーマウス作成のための準備を進める。センサーベクターの機能評価では、他の毒性センサーベクターとの比較や、他の毒物曝露時のセンサーベクターの反応性の評価を行う。毒性センサーマウス作成のための準備では、現在の転写因子とルシフェラーゼ発現の2つのベクターから、マウス作成のための選択遺伝子を含む 1 ベクターへの統合や、小脳顆粒細胞での遺伝子発現系で MeHg への反応性を評価する。

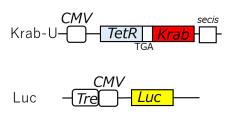


図1 MeHg 毒性センサーKarb-U/Luc

平常時は転写抑制因子 Krab によって Luc 遺伝子の発現は抑制される。MeHg への曝露でセレノシステインの挿入が障害を受け Krab が欠損し、Luc 遺伝子の発現が誘導される。

2020 年度までの計画で、軸索に注目した研究では 軸索のマーカー蛋白質 Tauの毒性評価系を確立した ので、MeHg や他の酸化剤の毒性誘導能を評価する。 シナプスに注目した研究では、小脳顆粒細胞を用い た実験で MeHg への曝露によって興奮性シナプスへ の AMPA 型グルタミン酸受容体の異常な蓄積が観察 されたのでこのメカニズムを解析する。

# [2021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 MeHg の毒性センサーKrab-U/Luc を開発した。センサーベクターを遺伝子導入した細胞

へMeHgの投与量と時間をふったところ、高い直線的な用量依存性と曝露時間依存性が確認できた(図 2)。センサーの機能評価では、ER ストレスセンサー・酸化ストレスセンサーと比較し、既存のセンサーに比べてKrab-U/Lucで強いシグナルとバック比が示された。また、他の毒性物質として、tunicamycin (ER ストレス)、 $H_2O_2$ 、DEM、4-HNE、PGJ2 (酸化剤)、 $Mn^{2+}$ 、 $Pb^{2+}$ 、 $Co^{2+}$ 、 $Cd^{2+}$  (金属イオン)と比較し、Krab-U/LucがMeHg で特異的なシグナルをしめすことを確認し、MeHg の毒性センサーとして正しく機能することが明らかになった。

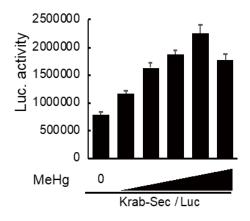


図 2 Krab-U/Luc の MeHg 投与量依存性 MeHg への曝露量をふったところ、Krab-U/Luc は直線的なシグナル増大を示した。

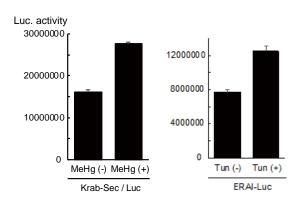


図3 Krab-U/LucとERAI-Lucの比較 培養細胞系で、Krab-U/Lucセンサーと小胞体 ストレスセンサーERAI-Lucを比較した。既存 のセンサーと比べて十分なシグナル強度とバック比が Krab-U/Lucで観察された

MeHg の毒性センサーマウス作成のための準備と

して、小脳顆粒細胞の初代培養モデルでセンサーベクターを遺伝子導入し、MeHg に対する反応性を確認した。センサーマウスの作成に必要な1ベクター化では、作成したベクターの培養細胞での発現系でMeHg への反応性が失われていた。原因を調査したところ、1ベクターによる発現系では、Krab (転写抑制因子)の発現の顕著な抑制が観察された。さらに、欠損変異体を利用した検証から、Luciferase の発現制御用に使用した Treと Krab によるオフターゲット抑制であることが分かった。対策として、オフターゲット抑制の阻害または利用、別のセンサーベクターの設計を試み、新たなセンサーベクターの作成に成功した。以上の通り、今後の MeHg 毒性センサーマウス作成に筋道をつけた。

# 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

2020年度までの計画で、軸索に注目した研究では 軸索のマーカー蛋白質 Tauの毒性評価系を確立した。 そこで、MeHg や他の酸化剤による毒性誘導能を検 証したところ、酸化剤 DEM は Tau 依存的な毒性を誘 導したが、MeHg による毒性誘導は観察されなかった。 この結果は、MeHg の求電子性の高さと矛盾するのも ので、MeHgの標的特異性を示唆している。そこで、 酸化ストレス応答因子である Nrf2/keap1 経路の keap1 変異体を用いて MeHg の標的特異性を検証したとこ ろ、既存の酸化剤に分類されない特異性が観察され た。以上の通り、MeHg の細胞特異性を担うメカニズ ムにつながると期待できる知見が得られた。

シナプスに注目した研究では、2020 年度までの計画で、小脳顆粒細胞を用いた実験でMeHgへの曝露によって興奮性シナプスへの AMPA 型グルタミン酸受容体の異常な蓄積が観察された。本年度の研究では、MeHg の投与実験から、グルタミン酸受容体の異常な蓄積には、グルタミン酸シグナルは関与しないこと、シナプス足場タンパク質の発現増大が観察されることなどを明らかにし、メカニズムの一部を解明した。また、さらに神経細胞を常時活性化する High K+培養との比較から成熟化したシナプスで異常な蓄積が起こること、MeHg 投与後の回復実験から受容体の異常

な蓄積後細胞死に至ること、などを観察し、病理学的な意義を明らかにした。

networks in mouse glioma cells and in vitro tubulin polymerization. Toxicology and Applied Pharmacology 73, 218-231.

# [備考]

なし

# [研究期間の論文発表]

なし

## [研究期間の学会発表]

- Sumioka A, Fujimura M and Usuki F (2021)
   Development of sensors for methylmercury toxicity.
   Annual meeting of JSOT, online
- 2) <u>住岡暁夫</u>,藤村成剛 (2021) メチル水銀毒性セン サーの開発.メチル水銀研究ミーティング,オンラ イン

#### 「文献]

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

# 2. 臨床・福祉・社会グループ

## Medical practice · Welfare · Society Group

## 【研究】

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

また、痙縮やジストニアなどの不随意運動、神経障害性疼痛や運動失調、振戦などの不随意運動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。

さらに、水俣病被害地域における地域再生に向けて、綿密な計画の企画が求められている。

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 (MEG) 及びMRI を用いた脳機能の評価法の確立および上記の症状に対する磁気刺激治療の有効性と安全性を検討する研究を行っている。さらに、水俣病被害地域における地域再生の課題を多角的に分析する研究も行っている。

当グループの各研究についての 2021 度研究概要 は以下のとおりである。

# 「研究課題名と研究概要」

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

中村政明(臨床部)

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

脳磁計による感覚野の解析で、これまでに水俣病とコントロールを判別するのに体性感覚誘発脳磁場 (SEF) のN20mの振幅・波形の再現性・感覚野のガンマ活動が有用であることを見出した。今年度はガンマ

活動の解析方法を改善することで、水俣病とコントロールが約70%の感度で識別できるようになった。さらに、水俣病認定患者ではSEFのγ活動が低下しているため、感覚野のconnectivityが障害されている可能性がある。そこで、感覚野のネットワークを評価するスクリプトの開発を進めている。

水俣病の脳構造の画像解析では、症例数を増やしてvoxel-based morphometry 解析を行ったところ、水 俣病では小脳、烏距溝周囲後頭葉、視床に萎縮がみられた。また、成人型、小児型、胎児型に分けた検 討では脳の萎縮する部位に違いがみられた。特に有 意な萎縮が目立った部位は、成人型では烏距溝周 囲後頭葉、小児型では小脳と烏距溝周囲 後頭葉、 胎児型では視床であった。

水俣病の治療研究では、左被殼出血の後遺症である右半身の疼痛に対して磁気刺激治療を行い、有効であることを確認するとともに、感覚ゲーティングの解析が治療効果の評価に有用である可能性を見出した。今後、症例数を増やして最適な磁気刺激の条件や治療効果の客観的評価法を確立していく予定である。

[2]水俣病被害地域における地域再生に関する研究(基盤研究)

原田利恵(国際・総合研究部)

本研究課題は、①水俣病被害の実態把握の上、②地域の福祉的課題を掘り起こし、③課題解決へ向けて地域再生のノウハウとしての地元学・地域研究を行い、④先駆的・実験的取組としてアートによる地域づくりを検証するという、多角的視点から研究を進めている。

①に関しては、『環境社会学研究』第 27 号に論文 「胎児性水俣病患者が置かれた社会的環境に関する 考察—過去のヒアリングデータ分析より—」が掲載された。

②では、日本地域福祉学会において、「水俣市における地域福祉課題への取り組みの検証―小地域

ネットワークから新しい展開へ」及び「水俣市におけるケアラー支援の課題―水俣市地域福祉ニーズ調査より―」の2本を共同発表した。水俣市の地域福祉政策を歴史的に概観した上で、中心部及び山間地域を対象に実施した「水俣市における地域福祉ニーズ調査」データから直近の課題を考察した。その後、対象を沿岸部に広げて追加調査を実施した。

②の妊産婦ヒアリング調査は予定していたヒアリングの3分の1程度の実施となった。

③で予定していた北海道白老町における地元学 調査は二度の延期の後、実施を見送った。

④ではつなぎ美術館の事業に協力し参与観察を継続している。また、Philippe Chéhère, Julie Salgues (Kachashi Dance Association), Aya Kasai(Miyazaki International College), Nonoko Kameyama(Freelance photographer)らと、"Case Study of La danse du détour: A collaborative arts performance with people touched by Minamata disease"を脱稿し、"Journal of Applied Arts & Health" への投稿へ向けて調整中である。

# 【業務】

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。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 支援した。2016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 への参加者の増加を目指して、2017年度より国水研 のホームページとフェイスブックを用いて地域リビング の広報活動を行っている。

さらに、胎児性・小児性を中心とした水俣病患者の デイケアを取り入れた外来リハビリテーションを行って いる。具体的には、水俣病認定患者の痙縮に対する 腰部神経根磁気刺激や下肢の筋力維持・増強のための骨格筋電気刺激、および嚥下・構音障害に対する神経筋電気刺激(neuromuscular electrical stimulation: NMES)の有用性の検討を行っている。更に、HAL自立支援用単関節タイプを用いた肘・膝・足関節の各関節に対するリハビリテーションや無動力歩行アシスト機を使った歩行訓練を行っている。また、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)による知識の共有・地域への情報発信やもやい直し事業の一環として設立された「おれんじ館」への訪問も行っている。

また、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。

さらに、水俣市との包括的連携協定を推進するために、水俣市や関連団体への情報提供・調査も行っている。

また、本年度より、慢性水俣病のADL改善に資する基礎データを得るために、慢性期水俣病患者のADL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調査を開始した。

当グループの各業務についての 2021 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]

[3]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。

今年度は、これまでの実績を踏まえて、さらに介護 予防事業が水俣病発生地域に根付くように、水俣市 では「手工芸で脳トレ」を行うことで水俣市社会福祉 協議会の地域リビング活動を支援した。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作成したところ、参加者のより高い満足度を得ることが出来たが、新型コロナウイルス感染症のため参加者は微増にとどまった。また、水俣地区で課題になっている介護問題に対して、水俣市社会福祉協議会と共同で進めてきたケアラー支援事業は、地域政策研究室に移譲した。

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「ふれあい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たが、新型コロナウイルス感染症のため参加者は微増にとどまった。

「水俣・芦北地域水俣病被害者等保健福祉ネットワーク」に参加して地域との連携を深めることができたが、「もやい音楽祭実行委員会」の委員活動は新型コロナウイルス感染防止の為、中止となった。

活動範囲を芦北町・津奈木町に展開するために、 芦北町・津奈木町社協、芦北町役場と打合せを行っ た(実地体験を含む)。その結果、次年度から津奈木 町にて手工芸教室を16ヶ所の公民館で開催すること になった。

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フェイスブック(毎回実施した手工芸教室の活動報告と次回の予告)に加えてパンフレットの作成も行うなど、地域リビングの広報活動を積極的に行った。さらに、NIMD フォーラムにて介護予防事業の概要を地域住民への説明を行った。

[4]水俣病患者に対するリハビリテーションの提供と情報発信(業務)

中村 篤(臨床部)

胎児性・小児性を中心とした水俣病患者を対象に、 生活の質(QOL)の向上を第一の目的として、外来リ ハビリテーションを実施した。これまで実施してきたロ ボットスーツ HAL の利用を見直し、HAL 医療用単関 節タイプへと変更を行ったことで、肘・膝・足関節の各 関節に対するリハビリテーションを提供できるようにな った。また、昨年度導入した、末梢性磁気刺激、ベルト電極式骨格筋電気刺激、無動力歩行アシスト機(アルク)などの機器も組み合わせ、歩行障害に焦点を当てたリハビリテーションを継続して実施した。さらに、水俣病患者の構音障害に対するリハビリテーションとして、神経筋電気刺激(neuromuscular electrical stimulation: NMES)を用いた介入を患者1名に対して実施した。例年開催しているリハビリテーション技術および介助技術講習会の開催については、新型コロナウイルス感染症のため開催を見送り、開催方法について検討を行った。

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、もやい直し事業の一環として設立された「おれんじ館」への訪問を月に2回のペースで実施した。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。

[5]水俣病に関する病理標本の適切な管理及びこれらを用いた情報提供(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する。また、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する。併せて、一般市民や子供たち向けの病理学解説パンフレットの作成を行う。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する。

今年度は、これまで継続的に行ってきたデジタル 化及びホームページの作成に加えて、市民向けの中 枢神経系(小脳および後頭葉)の理解を深めるパンフ レットの作成を実施した。 [6]水俣市との包括的連携協定に関するニーズ調査 業務(業務)

原田利恵(国際・総合研究部)

今年度は業務課題を明確化し、水俣市の施策や研究の基礎データとなるニーズ調査を業務として行うこととし、業務名も業務内容に沿ったものに変更した。 昨年度に引き続き、水俣市企画課地域振興係で重点課題となった空き家対策、移住者支援に関する視察やピアリングを実施した。

また、「水俣市における空き家等の利活用及び移住者支援策に関する研究会」を主催し、水俣市企画課にオブザーバーとして参加して頂き、移住者、転勤者、U ターン者、空き家所有者、建築士、商店主等、地域活性化のリーダーやキーパーソンに当たる市民から意見を集めた。

その結果、行政だけが行うのではなく、市民参加型 の視察・ヒアリングを含む研究会を継続して実施して いくこととした。

次に移住者からの要望を受け、商店街の店舗に移住者向け掲示板を設置すること、在宅勤務者からの声を受けて、古民家を活用したコワーキングスペース兼 HUB センターをパイロットケース的にスタートすることとした。

空き家対策としては、市と協力して、空き家にさせないための広報活動を行うことなどが検討された。

[7]慢性期水俣病患者の病型別日常生活動作(ADL) の経年変化解析(業務)

寳來佐和子(環境・保健研究部)

本業務の目的は、慢性期水俣病患者のADL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こと、また、慢性期水俣病患者の疼痛に対するアロマセラピーの効果を評価することである。

将来的に、継続可能で信頼性の高いデータを得るためには、多くの先行研究と比較可能で、客観性の高い評価法を適用することが必要不可欠である。今年度は、本業務に適した評価方法を抽出し、業務デザインを明確にした。ADL(日常生活動作能力)の評価法として、IADL(手段的日常生活動作能力)、N-

ADL(N式老年者用ADL評価尺度)、NMスケール(N 式老年用精神状態尺度)を、疼痛の客観的評価方法 として、疼痛の有無程度(VAS)および、性状(SF-MPQ-2)、心理状態評価(BDI)を、小脳性運動失調 評価に、Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; SARAを、自覚症状に関してアンケート調査を実施す ることとした。これらをもとに業務デザインを作成し、自 覚症状疫学研究計画倫理審査申請を行い、承認が 得られた。疼痛緩和に対するアロマトリートメントの有 効性検証に関する研究は、現在、臨床研究計画倫理 審査申請中である。本業務の調査協力に承諾して頂 いた患者さんの人数は、成人性患者が1名、小児性 患者が2名、胎児性患者が7名、不明が1名で計11名 であった。スポーツアロマトレーナーの資格は、2022 年5月に開催された実技試験及び筆記試験に合格し、 8月にディプロマを取得する予定である。

### ■臨床・福祉・社会グループ(プロジェクト研究)

[1]メチル水銀曝露のヒト健康影響評価及び治療に関する研究(PJ-21-02)

Research on methylmercury exposure health effects in humans and therapeutic development

### [主任研究者]

中村政明(臨床部)

研究の総括、研究全般の実施

### [共同研究者]

三浦陽子(臨床部)

脳磁計(MEG)、筋電図の測定

板谷美奈(臨床部)

診察・検査の補助

中村 篤(臨床部)

検査の補助

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

丸本倍美(基礎研究部)

衞藤光明(介護老人保健施設樹心台)

新井信隆(東京都医学総合研究所)

水俣病剖検組織の解析

藤村成剛(基礎研究部)

基礎研究から治療に関する助言

楠 真一郎(水俣市立総合医療センター)

近藤 匠(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(熊本大学)

阿部 修(東京大学)

MRI の解析

飛松省三(福岡国際医療福祉大学)

Samu Juhana Taulu (the University of Washington)

MEG 研究の助言

岩木 直(産業技術総合研究所)

MEG の解析スクリプトの作成

郡山千早(鹿児島大学)

立森久照(国立精神・神経医療研究センター)

塘田 惟(国立精神・神経医療研究センター)

川島貴大(国立精神・神経医療研究センター)

統計解析

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

田尻征治(水俣市立総合医療センター)

患者の紹介

衛藤誠二(鹿児島大学)

河村健太郎(鹿児島大学)

菅田陽怜(大分大学)

河上敬介(大分大学)

治療効果の評価

井崎敏也(岡部病院)

ボツリヌス治療の実施

#### [区分]

プロジェクト研究

#### 「重点項目〕

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

### 「グループ〕

臨床•福祉•社会

### [研究期間]

2020年度-2024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 (Quality of Life:生活の質)の向上を目指して、 症状及び合併症の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。メチル水銀の人体への曝露量を評価する際に毛髪水銀濃度が有力な指標として使用されているが、慢性期の影響評価には適さないことに加えて、感覚障害、小脳失調、視野・聴覚障害といった水俣病の神経症状の病態を直接反映する指標ではない。また、水俣病被害者へのより良いフォローアップを行う上で、病態の客観的評価の確立が求められている。近年、MEG<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。

水俣病、とりわけ胎児性・小児性水俣病の症状である神経障害性疼痛や振戦、運動失調はこれまであまり有効な治療法がなく、患者の ADL (Activities of Daily Living:日常生活動作)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、磁気刺激治療が注目されている⁴)。そこで、水俣病の神経障害性疼痛や振戦、運動失調などの後遺症に対する磁気刺激治療の有効性と安全性について検討する。

### [目的]

メチル水銀曝露の病態を客観的に評価するために、 水俣病被害地域とコントロール地区の高齢者におい て、MEG・MRI 検査を実施し、比較検討を行う。

また、水俣病患者の QOL 改善のために、ADL 低下の一因となっている神経障害性疼痛や振戦、運動失調などの後遺症に対する磁気刺激治療の有効性と安全性について検討する。

#### 「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神経線維の走行・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 ADL 低下の一因となっている神経障害性疼痛や振戦、運動失調などの後遺症に対する磁気刺激治療の有効性と安全性が確立すれば、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]

#### 1.2020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の高齢者の MEG データを用いて、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。

また、MRI を用いて resting state fMRI を行うことで、 水俣病の脳内ネットワークを検討する。

水俣病患者の QOL を妨げる要因の一つである神 経障害性疼痛に対する磁気刺激治療が実施できるよう準備を進める。

#### 2.2021 年度

MEG を用いた水俣病の感覚障害の評価に関して 論文作成を行う。引き続き、水俣病認定患者のデー 夕取得に努めるとともに、病態の客観的評価法の確 立のために、MEG・MRI による客観的評価法の検 証・開発を行う。

水俣病患者の QOL を妨げる要因の一つである神 経障害性疼痛に対する磁気刺激治療を開始する。

### 3.2022 年度

水俣病認定患者のデータ取得に努めるとともに、 病態の客観的評価法の確立のために、MEG・MRI による客観的評価法の検証・開発を行う。

水俣病患者の QOL を妨げる要因の一つである神 経障害性疼痛に対する磁気刺激治療を継続して行う。

### 4. 2023 年度

水俣病認定患者のデータ取得に努めるとともに、病態の客観的評価法の確立のために、MEG・MRI による客観的評価法の検証・開発を行う。

水俣病患者の QOL を妨げる要因の一つである神 経障害性疼痛に対する磁気刺激治療の有効性と安全 性に関する結果を取りまとめる。

### 5. 2024 年度

水俣病認定患者のデータ取得に努めるとともに、 病態の客観的評価法の確立のために、MEG・MRI による客観的評価法の検証・開発を行う。

治療研究に関しては、水俣病の運動失調に対する 磁気刺激治療の有効性と安全性についての治療研 究を開始する。

### [2021年度の研究実施成果]

水俣病認定患者とコントロールの SEF データの比較・検討:

水俣病認定患者 43 名とコントロール 219 名の SEF データの比較・検討を行った(① 70 歳未満のグルー プ:コントロール:138名:男性 75 名、女性 63 名、59.6 ±5.3 歳;水俣病認定患者:17名:男性 10 名、女性 7 名、58.8±4.2 歳;② 70 歳以上のグループ:コントロール:81 名:男性 40 名、女性 41 名、76.7±5.0 歳;水俣病認定患者:26名:男性 13 名、女性 13 名、77.5 ±5.2 歳)(SEF の評価項目:① N20m の振幅、② N20m の波形の再現性 (センサーの N20m の平均波形と個々の刺激の N20m 波形との相互相関係数で評価)、③N20m の γ 帯域の検討)。

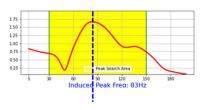
昨年度の解析で、両方のグループで、水俣病認定 患者では両手の刺激で① N20m の振幅の低下、② N20m 波形の再現性の低下、③ N20m の γ 帯域の 低下が認められ、おおむね感度 65%、特異度 91%の 結果が得られた。

今年度は、γ 帯域の解析を下記のように改良した

ところ、おおむね感度 70%、特異度 92%と感度が改善した。

### (解析方法)

① N20m の潜時±3ms の範囲での最もパワー値の 高い周波数(peak frequency)(図 1)を求める。



Peak frequency

図 1: peak frequency の算定

② N20m の潜時±3ms の範囲で、peak frequency の 5Hz 前後のパワー値を積算し、background のパワー値の積算値との比率(対数変換)を求める(図 2)。

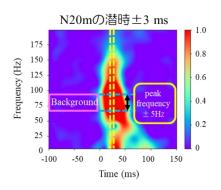


図 2:γ 帯域の評価方法

### 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行っている。

現在、SEFの raw data から同定された感覚野由来の波形の抽出を行い、最適な解析方法の検討を行っている。

3. voxel-based morphometry による脳体積の解析:

水俣病患者 30 例(成人型 10 例、小児型 10 例、 胎児型 10例)、および年齢をマッチさせた健常者 105 例 を 対 象 に 、SPM を 用 い た voxel-based morphometry による解析を行い、脳体積の比較検討 を行った。全水俣病患者群は全健常者群と比べて右 小脳、右鳥距野、左視床で有意に小さかった(図 3)。 成人型患者群は成人型のコントロール群と比べて右 鳥距野、右小脳で有意に小さかった(図 4)。小児型 患者群は小児型のコントロール群と比べて左小脳、 右鳥距野で有意に小さかった(図 5)。胎児型患者群 は胎児型のコントロール群と比べて左視床で有意に 小さかった(図 6)(熊本大学の平井教授との共同研 究)。

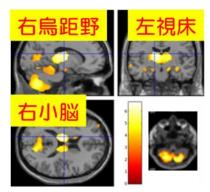


図 3: 全水俣病患者群 vs. 全健常者群

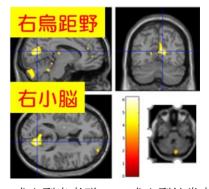


図 4: 成人型患者群 vs. 成人型健常者群

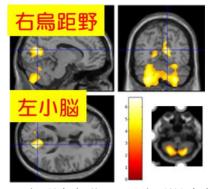


図 5: 小児型患者群 vs. 小児型健常者群

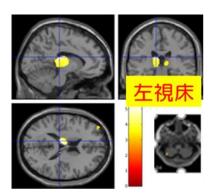


図 6: 胎児型患者群 vs. 胎児型健常者群

### 4. 神経障害性疼痛に対する磁気刺激(rTMS)治療:

水俣病では神経障害性疼痛が多く見られることおよびrTMSが神経障害性疼痛に有効である報告があることから、rTMSの最適条件及び疼痛の治療効果の評価法を確立する目的で、治療研究を開始した。なお、本研究は九州大学病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施している。

今年度は新型コロナウイルス感染症の流行のため、 1 例(被殻出血後に右半身の神経障害性疼痛を呈し た症例)で治療研究を実施した。左運動野に経頭蓋 磁気刺激(頻度:10Hz、刺激時間:10s、トレイン数:25、 トレイン間隔:30s)を実施した。主要評価項目である 疼痛の程度を示す VAS は治療後に軽度の低下 (9.83→ 9.3)しか認められなかった。副次評価項目 の結果を表 1 に示す。疼痛の質を評価する SF-MPQ2 では治療前では疼痛の質は神経障害性疼痛 が主体で、神経障害性疼痛のスコアは経頭蓋磁気刺 激で軽減し(46→30)、治療終了 4 週後には悪化傾 向(30→42)が見られた。うつの指標である BDI では スコアの改善 $(5\rightarrow 3)$ を認め、PGIG スコアは2で治療 に対する満足が認められた。以上の検討から、本症 例では主要評価項目である VAS では改善を認めな かったが、副次項目で改善を認めたことから、磁気刺 激治療はある程度有効であったと考えられた。

治療効果の評価については MEG を用いて有効な 指標(感覚ゲーティング)が得られつつあるので、次 年度に症例を増やして有効性を検討していく予定で ある。

表 1: rTMS の治療効果

			治療前	治療 終了時	治療4 週後
疼痛の質	SF- MPQ2	持続的な 痛み	16	17	8
		間欠的な 痛み	13	23	16
		神経障害 性の痛み	46	30	42
		感情的 表現	3	1	0
		全ての 痛み表現	78	71	66
気分	BDI		5	3	3
満足	PGIC			良く なった	良く なった

### [研究期間の論文発表]

 <u>坂本峰至</u>,柿田明美,<u>中村政明</u>.「メチル水銀」 脳の発生とその異常-D.外的要因による異常.
 CLINICAL NEUROSCIENCE 2020 Dec; 38(12): 1594-1597.

### [研究期間の学会発表]

- 1) <u>中村政明</u>. 脳磁計と MRI を用いた水俣病の臨床研究. 脳磁計(MEG)と MRI を用いた水俣病の臨床研究に係る報告会, 水俣. 2021. 12.
- 2) 平井俊範、<u>中村政明</u>、阿部 修、戌亥章平、東 美奈子、服部洋平: 水俣病における脳構造の統 計解析- 安静時 fMRI による解析. 令和 2 年度度 「重金属等による健康影響に関する総合的研究」 水俣病に関する総合的研究, Web meeting, 2022. 1.
- 3) <u>中村政明</u>: 脳磁計と MRI を用いた水俣病の臨床研究. 脳磁計(MEG)と MRI を用いた水俣病の臨床研究に係る報告会、水俣. 2021. 12.
- 4) <u>中村政明</u>: 脳磁図を用いた中枢性感覚障害の客 観 的評価. 第 51 回日本臨床神経生理学会学 術大会, 2021.12. (ランチョンセミナー)
- 5) 平井俊範、<u>中村政明</u>、阿部 修、戌亥章平、東 美奈子、服部洋平: 水俣病患者の脳構造の画像

解析研究: VBM を用いた統計学的解析. 令和 3 年度度「重金属等による健康影響に関する総合的研究」 水俣病に関する総合的研究, Web meeting, 2022. 1.

#### [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) Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 2014;125:2150-20

### ■臨床・福祉・社会グループ(基盤研究)

[2]水俣病被害地域における地域再生に関する研究(RS-21-04)

Area studies about the regional revitalization in Minamata City and neighboring cities

### [主任研究者]

原田利恵(国際·総合研究部) 研究全般

### [共同研究者]

中村政明(臨床部)

研究への助言

松山明人(国際・総合研究部)

研究への助言

吉本哲郎(地元学ネットワーク)

調査の共同実施、研究への助言

石原明子(熊本大学)

調査の共同実施、研究への助言

板井八重子(くすのきクリニック)

調査の共同実施、研究への助言

田代久子(元水俣市社会福祉協議会)

調査の共同実施、研究への助言

楠本智郎(つなぎ美術館)

調査の共同実施、研究への助言

亀山ののこ(フォトグラファー)

共同調查,映像記録

### [区分]

基盤研究

#### 「重点項目〕

地域・福祉向上への貢献

### 「グループ]

臨床•福祉•社会

### [研究期間]

2020~2024 年度(5ヶ年)

#### 「キーワード

水俣病(Minamata Disease)、地域研究(Area

Studies)、地域社会(Local Community)、社会的環境(Social Environment)、地域再生(Regional Revitalization)

#### 「研究課題の概要」

水俣市を中心として水俣病により被害を受け疲弊 した地域における再生に関する社会学的研究を行う。

### [背景]

1994年、吉井正澄元市長が「もやい直し」を宣言してから 26年、2009年の地域振興を盛り込んだ水俣病特別措置法成立から11年が経過した。

しかしながら、地域の衰退(高齢化問題、人口減少、 耕作放棄地、空き家・空き店舗問題等)は止まらず、 市民は閉塞感を感じている。したがって、こうした問 題に対する新しいアプローチを検討し提示することが 求められている。

### [目的]

水俣病により被害を受け疲弊した地域における地域再生に関する社会学的研究を多角的な視点から行う。水俣病患者を含む地域福祉の向上や衰退地域の活性化のための手法を開発し、水俣病の社会的影響、住民主体の取り組みについて考察し、水俣病に関する歴史的資料の記録・収集・保存を行う。

### 「方法]

研究対象は水俣病患者を基軸として、患者家族、 小規模地域コミュニティ、専門的機関・行政、地域全 体へと展開する。

そして、研究課題を多角的に分析するために、① 水俣病被害実態の把握の上、②地域福祉の課題を掘り起こし、③課題解決へ向けて地域再生のノウハウ について考察し、④先進的・実験的取り組みについて検証する。それにより、地域再生の方向性への展望を示す。

水俣病被害地域の再生を研究課題とするにあたっては前提として、被害に関して、少なくとも実態の一部について把握し、被害者の心情を理解する努力が求められる。そして、水俣市において水俣病患者は公害被害者として補償の対象となってきたために、地域福祉施策の対象となることが遅れた。また、水俣病以外の障がい者にとっては、水俣病認定患者の補償内容が手厚く感じられるため、両者の間に距離が生じた面がある。近年、地域福祉の観点から、水俣病問題を論じる必要性が高まり、この領域の研究が進みつつある。

さらに、水俣地域の再生に関する歴史を語る上で 欠かせない「もやい直し」について考察し、実績を上 げている水俣地域の活性化の取り組みについて、実 践の論理的根拠となってきた「地元学」について、検 証する必要がある。

最後に市民の閉塞感を突破する糸口として、アートによる地域づくりの可能性について、近代化の負の遺産としての公害を現代美術はどう扱うのか、という視点から考察する。

これらを問題の所在として、被害論、地域福祉論、 地元学やアートによる実践理論を踏まえ、水俣病被 害地域の再生のあり方についての提示を試みる。

4 つの視点から行う調査方法は次の通りである。

- ①水俣市袋地区及び津奈木町における妊産婦調査 (Itai,2004)を軸にヒアリング調査を行い、生活史として記録することで、埋もれた被害実態を明らかにする。 坂本(坂本他,2001)や板井(Itai,2004)の研究によると、妊婦へのメチル水銀高濃度曝露による死産における男児の過剰死が示唆されるが、本ヒアリング調査によって、この仮説の検証を試みる。
- ②地域福祉ニーズ調査及び水俣病患者の福祉ニーズ調査を実施し、地域全体及び水俣病患者における 共通の福祉課題を明らかにする。
- ③地域活性化の成功事例として既にあるシーズをつなぐ概念として、地元学の手法を整理する。地元学の手法を使った水俣市の各種取組について、立ち上げから 20 年以上経過した現在の状況について考察する。特定の地域について地元学の取組を実践し、方法論について検証する。

④津奈木・水俣地域におけるアートによる地域づくりの企画に関わり、参与観察による事例研究を行い、新しい地域づくりの手法を提案する。

### 「期待される成果]

公害・環境問題に関する実践的な地域研究の蓄 積に貢献できる。

特定の地域において集中的に質的な調査を積み 上げていくことで、学術的に貴重なデータが得られる。 地域全体の福祉の底上げをはかることが、水俣病 患者の福祉の向上につながる。

アートによる地域づくりという新しいアプローチにより、これまでつながってこなかった人・場所をつなぎ、「もやい直し」の深化を促進させうる。

### [年次計画概要]

### 1.2020年度

主に①及び②に取り組む。①では、水俣市袋地区 及び津奈木町における妊産婦調査(Itai,2003)を軸 にピアリング調査を実施し、撮影記録も行う。②では、 水俣市社会福祉協議会と協同し、水俣市における地 域福祉ニーズ調査を実施する。

また、2018-2019年度基盤研究の「胎児性水俣病の社会的環境に関する研究」の学会誌への掲載を目指す。

#### 2.2021 年度

- ①水俣病被害地域における妊産婦調査を継続し、 作業仮説を検証する。
- ②2020 年度に実施した地域福祉ニーズ調査を学 術的に取りまとめ、学会発表し、論文化する。
- ③地元学を援用した中山間地におけるフィールド 調査を段階的に実施する。
- ④津奈木町におけるアートによるまちおこしの参与 観察を継続する。

#### 3.2022 年度

①の妊産婦調査、③の地元学を援用したフィールド調査、④のアートによる地域づくりの事例研究のうち、まとまったものから順次、学会発表し、論文化を行う。

#### 4.2023 年度

①の妊産婦調査、③の地元学を援用したフィールド調査、④のアートによる地域づくりの事例研究のうち、まとまったものから順次、学会発表し、論文化を行う。

### 5. 2024 年度

①の妊産婦調査、③の地元学を援用したフィールド調査、④のアートによる地域づくりの事例研究のうち、まとまったものから順次、学会発表し、論文化を行う。

中期計画の総括を行い、時期中期計画の課題を析出する。

### [2021年度の研究実施成果]

- 1. 水俣病被害の研究
- (1) 胎児性水俣病患者の社会的環境に関する研究 過去に実施された水俣病関係者へのヒアリングの 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、彼らをとりまく社会的環境、医療・介護、 社会生活の実態について分析し、本人へのアクセ スが可能な3ケースを中心に、補助的資料を用いな がら事例研究としてまとめた論文が発行された。

ここでの考察の結果は主に3点であった。医療や福祉、行政サービスが届いていない段階において、 患児と家族が親族共同体の中で身体機能の訓練を何年も独自に続けていたことが判明した。次に、患児が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、幼少期に家族と離されたことによる精神的負荷や喪失感が大きかったことも明らかとなった。そして、胎児性患者の特殊な社会的環境としてメディア等に晒され、家族関係に影響を及ぼした可能性について確認された。

長期にわたる入院やメディアへの露出は、本人は もとより家族への負担も大きい。しかし、多様な人が 彼らの生活に関わることで、患児と家族の孤立化を 防ぎ、患児の社会性の発達や精神面の成熟に寄与 し、生活に変化をもたらす側面も示唆された。

胎児性患者たちは生まれる前から心身に大きな ダメージを負わされた水俣病事件の「被害者」であ るが、彼らの生活史を紐解くと、枕詞のように付きま とう「胎児性」という弱者のイメージを覆すかのように 力強く、自立した個人として生きたいと奮闘してきた サバイバーとしての姿を明らかにした。

- (2) 被害地における異常妊娠に関する研究 共同研究者と共にコロナ禍の合間を縫って妊産 婦ヒアリング調査を継続したが、対象者が基礎疾患 有の高齢者が多いため、予定していた3分の1程度 の実施となった。
- 2. 水俣市における地域福祉課題に関する研究 水俣市の地域福祉政策を歴史的に概観した上で、 直近の課題について調査データから考察した 2 本の 学会報告を行った。
- (1) 水俣市における地域福祉課題への取り組みの検証

水俣市社会福祉協議会が1994年に国庫補助で開始した「ふれあいのまちづくり事業」では、水俣市独自の高齢者見守り活動の方法を編み出し、「水俣方式」として全国的に高い評価を得た。この活動は地域内の組(当時の平均で約35世帯)の範囲内で、「ふれあい活動員」という地域住民のボランティアが2名以上いるチームを4~5チームつくり、ローテーションで単身高齢者世帯等を訪問するというものである。

評価された点は、活動員の負担が少ないこと、訪問者と対象者が固定されないので程よい距離感でトラブルを抑制できること、関わる人数が多いので多様な視点から問題を共有できることなどであった。当時の有権者数の11人に1人にあたる2,200名が活動員に登録し、地域住民主体の活動が活発化した。そして、訪問対象者が出かけられる地域のお茶の間づくり「地域リビング」へと展開していった。

「ふれあいネットワーク」の活動がスタートして約30年、介護保険制度の普及により地域のボランタリーな活動は減少した。また地域の高齢化率が上昇し、かつての活動員が訪問対象世代へと転じる中、若年世帯の減少は止まらない。さらに2019年からの新型コロナウイルスの影響により、高齢者を取り巻く環境は厳しさを増している。

水俣市における地域住民主体の活動が転機を迎える中、注目を集めた事業とその後の展開について、 国や自治体政策の流れや水俣市の歴史的背景の 中で位置づけるとともに、事業の効果を水俣市の統計データ等を参照し検討した。

水俣社協が地域における独自の活動を促すことができたのは、丁寧な調査、さまざまな団体や職種の異なる人からなるネットワークの活用、3年間で400回以上の住民説明会を開き、普及・啓発に努めるなど時間と労力を惜しまなかったことが内在的な要因として上げられる。

同時に、水俣市が対外的には水俣病問題によって地域が分断されたように思われているが、実際には都市と比較して地域社会のつながりが保持されていたことが大きい。そして、公害被害地域に限らず、他の地方都市と同様、地域が衰退傾向にある中、水俣病の政治的解決や特別措置法による地域振興策、水俣市の「もやい直し」、環境モデル都市としての取り組み等、起爆剤的な外在的要因が介在していたと言える。

### (2) 水俣市におけるケアラー支援の課題

水俣市は少子高齢化、過疎化の急速な進行に伴い、64歳未満人口が減少するなか、65歳以上人口は増加し、高齢化率は40%近くに迫る勢いで、全国平均や熊本県平均と比較しても高い水準となっている。

水俣市社会福祉協議会は長年、地域における高齢者の問・見守り活動や介護予防事業に力を入れてきたが、昨今、国の介護保険制度の見直しや在宅医療・介護の推進の結果、増大する家族の負担に対する対策を迫られている。

本研究ではそうした背景を踏まえ、2019~2020年度にかけて実施した下記「水俣市地域福祉ニーズ調査」の結果を考察した。

- ・水俣市内で医療機関・福祉事業所等へのアクセスが他地域に比べて困難と思われる5地区(1,021世帯)を対象としたアンケート
- ・アンケートでインタビューに協力してもよいと回答した人への訪問ヒアリング
- ・市内の福祉や地域関係の団体(約20団体)へのヒアリング

アンケート調査の結果(回収率24.49%)から、「暮らしの悩みや不安」で最も回答者数が多かったのは

介護問題で79名(31.6%)、次いで経済的な事情の59名(23.6%)、家族の問題の50名(20.0%)と続いた。地域間の差異は見られなかった。

ケアラー(過去・現在)は120名で全体の48%に上った。その90%は、主に親族等からのサポートを受けながらケアを続けている状況であったが、「誰からも支えてもらっていない」と回答した人が10%いた。また、40%が「信頼して相談できる人や機関・窓口がない」と答え、孤立感を感じている人が12%存在した。まわりに支えてくれる人が誰もおらず、孤立感を感じているケアラーに対する、専門的な相談窓口・機関からの支援が喫緊の課題であることが判明した。

- 3. 地域再生の手法開発に関する研究
- (1) 地元学を援用した中山間地域におけるフィールド 調査コロナのため、予定していた北海道白老町に おける地元学調査が延期となった。
- 4. アートによる地域再生の具体的事例研究
- (1) 共同研究者 Philippe Chéhère, Julie Salgues (Kachashi Dance Association), Aya Kasai(Miyazaki International College), Nonoko Kameyama (Freelance photographer) らと、"Case Study of La danse du détour: A collaborative arts performance with people touched by Minamata disease"を脱稿し、"Journal of Applied Arts & Health" に投稿する準備が整った。
  - (2)つなぎ美術館の 20 周年記念事業に参画しつつ、 参与観察を継続している。

#### 「備考]

なし

### [研究期間の論文発表]

1) <u>原田利恵</u>: 胎児性水俣病患者が置かれた社会的環境に関する考察 - 過去のヒアリングデータ分析より-. 環境社会学研究, 2021;27:160-175.

### [研究期間の学会発表]

1) 田代久子, <u>原田利恵</u>: 水俣市における地域福祉 課題への取組みの検証-小地域ネットワークから

- 新しい展開へ-. 日本地域福祉学会第 35 回大会, Web 大会. 2021. 6.
- 2) 原田利恵,田代久子:水俣市におけるケアラー支援の課題-水俣市地域福祉ニーズ調査より-.日本地域福祉学会第35回大会,Web大会.2021.6.

### 「文献]

- 1) 原田正純,1964,「水俣地区に集団発生した先天性・外因性精神薄弱 母体内で起った有機水銀中毒による神経精神障がい"先天性水俣病" 」 『精神神経学雑誌』66(6):429-468.
- 2) 原田正純,2009,『宝子たち-胎児性水俣病に学んだ 50 年-』弦書房.
- 3) 原田正純,2012,「いま、水俣学が示唆すること」『科学』82(1):68-72.
- 4) 原田利恵,1997,「水俣病患者第二世代のアイデン ティティー水俣病を語り始めた『奇病の子』の生活 史より一」『環境社会学研究』3:213-228.
- 5) 原田利恵, 2019,「水俣病、アート、コンテンポラリー ダンスー廻り道のダンス in Minamata で発見した ことー」『水俣学通信』57:5.
- 6) 堀田恭子,2002,『新潟水俣病問題の受容と克服』 東信堂.
- 7) 飯島伸子編,1993,『環境社会学』有斐閣.
- 8) 飯島伸子・舩橋晴俊編,1999,『新潟水俣病問題ー加害と被害の社会学ー』東信堂.
- 9) 石牟礼道子,1972,『苦海浄土 わが水俣病』講談社文庫.
- 10) 石牟礼道子,2014,『花の億土へ』藤原書店.
- 11) 加藤たけ子・小峯光男編,2002,『水俣・ほっとはう すにあつまれ! - 働く場そしてコミュニティライフ のサポートへ- 』世織書房.
- 12) 熊本学園大学水俣学研究センター,2009,『水俣学研究資料叢書3 水俣病論文三部作・復刻』:3.
- 13) 水俣病研究会,1970, 水俣病にたいする企業の責任ーチッソの不法行為一』水俣病を告発する会.
- 14) 野澤淳史,2020,『胎児性水俣病患者たちはどう生きていくか〈被害と障がい〉〈補償と福祉〉の間を問う』世織書房.
- 15) 劉暁潔,坂本峰至,加藤たけ子他,2007,「胎児性水

- 保病患者の現在の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がいに関する研究」『日本衛生学雑誌』62(3):905-910.
- 16) 関礼子,2003,『新潟水俣病をめぐる制度・表象・ 地域』東信堂.
- 17) 田尻雅美,2009,「障がい者としての胎児性水俣病 患者」『水俣学研究』1:27-34.
- 18) 渡辺京二,1972,「石牟礼道子の世界」,石牟礼道子,『苦海浄土 わが水俣病』講談社文庫.
- 19) 頼藤貴志,入江佐織,加戸陽子,眞田敏,2016,「水 俣病における胎児期メチル水銀曝露-見過ごされ てきた胎児期低・中濃度曝露による神経認知機能 の影響-『環境と公害』46(2):52-58.
- 20) 吉田司,1987,『下下戦記』白水社.
- 21) 吉崎健,2011,「水俣希望の命ー胎児性患者さんと の20年①~⑦-」毎日新聞 (5/2,5/9,5/16,5/23,5/30,7/25)
- 22) 慶應義塾大学環境情報学部植原研究室,2016-2017,『水俣市民意識調査』.
- 23) 水俣市,2001,『第3期水俣市地域福祉計画 令和 3~8年度』.
- 24) 水俣市,2001,『第8期水俣市高齢者福祉計画及 び介護保険事業計画2021(令和3)~2023(令和5) 年度』.
- 25) 水俣市社会福祉協議会,2001,『第3期地域福祉活動計画 令和3~8年度』.
- 26) 水俣市社会福祉協議会,2000,『水俣市障害者基本計画調査』.
- 27) 永野ユミ,2012,「水俣における福祉の歩みとこれからの課題」花田昌宣・原田正純『水俣学講義[第5集]』.
- 28) 日本ケアラー連盟,2015, 『地域における支えあいの可能性とケアをする人の生活に関するアンケート調査』.
- 29) 尾崎寛直,2006,「水俣における地域再生と『地域 ケア』ネットワーク」東京経済大学『東京経大学会 誌』249:87-113.
- 30) 社会福祉法人水俣市社会福祉協議会,2012,「地 参地笑でまちづくり 縦糸に力を一横糸にまごころ

を一」『地域福祉実践研究』3:91-93.

- 31) 高橋信幸,2012,「"地参地笑"のまちづくりから学ぶ―水俣市におけるCSW実践―」『コミュニティソーシャルワーク』9:71-72.
- 32) 田代久子,2012,「地参地笑のまちづくり」『コミュニティソーシャルワーク』9:65-71.

### ■臨床・福祉・社会グループ(業務)

### [3]地域福祉支援業務(CT-21-01)

### 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 水俣地区の地域リビング活動の補佐

松本沙紀(水俣市社会福祉協議会)

水俣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

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

### [区分]

業務

### 「重点項目]

地域・福祉向上への貢献

#### 「グループ】

臨床•福祉•社会

### 「業務期間]

2020年度-2024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]

2006 年度より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)以来すでに 約66年経過した。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、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、介護予防事業がさらに 水俣病被害地域に根付くように、水俣市及び出水 市・津奈木町・芦北町での福祉活動を支援する。

また、脳磁計(MEG)・頭部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、水俣病被害地域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の受診を勧める。

### [期待される成果]

本事業が地域に根付くことで、地域全体で水俣病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が期待される。

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

### [年次計画概要]

### 1. 2020-2024 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・高尾野支所および野田支所 主催のふれあい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。

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する。

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

水俣市社会福祉協議会と共同で「ケアラー支援事業」を行う。

水俣病の被害地域である津奈木町、芦北町に手工芸教室ができるよう準備をすすめる。

#### 「2021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

本年度は、新型コロナウイルス感染防止の為、開催の延期またはキャンセルがあったが、昨年より参加人数は微増した。実施地区に対しては、水俣社協より新型コロナウイルス感染防止のための説明および協力依頼を行い、活動時も健康チェック・手指消毒・マ

スクの着用・換気などを徹底し実施した。

18 地区を対象に延べ回数 49 回、延べ人数 502 名 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の講話を行った(図 1)。





図1:水俣市での支援活動地区(上) 水俣市で実施している地域リビング活動の様子(下)

### (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、今後の活動に活かすために、本年度も手工芸教室の参加者に対してアンケートを実施した。

アンケート内容は、①性別②年齢③満足度④難易度⑤初参加であるか⑥感想・要望で、結果(R4 年 3 月 31 日時点)を下記に示す(図 2)。

参加地区数:18地区(49回)

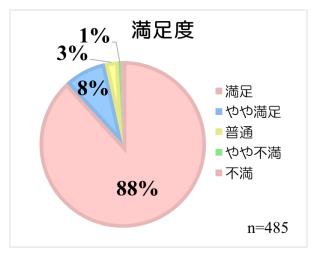
参加人数:502名(平均参加人数10.2名/回)

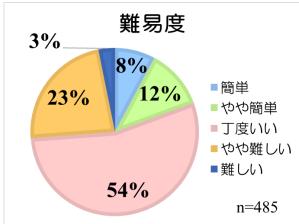
アンケート未回答:17~24名

- ① 性別:男性 95 名(20%)、女性 391 名(80%)
- ② 平均年齢:77.8 歳

75歳以上の後期高齢者:324名(68%)

- ③ 満足度評価:「満足」428 名(88%)。
- ④ 課題の難易度:「丁度良い」264名(54%)
- ⑤ 初参加であるか:「はい」23 名(5%)、「いいえ」458 名(95%)





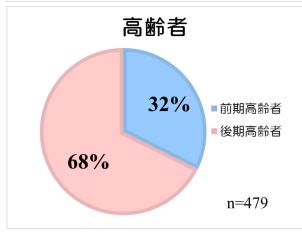


図2:水俣市の参加者のアンケート結果

### ⑥ 国水研に対する要望(感想)

- ・作るときは一生懸命でとても楽しい
- ・この事業が長く続くことをお願いする
- もう少し変わったものを作りたい
- ・研究センターを見学したい
- ぜひ回数を増やしてほしい
- ・脳の衰えが気になっているので有難い

- ・作成したものを愛用している
- ・MEG 検査を受けました
- ・国水研の事業内容が良くわからない等

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、毎年水俣社協が開催している地域リビング交流会は、新型コロナウイルス感染防止のため今年度は開催されなかった。

#### (3) 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、地域リビング参加に対しMEG・頭部 MRI 検査のリクルートを行ない、4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。

(4)「もやい音楽祭実行委員会」の委員活動 今年度は新型コロナウイルス感染防止のため、開 催中止となった。

(5)「水俣・芦北地域水俣病被害者等保健福祉ネットワーク」の参加

7月7日に参加し本年度の事業報告と今年度の 事業計画案の説明を受けた。

#### (6) ケアラー支援事業

事業の遂行を円滑かつ効率よく行うために本年度 より地域政策研究室へ移譲した。

#### 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、体操・音楽教室の調整がうまくいかず、 開催中止となった。手工芸教室は水俣市同様、新型 コロナウイルス感染防止の為、開催の延期またはキャ ンセルがあったが、昨年より微増した。実施地区に対 しては、新型コロナウイルス感染防止対策を行いなが ら、介護予防支援業務を行った(図3)。

10 地区を対象に「手工芸」を延べ回数 12 回、延べ人数 141 名に実施した。





図3:出水市での支援活動地区(上)と 出水市で実施しているサロン活動の様子(下)

#### (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。

アンケートの結果を下記に示す(図4)。

参加地区数:10地区(12回)

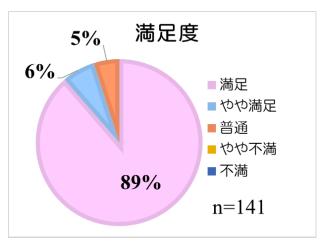
参加人数:141名(平均参加人数11.8名/回)

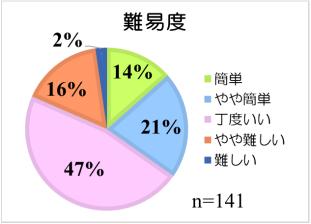
① 性別:男性27名(19%)、女性114名(81%)

② 平均年齢:78.6 歳

75歳以上の後期高齢者:83名(59%)

- ③ 満足度評価:「満足」125 名(89%)
- ④ 課題の難易度:「丁度良い」66名(47%)
- ⑤ 初参加であるか:「はい」46名(33%)、「いいえ」95名(67%)
- ⑥ 国水研に対する要望(感想)
  - とても楽しかった
  - 脳トレになります
  - ・回数を増やしてほしい等





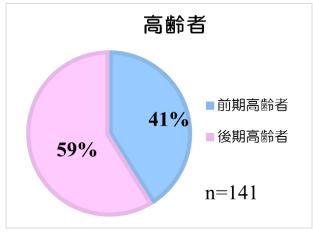


図4: 出水市の参加者のアンケート結果

### (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・頭部 MRI 検査のリクルートを行った。

### 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。また新たに、介護予防事業のパンフレットを作成した(図 5)。11 月 6 日に開催された NIMD フォーラムで、本事業の概要を地域住民の方に説明した(図 6)。







図 5:ホームページ(左上)・フェイスブック(左下)を用いた活動報告及び介護予防事業のパンフレット(上)



図 6:NIMD フォーラムにて本事業の概要を説明

### 4. 津奈木町、芦北町への事業展開

水俣社協の協力を得て津奈木町社会福祉協議会、 芦北町社会福祉協議会に国水研の手工芸教室の趣 旨説明を行った。津奈木町、芦北町の介護予防担当 者による地域リビングの見学が行われ、来年度より津 奈木町にて手工芸教室を 16 か所の公民館で開催す ることになった。

# [業務期間の論文発表]

なし

# [業務期間の学会発表]

なし

### 「文献]

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・福祉・社会グループ(業務)

[4]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-21-02)

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

### [主任担当者]

中村 篤(臨床部) リハビリテーション全般 リハビリ技術及び介助技術講習会企画

#### 「共同担当者]

中村 政明(臨床部)

医療相談、身体状況に対する医学的サポート 講習会企画サポート

### [区分]

業務

#### 「重点項目]

地域・福祉向上への貢献

### [グループ]

臨床•福祉•社会

#### 「業務期間〕

2020 年度-2024 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)、情報発信 (dissemination of information)、生活の質(Quarity of life)

### [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、個々の利用者のニーズに応じた外来リハビリテーション(リハ)を実施する。昨年度から、加齢に伴う身体能力の維持や機能低下を防止するため、歩行障害に着目しロボットスーツ HAL や無動力歩行アシスト機(アルク)によるリハを実施してきた。ロボットスーツ HAL について、今

年度からは外来リハ利用者の様々な身体機能に対 応できるよう HAL 医療用単関節タイプへと変更し、 肘・膝・足などの各関節の動きに応じた訓練を提供し た。リハの提供においては、磁気刺激治療、ベルト電 極式骨格筋電気刺激法(B-ses)を組み合わせた手法 を積極的に取り入れ、より多くのニーズに対応できる 体制となっている。また、加齢などの要因により嚥下 機能が一層低下することにより、患者によっては QOL の低下がみられた。そのため、嚥下機能の維持・改 善や QOL の向上を目的に複合低周波治療器を利用 した訓練も開始した。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 OOL 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 宜訪問リハも行う。そして、当センター外来リハをより 多くの方に利用してもらえるよう、地域福祉の拠点活 動に赴き、活動を提供することで、外来リハの PR と地 域との連携を図っていきたい。

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、講習会を開催する。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。また、共生社会の実現に向け、水俣病の経験を下に、障害や障害者への理解を深めるための情報発信も行いたい。

#### [背景]

多くの医療機関や施設では、運営や保険制度上の問題から慢性期(維持期)にある対象者に対して、個々の障害特性にあった充分なリハの提供が難しい状況にある。このような中で、個々の機能及び能力を把握し、それぞれのニーズに即した機能及び能力の訓練や、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。水俣病患者の多くが高齢化しており、身体機能や活動能力の低下が懸念されるため、有効なリハの提供が必要となる。当センターでは、患者のニーズが多い、歩行能力の維持・改善を目的とした歩行訓練や、嚥下機能低下に対する訓練を実施することで、運動機能や ADL 能力の維持・向上につなげていく必要がある。

#### [目的]

身体機能、ADL 及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、その内容及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、患者の症 状、経過の把握も可能となる。リハ効果、その内容及 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. これまで実施している振動刺激治療、促通反復療法(川平法)、ロボットスーツ HAL に加え、磁気刺激治療、ベルト電極式骨格筋電気刺激法(B-ses)等の手法を組み合わせ、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。また、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。

- 4. 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。
- 5. 水俣病の経験を下に、障害や障害者に対する理解が深まる取り組みを実践する。
- 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、問題を抱えた患者 に対する支援(相談、訪問リハなど)に努める。

### [2021 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

外来リハの実施については、月曜日から木曜日の 週4日を維持しており、利用者の予定に応じた柔軟 な受け入れが可能な体制を継続している。COVID-19による蔓延防止等重点措置の発令等の影響もあっ たが、今年度は4名の方が利用され(表1)、利用者と の関係を維持しながら活動を継続することができた。

表 1 今年度の外来リハ利用者 延利用者数 213名 (2021.4~2022.3)

性	年齢	移動手段	
男	66	車椅子	胎児性
男	69	独歩	胎児性
男	62	独歩	胎児性
男	61	独歩	胎児性

内容に関しては、疼痛、痙縮を認める症例に振動 刺激治療、磁気刺激治療、ベルト電極式骨格筋電気 刺激法(B-ses)、促通反復療法(川平法)等を個々の 症状に応じて実施した。また、歩行障害に着目し、 HAL 医療用単関節タイプやアルクを使った訓練も実 施した。

以下に主なリハビリ内容を示す。

### (1) 物理療法

昨年度より導入したB-sesは、3例に導入し(図1A)、いずれも実施後の効果を実感している声が聞かれているほか、大腿及び下腿の周径比較では維持・改善

が得られた(図 2)。 さらに、嚥下機能の低下に対し て、複合低周波治療器を用いた訓練も実施した(図 1B)。現在刺激頻度について検討を行っており、今後 症例を増やすことで嚥下機能低下に対する治療の確 立を行いたい。

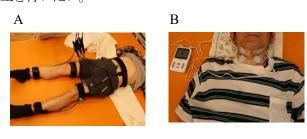


図 1. (A) ベルト電極式骨格筋電気刺激法(B-ses) (B) 複合低周波治療器による訓練

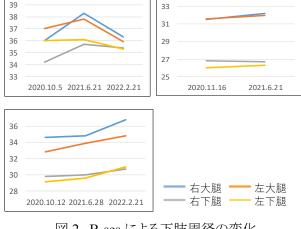


図 2. B-ses による下肢周径の変化

### (2) 運動療法

筋緊張の亢進、疼痛、麻痺などの症状や高齢によ り歩行障害がある方に対し、HAL 医療用単関節タイ プやアルクを使った訓練を実施した。HAL 医療用単 関節タイプは、60 代の車椅子移動の胎児性水俣病 患者の運動機能改善のために導入した。主に膝の屈 曲伸展運動に対し、HAL のアシストを利用した訓練 を実施した(図 3A)。アルクは独歩の方が装着可能な 無動力歩行アシスト機であり、負担軽減や歩幅・歩行 速度の向上といった効果が期待されている。現在 60 代の胎児性水俣病患者に対し、アルクを使った歩行 訓練を実施しており(図 3B)、明らかな身体機能の改 善は認めていないが、訓練後の移動や歩行のしやす さといった体感が得られている。一方で現在独歩が 可能な胎児性水俣病患者でも、将来歩行が困難に なることへの不安を抱えている。そのため、将来に備 え訓練に取り組むことは、筋力維持や本人が抱える 不安の軽減につながる。







図 3. (A)HAL 自立支援用単関節タイプによる訓練 (B)アルクを使った歩行訓練

また、下肢の痙縮に対して、当初ボツリヌス治療を行 っていたが、患者の 3 ヶ月毎に注射を打ちたくないとの 希望があったため、週1回の腰部神経根への磁気刺激 (rPMS)(図 4)に変更した。ボツリヌス治療より効果が少 し弱いが(表 2)、注射後のリハビリが不要で、高い患者 の満足度が得られている。



図 4. 腰部神経根への rPMS

表 2. 治療による筋緊張の変化

MASによる筋緊張の評価 ※MAS:Modified Ashworth scale							
		治療前	ボツリヌス 治療	rPMS			
股関節	右	2	1	1			
加又民間	左	2	T	0			
膝関節	右	2	0	1			
除民即	左	2	T	1			
足関節	右	2	0	I +			
	左	2	0	I +			

### (3) ADL 訓練

これまで、不随意運動のために嚥下障害のある利用者に対し、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実施していたが、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 5)。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。





図 5. 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。またリハ室内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。

### 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及びも やい直し事業の一環として設立された「おれんじ館」 へ月に2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

今年度もCOVID-19の感染拡大による蔓延防止等

重点措置の発令や会場となる情報センターの閉館などの影響を受け、開催ができなかった。そのため、次年度に向けて開催方法に関する情報収集及び検討を行った。

[業務期間の論文発表]

なし

[業務期間の学会等発表]

なし

### ■臨床・福祉・社会グループ(業務)

[5]水俣病に関する病理標本の適切な管理及びこれらを用いた情報提供(CT-21-03)
Appropriate management and information provision of pathological specimens related to Minamata disease

### [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)

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·株式会社 神経病理 Kiasma&Consulting)

業務全般に関する助言 病理標本コンサルテーション

### [区分]

業務

### 「重点項目〕

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開 地域・福祉向上への貢献

### 「グループ]

臨床•福祉•社会

### [業務期間]

2020年度-2024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. 2020 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。

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. 2021 年度

- ・病理組織標本のデジタル化
- ・熊本大学との共同研究契約の締結
- ・熊本大学からパラフィンブロックの移管
- ・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
- ホームページの充実
- ・水俣病ブレインバンク設立のための作業を開始
- ・病理標本に関するリーフレットの作成
- ・武内・衞藤分類の再考察

#### 3. 2022 年度

- ・病理組織標本のデジタル化
- ・熊本大学からパラフィンブロックの移管
- ・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
- ホームページの充実
- ・水俣病ブレインバンク設立のための作業

- ・病理標本に関するリーフレットの作成
- ・武内・衞藤分類の再考察

#### 4. 2023 年度

- ・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
- ホームページの充実
- ・水俣病ブレインバンク設立のための作業
- ・病理標本に関するリーフレットの作成
- ・武内・衞藤分類の再考察
- ・バンクに保管されている物品のリスト化及び個数 把握

#### 5. 2024 年度

- ・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
- ホームページの充実
- ・ブレインバンク設立(欧米のブレインバンク・国内 外の神経病理学会・WHO などとの連携)
- ・病理標本に関するブックレットの作成

### [2021年度の業務実施成果の概要]

数値はこれまでの累計を示す。

- 1. 熊本大学より貸与されている病理標本の整理 (450/450) の完了および継続的な管理
- 2. 新潟大学より提供されている病理標本の管理 (30/30)
- 水俣病症例(熊本大学関連)の病理組織標本のデジタル化 (176/204)
- 4. 水俣病認定例および棄却例に関する 35 mmスライドのデジタル化(403/450)
- 5. 熊本大学にて剖検された水俣病症例のパラフィン ブロックの再包埋作業(118/204)
- 6. 水俣病病理標本データベース HP の作成を継続
- 7. 病理標本以外の多くの貴重な資料の整理病理標本の整理・管理。
- 8.病理標本に関するリーフレットの作成(小脳編・後頭 葉編)
- 9.水俣病ブレインバンク設立のための作業(熊本大学 からパラフィンブロックの移管・書面上の手続き)

# [備考]

市民向け啓蒙パンフレットの作成

- 1. 丸本倍美, 新井信隆, 八木朋子: 脳のしくみと水 俣病-小脳- 2021 年度発行 10 ページ
- 2. 丸本倍美, 新井信隆, 八木朋子;脳のしくみと水 俣病-後頭葉- 2022 年度発行 10 ページ

# [業務期間の論文発表]

なし

# [業務期間の学会発表]

なし

### ■臨床・福祉・社会グループ(業務)

[6]水俣市との包括的連携協定に関するニーズ調査業務(CT-21-04) Needs survey on the agreement for comprehensive cooperation with Minamata City

### [主任担当者]

原田利恵(国際・総合研究部) 業務の統括

### 「共同担当者]

中村政明(臨床部)

業務への助言

松山明人(国際・総合研究部)

業務への助言

田中雅国(国際・総合研究部)

業務への助言

押田崇之(国際・総合研究部)

業務への助言

水俣市社会福祉協議会

共同調査の実施

水俣市総務企画部地域振興課

共同調査の実施

地域政策研究室職員

業務の遂行

### [区分]

業務

### [重点項目]

地域・福祉向上への貢献

### 「グループ]

臨床•福祉•社会

### 「業務期間〕

2020年度-2024年度(5ヶ年)

### 「キーワード]

包括的連携協定(Agreement for comprehensive cooperation)、行政(Administration)、政策提言(Policy recommendation)

### [業務課題の概要]

水俣市へ政策提言をした内容の実装化への協力を行う。

#### 「背景」

本業務を中心的に担っている地域政策研究室は、 国立水俣病総合研究センターにおける唯一の社会 科学系研究室として前身の社会科学研究室時代から、 住民の生活や意識に関する調査等に取り組んできた。

2004 年に最高裁判決において水俣病を拡大させた国や県の責任が確定したことを受け、2005 年度からの中期計画では、「地域に貢献する研究・業務」を中心課題に置いた。2009 年 7 月には「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、施策に動きがあったことを受け、2011年度、社会科学分野の充実を目指して研究体制を強化した。また、地域に密着した調査・研究を進めていくため、実験的にサテライト事務所を中心市街地に開設した。2012年度は水俣市と共同で商店街における調査報告書を取りまとめ、地域に貢献できる成果を上げた。

2013 年度に当センターの組織改革が実施され、社会科学研究室から地域政策研究室へと改編された。 2014 年には「まち・ひと・しごと創生法」が施行され、水俣地域においても地域創生が喫緊の課題となった。これを受けて 2015 年 2 月に水俣病被害地域のまちづくりに貢献できる地域政策研究を行うことを視野に、当センターは水俣市との間で包括的連携協定の締結をした。

2015 年度は、水俣地域の地域創生に向けて、政策提言書をとりまとめるための取組みを進めた。市民との新たな対話の場(フューチャーセッション)を設けてアイデアを引き出し、それをもとに、地域創生のビジョン及びその実現方法を検討するため、「みなまた地域創生ビジョン研究会」を開催した。その成果を政

策提言「地域創生のビジョンについての提言—3 世代育み健やかタウン」として、2017年3月に水俣市に提出した。提言内容は、水俣市の福祉計画等の改訂や健康づくり条例の制定に反映された。

また、熊本県は1977年から水俣湾へドロ処理事業を開始し、完了した1990年からは「環境創造みなまた推進事業」を皮切りに環境再生事業や市民参加型の事業に取り組んできた。

水俣市は、1994年5月1日、水俣病犠牲者慰霊 式で当時の吉井正澄市長が行政として初めて水俣 病患者に陳謝し、「もやい直しの始まりの日」を宣言し て以来、市民どうしの絆の再生や地域全体の活性化 に関する事業を進めてきた。

国も、この「もやい直し」を政策として後押ししようとしており、国立水俣病総合研究センターは、当該地域に立地する唯一の国の研究機関として支援していく必要がある。そして、当センターが水俣市民や水俣病患者を対象に調査研究を進めていくためにも地元自治体や公的団体の協力が不可欠である。

#### [目的]

水俣市との包括的連携協定に基づき、水俣市との協力関係を強化し、「もやい直し」を含む地域再生に関する施策を支援することを本業務の目的とする。

#### [方法]

- (1) 水俣市の施策の基礎データとなるニーズ調査の実施
- (2) 各種調査への協力、情報提供、政策・施策の提言等
- (3) 提言をした内容の実装化への協力

#### [期待される成果]

- (1) 水俣市における「もやい直し」及び地域再生に 貢献し得る。
- (2) 地域のシンクタンクとして地域政策へ参画することにより、地域社会に貢献できる。
- (3) 当センターのプレゼンスが高まる。
- (4) 当センターの研究への理解が深まり、研究への協力が得られやすくなる。

#### [年次計画概要]

#### 1.2020年度

水俣市における地域再生や地域福祉に関する政策を中心に、水俣市や関連団体へ情報提供を行い、政策の基礎資料となる調査の協力を行う。

水俣市総務企画部企画課、水俣環境アカデミア、 水俣市社会福祉協議会等の関係諸機関と連携を図 り、連携協定に関する計画策定へ向けて、課題を発 掘するためのニーズ調査を実施する。

自治体の政策に参画し、学術的な視点から政策提 言を行うことを目指す。

### 2.2021年度

水俣市における地域再生や地域福祉に関する政策を中心に、水俣市や関連団体へ情報提供を行い、政策の基礎資料となる調査の協力を行う。

水俣市総務企画部企画課、水俣環境アカデミア、 水俣市社会福祉協議会等の関係諸機関と連携を図 り、連携協定に関する計画策定へ向けて、課題を発 掘するためのニーズ調査を実施する。

自治体の政策に参画し、学術的な視点から政策提言を行うことを目指す。

#### 3.2022 年度

水俣市における地域再生や地域福祉に関する政策を中心に、水俣市や関連団体へ情報提供を行い、政策の基礎資料となる調査の協力を行う。

水俣市総務企画部企画課、水俣環境アカデミア、 水俣市社会福祉協議会等の関係諸機関と連携を図 り、連携協定に関する計画策定へ向けて、課題を発 掘するためのニーズ調査を実施する。

自治体の政策に参画し、学術的な視点から政策提 言を行うことを目指す。

#### 4.2023 年度

水俣市における地域再生や地域福祉に関する政策を中心に、水俣市や関連団体へ情報提供を行い、政策の基礎資料となる調査の協力を行う。

水俣市総務企画部企画課、水俣環境アカデミア、

水俣市社会福祉協議会等の関係諸機関と連携を図り、連携協定に関する計画策定へ向けて、課題を発掘するためのニーズ調査を実施する。

自治体の政策に参画し、学術的な視点から政策提 言を行うことを目指す。

#### 5.2024 年度

水俣市における地域再生や地域福祉に関する政策を中心に、水俣市や関連団体へ情報提供を行い、政策の基礎資料となる調査の協力を行う。

水俣市総務企画部企画課、水俣環境アカデミア、 水俣市社会福祉協議会等の関係諸機関と連携を図り、連携協定に関する計画策定へ向けて、課題を発 掘するためのニーズ調査を実施する。

自治体の政策に参画し、学術的な視点から政策提 言を行うことを目指す。

#### [2021年度の業務実施成果の概要]

2017 年より市の施策の方針が一部変更され、また 組織改編により、連携協定のカウンターパートであっ た水俣市企画課が課でなくなるなど体制の変更が生 じ、本業務の連続性が担保されない状況に陥ってい たため、2020 年より、「未来志向のまちづくりの推進」 に沿った部署として、地域振興課を新しいカウンター パートとして協働できないか模索してきた。

地域振興課地域振興係へ情報提供や調査に協力するなど尽力し、協働で課題に取り組む地盤を整えることができた。

国立社会保障・人口問題研究所データにより 2015 年度に熊本県が推計した将来人口で水俣市は県下で人口減少が最も大きい自治体の一つとされた。また、水俣市は来年度「移住・定住促進」に重点予算措置の予定であるが、移住・定住促進とセットの空き家バンク等の施策は進んでいない。

なお、水俣市の空き家は2015年に確認できたものが1,170軒。その後は把握できておらず、個別の相談に応じている状況である。

こうした状況から空き家の利活用及び移住者支援 を課題として設定することとし、関係者に対するニー ズ調査を開始した。 今年度の成果は以下3点である。

1.「水俣市における空き家等の利活用及び移住者支援策に関する研究会」

本課題に関して、移住者、転勤者、Uターン者、 空き家所有者、商店主等の地域活性化のキーパー ソンになると思われる人材や建築家等の専門家等 をリストアップし、個別に協力を要請し、研究会 を立ち上げた。

水俣市地域振興課にオブザーバーとして参加いただいた。

本研究会の開催によって、市民の声を汲み取り、 行政に伝えるだけではなく、市民と行政の協働の 体制を整えた。その際、地域政策研究室が調整弁 としての役割を果たした。

### 2.空き家・古民家等の利活用に関する視察

水俣市地域振興課地域振興係と協働で、以下の視察を実施した。

- •旧国民宿舎水天荘
- ・深川明治期古民家リノベーション事例
- •薄原昭和初期古民家補修事例
- •湯/児昭和初期古民家
- ・その他、久木野、越小場等

#### 3.関係者へのヒアリング

移住者等から出された意見・要望等は以下の通り。 (※対象 19 名)

- 補助金の使えるメニューがない
- •子育て支援が貧弱
- •移住者ポータルサイトの充実
- ・移住者を引き寄せるコンテンツの見直し
- ・転勤者と異なる移住者への支援
- ・放置家財道具処分への補助
- ・一時滞在用住宅の提供
- ・「空家等対策の推進に関する特別措置法」に関する広報活動
- ・古い家の価値や魅力を掘り起こし伝える
- ・商店街の店舗に移住者向け情報掲示板の設置
- → 設置済(2月)

- ・在宅勤務者用のコワーキングスペース
- → 試験的に開始(4月)

# [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・福祉・社会グループ(業務)

[7]慢性期水俣病患者の病型別日常生活動作(ADL)の経年変化解析(CT-21-14) Temporal trend analysis of activities of daily living (ADL) in Minamata disease patients on a disease-type

#### [主任研究者]

寳來佐和子(環境・保健研究部) 業務の総括、実験全般の実施

#### [共同研究者]

中村政明(臨床部)

業務全般の助言・サポート

中村篤(臨床部)

調査実施の協力

山元 恵(環境・保健研究部)

調査の協力

坂本峰至(所長特任補佐)

調査の協力

板谷美奈(臨床部)

調査の補佐

三浦陽子(臨床部)

調査の補佐

原田利恵(国際・総合研究部)

調査の協力

劉 暁潔(国水研シニアアドバイザー)

調査の協力

安田国士(明水園)

調査の協力

太田清(ほっとはうす)

調査の協力

郡山千早(鹿児島大学)

データ解析の助言

加藤タケ子(きぼう・未来・水俣)

調査の協力

徳富一敏(おれんじ館)

調査の協力

### [区分]

業務

### [重点項目]

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開 地域・福祉向上への貢献

### 「グループ]

臨床•福祉•社会

#### 「研究期間〕

2021 年度-2024 年度(4ヶ年)

### 「キーワード]

水俣病認定患者(minamata disease patients)、日常 生活動作(ADL)、生活の質(QOL)、介護(care)、福祉 (Social Welfare)

#### 「研究課題の概要」

水俣病認定患者の継続的なADL調査を実施し、 経年的変化を明らかにする。アロマセラピーをコミュ ニケーションツールとして、患者の内的世界を少しで も理解し、可能な限り多くの詳細な記録を残すことを 目指す。

### [背景]

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、これまで客観的な ADL の変化に関する 評価は行われていなかった。近年実施された 5 年間 の ADL 変化解析結果において、胎児性・小児性水 俣病患者群(9 名)の NM スケールと N-ADL の点数 は、有意差はみられなかったものの、減少する傾向が みられた。一方、成人性患者群(12 名)は、有意な得 点減少がみとめられた。また、各群で日常生活状況 を現在と5年前で比較解析したところ、成人性患者群 では、歩行、食事、起座、寝返り、排泄、NM スケール、 N-ADL 得点において、有意な得点減少がみられた。 その一方、胎児性・小児性患者群では有意差は見られなかった。しかしながら、胎児性・小児性水俣病患者は比較的老化のスピードが速いため、ある年齢以降からの急激な ADL 低下が想定される。

本研究を円滑に遂行するためには、水俣病患者を 始めとする地域住民の方々との信頼関係の構築が必 要不可欠である。そのための有効なツールとしてアロ マセラピーを採用することを考えている。認知症高齢 者のためのケアとして、その人を中心としたパーソン センタードケアが提唱されており、「その人らしさ」を尊 重したアプローチの方法として、マッサージ、リラクゼ ーション、アロマセラピーなどが挙げられる(キッドウッ ド, 2005)。アロマセラピーは、匂いが記憶や感情に 作用するという特徴を有することから、マッサージと組 み合わせることにより、認知症高齢者に大きな効果が あるとも考えられている(八木澤・稲垣, 2008)。また、 本施術によって疼痛緩和や手部の屈曲の改善がみ られるケースも報告されている(堀江ら, 2012)。このよ うに、上記の「その人らしさ」を尊重したアロマセラピー を用いるアプローチ法は、認知症高齢者だけでなく、 水俣病患者にも有効であることが期待される。また、 水俣病患者数人からアロマセラピーの体験に前向き な回答が得られている。

#### 「目的」

慢性期水俣病患者の ADL 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こと、また、慢性期水俣病患者の疼痛に対するアロマセラピーの効果を評価することを目的とする。

### [期待される成果]

慢性期及び胎児性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 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。また、信頼関係の構築により、基盤研究の円滑な遂行(患者からの血液試料の提供等)に役立つと期待される。

希望する患者にアロマセラピーを施し、満足して頂くことができたなら、臨床研究に協力して頂ける被験者の確保に繋がることが期待される。また、患者の精

神的、肉体的不安や疲労の解消に繋がり、QOLの向上が期待される。

### [年次計画概要]

#### 1. 2022 年度

昨年度に引き続き、調査を実施する。患者を訪問し、これまでのデータを解析し、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解析を行う。

希望する患者にアロマセラピーの体験を行う。疼痛調査を実施し、継続的なトリートメントにより、疼痛緩和効果の有無を検証する。臨床研究計画書を倫理審査委員会に申請済みである。

#### 2. 2023 年度

昨年度に引き続き、調査を実施する。既存の患者に加え、新規患者の訪問を可能な限り実施する。これまでのデータを解析し、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。アロマセラピーの効果検証も引き続き遂行する。

#### 3. 2024 年度

昨年度に引き続き、調査を実施する。患者を訪問し、これまでのデータを解析し、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。

アロマセラピーの効果検証も引き続き遂行する。

### [2021年度の研究実施成果]

本業務の目的は、上記のとおり、水俣病患者のADL変化を特徴づけることが目的である。今後、継続可能で信頼性の高いデータを得るためには、多くの先行研究と比較可能で、客観性の高い評価法を適用することが必要不可欠である。今年度は、本業務に適した評価方法を抽出し、業務デザインを明確にした。ADL(日常生活動作能力)の評価法として、

IADL(手段的日常生活動作能力)、N-ADL(N式老年者用ADL評価尺度)、NMスケール(N式老年用精神状態尺度)を、疼痛の客観的評価方法として、疼痛の有無程度(VAS)および、性状(SF-MPQ-2)、心理状態評価(BDI)を、小脳性運動失調評価に、Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; SARAを、自覚症状に関してアンケート調査を実施することとした。これらをもとに業務デザインを作成し、自覚症状疫学研究計画倫理審査申請を行い、承認が得られた。本業務の調査協力に承諾して頂いた患者さんの人数は、成人性患者が1名、小児性患者が2名、胎児性患者が7名、不明が1名で計11名であった。スポーツアロマトレーナーの資格は、2022年5月に開催予定の最終試験を受ける予定である。

### [文献]

- 1) トム・キッドウッド (2005) 高橋誠一訳: 認知症のパーソンセンタードケアー新しいケアの文化へー, 筒井書房
- 2) 八木澤良子・稲垣絹代(2008) 認知症高齢者の アロママッサージによる行動変化,神戸市看護大 学紀要
- 3) 堀江和枝,稲次美樹子,高瀬真紀,岡田紗知(2012)回復期病棟におけるアロマセラピーの活用, 医療法人 凌雲会, http://ryoun.com/images/pdf/2012aroma.pdf

### 3.リスク評価グループ

#### Risk 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。リスク評価グループ は、環境汚染に起因する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、メチル水銀の曝露とリスク 評価並びに健康影響の解明を、セレンを始めとする 各種交絡因子を考慮に入れた疫学的研究と実験的 研究の両面から実施する。

当グループの各研究に関する令和 3 年度研究概要は以下の通りである。

### 「研究課題名と研究概要」

[1]水俣病における水銀とセレンの共存及びメチル水銀の胎・乳児影響に関する研究(基盤研究)

坂本峰至(所長特任補佐)

- (1) 水俣病の保存試料の新規分析による水銀と連動して増加するセレン濃度に関する研究:
  - ①保存汚泥、猫 717 号の各臓器、汚染鯛筋肉、ヒバリガイモドキで水銀濃度に連動するセレン濃度上昇が実証された。一方、全試料で Hg/Se モル比は 1 を遙かに超えており、セレン濃度増加を上回るメチル水銀曝露があったと示唆された。② 認定患者の脳を含む臓器で水銀濃度に連動するセレン濃度上昇が実証された。一方、患者の脳の Hg/Se モル比は全例で 1 以上であり、セレンの防御効果を超える高濃度のメチル水銀曝露があったと検証された。更に、患者におけるセレン濃度の増加は肝・腎臓では顕著であったが脳では低く、対照と比較した Hg/Se モル比は脳で肝・腎臓より高かった。これらの結果は、水俣病で脳が肝・腎臓よりメチル水銀による傷害を受け易かった要因の一端を示す可能性がある。
- (2) 母体血と臍帯血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血漿分布に関する研究:臍帯血の赤血球のメチル水銀濃度は母体血中濃度より高く、

- メチル水銀が胎盤を介して胎児に能動的に移動することを示した。更に、臍帯血の赤血球と血漿はメチル水銀の割合が高く、胎児の脳に移行し易いと考えられた。血漿セレン濃度は母体血より臍帯血で低かった。これらの母体血に対する臍帯血の特徴は、胎児脳におけるメチル水銀へのリスクを高める背景要因となると考えた。Environ Res. 2021 May;196.(IF: 6.498)に掲載。
- (3) 母乳経由による児のメチル水銀負荷量に関する研究:本研究では、授乳期のラット仔の血液、脳、肝、腎の組織中水銀濃度への母乳の寄与度を、出生時の母仔交叉哺育(Cross fostering)で検討した。妊娠、授乳期を通して母親にメチル水銀含有飼料を与えた場合、仔の血液や脳の水銀濃度は授乳期に急激に低下した。また、母親に授乳中にのみメチル水銀含有飼料を投与した仔の血液や脳の水銀濃度上昇は非常に低く、授乳によるメチル水銀移行が与える児の水銀負荷量は低いと考察された。Environ Res. 2022 Jan 18;(IF:6.498)に掲載。

[2]メチル水銀曝露に対するハイリスクグループの曝露評価システムの強化(基盤研究)

山元 恵(環境・保健研究部)

(1) 昨年度の検討において、12 週間の HFD 給餌及び糖代謝異常マーカー (HbA1c 等) 評価による Diet-Induced Obesity (DIO) マウスモデルを得た。 今年度、同条件下において DIO モデルマウスを作成し、交配・妊娠・出産条件に関する実験-1 を行った。しかしながら妊娠・出産率が低く、育児放棄等もあったため、解析に必要な検体が得られなかった。そこで実験-2として再度作成した DIO モデルマウスにおいて膣内インピーダンス測定による性周期(交配適期)の推定を行った上で交配を行った。実験-1 より改善が見られたため、メチル水銀投与後に得られた母及び胎仔の各組織中の水銀濃度を測定中である。

(2) 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いるが、 COVID-19 の蔓延により、試料採取が極めて困難 であった。今年度は17検体を得た。得られた試料 中の総水銀分析を行っている。

[3]開発途上国における水銀の曝露評価と技術移転 (基礎研究)

山元 恵(環境・保健研究部)

- (1) ベトナム・ハノイの妊婦を対象とした調査に関して、 2019 年度末までにリクルートした 48 名の FFQ に ついて整理を進めた。
- (2) 母親の毛髪(48 名)を入手し、総水銀値を測定した。

[4]高濃度水銀蓄積動物種におけるメチル水銀及び 必須微量元素の曝露実態と用量-反応関係に関す る研究(基盤研究)

寳來佐和子(環境・保健研究部)

メチル水銀毒性に対する生体防御機構の解明を目的として、水銀高蓄積種であるフイリマングースを用いて、(1) 水銀及び必須微量元素の母仔間移行、(2) 水銀及び必須微量元素の濃度依存的な脳内分布とセレンタンパク質発現の変化、(3) マングースのほかに鯨類と太地町住民の血液を用いたセレン化合物(セレンタンパク、セレン含有酵素)濃度と水銀濃度の関係を解析し、メチル水銀耐性を有する種における水銀とセレン及びその他必須微量元素の用量一反応関係の特徴を明らかにする。

(1)に関して沖縄産フイリマングース母ー胎仔 9 ペア から、母親:肝臓、腎臓、脳、血液、尿等、胎仔:肝臓、腎臓、脳、尾を採集した。総水銀およびメチル水銀濃度を母仔間で比較したところ、肝臓および腎臓の総水銀濃度は、母親で有意に高値であった一方、肝臓、腎臓、脳において、メチル水銀濃度に有意差はみられなかった。次にメチル水銀の母親から胎仔への分配比(胎仔臓器器官中濃度/母親血液中濃度)を解析すると、メチル水銀は、肝臓>腎臓>脳の順で高

かった。脳への分配比はおよそ 5 であり、この値は他の毒性の強い元素であるヒ素や鉛、カドミウムと比較してはるかに高い値であった。また、セレンの脳への分配比は、1 を下回った。これらのことから、マングースにおいてもヒト同様、メチル水銀は胎盤を介して胎仔に移行することが示された。母親の血液と胎仔脳中メチル水銀濃度の関係を解析したところ、正の相関関係が示され(p < 0.001)、母親の曝露レベルが胎仔に如実に反映することが明らかとなった。胎仔肝臓および脳内の水銀とセレンの関係を解析したところ、肝臓では正の相関を示した一方(p < 0.05)、脳では相関がみられなかった。これらのことから、胎仔脳において、水銀毒性に対するセレンの保護作用はみられないことが推察された。

[5]コモンマーモセットにおけるメチル水銀による神経症状の評価及び毒性発現とセレン化合物の関連(基盤研究)

片岡知里・山元 恵(環境・保健研究部) 本研究は、非ビト霊長類(マーモセット)の実験動物 モデルを用いて、水俣病患者の運動機能改善に関 する研究基盤を確立することを目的とする。

- (1) メチル水銀曝露マーモセットにおける神経行動障害の定量的評価系の確立:先行研究(Yamamoto et.al., J. Toxicol. Sci. 2012)において確立した実験条件を基にメチル水銀を投与し(メチル水銀 1.5 mg Hg/kg BW を 2 週間投与後、2~3 週間非投与条件下にて神経症状を観察)、ビデオ撮影による動画を解析して運動機能(自発運動及び歩行)を評価した。その結果、メチル水銀投与開始後 2 週間~3 週間にかけてマーモセットの自発運動量の減少、歩行時の姿勢の変化が生じることを示す半定量的な予備データが得られた。
- (2)メチル水銀曝露に伴う神経行動障害の責任病巣の解明:本実験条件下のマーモセットの脳について免疫組織化学による解析を行った結果、対照群に比してメチル水銀曝露群の脳では炎症マーカー(GFAP、Ibal)発現が活性化しており、末梢神経(坐骨神経)では神経線維の萎縮が観察された。

### [6]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、国水研及び付属施設である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。

2021年は希望者 55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、論文執筆と併せて関連文献の調査・収集、及び追加のデータ解析を行った。

### ■リスク評価グループ(基盤研究)

[1]水俣病における水銀とセレンの共存及びメチル水銀の胎・乳児影響に関する研究 (RS-21-05)

Studies on coexisting of mercury and selenium in Minamata disease and effects of methylmercury to fetus and breast-feeding infants

### [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]

丸本倍美(基礎研究部)、原口浩一(国際·総合研究部)、安武 章(元基礎研究部)、山元 恵(環境·保健研究部)、板井啓明(東京大学)

生体・環境試料の生化学・組織学的分析 中村政明(臨床部)

認定患者の臨床症状と病理所見確認 衞藤光明(介護老人保健施設樹心台)、竹屋元裕 (熊本大学)、中野篤浩(元基礎研究部)、遠山千 春(筑波大学)、Chan HM(カナダ・オタワ大)、 Domingo JL(スペイン・ロビーラ・イ・ビルジリ大学)、 Balogh SJ(米国・Moyau Consulting Engineering and Science)

病理検索および研究助言等

### [区分]

基盤研究

### 「重点項目〕

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への発展

### [グループ]

リスク評価

### 「研究期間」

2020年度-2024年度(5ヶ年)

### 「キーワード〕

水俣病(Minamata disease)、セレン(Selenium)、 メチル水銀(Methylmercury)、胎児(Fetus)

### 「研究課題の概要]

- 1. 水俣病における水銀とセレン共存に関する研究: 水俣病発生当時の環境と患者臓器の歴史的試料を新規に分析することで水銀濃度と連動して上昇したセレン濃度の実証を行い、水俣病発症におけるセレンの役割を考察する。
- 2. メチル水銀の胎・乳児影響に関する研究: 感受性の高い脳の発達期である胎・乳児期における母親から児へのメチル水銀の移行とその健康 リスクに関する研究を行い、児の脳をメチル水銀の 影響から守るために必要な情報発信を行う。

#### 「背景」

- 1. 水俣病の原因物質が水銀、後にメチル水銀であると究明される前に、発症した猫や患者の肝臓に高濃度のセレンが検出され、セレンが原因物質ではないかと疑われた時期があった。喜田村(当時:熊本大学)らは、猫の肝臓中のセレンは致死量を超える高濃度に相当すると熊本医学会雑誌に報告した。しかし、環境や患者臓器におけるセレン濃度の上昇は国際学術誌に発表されることはなく、セレン上昇は水俣病におけるエビデンスとして海外では認知されていない。
- 2. 水俣病では胎児性や小児性の患者が発生し、出生前後の発達期の脳はメチル水銀毒性に対する感受性が高いことを世界に知らしめた。そこで、胎・乳児期における胎盤・母乳経由のメチル水銀移行とその健康リスク評価を行い、児の脳をメチル水銀の影響から守るための情報提供が重要である。

### [目的]

1. 水俣病発生当時の歴史的試料の新規分析による 水銀濃度と連動して上昇したセレンの研究:

水俣病関連の歴史的保存試料を用いた総水銀とセレンの新規解析で、当時の環境試料と水俣病認定患者臓器におけるセレン濃度の上昇を実証する。 更に、Hg/Se モル比を検討することで、水俣病発症におけるセレンの役割を考察する。

- 2. メチル水銀の胎・乳児影響に関する研究:
- (1) 大脳における高感受性の窓(Vulnerable window) に関する研究; 胎児性水俣病の外挿研究として、 大脳に特異的に病変を引き起こす新生仔ラットを 用いた動物実験で、組織学的、生化学的、行動科 学的検索を行う。
- (2) 母体血と臍帯血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血漿分布に関する研究; 母体血と臍帯血の比較で、胎児の脳の感受性を修飾する可能性のある背景要因としての赤血球や血漿のメチル水銀濃度およびセレンの栄養状態を示す血漿中セレン濃度を検討する。
- (3) 母乳が児のメチル水銀負荷量におよぼす影響に 関する研究; 妊娠中にメチル水銀曝露したラット の母親から生まれた新生仔を非投与群と母仔交叉 哺育(Cross-fostering)し、仔の組織中水銀濃度へ 及ぼす母乳の寄与度を検討する。

### [期待される成果]

- 1. 水俣病当時の環境や患者臓器におけるメチル水 銀曝露に連動して上昇したセレン濃度が実証され る。更に、上昇したセレン濃度が水俣病発症に果 たした役割が解明され、水俣病における未発表の エビデンスとして国際的に情報が発信される。
- 2. 胎・乳児における発達期の脳をメチル水銀の影響 から守る為のリスクマネージメントに貢献する情報 が発信される。

### [年次計画概要]

- 1. 2020 年度
- (1) 水俣病発生当時の歴史的試料の新規分析による水銀濃度と連動して上昇したセレンの研究:
- 1) 水俣病発生当時のジチゾン比色法と現在の原子吸光法で測定した総水銀濃度を比較する。
- 2) 歴史的試料の解析により環境の各曝露パスウェ

イにおける水銀とセレンの分析を行う。

- (2) メチル水銀の胎・乳児影響に関する研究:
  - 1) 大脳における高感受性の窓に関する研究; 胎 児性水俣病の外挿研究を目的として、大脳に特 異的に病変を引き起こす新生仔ラットを用いた動 物実験で、組織学的、生化学的、行動科学的検 索の実施で論文掲載を目指す。
- 2) 母体血と臍帯血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血漿分布に関する研究; 母体血と臍帯血の比較で、胎児の脳のメチル水銀に対する感受性を修飾する可能性のある背景要因としての赤血球や血漿のメチル水銀濃度およびセレンの栄養状態を示す血漿中セレン濃度を検討する。
- 3) 母乳が児のメチル水銀負荷量に及ぼす影響に 関する研究; 授乳期のラット仔の血液、脳、肝、 腎の組織中水銀濃度へ及ぼす母乳の寄与度を、 出生時の母仔交叉哺育(Cross-fostering)で検討 する。

#### 2. 2021 年度

- (1) 水俣病発生当時の歴史的試料の新規分析による水銀濃度と連動して上昇したセレンの研究:水 俣病患者13名の大脳、小脳、肝臓、腎臓および対 照20名の臓器の比較で、水俣病当時の患者臓器 におけるメチル水銀曝露に連動して上昇したセレ ン濃度を実証する。更に、Hg/Se モル比の検討で 上昇したセレン濃度が水俣病発症に果たした役割 を考察する。加えて、ラットへの長期・高濃度のメチ ル水銀投与の予備実験で、血液や臓器における セレン濃度の分布を検討する。
- (2) 母体血と臍帯血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血漿分布に関する研究; 胎児の発達期の脳はメチル水銀曝露に対し高感受性である。更に、その感受性を修飾する可能性のある背景要因及ついて検討し、論文掲載を目指す。
- (3) 母乳が児のメチル水銀負荷量に及ぼす影響に 関する研究;母乳由来のメチル水銀移行と児にお けるメチル水銀蓄積への寄与度を検討し、論文掲 載を目指す。
- 3. 2022 年度
- (1) 水俣病発生当時の歴史的試料の新規分析によ

る水銀濃度と連動して上昇したセレンの研究; 水俣病患者の大脳、小脳、肝臓、腎臓における水 銀、セレンおよび Hg/Se モル比に関して、患者の 発症時期から解剖までの期間、および解剖年との 関連を考慮に入れた解析を加える。また、水俣病 でメチル水銀とセレンが同時曝露されたことを想定 して、比較的長期に高濃度のメチル水銀またはセ レンを単独、及び同時にラットに投与する実験を行 い、血液、脳、肝、腎臓における水銀とセレン濃度 の分布を検証する。更に、汚染魚と工場内で採取 された底質と廃棄物残渣の数を増やして水銀とセ レン濃度を分析する。以上の検討をまとめ水俣病 患者におけるセレン濃度の上昇とその意義につい て国内外の学会発表し、論文掲載を目指す。

### [2021年度の研究実施成果の概要]

1. 水俣病発生当時の歴史的試料の新規分析による 水銀濃度と連動して上昇したセレン濃度の研究:

### (1)環境試料におけるセレン濃度上昇;

試料・方法:アセトアルデヒド精留塔ドレイン投与 実験で発症させたネコ 717 号の臓器、水俣湾汚泥、 汚染魚(真鯛)、ヒバリガイモドキ、水俣病患者の大 脳、小脳、肝臓、腎臓の貴重な歴史的試料(図 1) を用いて総水銀とセレン濃度を測定する。試料に よってメチル水銀は無機化しており、総水銀濃度 のみを示した。

図 2 に示したように全環境試料で、水銀濃度に連動するセレン濃度の上昇が実証された(昨年度報告済み)。更に、ヒバリガイモドキのセレン濃度は、湾の外、湾内の恋路島側、湾内の内陸側とメチル



図 1. セレン濃度分析に用いた歴史的環境及び 患者臓器試料

水銀拡散と試料の水銀濃度に応じたセレン濃度の 量・反応的な上昇が確認された(図3)。

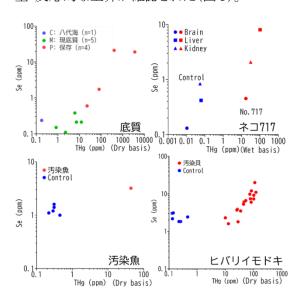


図 2. 環境試料における水銀とセレン濃度

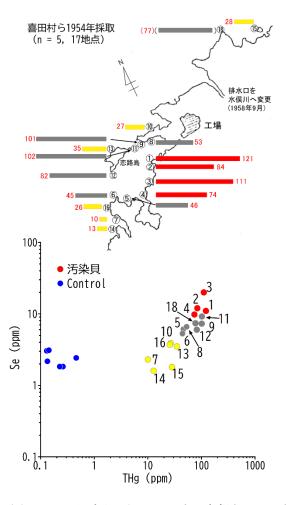


図3. ヒバリガイモドキにおける水銀とセレン濃度

本年度は各試料の Hg/Se モル比を検討した。全保存試料で、Hg/Se モル比は1を超過し(図4)、セレン濃度の増加を遥かに上回る高濃度のメチル水銀曝露があった実態が検証された。これらの結果は、水俣住民は魚介類の摂取を介して高濃度メチル水銀と比較的高いセレンの双方に曝露されていた可能性を示唆した。

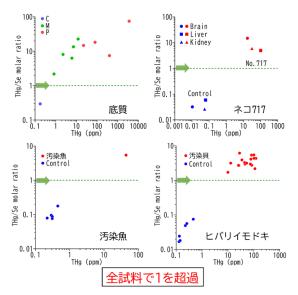


図 4. 環境試料における Hg/Se モル比

### (2)水俣病患者臓器におけるセレン濃度上昇;

重度の脳病理所見を有する水俣病認定患者 13 名と病理所見が無く、認定を棄却された対照 20 名の大脳、小脳、肝臓、腎臓の水銀とセレン濃度および Hg/Se モル比の比較検討を行った。

患者の水銀濃度は大脳・小脳で対照の約50倍、 肝・腎蔵で対照の約70倍であった。患者のセレン 濃度は大脳・小脳で対照の約5~7倍、肝・腎蔵で 約10倍であり、患者における水銀濃度と量・反応 的なセレン濃度上昇が実証された(図5)。対照の 大脳、小脳はセレン濃度に差が無かったが、肝臓 と腎臓ではセレン濃度上昇が確認された。

対照の大脳と小脳の Hg/Se モル比は 1 以下で、 患者では 1 を超えていた(図 6)。これは患者と対照 を識別できる特筆すべき結果である。 肝・腎臓では 患者と対照のモル比が一部重複した。 また、対照と 比較した患者の Hg/Se モル比は、脳で約 9 倍と高 いのに対し、肝・腎蔵では 3~4 倍であった。

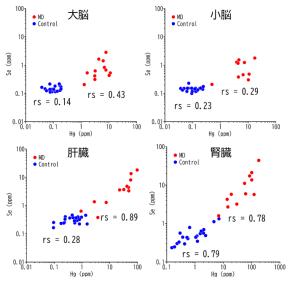


図 5. 患者臓器における水銀とセレン濃度

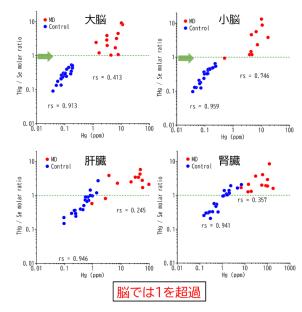


図 6. 患者臓器における Hg/Se モル比

水俣病は肝・腎蔵に脳より高濃度の水銀が蓄積するが、中枢神経傷害が主体で、肝・腎蔵に傷害などは報告されていない。この臓器特異性は、主に臓器自身のメチル水銀に対する感受性の違いに起因すると考えられる。一方で、患者の肝・腎蔵では顕著なセレン増加が認められたが、脳でのセレン上昇は比較的低く、対照と比べた患者の脳のHg/Se モル比が肝・腎より高かったという今回の結果は、水俣病で脳が肝・腎蔵より傷害を受け易かった要因の一端を示す可能性があると考えた。

- 2. メチル水銀の胎・乳児影響に関する研究:
- (1)母体血と臍帯血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血漿分布に関する研究:

臍帯血の赤血球のメチル水銀濃度は母体血中濃度よりも高く、メチル水銀が胎盤を介して胎児に能動的に移動されることを示唆した。更に、臍帯血の赤血球と血漿はメチル水銀の割合が高く、胎児の脳に移行し易いと考えられた。血漿セレン濃度は臍帯血で母体血より低かった(図 7)。これらの結果は、胎児の脳におけるメチル水銀へのリスクを高める背景要因となると考えた。Environ Res. 2021 May; 196. (IF: 6.498)に掲載された。

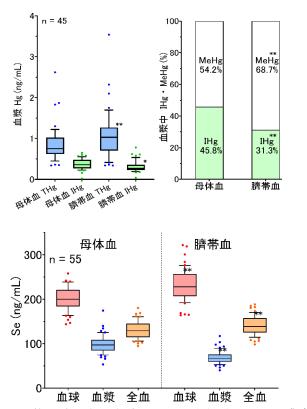


図7 母体と臍帯血の血漿のメチル水銀%とセレン濃度

### (2)母体体経由の児へのメチル水銀負荷量の研究;

出生前後の発達中の脳はメチル水銀曝露に対して脆弱である。母乳に含まれるメチル水銀は母乳を介して児に移行する。本研究では、授乳期のラット仔の血液、脳、肝、腎の組織中水銀濃度への母乳の寄与度を、出生時の母仔交叉哺育(Crossfostering)で検討した。妊娠期を通して母親にメチル水銀含有試料を与えることで生まれた仔の血液や脳の水銀濃度は、母体より高かった。しかし、授

乳期には急激に低下した。また、授乳中にのみ母親にメチル水銀を投与したP仔の血液や脳の水銀濃度上昇は、経胎盤的にメチル水銀曝露があった新生仔と比較すると、血液で1.5%、脳で3.3%と低かった(図8)。以上から、授乳によるメチル水銀移行は懸念されるような水銀の負荷を児に与えないと考察された。Environ Res. 2022 Jan 18; 188 (IF:6.498)に掲載された。

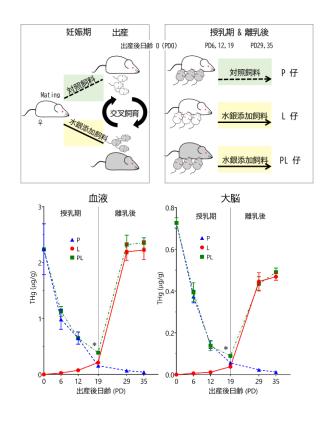


図8 交叉飼育と授乳中の血液と脳中水銀濃度低下[備考]

本研究の一部は JSPS 科研費 JP19K12353 の助成を受けたものである。

#### [研究期間の論文発表]

 Sakamoto M, Haraguchi K, Tatsuta N, Nakai K, <u>Nakamura M</u>, Murata K. Plasma and red blood cells distribution of total mercury, inorganic mercury, and selenium in maternal and cord blood from a group of Japanese women. Environ Res. 2021 May; 196: 110896.

- Sakamoto M, Haraguchi K, Tatsuta N, Marumoto M, Yamamoto M, Nakamura M. Breast milk contribution to tissue mercury levels in rat pups examined by cross-fostering at birth. Environ Res. 2022 Jan 19; 208: 112772. Online first.
- Marumoto M, <u>Sakamoto M</u>, Nakamura M, Marumoto K, Tsuruta S. Organ-specific accumulation of selenium and mercury in Indo-Pacific bottlenose dolphins (Tursiops aduncus). Acta Vet Scand. 2022 Jan 27; 64(1): 1.
- 4) <u>Sakamoto M</u>, Kakita A, Sakai K, Kameo S, Yamamoto M, Nakamura M. Methylmercury exposure during the vulnerable window of the cerebrum in postnatal developing rats. Environ Res. 2020 Sep; 188: 109776.
- 5) <u>坂本峰至</u>, 柿田明美, 中村政明. 「メチル水銀」 脳の発生とその異常 – D.外的要因による異常. CLINICAL NEUROSCIENCE 2020 Dec; 38(12): 1594-1597.

#### [研究期間の学会等発表]

- 1) <u>坂本峰至</u>, 丸本倍美, 原口浩一, 遠山千春, 板井啓明, 安武 章, 衞藤光明, 中村政明: 水俣病患者臓器におけるセレン濃度上昇. 令和 3 年度メチル水銀研究ミーティング, Web meeting. 2022. 2.
- 2) <u>坂本峰至</u>, 原口浩一, 龍田 希, 丸本倍美, 山元 恵, 中村政明: 母乳のラット仔組織水銀濃度への 寄与:出生時の母仔交叉哺育研究.第 92 回日本 衛生学会学術総会, Web meeting, 2022.03.
- 3) 仲井邦彦, 苅田香苗, 苣田慎一, 村田勝敬, 岩田豊人, 岩井美幸, 龍田 希, 安里 要, 柳沼梢, 坂本峰至, 原口浩一, 篠田 陽, 秋山雅博, 外山喬士: メチル水銀曝露による健康影響に関するレビュー. 令和 3 年度 水俣病に関する総合的研究, Web meeting, 2022. 2.
- 4) <u>Sakamoto M</u>: Health hazard of mercury and its countermeasures. UNEP Online Training Programme #1: Role of monitoring laboratory for national mercury management, Web meeting, 2020.12.(基調講演)

- 5) 坂本峰至, 丸本倍美, 板井啓明, 安武 章, 遠山 千春, 中村政明: 高濃度メチル水銀曝露に連動し て上昇するセレン: 水俣病関連試料と動物実験に よる検証. 第 6 回日本セレン研究会 生命金属に 関する合同年会(ConMetal 2020), Web meeting, 2020.11.
- 6) <u>坂本峰至</u>, 丸本倍美, 原口浩一, 遠山千春, 板井 啓明, 安武 章, 衞藤光明, <u>中村政明</u>: 水俣病に おける濃度メチル水銀曝露に連動して上昇するセ レン濃度: 水俣病関連保存試料による検証. 令和 2 年度メチル水銀研究ミーティング, Web meeting, 2021.1.
- 7) <u>坂本峰至</u>, 安武 章, 原口浩一, 中村政明, 龍田 希, 仲井邦彦, 村田勝敬: 日本人の母体血と臍帯 血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血 漿分布. 第 91 回日本衛生学会学術総会, Web meeting, 2021.3.

### ■リスク評価グループ(基盤研究)

[2]メチル水銀曝露に対するハイリスクグループの曝露評価システムの強化(RS-21-06) Strengthen of exposure assessment system for high-risk groups to methylmercury exposure

### [主任研究者]

山元 恵(環境・保健研究部) 研究の総括、実験全般の実施

### [共同研究者]

中村政明(臨床部)

研究デザインのサポート

坂本峰至(所長特任補佐)

研究デザインのサポート

片岡知里(環境・保健研究部)

実験全般

寳來佐和子(環境・保健研究部)

実験のサポート

堀内正久(鹿児島大学)

研究デザインのサポート

柳澤利枝(国立環境研究所)

動物実験のサポート

茂木正樹(愛媛大学)

動物実験のサポート

中野篤浩(元基礎研究部長)

水銀分析法、研究デザインのサポート

秋葉澄伯(鹿児島大学)

統計解析のサポート

郡山千早(鹿児島大学)

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、統計解析のサポート

周東 智(北海道大学)

動物実験のサポート

### [区分]

基盤研究

### 「重点項目〕

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

### 「グループ]

リスク評価

#### 「研究期間」

2020年度-2024年度(5ヶ年)

### 「キーワード〕

メチル水銀 (methylmercury) 、感受性 (susceptibility)、病態 (disease state)、胎児・新生児 (fetus, newborn)、糖代謝異常 (disturbance of glucose metabolism)

#### 「研究課題の概要]

病態下におけるメチル水銀の代謝・動態・毒性発現を明らかにする。特に糖代謝異常に関連するメチル水銀への感受性の変化や感受性要因の明確化を目的として、ヒトと実験動物を対象に研究を行う。

#### 「背景]

- 1. メチル水銀への感受性の個人差を生じる要因の一つとして、疾患に伴う代謝異常が挙げられる <sup>1)</sup>。世界の成人人口の約 5~6%が糖尿病に罹患しており、若年層や低・中所得国における有病率の急速な増加は公衆衛生上の大きな問題となっているが <sup>2)</sup>、糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の代謝・動態・毒性発現に関しては明らかになっていない。
- 2. Western Pacific 地域(日本、韓国、中国など)における糖代謝異常合併妊娠の頻度は約 12%と推定されているが 3)、糖代謝異常の病態下の妊婦におけるメチル水銀の代謝・動態や母児移行については明らかになっておらず、リスク評価・管理についても行われていない。

- 3. 母親の糖代謝異常と水銀の関連については、・妊娠糖尿病の母親から出産した児の胎便中の水銀値は高い傾向を示した 4)、・臍帯血中のメチル水銀と母親の糖代謝異常(妊娠糖尿病・糖尿病合併妊娠)には有意な相関はなかった 5)、・母親の毛髪水銀値と妊娠糖尿病の罹患は負の相関を示したの、・母親の血中水銀値と妊娠糖尿病のリスクは正の相関を示したのなど、様々な知見が報告されており、一致した見解は得られていない。
- 4. 「水銀に関する水俣条約」の有効性評価の一環として、様々な集団、特にハイリスクグループのリスク 評価・管理に資する基礎データが求められている 8)。
- 5. これまで糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の代謝・動態や毒性発現の解明を目的として、 KK-Ay2型糖尿病モデルマウスとBL/6マウスへのメチル水銀の連続投与による比較実験を行い、2型糖尿病に特徴的な体組成(体脂肪率の上昇等)に伴うメチル水銀の組織への蓄積の促進や組織の脆弱性により、KK-Ayマウスは早期に毒性発現することを報告した 9,10。

### [目的]

- 1. 病態下におけるメチル水銀の代謝・動態・毒性発現を明らかにする。特に糖代謝異常に関連するメチル水銀への感受性の変化や感受性要因の明確化を目的として、ヒトと実験動物を対象に研究を行う。
- 2. 感受性要因(疾患由来の代謝異常)を考慮した妊娠期の母親及び新生児に対する精度の高いメチル水銀の曝露評価、リスク評価・管理の強化に資する基礎データを得る。

#### 「期待される成果〕

病態下、特に糖代謝異常がメチル水銀の代謝・動態や毒性発現へ及ぼす影響の一端が明らかになる。「水銀に関する水俣条約」の有効性評価の一環として、ハイリスクグループのリスク評価・管理に資する基礎データが得られる。

### [年次計画概要]

- 1. 2020 年度
- (1) 2型糖尿病マウスにおけるメチル水銀の体内動態 に関するデータ解析を進め、論文化を行う。
- (2) 糖代謝異常の母マウス・新生仔マウスにおけるメチル水銀の代謝・動態に関して、雌の糖代謝異常モデルマウスの確立を行う。本モデルを用いて、妊娠・出産及びメチル水銀の投与条件に関する検討を行う。
- (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)採取を進め、得られた検体 の水銀分析を行う。

#### 2. 2021 年度

- (1) 雌の糖代謝異常モデルマウスの妊娠・出産とメチル水銀の曝露・評価系に関する条件を確立し、メチル水銀の母仔移行に関するデータを得る。
- (2) ヒト試料収集、食事アンケート調査、水銀分析、元素分析を進める。

### 3. 2022 年度

- (1) 前年度までに得た糖代謝異常モデルマウスにお けるメチル水銀の母仔移行に関するデータを基 に水銀の体内動態の解析を行い、論文化を行う。
- (2) 糖代謝異常モデルマウスにおいてメチル水銀の 母仔移行に影響を及ぼす可能性のある物質に関 する予試験を行う。
- (3) ヒト試料収集、食事アンケート調査、水銀分析、元素分析等を進める。

#### 4. 2023 年度

- (1) 糖代謝異常モデルマウスにおいてメチル水銀の 母仔移行に影響を及ぼす可能性のある物質に関 する本試験を行う。
- (2) ヒト試料に関して、食事アンケート調査、水銀値、 元素データの相関解析を行い、論文化する。

#### 5. 2024 年度

糖代謝異常モデルマウスにおいてメチル水銀の母

仔移行に影響を及ぼす可能性のある物質に関する 知見の論文化を行う。

### [2021年度の研究実施成果]

- 1. 昨年度の検討において、12週間のHFD 給餌及び 糖代謝異常マーカー (HbA1c 等)評価による Diet-Induced Obesity (DIO) マウスモデルを得た。 今年度、同条件下においてDIOモデルマウスを作成し、交配・妊娠・出産条件に関する実験-1を行った。しかしながら妊娠・出産率が低く、育児放棄等もあったため、解析に必要な検体が得られなかった。そこで実験-2として再度作成したDIOモデルマウスにおいて膣内インピーダンス測定による性周期(交配適期)の推定を行った上で交配を行った。実験-1より改善が見られたため、メチル水銀投与後に得られた母及び胎仔の各組織中の水銀濃度を測定中である。
- 2. 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いるが、COVID-19の蔓延により、試料採取が極めて困難であった。今年度は17検体を得た。得られた試料中の総水銀分析を行っている。

### [備考]

本研究に関連する外部研究資金として、科研費: 挑戦的萌芽研究(平成 23-25 年度)「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」、基 盤研究(C)(平成 28-31 年度)「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」、及び基 盤研究(C)(令和 3 年-令和 5 年度)「糖代謝異常の 病態下におけるメチル水銀の母仔移行に関する研究」 に採択されている。

### [研究期間の論文発表]

1) <u>Sakamoto M</u>, Kakita A, Sakai K, Kameo S, <u>Yamamoto M</u>, <u>Nakamura M</u>. (2020): Methylmercury exposure during the vulnerable window of the

- cerebrum in postnatal developing rats. Environ. Res. 188: 109776.
- David J, Muniroh M, Nandakumar A, Tsuji M, Koriyama C, <u>Yamamoto M</u>. (2020): Inorganic mercury-induced MIP-2 expression is suppressed by N-acetyl-L-cysteine in RAW264.7 macrophages. Biomed. Rep. 12 (2):39-45.
- 3) Muniroh M, Gumay AR, Indraswari DA, Bahtiar Y, Hardian H, Bakri S, Maharani N, Karlowee V, Koriyama C, <u>Yamamoto M</u>. (2020): Activation of MIP-2 and MCP-5 expression in methylmercury-exposed mice and their suppression by N-Acetyl-L-Cysteine. Neurotox. Res. 37(4):827-834.
- 4) <u>Yamamoto M</u>, Yanagisawa R, Sakai A, Mogi M, Shuto S, Shudo M, Kashiwagi H, Kudo M, <u>Nakamura M</u>, <u>Sakamoto M</u>. (2021): Toxicokinetics of methylmercury in diabetic KK-Ay mice and C57BL/6 mice. J. Appl. Toxicol. 41(6):928-940.
- 5) Oguro A, Fujita K, Ishihara Y, <u>Yamamoto M</u>, Yamazaki T. (2021): DHA and its metabolites have a protective role against methylmercury-induced neurotoxicity in mouse primary neuron and SH-SY5Y cells. Int. J. Mol. Sci. 22(6), 3213.
- 6) <u>Sakamoto M</u>, <u>Haraguchi K</u>, Tatsuta N, <u>Marumoto M</u>, <u>Yamamoto M</u>, <u>Nakamura M</u>. (2022): Breast milk contribution to tissue mercury levels in rat pups examined by cross-fostering at birth. Environ Res. Online ahead of print.

#### [研究期間の学会発表]

- 1) <u>山元</u> 恵, 柳澤利枝, 酒井敦史, 茂木正樹, 周東智, 首藤正親, 柏木葉月, 工藤めぐみ, <u>中村政明</u>, <u>坂本峰至</u>: KK-Ay 糖尿病マウスと C57BL/6 マウスにおけるメチル水銀の体内動態. 第 91 回日本衛生学会学術総会, Web 会議, 2021. 3.
- 2) 大黒亜美,藤田健太,石原康宏,<u>山元</u>恵,山崎 岳:ドコサヘキサエン酸 (DHA) 代謝物のメチル 水銀毒性に対する神経細胞保護作用の検討. 令 和 2 年度メチル水銀研究ミーティング, Web 会議, 2021. 1.

- 3) 山元 恵: 水銀の環境保健~実験研究・調査研究 によるアプローチ~. 令和 3 年度日本衛生学会・若手研究者の会,教育講演,Web 会議,2021.9.
- 4) 清野正子, 中村亮介, 大城有香, 浦口晋平, 白畑辰弥, 小西成樹, 岩井孝志, 小林義典, 田辺光男, 山元恵, 高根沢康一:メチル水銀毒性に対するオレアノール酸 3-グルコシドの保護効果.メタルバイオサイエンス研究. 2021. 10. (横浜)
- 5) 大黒亜美,藤田健太,石原康宏,<u>山元</u>恵,山崎岳:メチル水銀毒性軽減におけるドコサヘキサエン酸及びその代謝物の作用解明.メタルバイオサイエンス研究会.2021.10.(横浜)
- 6) 柳澤利枝、小池英子、鈴木武博、嶋田 努、<u>山元</u> <u>恵</u>:メチル水銀およびポリ塩化ビフェニルの妊娠期 低用量複合曝露による仔への影響. 第 92 回日本 衛生学会学術総会, Web meeting, 2022. 3.(予定)

#### 「文献]

- 1) World Health Organization. (2008) Guidance for identifying population at risk from mercury exposure.
- 2) World Health Organization. (2016) Global report on diabetes.
- 3) 宮越 敬. (2020) アジア各国での妊娠糖尿病の現状. 産科と婦人科. No.87(5), 505-509.
- 4) Peng S, Liu L, Zhang X, Heinrich J, Zhang J, Schramm KW, Huang Q, Tian M, Eqani SA, Shen H. (2015) A nested case-control study indicating heavy metal residues in meconium associate with maternal gestational diabetes mellitus risk. Environ. Health. 14: 19.
- 5) Wells EM, Herbstman JB, Lin YH, Jarrett J, Verdon CP, Ward C, Caldwell KL, Hibbeln JR, Witter FR, Halden RU, Goldman LR. (2016) Cord blood methylmercury and fetal growth outcomes in Baltimore newborns: Potential confounding and effect modification by omega-3 fatty acids, selenium, and sex. Environ. Health Perspect. 124: 373-379.
- 6) Valvi D, Oulhote, Y, Weihe P, Dalgård C, Bjerve KS, Steuerwald U, Grandjean P. (2017) Gestational diabetes and offspring birth size at elevated

- environmental pollutant exposures. Environ. Int. 107: 205-215.
- 7) Wang Y, Zhang P, Chen X, Wu W, Feng Y, Yang H, Li M, Xie B, Guo P, Warren JL, Shi X, Wang S, Zhang Y. (2019) Multiple metal concentrations and gestational diabetes mellitus in Taiyuan, China. Chemosphere. 237: 124412.
- 8) Basu N, Horvat M, Evers DC, Zastenskaya I, Weihe P, Tempowski J. (2018) A State-of-the-Science Review of Mercury Biomarkers in Human Populations Worldwide between 2000 and 2018. Environ. Health Perspect. 126: 106001.
- Yamamoto M, Yanagisawa R, Motomura E, <u>Nakamura M, Sakamoto M, Takeya M, Eto K.</u> (2014) Increased methylmercury toxicity related to obesity in diabetic KK-Ay mice. J. Appl. Toxicol. 34: 914-923.
- 10) <u>Yamamoto M</u>, Motomura E, Yanagisawa R, Hoang VAT, Mogi M, Mori T, <u>Nakamura M</u>, 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.

## ■リスク評価グループ(基盤研究)

# [3]開発途上国における水銀の曝露評価と技術移転(RS-21-07)

# Exposure assessment of mercury and technology transfer in developing countries

### [主任研究者]

山元 恵(環境・保健研究部) 研究の総括、研究全般の実施

# [共同研究者]

坂本峰至(所長特任補佐)

疫学研究デザインのサポート

片岡知里(環境・保健研究部)

水銀分析、データ解析

寳來佐和子(環境・保健研究部)

微量元素分析

郡山千早(鹿児島大学)

疫学研究デザイン、サンプルの収集、統計解析 秋葉澄伯(鹿児島大学名誉教授)

疫学研究デザイン、統計解析のサポート

中野篤浩(元基礎研究部長)

水銀分析法の改良のサポート

田端正明(佐賀大学名誉教授)

水銀分析法の改良のサポート

Hung The Dang (Hanoi University of Public Health, Vietnam)

サンプルの収集、食事調査

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

サンプルの収集、食事調査

Do Thi Thu Hien (National Hospital of Dermatology and Venereology, 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

Muflihatul Muhiroh (Diponegoro University, Indonesia)

サンプルの収集、食事調査

#### [区分]

基盤研究

#### 「重点項目〕

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開 国際貢献

「グループ]

リスク評価

#### [研究期間]

2020年度-2024年度(5ヶ年)

#### 「キーワード]

水銀曝露 (mercury exposure)、胎児 (fetus)、人力小規模金採掘 (artisanal and small-scale gold mining: ASGM)、開発途上国 (developing countries)、メチル水銀分析 (methylmercury analysis)

#### 「研究課題の概要]

開発途上国(ベトナム、インドネシア等)における水 銀の曝露評価研究を行い、対象国における水銀の バイオモニタリングシステム、水銀分析の技術移転を 行う。

ベトナム:妊娠期の母親及び新生児におけるメチル水銀の曝露状況の把握を行う。出産可能年齢の女性への魚介類摂取に関するガイダンスの策定に必要な基礎資料を得る。

インドネシア:水銀汚染が懸念される地域(金採掘等)に関する実態調査を行う。

#### [背景]

- 1. 「水銀に関する水俣条約」の有効性評価の一環として、様々な集団、特にハイリスクグループのリスク評価・管理に資する基礎データが求められている」。
- 2. 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はほとんど把握されていない。
- 3. これまでの研究において、生物試料中の総水銀・メチル水銀の簡易分析法を開発し<sup>2,3)</sup>、本法の公衆衛生への応用の一環として、市販の魚介類(エビ)中の水銀及びセレンに関する実態調査を行った<sup>4)</sup>。また、ハノイの一般住民を対象とした毛髪水銀レベルと魚介類摂取の関連に関する疫学研究を行い、ベトナムにおける魚食とメチル水銀の曝露状況に関する初めての研究として発表した<sup>5)</sup>。
- 4. インドネシアにおいて、水銀汚染が懸念される地域(金採掘等)があるが、曝露評価や汚染に関する実態調査はほとんど行われていない。

#### [目的]

- 1. 「水銀に関する水俣条約」の有効性評価の一環として、様々な集団、特にハイリスクグループのリスク評価・管理に資する基礎データを得る。
- 2. 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を確立し、リ スク管理に必要な基礎的データを得る。
- 3. インドネシアにおいて、水銀汚染が懸念される地域(金採掘等)に関する実態を把握し、必要に応じて対策を講じる。

#### 「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 (food frequency questionnaire: FFQ) を実施する。
- 2. 採取した試料(毛髪・爪など)における水銀及びセレン等の元素分析を行う。
- 3. 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、日本での先行研究のと比較解析する。

4. インドネシアの金採掘に伴う水銀汚染が懸念される地域において、先行研究 5,6)に準じてヒト試料収集を行い、水銀の曝露・リスク評価を行う。

#### 「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. インドネシアにおいて水銀汚染が懸念される地域 (金採掘等)に関する実態が把握され、対策を講じ ることが可能になる。
- 3.「水銀に関する水俣条約」の有効性評価の一環として、ハイリスクグループのリスク評価・管理に資する基礎データが得られる。

#### [年次計画概要]

- 1.2020年度
- (1) ベトナム・ハノイの妊婦を対象としたメチル水銀の 曝露評価に関して、2019 年度末までにリクルート した検体(毛髪・爪・便)を入手し、水銀・元素の分 析を行う。併せて FFQ について整理する。
- (2) インドネシアにおける水銀の曝露評価に関する調査候補地に関して、現地カウンターパートと予備情報を収集する。

#### 2.2021 年度

- (1) ベトナム・ハノイからサンプル(毛髪・爪・便) の運搬を行い、得られた試料の水銀及び元素の分析を行う。
- (2) インドネシアにおける水銀の曝露評価に関する 調査候補地に関する情報収集を進める。併せて 共同研究者と COVID-19 蔓延下における水銀 の曝露評価に関する新規なプロトコールの確立 を試みる。

#### 3.2022 年度

(1) ベトナム・ハノイにおけるサンプル中の水銀とその 他の各因子(元素、魚食量等)との相関を解析し、 論文化を行う。

- (2) ベトナムの調査対象地域の候補として、魚介類の 多食地域に関する予備調査を行う。
- (3) インドネシアにおいて、調査対象地域を決定し、カウンターパートとの共同研究締結、対象集団のリクルート、疫学研究手続を行う。

#### 4. 2023 年度

- (1) ベトナムにおける魚介類の多食地域の調査に関して、カウンターパートとの共同研究締結、対象集団のリクルート、疫学研究手続を行う。
- (2) インドネシアにおいて、生体試料採取のセットアップ、生物試料収集、食事アンケートの実施を行う。

### 5. 2024 年度

- (1) ベトナムにおける魚介類の多食地域の調査に関して、生体試料(毛髪・血液等)採取のセットアップ、 生物試料収集、食事アンケートを実施する。
- (2) インドネシアにおいて、サンプル中の水銀分析、 元素分析、各因子間の相関解析、論文化を行う。

#### [2021年度の研究実施成果]

- 1. 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) より、2019年度末までにリクルートした母親 48 名の FFQ について、ベトナムのカウンターパート研究者と、取りまとめ・翻訳を進めた。
- 2. 母親の毛髪を入手し、水銀分析を行った。

#### [備考]

なし

### [研究期間の論文発表]

1) Haraguchi K, Sakamoto M, Matsuyama A, Yamamoto M, Hung DT, Nagasaka H, Uchida K, Ito Y, Kodamatani H, Horvat M, Chan HM, Rand M, Cirtiu CM, Kim BG, Nielsen F, Yamakawa A, Mashyanov N, Panichev N, Panova E, Watanabe T, Kaneko N, Yoshinaga J, Herwati RF, Suoth AE, Akagi H. (2020): Development of human hair

- reference material supporting the biomonitoring of methylmercury. Anal. Sci. 36(5):561-567.
- Yoshino K, Mori K, Kanaya G, Kojima S, Henmi Y, <u>Matsuyama A, Yamamoto M</u>. (2020): Food sources are more important than biomagnification on mercury bioaccumulation in marine fishes. Environ. Pollut. 262:113982.
- 3) <u>Kataoka C, Yoshino K</u>, Kashiwada S, <u>Yamamoto M</u>. (2021): Do polystyrene beads contribute to accumulation of methylmercury in oysters? Arch. Environ. Contam. Toxicol. 81:36-45.
- 4) <u>Yoshino K</u>, Yamada K, Tanaka M, <u>Tada Y</u>, Kanaya G, Henmi Y, <u>Yamamoto M</u>. (2022): Subtidal benthic communities in Minamata Bay, Japan, approximately 30 years after mercury pollution remediation involving dredging disturbance. Ecol. Res. 37:137-150.

#### 「研究期間の総説・書籍」

<u>山元</u>恵,<u>丸本幸治</u>.(2021)地域発の分析化学「水俣発の水銀分析法」ぶんせき.日本分析化学会.No.1,21-22.

# [研究期間の学会発表]

1) <u>片岡知里</u>, <u>吉野健児</u>, 柏田祥策, <u>山元 恵</u>: 牡蠣 へのメチル水銀の取り込みに及ぼすマイクロプラス チックの影響. 令和 2 年度メチル水銀研究ミーティング, Web 会議, 2021. 1.

#### 「文献]

- Basu N, Horvat M, Evers DC, Zastenskaya I, Weihe P, Tempowski J. (2018) A State-of-the-Science Review of Mercury Biomarkers in Human Populations Worldwide between 2000 and 2018. Environ. Health Perspect. 126: 106001.
- Miyamoto K, Kuwana T, Ando T, <u>Yamamoto M</u>, Nakano A (2010) Methylmercury analyses in biological materials by heating vaporization atomic absorption spectrometry. J. Toxicol. Sci. 35: 217-224.

- Yoshimoto K, Anh HT, Yamamoto A, Koriyama C, Ishibashi Y, Tabata M, Nakano A, <u>Yamamoto M</u>.
   (2016): Simple analysis of total mercury and methylmercury in seafood using heating vaporization atomic absorption spectrometry. J. Toxicol. Sci. 41: 489-500.
- 4) Hoang VAT, <u>Sakamoto M</u>, <u>Yamamoto M</u>. (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.
- 5) Hoang VAT, Do HTT, Agusa T, Koriyama C, Akiba S, Ishibashi Y, <u>Sakamoto M</u>, <u>Yamamoto M</u>. (2017): Hair mercury levels in relation to fish consumption among Vietnamese in Hanoi. J. Toxicol. Sci. 42: 651-656.
- 6) <u>Sakamoto M</u>, 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.

### ■リスク評価グループ(基盤研究)

[4]高濃度水銀蓄積動物種におけるメチル水銀及び必須微量元素の曝露実態と用量 - 反応関係に関する研究 (RS-21-14)

Relationship between exposure level and dose-response of methylmercury and essential trace elements in mammals with high mercury levels

### [主任研究者]

寳來佐和子(環境・保健研究部) 研究の総括、実験全般の実施

#### 「共同研究者〕

山元 恵(環境・保健研究部) 研究全般のサポート 中村政明(臨床部)

研究デザインのサポート

坂本峰至(所長特任補佐)

研究デザインのサポート

藤村成剛(基礎研究部)

研究デザインのサポート

国末達也(愛媛大学)

海生哺乳類試料の提供

郡山千早(鹿児島大学)

統計解析のサポート

熊谷嘉人(筑波大学)

イオウ分子種測定のサポート

安孫子ユミ(筑波大学)

イオウ分子種測定のサポート

### 関澤央輝(SPring-8)

XRF イメージングによるデータ採取のサポート 中田勝士(やんばる野生生物保護センター) 沖縄でのマングース調査のサポート

#### [区分]

基盤研究

#### 「重点項目」

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

### 「グループ]

リスク評価

### [研究期間]

2021 年度-2024 年度(4ヶ年)

### 「キーワード]

メチル水銀 (methylmercury)、母仔間移行 (transfer from dam to fetus)、環境モニタリング environmental monitoring)、脳内分布 (distribution in brain)、セレン(selenium)

#### 「研究課題の概要]

本研究はメチル水銀および必須微量元素の自然 環境曝露下における体内レベルと用量ー反応の関 係に着目し、濃度依存的なメチル水銀の胎盤を介し た母仔間移行、脳内分布、血液中の水銀とセレンタ ンパク質との関係性に関する研究を水銀高蓄積野 生陸上哺乳類であるフイリマングースの臓器組織・胎 仔試料及び数種の海生哺乳類の血液・筋肉試料を 用いて遂行する。

本研究はメチル水銀毒性に対する生体防御機構の一端を解明することを目指す。

# [背景]

無食習慣のあるビト集団において、血液中の水銀とセレンは正の相関を示す(村田ら, 2011)。セレンは抗酸化作用を示すことや、水銀毒性の減弱が報告されているものの、セレンのメチル水銀による神経毒性に対する保護効果に関しては未解明である(村田ら, 2011)。体内のセレンはセレノシステイン、セレノメチオニン、セレノプロテインなど様々な化学形態で存在し、メチル水銀の代謝や蓄積、輸送に関与する可能性が考えられている。哺乳類の血漿において、セレンはおもにセレノプロテイン P、GPx3、アルブミンの3種の分子に含まれる(Chen et al, 2006)。水銀高曝露集団と対照群の血漿中セレノプロテイン P、GPx3、アルブミンに結合するセレンと水銀濃度を比較した結果、

対照群のアルブミンに結合するセレンと水銀の割合 は水銀高曝露群より高かった。一方、水銀高曝露集 団のセレノプロテイン P と GPx3 に結合するセレンと 水銀の割合は、対照群より約2倍高かったことが報告 された(Chen et al., 2006)。このことから、彼らは水銀 曝露レベルが低い状態ではアルブミンにセレンを貯 蔵し、水銀曝露レベルが上昇することで、セレノプロ テイン P と GPx3 の発現上昇により、セレンと水銀が 両者に結合する割合が上昇することを示唆している。 また、海生哺乳類を捕食するイヌイット成人の血液中 セレノネイン、セレノプロテイン P、GPx3 が測定されて おり、赤血球中セレン濃度の上昇にセレノネインの寄 与が大きいことが報告されている(Little et al., 2019)。 これらのことから、メチル水銀曝露による血液中セレ ン分子種の分布変化が、水銀毒性軽減に寄与する 可能性が推察される。

水銀を高蓄積する数種の海生哺乳類の肝臓や筋肉、脳などで HgSe 粒子の検出が報告されている (Nakazawa et al., 2011; Sakamoto et al., 2015; Gajdosechova et al., 2016)。このように水銀蓄積種では脳でもHgSe粒子が観察されたことから、セレンによるメチル水銀毒性防御作用は脳にも存在する可能性が示唆された。

Sakamoto et al. (2018)は、総水銀の臍帯血/母親 血液比は約2と胎児で高く、セレンのそれは1.14と、 わずかに母親の比率が高かったことを報告している。 水俣病発生以前(1927-1935)と水俣病発症後(1953-1959) の臍帯中セレンと水銀のモル濃度比 (Se/Hg) は、水俣病発症前は60前後と、セレンの存在比が高 かったものの、発症後は1を下回り、水銀の存在比が セレンを上回ったことが報告されている(Nishigaki and Harada, 1975)。このように、胎児(仔)にはセレン を貯蔵する主な臓器が存在しないため、母親からの セレン供給が滞るとセレン酵素活性阻害とそれに伴う 障害が懸念される(Ralston and Raymond, 2018)。動 物実験において、母親の高濃度のメチル水銀曝露は、 胎仔へのセレン供給(Parizek et al., 1971)や脳内GPx 活性(Watanabe et al., 1999)を減少させることが報告さ れている。これらのことから、自然環境下でのメチル 水銀曝露による、母親と胎児(仔)間の Se/Hg 比を調

査することは、胎児(仔)のリスク評価にきわめて重要 となる。

これまでの研究において、フイリマングースは海生哺乳類と同レベルの水銀を体内に保持していることが判明した(Horai et al., 2006)。本種は駆除対象動物であるため、比較的多くの母ー胎仔ペアサンプルの入手が可能である。

自然環境曝露下での比較的高いメチル水銀曝露による野生動物の脳内水銀分布に関する報告例は極めて少ない。我々の先行研究において、本種脳内の水銀は、主に側脳室及び第三脳室、小脳第四脳室周辺にセレンと共局在し、その化学形態はHgSeに極めて類似していた。

#### 「目的〕

水銀高蓄積種であるフイリマングースを用いて、①フイリマングースを用いた水銀及び必須微量元素の母子間移行、②フイリマングースを用いた水銀及び必須微量元素の濃度依存的な脳内分布とセレンタンパク質発現の変化、③水銀高蓄積種の血液と筋肉試料を用いたセレン分子濃度と水銀濃度の関係を解析し、メチル水銀耐性を有する種における水銀とセレン及びその他必須微量元素の用量一反応関係の特徴を解明することを目的とする。

#### [期待される成果]

自然曝露下での母親の水銀曝露による胎仔への 曝露の態様を明らかにすることが可能となる。

母親の水銀曝露レベルの違いが、胎仔の脳内水 銀・セレン分布と、セレンタンパク質の発現に及ぼす 影響を明らかにすることで、自然環境下での胎仔に 影響を及ぼしうる母親の水銀曝露レベルが明らかと なる。

マングースと鯨類の血液と筋肉における水銀、セレン濃度、及び両者に結合したセレノプロテイン P、GPx3、セレノアルブミン濃度を測定し、比較解析することで、水銀耐性を獲得するためのセレン挙動の条件を明らかにすることが可能となる。

これらの結果は、水銀曝露レベルが高い動物種において、水銀の無毒化機構を明らかにするための基

礎的知見を得ることが可能となる。またこれらの知見は、実験動物では得られない貴重な情報になると期待している。

### [年次計画概要]

#### 1. 2022 年度

テーマ①と②のための沖縄サンプリングを実施する。XRF イメージングによる脳内分布測定のためのサンプルを抽出する。テーマ①、②、③のための ICP-MS 測定と解析を実施する。テーマ①のマングース母 仔間移行に関するデータの論文化を遂行する。

#### 2. 2023 年度

テーマ②の XRF イメージングによる脳内分布測定とデータ解析を実施し、総括する。テーマ③の鯨類およびマングース血液・筋肉中セレン分子種の測定とデータ解析を実施する。

### 3. 2024 年度

総括およびテーマ②と③に関する研究を論文化 する。

#### [2021年度の研究実施成果]

- 1. 今年度、沖縄県においてマングース母仔1ペア(胎仔は2匹)を採集した。これまで採集した母仔9ペアも併せて各種の解析を行った。PCR法による雌雄判別法の検討を進め、プロトコールを確立することができた。
- 2. 母仔9ペアにおいて、妊娠に伴う母親の体内必須 微量元素(Se等)及び毒性の強い元素であるHg、 Pb、As、Cdの挙動と、それら元素の胎仔への移 行に関する解析を行った。妊娠に伴い、妊娠個体 と非妊娠個体間の元素レベルの比較において、 Mn、Cu、Zn、Se、Moの5種が有意に上昇する傾 向が見られた。また、母親の血液中Cdと有機水銀 濃度は、非妊娠個体で有意な減少がみられた。胎 仔臓器におけるこれら元素のおもな集積部位は、 Seは肝臓と腎臓、Seを除く必須微量元素は肝臓で あった。Hg、As、Cd、Pbがおもに集積する胎仔臓 器において、Hgは脳に集積し、As、Cd、Pbは肝臓 や腎臓であった。母親の血中と胎仔脳内有機水銀 濃度の関係を解析した結果、正の相関を示し、こ

- のことから、母親の血中有機水銀濃度の上昇により、胎仔脳内有機水銀濃度も上昇することが示唆された。
- 3.「マングースにおける活性イオウ分子種の検出と水 銀濃度との関係」に関する論文を投稿し、 Chemosphereに受理された。

## 「備考〕

本研究に関連する外部研究資金として、科研費: 基盤研究(B)(平成30-令和3年度)「フイリマングースにおける水銀およびその他微量元素の母子間移行と関連遺伝子の探索」、愛媛大学化学汚染・沿岸環境研究拠点(LaMer)2021年度共同利用・共同研究「鯨類における水銀汚染と経年変動」(課題番号:21-26)に採択されている。

#### 「研究期間の論文発表]

- Horai, S., Abiko, Y., <u>Unoki, T.</u>, Shinkai, Y., Akiyama, M., Nakata, K., Kunisue, T., Kumagai, Y.: Concentrations of nucleophilic sulfur species in small Indian mongoose (Herpestes auropunctatus) in Okinawa, Japan. Chemosphere, 295, May, 2022O: 133833, Online first.
- 2) Abiko, Y., Katayama, Y., Zhao, W., <u>Horai, S.</u>, Sakurai, K., Kumagai, Y.: The fate of methylmercury through formation of bismethylmercury sulfide as an intermediate in mice. Scientific Reports, 2021.

#### [研究期間の学会発表]

- 1) <u>寳來佐和子</u>,太田清,加藤タケ子,<u>原田利恵</u>,<u>坂本峰至</u>,<u>中村政明</u>: ヒトにおけるメチル水銀中毒とは何か? 私が知らなかった水俣病-,5th International Chemical Hazard Symposium 北海道東北地区部会・中国四国地区部会 合同シンポジウム,オンライン開催,2022年2月.(招待講演)
- 2) 河野七海, 関澤央輝, 中田勝士, <u>寳來佐和子</u>:フイ リマングース (*Herpestes auropunctatus*) における 脳内Hg分布とその化学形態, 第29回環境化学討 論会, ハイブリッド開催, 大阪, 2021年6月1日-3日.

- 3) 吉田静梨奈, 中田勝士, 国末達也, <u>寳來佐和子</u>: フイリマングース (Herpestes auropunctatus) にお ける微量元素の母子間移行解明, 第29回環境化 学討論会, ハイブリッド開催, 大阪, 2021年6月1日 -3日.
- 4) 児玉芽依, 国末達也, <u>寳來佐和子</u>: カズハゴンド ウ(*Peponocephala electra*)の微量元素蓄積特性と 経年変動解析,第29回環境化学討論会, ハイブリッド開催, 大阪, 2021年6月1日-3日.

### [文献]

- Chen C, Yu H, Zhao J, Li B, Qu L, Liu S, Zhang P, Chai Z (2006) The Roles of Serum Selenium and Selenoproteins on Mercury Toxicity in Environmental and Occupational Exposure. Environ. Health Persp., 114, 297-301.
- 2) Gajdosechova Z, Lawan MM, Urgast DS, Raab A, Scheckel KG, Lombi E, Kopittke PM, Loeschner K, Larsen EH, Woods G, Brownlow A, Read FL, Feldmann J, Krupp EM (2016) In vivo formation of natural HgSe nanoparticles in the liver and brain of pilot whales. Scientific Reports., 1-11.
- 3) Horai S, Minagawa M, Ozaki H, Watanabe I, Takeda Y, Yamada K, Ando T, Akiba S, Abe S, Kuno K (2006) Accumulation of Hg and other heavy metals in the Javan mongoose (Herpestes javanicus) captured on Amamioshima Island, Japan. Chemosphere., 65, 657-665.
- Little M, Achouba A, Dumas P, Ouellet N, Ayotte P, Lemire M (2019) Determinants of selenoneine concentration in red blood cells of Inuit from Nunavik (Northern Québec, Canada). Environ. Int., 127, 243-252.
- 5) Nakazawa E, Ikemoto T, Hokura A, Terada Y, Kunito T, Tanabe S, Nakai I (2011) The presence of mercury selenide in various tissues of the striped dolphin:evidence from μ-XRF-XRD and XAFS analyses. Metallomics, 3. 719-725.
- 6) Nishigaki S and Harada M (1975) Methylmercury and selenium in umbilical cords of inhabitants of

- the Minamata area. Nature., 258, 324-325.
- 7) Parizek J, Ostadalova I, Kalouskova J, Babicky A, Pavlik L, Bibr B (1971) Effect of mercuric compounds on the maternal transmission of selenium in the pregnant and lactating rat. J. Reprod. Fert., 25, 157-170.
- 8) Ralston NVC, Raymond LJ (2018) Mercury's neurotoxicity is characterized by its disruption of selenium biochemistry. BBA-General Subjects, 1862, 2405-2416.
- Sakamoto M, Chan HMC, Domingo JL, Koriyama C, Murata K (2018) Placental transfer and levels of mercury, selenium, vitamin E, and docosahexaenoic acid in maternal and umbilical cord blood. Environ. Int., 111, 309-315.
- 10) 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, 55-61.
- 11) Watanabe C, Yin K, Kasanuma Y, Satoh H (1999)
  In utero exposure to methylmercury and Se deficiency converge on the neurobehavioral outcome in mice. Neurotoxicol. Teratol., 21 (1), 83-88.
- 12) 村田 勝敬, 吉田 稔, 坂本 峰至, 岩井 美幸, 柳沼 梢, 龍田 希, 岩田 豊人, 苅田 香苗, 仲 井 邦彦 (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.

### ■リスク評価グループ(基盤研究)

[5]コモンマーモセットにおけるメチル水銀による神経症状の評価及び 毒性発現とセレン化合物の関連(RS-21-15)

Evaluation of neurological symptoms induced by methylmercury and association of selenium compounds with toxicity in common marmosets

### [主任研究者]

片岡知里(環境・保健研究部) 研究全般の実施

### [共同研究者]

山元 恵(環境・保健研究部) 研究全般のサポート

寳來佐和子(環境・保健研究部)

実験のサポート

中村政明(臨床部)

研究デザインのサポート

坂本峰至(所長特任補佐)

研究デザインのサポート

衞藤光明(元国水研所長)

病理解析のサポート

菰原義弘(熊本大学)

病理解析のサポート

佐々木えりか(実験動物中央研究所)

マーモセットの病態解析のサポート

井上貴史(実験動物中央研究所)

マーモセットの病態解析のサポート

圦本晃海(実験動物中央研究所)

マーモセットの病態解析のサポート

郡山千早(鹿児島大学)

統計解析のサポート

Laurie Chan (University of Ottawa, Canada)

研究デザインのサポート

#### [区分]

基盤研究

### [重点項目]

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

[グループ]

リスク評価

### 「研究期間]

2021年度-2024年度(4ヶ年)

#### 「キーワード

メチル水銀 (methylmercury)、脳 (brain)、神経毒性 (neurotoxicity)、セレン (selenium)、コモンマーモセット (common marmoset)

#### 「研究課題の概要]

高濃度メチル水銀を曝露したコモンマーモセット (水俣病モデル)において、神経症状、脳の各部位 における病変と細胞傷害マーカーの発現、水銀濃 度、セレノプロテインの分布の関連を解析し、神経病 変の局在性の解明に関する知見を得る。

さらにセレン化合物の投与による毒性軽減に関する検討を行う。

# [背景]

- 1. 水俣病の発症機序の解明には、神経機能障害と病変部位との関連について詳細な解析が必要である。水俣病患者の脳における病変の出現部位には局在性が見られるが、組織中の水銀濃度と病変の程度は必ずしも一致しておらず、病変の局在性をもたらす要因の解明は、水俣病の発症機序の解明において残された課題の一つである。
- 2. コモンマーモセットは、脳高次機能に関してヒトと類似しており、これまで脳高次機能の研究や、神経変性疾患研究(パーキンソン病、脊髄損傷、多発性硬化症等)のモデル動物として用いられている。メチル水銀を投与したコモンマーモセットの大脳、小脳、末梢神経において、ヒトに類似する病

- 変が惹起されることから、コモンマーモセットは水 俣病の発症機序の解析に適したモデル動物であることが報告されている<sup>1)</sup>。
- 3. 成人の水俣病患者の大脳病変では、神経病変の 局在性(鳥距野、中心前回、中心後回、横側頭回 等の選択的な組織傷害)が観察されている。脳に おける選択的な組織傷害の解明の一環として、高 濃度メチル水銀を曝露したコモンマーモセット(水 俣病モデル)の脳において、急性期の脳浮腫発 生に由来する脳溝周囲の皮質の圧迫と、局所の 循環障害に依存したメチル水銀の毒性作用の増 強、及び神経細胞の選択的な傷害が報告されて いる 2)。 同様の実験条件下のコモンマーモセット において、軽度の運動失調や大脳における病変 が観察されている。また急性期の脳浮腫発生に 水のチャネルタンパク質:AQP4 発現が関与する 可能性 3) や、タンパク質の網羅的解析により、メ チル水銀の脳神経毒性に関与し得るバイオマー カーが報告されている 4-5)。
- 4. 必須微量元素であるセレンは、生体内で水銀と相互作用することにより、メチル水銀の生体影響を修飾・軽減することが報告されている。これまでメチル水銀を投与した新生仔ラット(胎児性水俣病モデル)にセレノメチオニンを投与することにより、脳神経毒性発現が抑制されることが報告されているの。また、本モデルラットの大脳においてセレン含有酵素であるglutathione peroxidaseやthioredoxin reductaseの活性が抑制されることが報告されている70。
- 5. 水俣病に関する歴史的試料(アセトアルデヒド精留塔ドレイン由来廃液の投与実験に供されたネコの臓器、水銀汚染魚(真鯛)、水銀汚染貝(ヒバリガイモドキ)、水俣湾の汚泥)における総水銀及びセレン濃度を測定した結果、それぞれの対照試料よりも水銀汚染試料において総水銀及びセレン濃度が高値を示したことが報告されている。また、水銀汚染ヒバリガイモドキにおける総水銀濃度とセレン濃度の関連を解析した結果、総水銀とセレンの濃度が高い相関(r=0.89)を示すことが報告されている8)。

6. 霊長類の脳の各部位におけるセレン含有酵素及 びセレノプロテインの分布とメチル水銀曝露に伴 う神経病変との関連については明らかになってい ない。

#### [目的]

- 1. メチル水銀中毒コモンマーモセット(水俣病モデル)における神経症状の半定量的な評価を行い、神経病変との関連を明らかにする。
- 2. 上記モデルを用いてメチル水銀曝露に伴う神経 病変と脳のセレノプロテインの分布との関連につ いて解析を行い、神経病変の局在性の解明に寄 与し得る知見を得る。
- 3. セレン化合物(セレン酵母)の投与によるメチル水銀曝露に伴う脳神経毒性発現の抑制を試みる。

#### 「方法]

- 1. 先行研究<sup>3</sup>において確立されたプロトコールに準じて、メチル水銀の急性曝露による水俣病モデルマーモセットを作製する。本モデルマーモセットにおける運動機能障害を、行動試験(歩行試験及び運動機能試験)により半定量的に評価する。
- 2. 方法1で作製したモデルマーモセットの脳の各部位における病変を、神経細胞、アストロサイト、及びミクログリアのマーカーを用いた免疫組織化学により評価する<sup>3)</sup>。
- 3. 脳の各部位における総水銀及びメチル水銀濃度 を測定する<sup>9</sup>。
- 4. 脳の各部位におけるセレン含有酵素及びセレノプロテインの発現を測定する。
- 5. 方法1に準じてメチル水銀を投与したコモンマー モセットにおける脳神経毒性発現(運動失調等) に対するセレン酵母による抑制効果を検討する。

#### 「期待される成果〕

- 1. メチル水銀中毒コモンマーモセット(水俣病モデル)における神経症状と神経病変との関連が明らかになる。
- 2. マーモセットの脳の各部位におけるセレノプロテインの分布とメチル水銀曝露に伴う神経病変の解

析を通じて、ヒトにおけるメチル水銀曝露に伴う神 経病変の局在性の解明に寄与し得る。

3. セレン化合物の投与によるメチル水銀曝露に伴う脳神経毒性発現の抑制が期待される。

### [年次計画概要]

- 1. 2021 年度
- (1) コモンマーモセットを用いてメチル水銀の急性曝露による水俣病モデルを作製し、神経症状を半定量的に評価する。
- (2) 免疫組織化学的解析を中心に、神経細胞やミクログリア等のマーカーを用いた神経病変の評価を行う。
- (3) 脳の各部位における総水銀及びメチル水銀濃度を測定する%。
- (4) 脳の各部位におけるセレン含有酵素及びセレノ プロテインの発現を測定する。
- 2. 2022 年度
- (1) 2021 年度の結果を基に本試験を実施する。論文化を行う。
- 3. 2023 年度
- (1) セレン化合物(セレン酵母)の投与によるメチル 水銀の毒性軽減に関する予試験を行う。
- 4. 2024 年度
- (1) セレン化合物(セレン酵母)の投与試験の本試験 を実施する。論文化を行う。

### [2021年度の研究実施成果]

1. メチル水銀曝露マーモセットにおける神経行動障害の定量的評価系の確立:先行研究(Yamamoto et.al.,J. Toxicol. Sci. 2012) において確立した実験条件を基にメチル水銀を投与し(メチル水銀 1.5 mg Hg/kg BWを2週間投与後、2~3週間非投与条件下にて神経症状を観察)、ビデオ撮影による動画を解析して運動機能(自発運動及び歩行)を評価した。その結果、メチル水銀投与開始後2週間~3週間にかけてマーモ

- セットの自発運動量の減少、歩行時の姿勢の変化が生じることを示す半定量的な予備データが得られた。
- 2. メチル水銀曝露に伴う神経行動障害の責任病巣の解明: 本実験条件下のマーモセットの脳について免疫組織化学による解析を行った結果、対照群に比してメチル水銀曝露群の脳では炎症マーカー(GFAP、Ibal)発現が活性化しており、末梢神経(坐骨神経)では神経線維の萎縮が観察された。

### [備考]

なし

[研究期間の論文発表]

なし

[研究期間の学会発表]

なし

#### 「女献]

- 1) 衞藤光明、安武 章、澤田倍美、徳永英博、興梠 征典「水俣病の病理 -メチル水銀毒性-」病理と臨 床 (2007) 25(8): 776-779.
- 2) Eto K, Yasutake A, Kuwana T, Korogi Y, Akima M, Shimozeki T, Tokunaga H, Kaneko Y (2001) Methylmercury poisoning in common marmosets—a study of selective vulnerability within the cerebral cortex. Toxicol. Pathol. 29: 565-573.
- 3) <u>Yamamoto M</u>, Takeya M, Ikeshima-Kataoka H, Yasui M, Kawasaki Y, Shiraishi M, Majima E, Shiraishi S, Uezono Y, Sasaki M, Eto K. Increased expression of aquaporin-4 by methylmercury in the brain of common marmoset. J. Toxicol. Sci. 2012 Aug;37(4):749-763.
- 4) Shao Y, <u>Yamamoto M</u>, Figeys D, Ning Z, Chan HM. Proteomic analysis of cerebellum in common

marmoset exposed to methylmercury. Toxicol. Sci. 2015 Jul;146(1):43-51.

- 5) Shao Y, <u>Yamamoto M</u>, Figeys D, Ning Z, Chan HM. Proteome profiling reveals regional protein alteration in cerebrum of common marmoset (Callithrix jacchus) exposed to methylmercury. Toxicology. 2016 Mar;347-349:29-39.
- 6) <u>Sakamoto M</u>, Yasutake A, Kakita A, Ryufuku M, Chan HM, <u>Yamamoto M</u>, Oumi S, Kobayashi S, Watanabe C. Selenomethionine protects against neuronal degeneration by methylmercury in the developing rat cerebrum. Environ. Sci. Technol. 2013 Mar;47(6):2862-2868.
- 7) <u>Sakamoto M</u>, Kakita A, Sakai K, Kameo S, <u>Yamamoto M</u>, <u>Nakamura M</u>. Methylmercury exposure during the vulnerable window of the cerebrum in postnatal developing rats. Environ Res. 2020 Sep;188:109776.
- 8) 坂本峰至「水俣病における水銀とセレンの共存及 びメチル水銀の胎・乳児影響に関する研究」2020 年次報告書
- Yoshimoto K, Anh HT, Yamamoto A, Koriyama C, Ishibashi Y, Tabata M, Nakano A, <u>Yamamoto M</u>. Simple analysis of total mercury and methylmercury in seafood using heating vaporization atomic absorption spectrometry. J. Toxicol. Sci. 2016;41(4):489-500.

# ■リスク評価グループ(業務)

# [6]毛髪水銀分析を介した情報提供(CT-21-05) Information service using hair mercury analysis

### [主任担当者]

永野匡昭(基礎研究部)業務の統括、業務全般の実施

### 「共同担当者〕

蜂谷紀之(熊本大学)

データ解析、業務全般に対する助言

山元 恵(環境・保健研究部)

個票及びパワポ資料に対する助言

水俣病情報センター職員

来館者の毛髪採取

#### [区分]

業務

#### 「重点項目」

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

# [グループ]

リスク評価

#### 「業務期間]

2020年度-2024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]

環境中の水銀について啓発を促すため、国立水 俣病総合研究センター(国水研)来訪者及び付属施 設である水俣病情報センター(情報センター)来館者 のうち、希望者に対して毛髪水銀を分析し、魚介類 由来のメチル水銀(MeHg)による健康影響に関する 情報提供を行う。

### [背景]

ヒトは MeHg を微量ではあるが、主に魚食を通して 絶えず摂取しており、その一部が毛髪にも取り込まれ る。毛髪水銀分析は水銀を身近なものとして捉え、自 身の MeHg の摂取状況を知る上で手軽で有用な手 段である。国水研では、2011 年度より業務として来訪 者や情報センター来館者のうち希望者に対して毛髪 の水銀分析を行ってきた。一方、本業務は中期計画 2015「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」に組 み込まれ、本中期計画でも継続されている。

#### [目的]

本業務は、毛髪水銀分析の結果通知を通して微量の MeHg 摂取に関する情報発信を行い、MeHg を含む環境中の水銀について啓発を促すことを目的としている。

### [期待される成果]

環境中の水銀に関して理解の普及に貢献できる。

#### [年次計画概要]

### 1.2020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。これと並行して2014-2019年のデータを解析し、現代日本人における毛髪中水銀濃度に関する論文の作成・投稿を目指す。

#### 2.2021年度

引き続き、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。更に、毛髪中水銀 濃度の地域差に関する論文を作成し、投稿を目指す。

### 3.2022 年度

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、「日本人の毛髪中水 銀濃度と魚介類摂取量との関連性」に関する論文を 完成し受理を目指す。

#### 4. 2023-2024 年度

引き続き、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。「毛髪中水銀濃度 と地域差」に関する論文を作成し受理を目指す。

### [2021年の業務実施成果の概要]

### 1. 毛髮水銀分析

2021年は、2020年よりも新型コロナウイルス感染拡大の影響が大きかった。

2021 年の毛髪水銀測定希望者等は情報センターで 34名、国水研では 21名の計 55名であり、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。希望者等を所属機関等で分類すると、学校行事関係者が 36名、総務課を通じて依頼を受けた地方自治体関係者が 19名であった。

# 2. データ解析及び関連文献の調査・収集

論文執筆と併せて、2014-2019 年に得られた毛髪中水銀濃度と魚介類摂食に関するデータの解析及び関連文献の調査・収集を行った。

[業務期間の論文発表] なし

[業務期間の学会発表] なし

### 4. 自然環境グループ

### Nature Environment Group

本グループは7つの研究課題と2つの業務課題 から構成されており、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。研究対象とする媒体 は、大気、水、土壌、底質、生物と多岐にわたってお り、とりわけ生物相においては植物プランクトン等の 低次生産者からカジキ等の大型消費者までを網羅し た幅広い研究課題設定となっている。野外調査にお いても、大気・降水中水銀モニタリングは日本列島の 各地で実施しており、海洋観測は水俣湾や瀬戸内海 などの沿岸域から北部太平洋の外洋域までの広範 囲で実施されている。また、水銀安定同位体比を利 用した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比較可能 な環境中水銀データを得るために活動している。一 方、水銀研究や科学技術の教育・普及を目的として、 小・中学生、高校生を対象としたアウトリーチ活動にも 精力的に取り組んでいる。

2021 年度の各研究課題及び業務課題の研究概要は以下のとおりである。

### [研究・業務課題名と概要]

[1]海洋中における形態別水銀の鉛直分布構造の要因解明(プロジェクト研究)

丸本幸治(環境・保健研究部)

本研究では、北太平洋を主なフィールドとして海洋中における水銀の鉛直構造を支配する要因を理解し、かつ数理モデルへの応用を考慮して可能な限り定式化することを目的としている。そのため、表層及び亜表層における水銀濃度変動に影響すると考えられる大気ー海洋間の水銀フラックスと海水ー植物プランクトン間の分配係数に関する観測を行った。また、昨年度に伊豆・小笠原海域で採取した海水試料の形態別水銀分析を行い、主要な4形態である金属水銀(Hg(0))、無機水銀化合物(Hg(II))、モノメチル水銀

(MMHg)、ジメチル水銀(DMHg)の存在割合を明らかにした。

はじめに、水銀フラックスに関する研究では、より確度の高いデータを得るために、これまでのバッチ式ではなく、連続的にデータを得ることができる気液平衡器を用いたシステムの改良を行った。水銀を計測するために平衡器内に導入した大気の流量を大きくすることが必要であったが、それにより平衡器内の水位を一定に保つことが困難となっていた。水位を一定に保つための排水弁を取り付けることでシステムの安定的な運転が可能となった。2022年1月下旬から2月中旬に実施したかいめい航海 KM22-02 で試験的に運用し、夜間における無人運転も可能であることがわかった。

次に、2021年5月に実施した北光丸航海により親潮域の観測点5測点において、サイズ別プランクトン中メチル水銀濃度並びに海水-プランクトン間分配係数の実測値を得た。プランクトン中メチル水銀濃度は0.1~0.55 pmol/g wet の範囲であり、サイズの増大に伴う濃度上昇は見られず、サイズや測点間での変動が大きかった。また、分配係数は 0.42~2.87 x 104 L/Kg であり、親潮-黒潮移行域で最大の値を示した。そのため、海域の特性により変動していることが示唆された。

一方、昨年度 10 月に伊豆・小笠原海域で採取した海水試料の形態別水銀分析を完了し、主要な4形態の鉛直分布を得た。総水銀濃度は表層で低く、深層域で高かったが、水深 1,000m 以下の深層水における値は太平洋における他の観測例に比べて低かった。海洋深層では Hg(II)が支配的であり、逆に表層ではHg(0)の割合が高かった。MMHg及びDMHgは中層と深層で高く、DMHg は表層でも高かった。また、DMHg>>MMHg となっており、他の観測例よりもDMHg の割合が高いことから、分析法の再確認が必要である。

[2]土壌及び水・底質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)

新規課題として表記のテーマを設定し、以下に示す 3 項目の内容について研究を行ったので、それぞれの成果概要について述べる。

① 海水中における水銀メチレーション特性の検討

2021 年度は 2014 年から 2018 年まで実施された 水俣湾の水質観測結果を参考に水俣湾生海水及び、 0.8 ミクロンのメンブランフィルターで濾過した海水を 用いて研究を進めた。特に海水温を三段階、炭素基 質としてグルコースを加えてインキュベーション実験 を行った。結果として、水俣湾の水質観測で得られた 結果に準じて海水温 20°C、生海水で最も水銀メチレ ーションが発現した。

② 八代海に堆積した底質に含まれる水銀の分布特性と底質中水銀の由来把握

これまでデルフト3D による底質移動ミュレーション結果(主に粘土粒子が水俣湾から八代海へ移動する)と八代海表層底質中の比較的高い総水銀濃度の平面分布結果はよく一致していた。そこで本年度も水俣湾外から天草海域までに分布する底質試料数 10 カ所を対象に、昨年度開発した分級手法を適用し底質粒子を分級させ、底質の粒度別に総水銀濃度を測定した。その結果、鉛直方向の深度別、地点別で区分けされた底質中の総水銀濃度に違いが明確に見られた。マルチコレクターによる同位体分析では、今年度新たに有明海、鹿児島湾から底質を採取し同位体分析を行った。解析の結果、有明海及び鹿児島湾で採取された底質は八代海、天草海域の底質中に含まれる水銀同位体 δ199Hg を主として有意に異なっていることがわかった。

③ 水俣湾の水質変動に伴う水俣湾底質の特性変化 の把握

2021 年度は袋湾で採取された表層底質を用いて、水俣湾の底質直上をモデル化した実験系を作成した。水質環境の変化が底質からの水銀溶出にどのような影響を与えるのかに着目して事件を行った。溶存炭素分としてグルコースを加え、窒素および空気バブリングを行いながらインキュベーション実験を行った。結果、窒素バブリングを実施した還元状態でのインキ

ュベーション実験の結果、OPP の変動と連動して海水中の溶存態水銀濃度が増加した。

[3]大型海洋生物等におけるセレンとの複合体形成によるメチル水銀毒性の生体防御(基盤研究)

丸本倍美(基礎研究部)

食物を通じて体内に取り込まれたメチル水銀は体 内で徐々に無機水銀に変換される。無機化する能力 は動物種によって様々である。必須金属であるセレン が無機化に大きな役割を果たすことが知られている が、全容は不明である。これまで、水銀やセレンの臓 器内での分布について X 線プローブマイクロアナラ イザー(EPMA)を用いて病理学的に検索することで、 動物種による無機水銀およびセレンの分布の違いを 明らかにしてきた。EPMA の諸臓器中のどの細胞に 水銀やセレンが凝集するのかを明らかにできる特徴 を生かし、大型海洋生物、特に、歯クジラ類、カジキ 類における水銀およびセレンの組織内分布を明らか にしていく。歯クジラ類の中でもこれまではマイルカ科 のクジラの報告がほとんどであったため、これまでに 報告のない歯クジラ類のネズミイルカ科のクジラに注 目し、性成熟度および体長と諸臓器に含まれる総水 銀濃度の関係に注目して研究を行った。

[4]魚類への水銀蓄積の起点となる基礎生産者動態と食物連鎖を介した生物濃縮に関する研究(基盤研究)

吉野健児(環境・保健研究部)

沿岸食物網における中心的基礎生産者は一般に 浮遊性植物プランクトンであり、表層だけでなく沈降 により底層魚介類の生産にも寄与する。しかしながら 水俣湾では浮遊性植物プランクトンよりも底生微細藻 類の寄与が大きい。底泥は海水より水銀濃度が高く、 底生藻類由来の水銀が食物連鎖を通して底魚類で の相対的に高い水銀蓄積を招いている可能性がある。 本研究では知見が不足している基礎生産者の現存 量動態とそれらに影響を与えうる環境パラメータの把 握、それら基礎生産者と消費者の安定同位体・水銀 分析を行っている。

2021 年度は昨年度から継続して浮遊性プランクト

ンの動態調査と、走光性を利用した底生微細藻類を 安定的に採取する方法の確立と分析に取り組んだ。 その結果、浮遊性植物プランクトン動態については 夏季の現存量が最も高く、昨年度同様、梅雨明け後 の塩分成層と好天によるブルーム形成によるものだ った。植物プランクトン細胞数や栄養塩環境も八代海 平均を下回る時期が多く、水俣湾の基礎生産は高く ないと推察された。底生微細藻類については、春季 から初夏にかけて現存量が多いが夏季以降は少なく、 野外の透明度環境と同調していた。現存量の少ない 時期に実験的に純度の高い試料を十分量採取する のはまだ難しく、更なる手法の工夫が必要である。

[5]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(基盤研究)

伊禮 聡(環境・保健研究部)

本研究は環境試料に含まれる水銀の発生源と考えられる試料を調達し、その水銀安定同位体比と変動範囲を把握し(発生源別初期同位体組成のインベントリーの構築)、成果を国際的なジャーナルや学会で報告することで、水銀安定同位体測定を用いた環境中の水銀動態研究の進展に貢献することを目的とする。

2021 年度の実施内容は、阿蘇の野焼きから発生するガス状水銀のサンプリング、蛍光管や温度計に含まれる水銀の定量・安定同位体比分析、及びこれらの解析と研究成果発表とした。

阿蘇の野焼きの際に捕集したガス状水銀の濃度は、 野焼きが行われない日に比べて濃度が上昇していた ことから、野焼きにより地表に沈着した水銀が直接、 あるいは沈着した水銀が一度植物にこまれて再放出 されていることがわかった。その同位体組成には質量 に依存しない同位体分別が確認され、これまで報告 のあった植物が取り込んだ水銀と似た値を示した。

温度計に含まれる液体金属水銀の同位体分析から、とても高い精度で 5 つの水銀同位体比を得ることができた。しかし、文献値と比べると、多くの金属水銀、あるいは鉱物原料に含まれる水銀の安定同位体比はどれも似た値を示し、安定同位体比を使用しても産地を区別するのは難しいことが判った。

蛍光管の分析ではガス状水銀、ガラス管付着水銀、電極付着水銀に分けて分析を行い、その結果は、どの箇所の水銀もこれまで報告されている石炭燃焼や天然ガスに含まれる水銀の同位体組成と比べて大きく変動しており、蛍光管使用による放電により蛍光管内で同位体分別が起こっていることが示唆された。使用された蛍光管はこれらの同位体分別が反映したガス状水銀になるため、仮に大量の蛍光管が破裂するような事故が起こった場合、この同位体組成測定によりその影響を大気測定で捉えられる可能性が示唆された。

[6]海洋におけるメチル水銀の形態変化過程に関与する微生物群の動態解明(基盤研究)

多田雄哉(環境・保健研究部)

本研究では、様々な海域(沿岸域から外洋域まで) における海洋観測を実施し、海水中の形態別水銀濃 度を分析すると同時に、水銀メチル化及び脱メチル 化に関連する微生物遺伝子群をメタゲノム解析並び に分子生物学的手法を駆使して解析することで、海 洋における微生物学的なメチル水銀生成・分解機構 に関する知見を得ることを目的としている。2021 年度 は特に沿岸域(水俣湾)に着目した解析を実施した。 沿岸域では外洋域と比較して粒子態有機物が多く、 既往研究の結果から、粒子態有機物及びそれに付 着している微生物群がメチル水銀の動態に関与して いる可能性が示唆されている。しかしながら水俣湾に 関するこれらの情報は希少である。本研究では、 2021年4月及び6月に水俣湾湾央の水深2m並び に 10 m から採取した海水中の溶存態(<0.2 μm)及び 粒子能(小型粒子[0.2~3 μm]、大型粒子[>3 μm])画 分試料に対して、総水銀・メチル水銀分析を行うと同 時に、水銀メチル化遺伝子(hgcAB)、脱メチル化遺 伝子(merB)、水銀還元酵素遺伝子(merA) を対象に メタゲノム解析を実施した。

本研究の結果から、4 月の水深 2 m から取得した 大型粒子画分で hgcA が検出されたことから、水俣湾 においても粒子態有機物中で微生物学的な水銀メ チル化が起こっている可能性が示唆された。また、す べてのメタゲノム試料中で merB 遺伝子が検出された ことから、深度や粒子画分に関係なくメチル水銀の微生物学的分解が起こっている可能性が示唆された。 merA 遺伝子に関しても、4 月の粒子画分を除く全ての試料で検出されたことから、水俣湾水柱において微生物による  $Hg(II) \rightarrow Hg(0)$ への還元も起こっている可能性が示唆された。

[7]アジアー太平洋地域における大気中水銀の中・長期的濃度変動要因に関する研究(基盤研究)

丸本幸治(環境・保健研究部)

水俣条約の有効性評価に資する大気・降水中水 銀濃度の継続的なデータを取得するため、水俣市と 福岡市で大気中水銀の連続モニタリングを実施した。 本研究では、これらのデータを解析し、季節変動や 経年変動の有無とそれらの要因、並びに放出源の影 響も明らかにすることも目的としており、福岡市におけ る大気汚染物質との相関解析や大気微粒子中金属 濃度の調査も行った。また、火山からの水銀放出の 影響を調べるため、昨年度に引き続き、阿蘇中岳第 一火口の北側に位置する仙酔峡において大気中連 続モニタリングも実施した。しかしながら、仙酔峡にお ける大気中水銀モニタリングでは、使用しているモニ タリング装置の不具合により特異な日変動データが 得られている可能性が高いことがわかった。そのため、 2021 年 10 月より装置を別のものと交換した。火山か らはガス状酸化態水銀が多く放出している可能性も あるため、現在はガス状金属水銀、ガス状酸化態水 銀及び微小粒子中水銀の濃度を形態別にモニタリン グしてデータを蓄積している。

一方、水俣市、平戸市、福岡市、松江市、御前崎市、つくば市の6地点で降水中水銀のモニタリングを継続した。降水中水銀モニタリングについては、水俣条約への対応からアメリカ地質調査所(U.S. Geological Survey)主導の国際的な精度管理プログラムへの参加や台湾中央大学との共同研究を行い、データの信頼性の確保に努めた。

[8]水俣湾水質モニタリング及び水俣地域における各種活動支援(業務)

松山明人(国際・総合研究部)

新規業務課題として表記のテーマを設定し、いいかに示す2項目の内容にて業務を行ったので、その成果概要について述べる。

### ① 水俣湾水質モニタリング

全体で年3回(2020年5月、8月、12月)に水俣湾及び採水モニタリング行った。採水場所は、水俣湾内の3ヶ所(裸背、湾奥、恋路島)で行った。親水護岸水質モニタリングは、水俣病情報センター地先からフェリー乗り場に至るまでの埋め立て地護岸壁の5カ所で年3回(4月、8月、12月)に行った。結果、2020年度の水俣湾の溶存態総水銀濃度の全体平均値は0.30±0.07ng/L、溶存対メチル水銀は0.06±0.02ng/Lであった。親水護岸は溶存態総水銀濃度が1.64±0.97ng/Lであった。

② 水俣地域における各種活動支援(副題 水俣湾に おける効率的な牡蠣養殖技術の開発)

今年度の昨年度と同様に袋湾、丸島港、水俣川の 三ヶ所に生簀を設置し牡蠣養殖実験を行った。今年 度は昨年度の夏期台風時に生簀が破壊された経験 を生かし、沈下橋型生簀、及び養殖は吊るし方式で はなく養殖カゴを用いた。今年度も夏期に台風に見 舞われ水俣川水量が大幅に増大したが、破壊される ことはなかった。2021年4月より開始した養殖実験の 結果、結果として牡蠣生育が最もよかった場所は袋 湾であった。また今年度から採用した養殖カゴの効 果は大きく、最終的に初期投入した牡蠣700個体の うち半数以上が生育した(昨年度は20%以下しか生 育しなかった)。海水中のクロロフィル濃度では、全般 として袋湾が最も高かった。

[9]小・中学生を対象とした科学技術研究に関するアウトリーチ活動(業務)

丸本倍美(基礎研究部)

研究者や研究機関は、科学的知識や研究成果等を国民に周知することが求められている。国水研が位置する水俣市は水俣病が発生した町として国内外に知られているが、小中学生の水銀そのものに対する知識は乏しい。そこで、水俣市内の小中学校において水銀に関する出前授業を実施し、水銀に関する正しい知識を提供する。また、双方向性を重視するため

に、研究者からの一方的発信ではなく、出前授業後に質問箱を設置し、子供たちからの質問に答えることでフィードバックを可能とする。併せて、水銀に関する出前授業以外に依頼された事案についても積極的に対応することで地域に貢献する。2021年度は水俣市内の小学校にて出前授業を行い、併せて質問箱の設置及び回答の作成を行った。

### ■自然環境グループ(プロジェクト研究)

# [1]海洋中における形態別水銀の鉛直分布構造の要因解明 Study on factors influencing the vertical distribution in speciated mercury in the ocean

### [主任研究者]

丸本幸治(環境・保健研究部) 研究の総括、実験全般の実施

### [共同研究者]

多田雄哉(環境・保健研究部)

海洋観測及びプランクトンへの水銀取込実験等 武内章記(国立環境研究所)

海洋観測の共同実施及び水銀の形態分析に関する助言

河合 徹(国立環境研究所)

海洋観測、モデルパラメータに関する助言

竹田一彦、岩本洋子(広島大学)

沿岸域における海洋観測協力

登尾浩助(明治大学)、近藤文義(海上保安大学校)

水銀フラックス観測の共同実施 小畑 元(東京大学大気海洋研究所) 太平洋における海洋観測への協力 川口 慎介(海洋研究開発機構) 深海における海洋観測への協力 林 政彦(福岡大学) 南極海における海洋観測への協力

#### 「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]

自然環境

### [研究期間]

2020年度-2024年度(5ヶ年)

#### 「キーワード]

水銀 (Mercury) 、大気 - 海洋交換 (Air-sea exchange)、海洋生物 (Marine wildlife)、生物蓄積 (Bio magnification)、鉛直分布 (Vertical profile)

#### 「研究課題の概要」

海洋における総水銀とメチル水銀の濃度は表層で 低く、水深が深くなるにつれて高くなる傾向がある。メ チル水銀については中層において特異的に濃度が 高いことも知られている。このような鉛直分布を決定 する要因について、以下の観点から定量的に明らか にすることを目指す。対象とする海域は地球規模で 俯瞰してデータが少ない北太平洋西部を主とする。 はじめに、同海域における海洋中水銀の形態別分析 を行い、主要な形態である二価水銀化合物(Hg(II))、 ガス状金属水銀(Hg(0))、モノメチル水銀(monomethyl Hg、以下 MMHg)、ジメチル水銀(Di-methyl Hg、以下 DMHg)の存在割合を明らかにする。次に、 その存在割合に影響すると考えられる表層における 大気ー海洋間の水銀交換と植物プランクトンへの取 込と排泄、中深層におけるマリンスノーからの水銀の 溶出について現場観測と室内実験により定量的に明 らかにする。また、それぞれの現象において影響が 大きい環境パラメータ(水温、塩分など)を検索し、そ れらのパラメータから現象を再現できる簡易なモデル 式を構築する。

#### 「背景」

人間活動や自然要因によって環境中への放出された水銀は、最終的に海洋へと到達し、その一部が海洋中の微生物によりメチル水銀へと変換され、海洋生物へと移行する。ヒトへのメチル水銀の健康リスクは魚介類の摂取と密接に関係しており、水銀に関する水俣条約第 19 条においても環境中における水銀の輸送量や循環量、並びにヒトを含めた生物への曝露量を把握するため、ヒトや環境中の水銀濃度に

関する長期的なモニタリングとモデル予測を実施する ことが求められている。魚介類へのメチル水銀蓄積過 程を理解するためには、海洋環境中の水銀の形態変 化と大気-海洋、海水-生物等の媒体間の移動フラッ クスを定量的に把握する必要がある。しかしながら、 地球規模で俯瞰してみると、大西洋や太平洋東部、 地中海、北極海に比べて日本周辺の北太平洋西部 海域の海洋環境におけるこれらのデータは不足して いる。これまで当研究センターで実施してきた東シナ 海及び北太平洋亜寒帯域における海洋観測から、 外洋におけるメチル水銀濃度の鉛直分布は総水銀 濃度と同様に表層で低く、中深層において高濃度で 存在するが、とりわけ中層域において極大値となり、 表層でも植物プランクトンの指標となるクロロフィル a 濃度極大域においても高くなることが明らかになって いるり。しかし、その濃度変動要因について確定的な ことは理解されていない。

これまでの研究により、海水中水銀の主要な形態 として有機態であるMMHgとDMHg及び無機態であ るHg(0)とHg(II)化合物が存在すると考えられる。しか しながら、MMHg と DMHg についてはそれらを合算 した Methylated Hg (MeHg)として測定されることが多 く、それは海水中の MMHg を測定するために保存試 薬として酸を添加すると、DMHg が MMHg に変換さ れることに起因する 2)。そこで、主にガス態で存在す る DMHg の特性を利用して、海水を窒素ガスでバブ リングすることで DMHg を除き、その後酸を添加して MeHg を測定することにより、それを MMHg とみなす 方法が考案されている。一方、Hg(0)を測定するとき にも、Hg(0)がほぼガス態で存在していることを利用し て DMHg と同様に窒素ガスでバブリングし、下流に 導入した金アマルガム捕集管に Hg(0)を捕集し、測 定する。一般的に溶存ガス状水銀(Dissolved gaseous Hg, 以下 DGHg)と言われるが、この DGHg もガス状で存在する Hg(0)と DMHg を合算したもので ある。MeHgとDGHg はどちらも DMHg を内包するた め、これが4つの主要形態の存在割合を正確に把握 する上で大きな障害の一つとなっていると考えられる。 しかしながら、最近では DMHg に対する捕集効率が ほぼ 100%であるカーボン系樹脂を使用し、窒素ガス

バブリング下で DMHgのみを捕集して測定する方法 が考案されており 3)、すでに東部太平洋亜熱帯域 4) 及び北極海 5)における海水中水銀の形態別分析に 応用されている。

### [目的]

本研究では以下の 4 つのサブテーマを設定し、北 太平洋を主なフィールドとして海洋中における水銀の 鉛直構造を支配する要因を理解する。また、数理モ デルへの応用を考慮し、可能な限り定式化することを 目的とする。

- 1. 海洋表層における大気 海洋間の水銀フラックスの高精度定量化
- 2. 表層・亜表層における植物プランクトンへの水銀取込の速度及び海水ープランクトン間の分配係数
- 3. MMHg、DMHg)及び無機水銀(Hg(0)及び Hg(II)) の濃度及び総水銀に対する存在割合の水平・鉛 直分布
- 4. 中深層域の高水圧条件下でのメチル水銀の生成・ 消失の機構と速度

### [期待される成果]

- 1. 大気 海洋表面の水銀フラックスに関して極めて 実測に近い値が得られ、従来法による推計値の検 証が可能となる。
- 2. 多種類の植物プランクトンへの水銀取込に関して 速度と機構に関する情報が得られ、海洋生物への 水銀蓄積過程及び環境リスクの理解に貢献する。
- 3. 地球規模で俯瞰してデータの不足している北太平 洋西部海域の全水深の形態別水銀濃度データが 得られ、地球規模の水銀循環の理解に貢献する。
- 4. 海洋表層から深層までのメチル水銀の生成・消失 に関する知見が得られ、メチル水銀の環境リスクの 評価に貢献する。

### [年次計画概要]

### 1.2020年度

サブテーマ 1 について従来のガス交換モデルによる方法のうち平衡器を用いた連続モニタリングシステムを構築する。現場観測も行い、問題点を抽出して

改善していく。一方、サブテーマ2については外洋性 珪藻を対象株としたMMHg取込実験を行う。また、サ ブテーマ3について海洋中水銀の形態別存在割合 の把握のため、現場観測及び室内実験によりDMHg の分析方法を確立する。

### 2.2021年度

前年度に引き続き、サブテーマ 1 についての検討 及び改善を進める。また、緩和渦集積法(Relax eddy accumulation method, 以下 REA 法)を用いた新しい 水銀フラックス観測システムを構築する。サブテーマ 2 では、ブラシノ藻(もしくはクリプト藻)を対象株とした MMHg 取込実験を行う。

### 3.2022 年度

2022年6-8月に実施予定の白鳳丸航海に参加し、 北部太平洋における海水中水銀の形態別存在割合 を明らかにする。また、大気一海洋間水銀フラックス の観測も行い、平衡器を用いたガス交換モデル法 (従来法)と REA 法を用いた新しい観測方法を比較 検討する。サブテーマ 3 については、前年度の結果 を論文にまとめると共に、クリプト藻(もしくはブラシノ 藻)を対象株とした MMHg 取込実験を行う。

### 4. 2023 年度

引き続き、海水中水銀の分析を進め、データを蓄積すると共に、論文としてまとめる。また、可能な限り、南極海において大気ー海洋間水銀フラックスの観測を行い、異なる方法での比較検討を行う。これまで培養した植物プランクトンを対象に高圧条件下での MMHg 及び Hg(II)の溶出実験を開始する。

#### 5. 2024 年度

引き続き、高圧条件下での MMHg 及び Hg(II)の 溶出実験を行い、結果をまとめて論文とする。また、 大気ー海洋間水銀フラックスの観測データを解析し、 それに影響する環境因子の検索を試みる。さらに、 植物プランクトンへの MMHg の取込速度について環 境因子との関係性を調べ、論文としてまとめる。

### [2021年度の研究実施成果]

### 大気-海洋間水銀フラックスの高精度観測

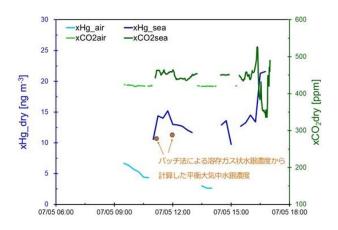
昨年度から改良を進めている気液平衡器を用いた 連続方式<sup>8</sup>の観測システム(以下、平衡器システム) について、得られるデータの信頼性を評価するために、これまで実施してきた単発のバッチ方式<sup>910)</sup>との比較検討を行った。この検討は、広島大学所属の練習船・豊潮丸の2021年7月の航海により呉湾と広島湾で実施した。結果を図1に示した。図より、平衡器システムによって気液平衡に達した大気中水銀濃度は、海水中DGHg濃度とヘンリー定数から計算した大気中水銀平衡濃度と概ね一致していることがわかった。このことから、平衡器システムによる水銀フラックスの観測値もこれまで得られているバッチ式による観測値と比較可能であることが明らかとなった。

一方、この平衡器システムは低濃度のガス状水銀を連続的に測定するため、平衡器内の大気を高流量で吸引する必要があり、それによって平衡器内の水圧変化の調整が容易ではなくなった。そのためにシステムが不安定となり、平衡器内の海水がポンプ部に逆流する現象が頻発した。水圧変化を抑えるためには可能な限り平衡器内の水位を一定に保つ必要があった。そこで、平衡器の強度を維持しつつ、平衡器の外壁に水位調整弁を取り付けることができた(図2参照)。これにより長時間に亘ってシステムが安定的に稼働するようになった。海洋研究開発機構所属の研究船・かいめいによる2022年2月の航海KM22-02において試験的に運用し、昼夜を問わず水銀フラックスの連続観測を実施することができた。

上記の検討と併せて、今年度はREA法を用いた水銀フラックス観測システム(REA-Hg)の構築にも着手したが、まだ完成には至っていない。

#### 海水ープランクトンの分配係数の実測

2021年5月と10月に水産研究・教育機構所属の北 光丸による航海に参加し、親潮域の5測点(北から A01、A05、A09、A17、A21)において、サイズ別にプ ランクトンを採取した。使用したプランクトンネットのメ ッシュサイズは180 μm、20 μm、3 μmの3種類であり、 それぞれのネットを通過した海水を0.2 μmのポリカー ボネイト製フィルターでろ過した。プランクトンネットに よって分画したプランクトンを海水で洗うことで回収し、 それを0.2 μmのポリカーボネイト製フィルターでろ過し て試料とした。本研究では、サイズ180 μm以上のプラ ンクトンを動物プランクトン、20-180 μmのものを小型



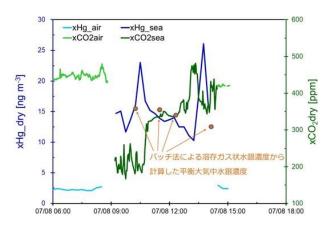


図1 気液平衡器を用いた連続式フラックス観測 システムによる大気中水銀平衡濃度と海水 DGHg 濃度からヘンリーの法則により換算した大気中水 銀平衡濃度との比較



図 2 気液平衡器内の水位を安定させるための水位調整弁

植物プランクトン、3-20 μmのものを微小プランクトン、0.2-3μmのものをピコプランクトンと定義し、それぞれの総水銀(Total Hg)とMeHgの濃度を測定した。ろ過海水中のTota Hg濃度及びMeHg濃度も測定し、以下の式から海水-プランクトン間の分配係数の実測値を得た。なお、2021年10月に採取した試料についてはまだ水銀分析が完了していないため、今年度は2021年5月に採取した試料の結果である。

図3に海水及びプランクトン中のMeHg濃度を示し た。なお、プランクトン試料は凍結乾燥後に水銀分析 を行ったため、乾重量ベースの濃度となるが、分配係 数は湿重量ベースの濃度で計算するのが一般的で あることから、動物プランクトンの含水率を90%、植物 プランクトンの含水率を95%と過程して湿重量ベース の濃度とした。プランクトン中のMeHg濃度 は0.1~ 0.55 pmol/g wetの範囲にあり、サイズの増大に伴う 濃度上昇は見られなかった。また、サイズや測点間で 変動が極めて大きく、被食-捕食関係を反映していな い可能性が示唆された。一方、分配係数 は0.42  $\sim 2.87 \times 10^4 \, \text{L/kg}$ の範囲であり、データが得られなか った微小プランクトンを除いてどのサイズも最も南の 観測点A21における値が高かった。この観測点は親 潮-黒潮移行域であり、プランクトンサイズよりも海域 による変動の方が大きい可能性が示唆された。

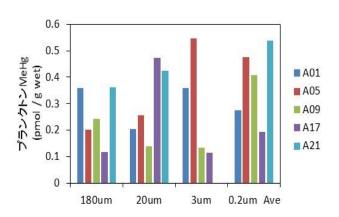


図3 親潮域で採取したプランクトンのサイズ別メチル水銀濃度

### 海水中水銀の形態別水銀の存在割合の把握

昨年度に伊豆・小笠原海溝付近の海域で実施された研究船・かいめいによる航海で採取した海水試料についてMeHg分析を実施した。また、窒素バブリングによりガス態のHg(0)とDMHgを除いた海水中のMMHgの分析も行い、MeHg濃度からMMHg濃度を差し引いてDMHg濃度を求めた。さらにTotal Hg濃度からHg(0)、DMHg、MMHgを差し引くことでHg(II)濃度も計算し、Total Hg、Hg(0)、Hg(II)、DMHg、MMHgの4形態の鉛直分布が明らかとなった。

図4に示したように、Total Hgは深度が深くなるにつれて濃度が高くなる傾向がみられたが、Total Hg濃度は他の海域に比べてやや低い傾向があり、、とりわけ中層以深(1000m以下)では太平洋における他の観測例に比べて低かった。一方、Hg(0)は表層・亜表層

で高く、水深300-500m付近に極大域があるが、500m 以深ではほぼ同程度の濃度であった。DMHgも同様 の鉛直分布であり、MMHgは全層に亘って極めて濃 度が低く、表層で特に低かったが、中深層でやや高 くなり、超深層で低い傾向がみられた。Hg(II)は亜表 層や中層でほとんどない層があるが、深層では濃度 が高くなり、Total Hgに占める割合も高かった。逆に 表層・亜表層ではHg(0)の割合が高かった。MeHgに 占めるDMHgの割合は90%程度であり、他の観測例 455111)12)よりも高かった。また、表層・亜表層でもTotal Hgの16.6±11.6%を占めており、表層におけるDMHg は日射による光分解によりほとんど存在しないという 過去の報告<sup>13)14)</sup>と矛盾している。このことから、サンプ リング方法や前処理方法、分析法の再確認が必要で ある。

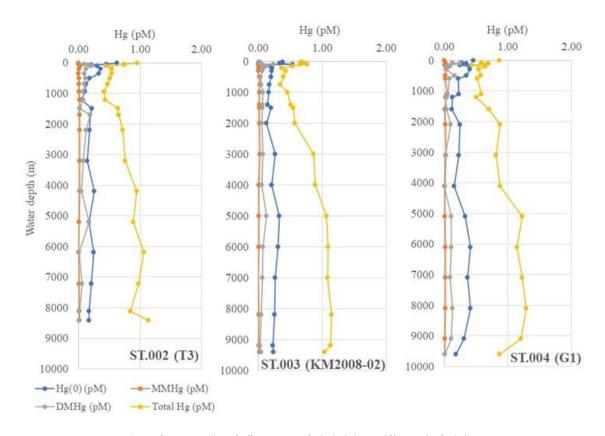


図 4 伊豆・小笠原海溝における海水中水銀の形態別の鉛直分布

#### 「備考]

本研究の一部は、環境研究総合推進費研究課題 (SII-6-3(2))(分担:令和 02 年度 - 04 年度)及び科学研究費補助金・基盤研究 A(代表:令和 03 年度 - 06 年度)により実施した。

#### [研究期間の論文発表]

1) 武内章記, 丸本幸治: 人為由来水銀による環境

中水銀含有量の増加とその動態. 廃棄物資源循環学会誌, 2021, 32(5), 369-375.

### [研究期間の学会発表]

- 1) <u>丸本幸治</u>, 武内章記, <u>多田雄哉</u>, 小畑元: 北太 平洋亜寒帯域における化学形態別水銀の分布. GEOTRACES-Japan Symposium 2021, オンライ ン, 2021.03.
- 2) <u>丸本幸治</u>, <u>多田雄哉</u>, 武内章記, 河合 徹: 海水中におけるジメチル水銀とモノメチル水銀の分別定量法の検討. 第 29 回環境化学討論会. 大阪(ハイブリッド形式), 2021.06.
- 3) 武内章記, 岡部宣章, <u>多田雄哉</u>, <u>丸本幸治</u>, 土屋 正史: 水銀安定同位体を利用した西部北太平洋 海水における金属水銀生成ポテンシャルの鉛直 分布. 第 29 回環境化学討論会. 大阪(ハイブリッ ド形式), 2021.06.
- 4) 河合徹, 武内章記, 林岳彦, 近都浩之, <u>丸本幸治</u>, <u>多田雄哉</u>: 全球モデルを用いたメチル水銀の摂取量予測. 第 29 回環境化学討論会. 大阪(ハイブリッド形式), 2021.06.
- 5) 岡部宣章, 武内章記, <u>多田雄哉</u>, <u>丸本幸治</u>: 海水中ジメチル水銀の動態把握に向けた水銀同位体トレーサー研究. 日本地球化学会 2021 年度年会, 弘前(ハイブリッド形式), 2021.09.
- 6) 土屋正史, 内田 裕, 北橋 倫, 中嶋亮太, 横川 太一, 藤原義弘, 矢吹彬憲, 土田真二, 古島 靖 夫, 生田哲朗, Lindsay Dhugal, 藤倉克則, <u>丸本</u> <u>幸治</u>, <u>多田雄哉</u>, 武内章記, 岡部宣章, 川口大樹, 豊田 栄, 川島彰悟, 板井啓明, 岩田忠久, 中田 晴彦, Nurlatifah, 川村喜一郎, 中野健吾, 藤元 明, KM20-08/-09/-11 乗船者一同: 海洋汚染物質 の実態把握と海洋生態系への影響評価 KM20-08, -09, -11 航海概要. 海と地球のシンポジウム 2021 (ハイブリッド形式), 東京, 2021.12.

### [文献]

1) Marumoto K., Takuuchi A., <u>Tada Y.</u>, Obata H. (2019) The 14<sup>th</sup> International conference on mercury as a global pollutant (ICMGP2019) (Krakow, Porland)

- 2) Black F.J., Conaway A.R. (2009) *Environ. Sci. Technol.* 43, 4056-4062.
- 3) Baya P.A., Hollinsworth J.L., Hintelmann H. (2014) *Anal. Chim. Acta* 786, 61-69
- 4) Bowman K.L., Hammerschmidt C.R., Lamborg C.H., Swarr G.J., Agather A. M. (2016) *Mar. Chem.* 186, 156-166.
- 5) Agather A.M., Bowman K.L., Lamborg C.H., Hammerschmidt C.R. (2019) *Mar. Chem.* 216, 103686.
- 6) Logar M., Horvat M., Akagi H., Pihlar B. (2002) Anal. Bioanal. Chem. 374, 1015-1021.
- 7) Liss, P.W., Slater, P.G. (1974) Nature 247, 181-184.
- 8) Gärdfeldt, K., Horvat M., Sommar J., Kotnik, J., Fajon, V., Wängberg I., Lindqvist O. (2002) *Anal. Bioanal. Chem.* 374, 1002-1008
- 9) Marumoto K., Imai S. (2015) Mar. Chem. 168, 9-17.
- 10) Marumoto K., Takeuchi A., Kodamatani H., Suzuki N. (2018) Geochem. J. 52, 1-12.
- 11) Cossa D. et al.(2011) *Geochim, Cosmochim, Acta* 75, 4037-4052.
- 12) Petrova M.V. et al. (2020) Mar. Chem. 225, 103855.
- 13) Mason R.P., Fitzgerald W.F. (1993) *Deep-Sea Res. I*, 40, 1897-1924.
- 14) Mason R.P., Rolfhus K.R., Fitzgerald W.F. (1995) *Water, Air, Soil Pollut.*, 80, 665-677.

### ■自然環境グループ(基盤研究)

[2]土壌及び水・底質環境中における水銀の動態に関する研究(RS-21-08) Researches on the behaviors of mercury in soil ,water and sediment.

### [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) 水質分析等助言

伊禮 聡(環境・保健研究部) 水銀同位体分析(マルチコレクター)

多田雄哉(環境・保健研究部)

微生物実験助言

和田 実(長崎大学)

海洋微生物の挙動解析

矢野真一郎(九州大学)

試料採取全般、コンピュータ解析

冨安卓滋(鹿児島大学)

元素分析等全般

### [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]

2020 年度-2024年度(5ヶ年)

#### 「キーワード]

メチル水銀 (Methylmercury)、水俣湾 (Minamata Bay)、八代海 (Yatsushiro sea)、水銀の有機化 (methylation)、水銀同位体(Hg Isotope)

#### 「研究課題の概要]

水俣湾内に現在まで残存してきた 25 mg/kg dry weight (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、或いは与える可能性があるのかを検討するのと同時に水俣湾より八代海へ向けて流出した水銀の動態についても明らかにする。更に海水中の水銀の有機化反応(メチレーション)についても、その反応特性について検討する。

### [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、現在まで凡そ 30 年が経過した。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 む底質は浚渫対象外とされ、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、現在直接水俣 湾の環境に与えている影響や水俣湾の環境が大きく 変動した場合に、水銀を含む底質にどのような化学 的変化が生じ、それに伴い水銀の溶出はどうなるの か等、まだ十分に把握・解明されていない。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水銀の起 源(由来)を含む詳細な調査はこれまでに行われてい ない。

#### [目的]

本課題における研究対象フィールドは水俣湾及び八代海とする。

- 1. 水俣湾海水中の物理特性(溶存酸素濃度(DO)、pH、酸化還元電位(ORP)等)や栄養塩濃度を把握し、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)について室内培養実験を行い、検討し、その反応特性を明確にする。
- 2. 従来からある土壌学の粒径別分離手法や、マルチ

コレクターの活用による水銀同位体分析手法を駆使し、八代海に分布する底質中水銀の起源(由来)について明らかにするべく検討する。

3. 水俣湾に堆積する底質の初期特性(総水銀濃度、メチル水銀濃度、化学種別水銀溶出量)を把握する。その後、培養及び溶出実験で海水温度や pH、塩分濃度等を単独あるいは複数組み合わせて条件を変化させた場合の水銀溶出量を把握し、水俣湾の水環境が大きく変動した場合に起こりうる底質からの水俣湾への影響について、主に水銀溶出の観点から明確にする。

### [期待される成果]

- 1. 過去 15 年を超える水銀モニタリングの結果から、 季節に関係なく年間を通して水銀メチレーション が起こりうる水俣湾で、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。現在、世界的に もあまり検討が進捗していない海水中のプランクト ンなど微生物が水銀メチレーションに関与する影響についての検討を進めるための基礎的な知見 を提供できる。
- 2. 採取した底質コア試料の八代海平面上の位置関係及びコア底質の粒径別水銀鉛直方向濃度分布、 更にはその対象となる底質試料中の水銀同位体 比を計測することにより、底質中に含まれる水銀起 源(チッソ由来かどうか)の検討が可能となる。
- 3. 自然災害やそれに伴って起こる可能性のある大きな人為的災害によって、大きく水俣湾の水環境が変化した場合における水銀含有底質からの環境影響を評価できる。

### [年次計画概要]

### 2021 年度

目的 1.2.については環境要因の組み合わせ効果を把握する。また八代海で採取されている底質試料を用いた追加実験を行う(底質の粒度区分、天草海域・底質中の水銀同位体分析の追加分析を行う。3.については、水俣湾・底質直上に焦点を当て、バッチモデルを制作し、培養条件を変化させたインキュベーション実験を行う。

#### 2022 年度

目的 1.2.について、成果を確認し可能であれば論 文化を進める。3.については、テーマ進捗に応じて追 加実験の実施を行う。

#### 2023 年度

目的 3.についての論文化を進める。土壌を用いた 実験研究に着手する。

#### 2024 年度

主に土壌中における水銀のメチル化について、論文化を念頭に検討を進める。

#### 「2021年度の研究実施成果の概要]

### 1. 海水中における水銀メチレーション特性の検討

### 1-1.実験方法

小型環境インキュベータを用いた培養実験を今年度も継続して行った。5年間にわたり行った水俣湾水質モニタリング結果が今年度論文化されたことを受けて、実験では培養温度や炭素源の添加等について観測結果を反映させた。また培養実験に用いた水俣湾海水は、生海水及び孔径 0.8 μm のメンブレンフィルターによる濾過海水を用いた。海水の季節変動が実験に影響を及ぼす事を考慮し、同時期(2021年11月、水俣フェリー乗り場)にて採水した海水を用いて培養実験を行った。分析は、添加した水銀(HgCl2、塩化第二水銀)の溶存態総水銀濃度、溶存態メチル水銀濃度の経時変化等について把握した。更に上記実験で得られた結果を基礎として、別途炭素源(グルコース)を添加した培養実験を行った。

#### <実験条件>

- (1)実験1(培養温度の変化)
- ·濾過海水、未濾過海水(生海水)500mL ·水銀濃度 40 ng/L ·培養温度 25℃、20℃、15℃ ·培養期間3日
- (2)実験 2(炭素源濃度の変化)
- ・生海水 500mL ・水銀濃度 40 ng/L ・炭素源(グルコース) 濃度 0.5、1 mg/L ・培養温度 20℃ ・培養期間 3 日
- ◎測定項目
  - ・溶存熊総水銀濃度・溶存熊メチル水銀濃度
  - ・懸濁物質(SS)総水銀濃度(海水 500 mL の濾過

後濾紙を全量分解)。水銀分析は全て赤木法とした。 1-2.成果の概要

図-1 に培養温度を 3 段階に変化させたインキュベーション実験の結果を示す。本結果に共通しているが、水銀を添加した直後にメチル水銀が生成している。これは水銀を海水に添加した際に海水中の死んだ微生物細胞等による非微生物反応により生じたものと考えられている(Lehnherr ら、2011)。時間経過とともに、溶存態メチル水銀濃度が上昇し、24 時間後に最高濃度を記録した実験系は、培養温度が 20℃の実験系の生海水であり、溶存態メチル水銀濃度は0.22ng/L であった。濾過海水も生海水同様に溶存態メチル水銀濃度は上昇したが、生海水には及ばなかった。培養初期から溶存態メチル水銀濃度が上昇した実験系は培養温度が 20℃の場合のみであった。

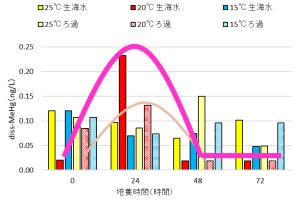


図-1 培養温度の違いによる溶存態メチル水銀濃度の経時変化

図-2 に炭素源としてグルコースを添加した培養実験結果を示す。

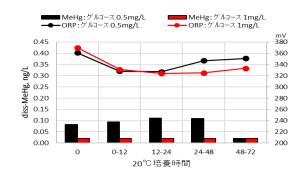


図-2 グルコース添加時の培養実験結果

炭素源として筆者ら(2011)の報告から、最も高濃度の溶存態メチル水銀を示した海水中炭素濃度の半量(0.5 mg/L)が、培養期間を通じてメチル水銀濃

度が高くなった。最大値は上述のインキュベーション 実験と同様に24時間後であった、同時計測したORP も時間の経過と共に低下した。また海水中の溶存態 総水銀濃度とSPM 中の総水銀濃度に関する経時変 化を見ると、グルコースとして 0.5 mg/L 添加した系が 1 mg/L 添加した系に比べて、SS 中の総水銀濃度が 高くなっていた(図-3)。これら結果より海水中の水 銀メチレーションには大きく炭素源濃度が影響すると 考えられる。

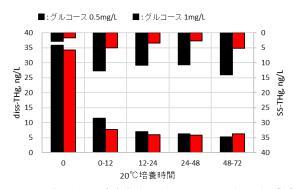


図-3 生海水中の溶存態総水銀、SPM 中総水銀濃度 に関する経時変化(グルコース添加)

# 2. 八代海に堆積した底質に含まれる水銀の分布 特性と底質中水銀の起源(由来)把握

# 2-1. 実験方法

### 2-1-1.底質粒径別·分級方法

底質の分級方法については、昨年新しく開発した分級方法を今年度も用いた。本法は、ストークスの沈降式を利用した液相重力沈降法による粒子径分布測定方法と、比濁法による硫酸イオン定量方法を適宜組み合わせ、最適化したものである。エタノールとグリセリンを最適な割合で混合し、コア試料 2cm 分を1 試料として混合し分散・沈降させた。粒子沈降後に、上部から0.5 cmごとに切り分ける必要があるが、分散剤がエタノール+グリセリン混合液のため、通常の冷却では凍結しないため、液体窒素に浸漬し凍結させ、素早く切り分けて対応した。切り分けられた底質試料の一部はレーザー回折・散乱法により底質粒子径を測定した。同時に赤木法による三混酸(硝酸1ml+過塩素酸1ml+硫酸5ml)添加による加熱分解が行われ、底質中の総水銀濃度を定量した。

### 2-1-2.マルチコレクターの活用

今年度は昨年の外部研究評価結果を受けて、マルチコレクターの水銀同位体に関する分析精度の確認を行った。底質試料として有明海及び鹿児島湾、海底噴気孔近傍のたぎりより分析用試料を得た。底質中水銀に関する同位体分析は、これまでと同様に、サーモサイエンティフィック社製 MC-ICP-MS を用いた。測定用の試料は前中期計画 2015 で開発したジチゾン法を活用し調製した。

### 2-2. 成果の概要

昨年度は図-4 の八代海平面図に示した A ラインの底質を対象に分級操作を行い結果を得たが、今年度はB、Cラインを追加した。実験は分級操作の実施及び分級試料を凍結後、カッティングを上から 0.5 cm ごとに行い、各試料中に含まれる総水銀濃度とそれらの特性を分析・調査した。

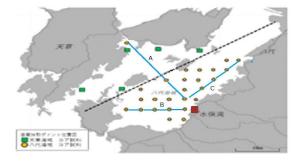


図-4 八代海、分級底質試料の平面採取位置

### 2-2-1.八代海底質に含まれる水銀の分布特性

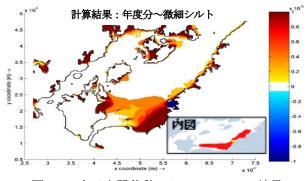


図-5 3次元底質移動シミュレーション結果

共同研究者(九州大学 矢野真一郎)により提供された水俣湾底質の 3 次元移動シミュレーション結果及び八代海底質表層における比較的高い総水銀濃度分布状況を図-5 及び図-5(内図)に示す。

図-5 に示すように水俣湾に堆積する底質中、シミュレーションでは粒径として粘土分から微細シルトまでが出水沖から長島、一部は天草海域まで広く分布する結果となった。本結果と併せ、八代海に分布する底質中の総水銀濃度が1ppm以上を示す水銀濃度平面分布は図-5(内図)のようになり、双方の分布特性は酷似している。本結果は水俣湾に堆積した底質中の微細な粒径区分のものが水銀とともに外界へ流出し、拡散した事を示している(シミュレーション結果では、粗粒シルト以上の粒径成分はほとんど水俣湾外へ移動しない)。そこで図-4のA~Cラインに示した水俣湾沖から天草、泉、芦北方面にかけて採取した底質について、鉛直方向の上から順番に複数深度の底質試料に、2-1-1で記載した底質粒径別・分級方法を適用し総水銀濃度を分析した結果を図-6に示す。

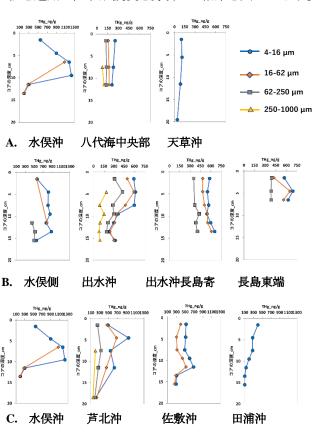


図-6 Aから Cライン底質の粒径別分級結果

図-4 A ライン上の水俣湾外においては微細シルトの表層から下7~10cmに大きな総水銀濃度のピークが認められた。B ラインでは水俣湾出水方面沖の表層底質から 7~10cm に高い総水銀濃度が観測された。また出水沖から長島までは総じて高い総水銀濃

度で微細シルト中に水俣沖と同様の傾向で堆積していた。水俣湾沖の底質の堆積速度 13.0 ± 2.8 g/m²/day に当てはめて計算すると、多少の誤差は含まれるが表面下 7~10cm は凡そ 40~50 年前、1970年~1980年頃(水俣湾・浚渫事業事業開始は 1977年)に堆積した底質である可能性がある。C ラインを見ると八代方向に広がりを確認できるが、その水銀濃度は水俣からの距離が遠く離れるに従い低下していた。

## 2-2-2.八代海に分布する底質中水銀の起源

今年度は昨年実施したマルチコレクターによる八 代海底質中の水銀同位体分析結果に関する分析精 度を確認した。八代海とは全く特性が異なる有明海



及び鹿児島湾の海底噴気孔 周辺に分布する底質中の水 銀同位体を分析した。図-7 に 分析に供した底質の採取位 置を示す。

図-7 精度確認用、底質試料採取位置図

分析結果の評価は、質量依存型同位体分別(MD F, mass dependent fractionation)の  $\delta^{202}$ Hg に対する他 水銀同位体組成の理論割合 ( $\delta^{199}$ Hg/ $\delta^{202}$ Hg=0.252、 $\delta^{200}$ Hg/ $\delta^{202}$ Hg=0.502、 $\delta^{201}$ Hg/ $\delta^{202}$ Hg=0.752、 $\delta^{204}$ Hg/ $\delta^{202}$ Hg=1.492)の適合性を用いた。

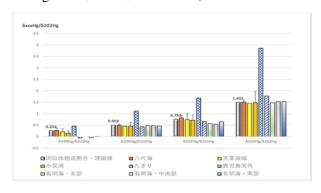


図-8 底質中  $\delta^{202}$ Hg に対する各同位体水銀の割合本結果より有明海、鹿児島湾海底噴気孔(たぎり周辺)で採取された底質中の水銀同位体は、 $\delta^{199}$ Hg を主としてその特性が、水俣湾、八代海、天草海域の分析結果と比べ大きく異なっていた。本結果より、マル

チコレクターは十分な分析精度を有していると判断した。一方、昨年度も報告したが、水俣湾、八代海、天草海域に堆積する底質間における水銀同位体比にはウェルチ T 検定で統計学的に主だった有意な差はなかった。

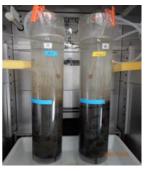
# 3. 水俣湾の水質変動に伴う水俣湾底質の特性変化の把握

#### 3-1. 実験方法

今年度は水俣湾の底質直上水に焦点を絞りモデル培養実験を行うと同時に、水俣湾底質の酸化還元電位(ORP)の季節変動や海水中の ORP、溶存酸素濃度(DO)の変動を調査した。室内モデル培養実験用の底質試料は水俣湾 2ヶ所(袋湾、湾央)より採取した。モデルはバッチ型モデルを採用し、培養は恒温インキュベータを用いて行った。モデルの作成は底質の調査・試験マニュアル(底質浄化協会)に準拠し制作した(写真1)。

写真1 室内培養モデル (バッチ式)





#### <モデル培養条件>

・培養温度 25℃(夏季水俣湾観測データ)・グルコース添加量 0.25 g/L(水俣湾の30倍)・純窒素バブリング流量 500 mL/min・空気バブリング流量 500 mL/min・培養期間 11~12 日 <分析項目>

- ・溶存態メチル水銀濃度・溶存態総水銀濃度
- ・SPM (懸濁物中メチル水銀濃度)
- $\cdot$ ORP(mV)  $\cdot$ DO (mg/L)

## 3-2. 成果の概要

図-9 に水俣湾で夏季(8月)、冬季(11月)に実施 した ORP、DO に関するモニタリング結果を示す。図-9より、明らかに海水中と底質中では ORP 値が異な る、夏期(8月)の方がORPは低くなるが、DO濃度は高くなる。特に底質では最低で-200mv以下にまで数値が下がる。一方、水温が下がる冬期では、夏期に比べ底質・海水ORP、海水DO値は逆の傾向を示した。

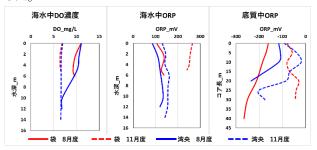


図-9 水俣湾・水深別 ORP.DO に関する季節変化

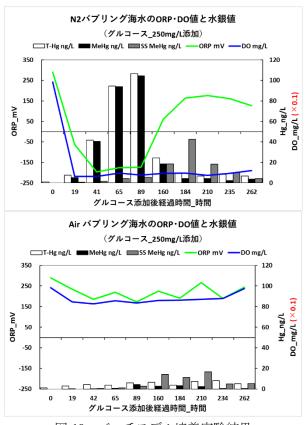


図-10 バッチモデル培養実験結果

図-10 にバッチモデルを用いた底質培用実験結果を示す。本結果より、窒素及び空気バブリングでは、ORP、DO、溶存態水銀濃度等、すべての分析項目において傾向が異なった。窒素バブリングでは、グルコースを添加後、急激にORP、DOが低下し、それに伴って、底質から水銀の溶出が始まり、同時に溶存態メチル水銀の濃度も高くなった。本モデルは流水式

ではなく、バッチ式モデルであるため底質より溶けだした物質が溶液中に蓄積する傾向があることも予想されるため、今後詳細な調査が必要である。一方、空気バブリングでは、ORP、DOとも若干の値変動が認めたが、大きな変動はなく安定しており、水銀の溶出量も窒素バブリングに比べほとんどなく、メチル水銀も検出されなかった。

## [研究期間の論文発表]

 A Matsuyama, S. Yano, Y.Taniguchi, M.Kindaichi, A. Tada, M. Wada, Trends in mercury concentrations and methylation in Minamata Bay, Japan, between 2014 and 2018, Mar Pollut Bull, Vol1 73, part A, December 2021, 112886.

## [研究期間の学会発表]

1) メチル水銀ミーティング (2022年2月7日)

#### 「猫女」

- 1) Lehnherr, I., St. Louis, V.L., Hintelmann, H., Kirk, J.L.,
  - 2011. Methylation of inorganic mercury in polar marine waters. Nat. Geosci. 4, 98–302.
- 上記 A, Matsuyama et al (2021) を文献として活用

## ■自然環境グループ(基盤研究)

[3]大型海洋生物等におけるセレンとの複合体形成によるメチル水銀毒性の生体防御 (RS-21-09)

Bioprotection of methylmercury toxicity by complex formation with selenium in large marine mammals

#### [主任研究者]

丸本倍美(基礎研究部) 研究の総括、実験全般の実施

## [共同研究者]

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

## [区分]

基盤研究

## [重点項目]

メチル水銀の環境動態

## 「グループ]

自然環境

## [研究期間]

2020年度-2024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]

食物を通じて体内に取り込まれたメチル水銀は体内で徐々に無機水銀に変換される。無機化する能力

は動物種によって様々である。必須金属であるセレンが無機化に大きな役割を果たすことが知られているが、全容は不明である。これまで、水銀やセレンの臓器内での分布について X 線プローブマイクロアナライザー(EPMA)を用いて病理学的に検索することで、動物種による無機水銀およびセレンの分布の違いを明らかにしてきた。EPMA の諸臓器中のどの細胞に水銀やセレンが凝集するのかを明らかにできる特徴を生かし、大型海洋生物、特に、クジラ類、カジキ類における水銀およ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 <sup>1,2)</sup>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諸臓器において水銀とセレンの分布を明らかにした。

坂本らはハンドウイルカの骨格筋における総水銀濃 度についての検索で、イルカの成長とともに総水銀 濃度は上昇するがメチル水銀濃度はほぼ一定である ことを示した <sup>3)</sup>。ハンドウイルカ以外の鯨類や骨格筋 以外での臓器における総水銀濃度とメチル水銀濃度 の関係については不明な点が多い。

魚類に含まれる水銀のほとんどはメチル水銀であるが、クロカジキは無機水銀濃度の割合が高いことが知られている。また、クロカジキを含むカジキ類全体の水銀濃度に関する情報が乏しい。

#### [目的]

EPMA を用いた検索で、臓器内のどの細胞に蓄積しているかを明示可能な利点を生かすこと、併せて臓器中の水銀およびセレン濃度を測定することにより、大型海洋生物等(鯨類・カジキ類)におけるセレンとの複合体形成によるメチル水銀毒性の生体防御メカニズムを明らかにする。

今年度はイシイルカ・ネズミイルカの諸臓器を用いて検索を実施し、ハンドウイルカの骨格筋と同様に成長とともに総水銀濃度が上昇するか否かを明らかにする。

また、カジキ類の水銀およびセレン濃度調査を実施 し、カジキ類の水銀濃度はハンドウイルカと同様に体 長と総水銀濃度に相関があるのかを検索する。

## [方法]

## 1. 材料

動物:鯨類(イシイルカ・ネズミイルカ)

成熟度:新生児・性成熟前・成獣

臓器:大脳・肝臓・腎臓・心臓・肺・骨格筋

カジキ類(バショウカジキ・シロカジキ・メカ ジキ・マカジキ)

臓器:骨格筋・皮膚など入手できた諸臓器

#### 2. 方法

1) EPMA による解析

分析元素:Hg・Se など

加速電圧:25 kV 照射電流:0.6 μA 分析時間:11~13 時間

#### 2) WDS•EDS

反射電子組成像で見られた顆粒状物質の定性 分析

- 3) 病理組織学的検索
- 4) Autometallography 法
- 5)総水銀・メチル水銀・セレン濃度測定

#### 「期待される成果〕

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。 EPMAを用いた検索で、臓器内のどの細胞に蓄積しているかを明示可能な利点を生かすこと、併せて臓器中の水銀およびセレン濃度を測定することにより、大型海洋生物等(鯨類・カジキ類)におけるセレンとの複合体形成によるメチル水銀毒性の生体防御メカニズムを明らかにすることができる。

鯨類やカジキ類において、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。カジキ類における総水銀・メチル水銀・セレン濃度を明らかにすることができる。

#### 「年次計画概要]

## 1. 2020 年度

イシイルカ・ネズミイルカ諸臓器の総水銀・セレン 濃度測定

カジキ類のサンプリング カジキ類の諸臓器の総水銀・セレン濃度測定 論文投稿

#### 2. 2021 年度

イシイルカ・ネズミイルカ諸臓器のメチル水銀濃度 測定

諸臓器の EPMA による検索 カジキ類およびサメ類のサンプリング カジキ類の諸臓器の総水銀・メチル水銀・セレン濃度測定

論文投稿

#### 3. 2022 年度

カジキ類のサンプリング

カジキ類の諸臓器の総水銀・メチル水銀・セレン濃度測定

諸臓器の EPMA による検索 論文投稿

## 4. 2023 年度

カジキ類のサンプリング

カジキ類の諸臓器の総水銀・メチル水銀・セレン濃度測定

諸臓器の EPMA による検索 論文投稿

#### 5. 2024 年度

カジキ類の諸臓器の EPMA による検索 論文投稿

#### [2020年度の研究実施成果の概要]

1. イシイルカおよびネズミイルカの諸臓器における 総水銀およびセレン濃度測定結果

イシイルカおよびネズミイルカの腎臓・心臓・骨格筋・脳・肝臓・肺における総水銀およびセレン濃度の測定を実施した。イシイルカおよびネズミイルカともに体長が大きくなるのに伴い、諸臓器における総水銀濃度が上昇していた(図1-2)。イシイルカでは体長が大きくなるのに伴い、諸臓器におけるセレン濃度が上昇していた(図3)。しかし、ネズミイルカでは上昇せず、減少している臓器もあった(図4)。体長と総水銀濃度およびセレン濃度の関係は臓器により異なることがわかった。イシイルカの諸臓器における総水銀濃度とセレン濃度のモル比は必ずしも1:1にならず、臓器によってモル比

が大きく異なっていた(図5)。新生児ではセレ ンの濃度が総水銀濃度の数十倍以上であり、成 長するに従い、モル比は1に近づいた。いずれ の臓器においても、モル比は1以上であった。 ネズミイルカの諸臓器における総水銀濃度とセ レン濃度のモル比は必ずしも1:1にならず、 臓器によってモル比が大きく異なっていた(図 6)。成獣の肝臓ではモル比が0(0.04~0.13)に 近かった。ネズミイルカの肝臓においては、無 機化された水銀の多くがセレン以外の元素と結 合している可能性が示唆された。肝臓における セレンと総水銀のモル比はイシイルカではモル比1 以上、ネズミイルカでは0.04~0.13、ハンドウイルカ では $0.4\sim0.7^{4}$ であり、無機化された水銀がセレンと 結合する割合は鯨種(成獣)により異なることが推察 された。肝臓におけるモル比が1を下回ったとして も、これらの鯨種の脳内のモル比は1程度もしくは1 以上に保たれているので、メチル水銀中毒を発症す る可能性は低いと推察された。ネズミイルカの肝臓に おける EPMA 検索の結果、肝臓の三つ組周囲の肝 細胞やクッパー細胞に水銀およびセレンが局在して いた。また同部位には硫黄の沈着も認められた(図 7)。よって、肝臓において無機化された水銀はセレ ン化水銀または硫化水銀として存在している可能性 が示唆された。

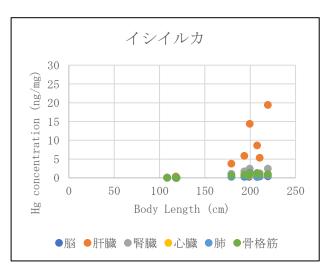


図1 イシイルカの諸臓器における総水銀濃度と体長の関係

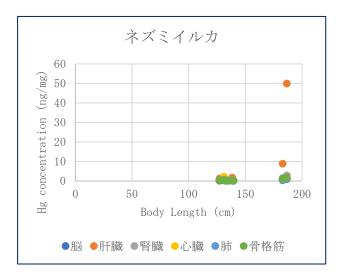


図2 ネズミイルカの諸臓器における総水銀濃度と体長の関係

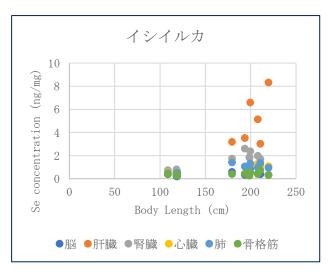


図3 イシイルカの諸臓器におけるセレン濃度と体長の関係

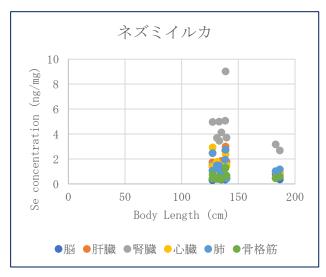


図4 ネズミイルカの諸臓器におけるセレン濃度と体長の関係

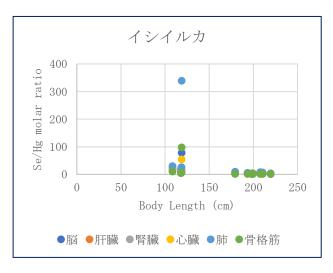


図 5 イシイルカの諸臓器におけるセレン・総水銀濃度モル比と体長の関係

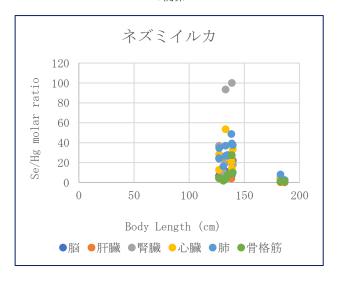


図 6 ネズミイルカの諸臓器におけるセレン・総水銀濃度モル比と体長の関係

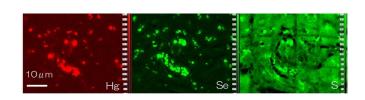


図7 ネズミイルカの肝臓における水銀・セレン・硫黄の局在

2. カジキ類およびサメ類の総水銀およびセレン 濃度測定結果

バショウカジキ、メカジキ、マカジキ、シロカジキ、レモンザメ、ツマジロおよびメジロザメの骨格筋等のサ

ンプリングおよび総水銀・セレン濃度測定を実施した。 バショウカジキの骨格筋の総水銀濃度を測定したところ、総水銀が暫定基準値の 0.4ppm を超えるサンプルが確認された。また、体重に比例して総水銀濃度が上昇する傾向が認められた。また、幼魚の頃はセレンの割合が高いが、成長とともに総水銀とセレンのモル比は1:1に近づく傾向も認められた。EPMA 検索で臓器内に明らかな水銀およびセレンの沈着は認められなかった。レモンザメ、ツマジロ及びメジロザメの諸臓器における総水銀濃度は暫定基準値を超えているものが多く、特に肝臓においては総水銀濃度が高かった。

#### [備考]

なし

#### [研究期間の論文発表]

- Marumoto M, Sakamoto M, Marumoto K, Tsuruta S, Komohara Y. (2020) Mercury and selenium localization in the cerebrum, cerebellum, liver, and kidney of a Minamata disease case Acta Histochemica et Cytochemica 53:147-155.
- 2) Sakamoto M, Itai T, Marumoto K, Marumoto M, Kodamatani H, Tomiyasu T, Nagasaka H, Mori K, Poulain AJ, Domingo JL, Horvat M, Matsuyama A. (2020) Mercury speciation in preserved historical sludge: Potential risk from sludge contained within reclaimed land of Minamata Bay, Japan Environmental Research 180: 15-20
- 3) O'Donoghue JL, Watson GE, Brewer R, Zareba G, Eto K, Takahashi H, Marumoto M, Love T, Harrington D, Myers GJ. (2020) Neuropathology associated with exposure to different concentrations and species of mercury: A review of autopsy cases and the literature. Neurotoxicology. 78:88-98.
- 4) Marumoto M, Sakamoto M, Nakamura M,

  Marumoto K, Tsuruta S. (2022) Organ-specific accumulation of selenium and mercury in Indo-

Pacific bottlenose dolphins (*Tursiops aduncus*). Acta Vet Scand. 64(1):1.

## [研究期間の学会発表]

<u>丸本倍美</u>, 丸本幸治, 坂本峰至, 鶴田昌三:イシイルカの諸臓器における総水銀およびセレン濃度. 第 32 回日本微量元素学会学術集会, Web meeting, 2021, 10.

## [文献]

- 1) 渡辺孝一, 小林正義: 病理組織切片内における金属元素分布の測定—EPMA元素マッピングの新しい活用法—. 表面科学 22:332-336, 2001.
- 2) 小林正義, 渡辺孝一, 宮川修: 波長分散型X線マイクロアナライザーにより生体組織切片の元素分布を得る試料作製法. Niigata Dent J 26(1): 29-37, 1996.
- 3) 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.

## ■自然環境グループ(基板研究)

[4]魚類への水銀蓄積の起点となる基礎生産者動態と食物連鎖を介した生物 濃縮に関する研究(RS-20-10)

# Research on primary producer dynamics and mercury bioaccumulation to fish through food chains

## [主任研究者]

吉野健児(環境・保健研究部)

## [共同研究者]

金谷 弦(国立環境研究所) 安定同位体分析

山田 勝雅(熊本大学) 試料採集のサポート

逸見泰久(熊本大学)

ベントス分類のアドバイザー

小森田智大(熊本県立大学)

栄養塩分析

山口一岩(香川大学)

底生微細藻類採集のアドバイザー

一宮睦夫(熊本県立大学)

植物プランクトン生態のアドバイザー

小島茂明(東京大学)

遺伝子解析

山元 恵(環境・保健研究部)

水銀分析の助言

丸本幸治(環境・保健研究部)

試料採集のサポート

多田雄哉(環境・保健研究部)

試料採集のサポート

## [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]

2020年度-2025年度(5年間)

## 「キーワード]

植物プランクトン(Phytoplankton)、底生微細藻類 (Microphytobenthos)、食物網 (Food webs)、水俣湾 (Minamata Bay)、安定同位体 (Stable isotopes)

## 「研究課題の概要]

水俣湾の食物網構造では基礎生産者として底 生微細藻類の寄与が大きく、底魚類でしばしば見ら れる相対的に高い水銀蓄積を招く一因となっている 可能性がある。一方、水銀濃度は基礎生産者の現存 量増加に伴い低下する場合がある(生物希釈)。本研 究では水俣湾を対象に、浮遊性植物プランクトン現 存量の増加を促すことで将来的にその生物希釈及 び沈降による底生食物網への寄与を増加させ、波及 的に魚介類水銀汚染の緩和が可能かを検討する。こ の目的達成のため、浮遊性植物プランクトン生産量・ 現存量・沈降量調査と魚介類の餌となる底生生物を 含む安定同位体・水銀分析を行う。

## [背景]

水銀は大気から海洋、土壌まで広く存在する金属であるが、人への曝露は主に汚染魚介類の摂取によるものであり、魚介類の水銀汚染は一般に食物連鎖を通じて生じる。海洋中の水銀は、最初に食物網構造の基礎になる浮遊性植物プランクトンに取り込まれ、それを食べる動物プランクトンや表層魚を経由し、さらに肉食性の魚類へと水銀は濃縮されていく。海底に棲む底魚類やそれらの餌となるゴカイや貝類などのベントスも表層から降ってくる植物プランクトン起源の有機物を主要な餌としている。しかし水深の浅い沿岸海域では、光が底層までとどき、底泥表面に分布

する底生微細珪藻類を起源とする有機物がベントスの主要な餌として寄与することがある 1)。水俣湾の場合、底泥の水銀濃度は近隣の海域に比して高く 2,3)、その底泥表面で繁茂する底生微細藻類の寄与が高いと底魚類にも相対的に高い水銀蓄積を招く一因となりうる。健康被害が想定される状況ではないが、事実、Yoshino et al. (2020)4)は安定同位体と水銀濃度分析を併用し、水俣湾の魚種毎の水銀蓄積濃度の変異について、全体的に底生微細藻類を起点とする食物連鎖の寄与率が浮遊性植物プランクトンのそれより大きく、底生微細藻類の寄与の程度と水銀濃度に正の相関を見出している。

本研究では前中期計画で水俣湾潮下帯における 食物網構造と水銀の移行経路を明らかにするために 行った魚類やベントスの安定同位体分析、水銀分析 の研究結果を鑑み、現在の水俣湾における生態系と 水銀蓄積との関連について、1) 浮遊性植物プランク トンに比べ、底泥汚染の影響で底生微細藻類では水 銀濃度が高い、2)湾が貧栄養で浮遊性植物プランク トン現存量が少なく、底層への降下量が少ない、3) 結果、高濃度の水銀に曝露される可能性の高い底 生微細藻類を起点とする食物連鎖が卓越し、底魚に 高い水銀を蓄積してしまう個体が生じやすいという仮 説を構築した。また、水銀濃縮は海水から基礎生産 者への取り込み時が最も大きいが 5、基礎生産者の 現存量が増加すると蓄積濃度が低下する場合がある (生物希釈と呼ばれる)%。これらの仮説が正しければ 浮游性植物プランクトン現存量を増加させ、底生食 物網への寄与を増加させれば、波及的に魚介類水 銀蓄積の緩和にもつながるかもしれない。

浮遊性植物プランクトンは主として中心類という放射相称の形態をした珪藻類で構成されることが多いが、底生微細藻類は主として羽状類とよばれる線対称な細長い形態の珪藻で構成される。底生珪藻は干潟などではシオマネキなどのスナガニ類の重要な餌になっているほか、再懸濁によって潮下帯へ移流し、ベントスの生産にも寄与している<sup>7)</sup>。海底に光が届く環境であれば潮下帯にも生息し、水深 60 m 以上の場所から見つかった例もある 8)。現在では沿岸海域の高次生産における底生微細藻類の重要性は疑う

余地がなく、上記仮説を検証するうえでも浮遊性植物プランクトンだけでなく、底生藻類の同位体・水銀分析も必要である。

底生珪藻の多くは浮遊性の珪藻と異なり運動能力がある。底質内や表面を移動でき、日昇・日没に関連した概日リズムがある例も知られている 90。正の走光性があり、光が当たると底質表面に移動してくる。この性質を利用して底泥から採集する方法が考案されている。しかしながら同位体分析や水銀分析に耐えるだけの量を集めるのは必ずしも容易ではないため、潮下帯の底生藻類の同位体分析を行った例は少なく、水銀分析にいたっては著者の知る限り皆無である。チャレンジングではあるが効率的な収集条件の探索を含め研究が必要である。

## [目的]

本研究では、水俣湾における浮遊性植物プランクトンおよび底生微細藻類現存量や種組成の季節動態、水銀濃度、炭素・窒素安定同位体比のデータを取得する。これらのデータから前述の仮説を検証し、浮遊性植物プランクトン現存量の増加を促すことで波及的に魚介類水銀蓄積の緩和が可能かを検討する。また魚介類の水銀濃度や食物依存性の変化をモニタリングするため可能な範囲で底生生物・魚類の安定同位体・水銀分析を行う。

## [方法]

## 1. 野外調査

船上からの多項目水質系のキャストによる水塊構造の把握、採泥器を用いた底泥・マクロベントス採集、及び採水器によるプランクトン・栄養塩分析試料の採集を行う。

- 2. 底生微細藻類の採取
  - 底泥を採取し、走光性を利用して底生微細藻類を 泥から分離・捕集する。
- 3. 安定同位体·水銀分析·栄養塩分析
  - 1、2 で採集された底泥や植物プランクトン、底生微細藻類、ベントスの水銀濃度や炭素・窒素安定同位体分析を行う。

## [期待される成果]

- 1. 情報が皆無の水俣湾での基礎生産者の動態や現存量、それに影響を与える要因の検討が可能になり水俣湾生態系の理解がすすむ。
- 2. 底生微細藻類の安定同位体比や水銀濃度の情報 が得られることでこれまで空白だった食物網のピースが埋まることになり、より正確な水俣湾の生態 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。特に潮下帯底泥表面に生息 する底生微細藻類の水銀濃度の分析に成功すれ ばおそらく世界初の知見となるだろう。
- 3. 将来的に浮遊性植物プランクトン現存量の 増加を促すことで波及的に魚介類への水銀 蓄積を軽減する指針が得られる。

#### [年次計画概要]

#### 1. 2020 年度

季節的な水塊構造の変化や浮遊性植物プランクトン現存量動態や栄養塩動態の把握と同時に、室内で走光性を利用して現場で採取した底泥から底生微細藻類を効率的に採集する方法を探索する。前年度中期計画での成果のとりまとめも行う。

## 2. 2021 年度

前年度に引き続いて水塊構造や植物プランクトン 現存量・栄養塩動態を把握する。また季節的に表 層底泥の採集を行い、クロロフィル濃度や底生藻 類の細胞数などから底生微細藻類現存量の把握 も行うと同時に、前年度の結果をもとに底泥から底 生微細藻類を分離し、水銀分析や同位体分析を 行う。前年度中期計画での成果のとりまとめも行う。

## 3. 2022 年度

上記調査・分析を継続する。

#### 4. 2023 年度

上記調査・分析を継続すると同時にまとまった成果が得られた項目からとりまとめを行う。

#### 5. 2024 年度

不足データなどを補いつつ調査・分析を継続する と同時に成果のとりまとめを行う。

#### 「2021年度の研究実施成果の概要]

#### 1.調查地点

昨年度から継続して、水俣湾・袋湾を南北に横断する側線で浮遊性植物プランクトンに関する毎月の調査を行っている(図 1)。各地点で多項目水質計と透明度板のキャスト、栄養塩濃度分析のための層別採水を行っている。stn 5 と側線外 4 地点を併せた 5 地点では 2 か月おきに底生微細藻類現存量を把握するための KK 式コアラーによる採泥、走光性による藻類採取用の底泥をエクマン採泥器で採取している。

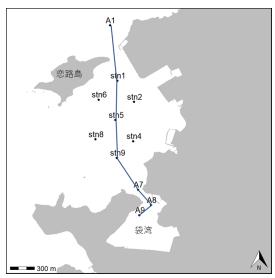
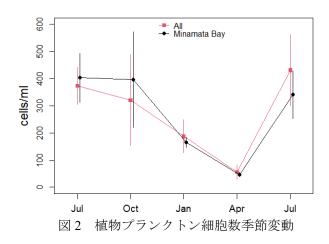


図1 調査地点図

## 2. 浮游性植物プランクトンと水塊構造

昨年度からの結果と合わせ、4シーズンを考慮して 細胞数や種組成の計測を行った2020年7月、10月、 2021年1月、4月、7月の試料では細胞密度は昨年 度、今年度ともに7月の細胞数が最も多かった(図2)。



夏季の高い細胞密度は昨年同様、梅雨明け後の7月は塩分成層の発達と好天による光環境の改善によって生じる植物プランクトンのブルームによるものであった。しかしながら災害級の豪雨のあった昨年度ほど塩分成層は強くなく、ブルームはすぐに解消した(図3)。

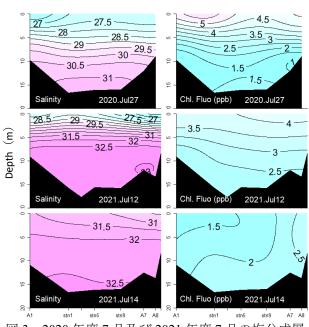


図 3 2020 年度 7 月及び 2021 年度 7 月の塩分成層 とブルーム発生状況

1974 年から 2013 年にかけて実施された八代海調査での平均値 <sup>10)</sup>に比べ、植物プランクトンの細胞数は7月がそれに匹敵する以外は低密度であり (図 2)、同調査での5m層の栄養塩濃度と比較しても水俣湾のDIN、DIPともに平均より低い時期

が多く(図4)、水俣湾の基礎生産は高くないと推察された。

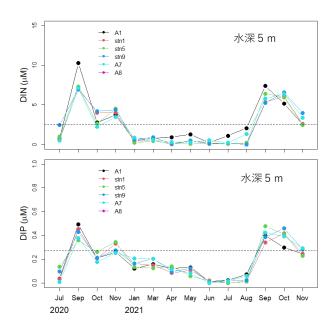


図4 水深5mの地点別栄養塩季節変動

## 3. 底生微細藻類

昨年度の結果から走光性による底生微細藻類採取のための光条件は25µmol/secに設定した。また泥表面に敷くレンズティッシュの枚数を昨年度の2枚から4枚に増やし細かい泥粒子の混入を低下させた。4月~1月までの採取率について図5に示す。

6 月までは細胞数の点から相対的に高い収量を得ているが、7月以降、収量は低下していった。

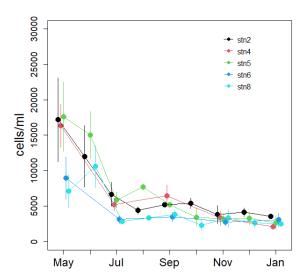


図 5 各地点の泥から走光性実験で採取された底生 微細藻類の細胞数

KK 式コアラーで採取した野外底泥表面のクロロフィル量や底生微細藻類の細胞数も 7 月以降大幅に低下しており(図 6)、実験での収量の低下と同調していた。野外での現存量の低下は 7 月以降の透明度の低下から示唆される光環境の悪化が一因であると考えられる。水俣湾の水深が約 15 m とし、透明度の3 倍を有光層の目安とすると、実験での収量が多かった4~6 月の時期と野外で透明度が 5 m を超えた月が実際に一致していた(図 7)。

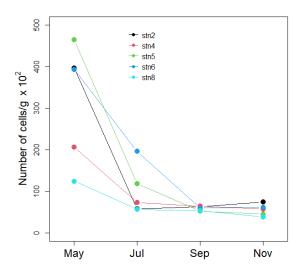
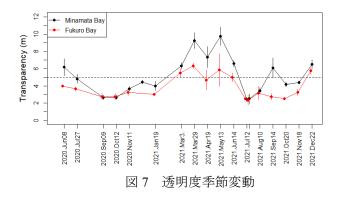


図 6 野外の表層 1 cm 泥から採取された羽状類 珪藻 (走光性をもつ底生微細珪藻) の細胞数



収量の低下は相対的に夾雑物の影響を大きくしうる。今年度採集された試料のうち、野外での現存量の多かった5月と落ち込んだ7月の試料で安定同位体分析を行った結果を表1に示した。底泥やPOMの試料の値も比較のため載せてある。5月の試料では炭素同位体比こそPOMと1%程度の差

の試料では炭素同位体比こそ POM と 1 %程度の差しかないものの、C/N 比が珪藻類の理論値である 6.6

に近い 6.7 の値が得られており、かなり純度の高い試料の採取に成功していることがわかる。一方、7 月以降の採取試料では昨年度の 16 よりも改善されているものの底泥のそれに近い 10 程度の値となっている (表 1)。

表1 採取された試料の安定同位体比と C/N 比

		δ <sup>13</sup> C (‰)		$\delta^{15}$	N (‰)	C/N (mol/mol)	
	採集	mean ±	SE	mea	n ± SE	mean ± SE	
底生藻類	5月	-22.2 ±	1.0	2.5	± 0.5	6.7 ± 1.0	
POM	5月	-23.9 ±	0.1	3.6	± 0.5	5.1 ± 0.1	
底泥	5月	-22.8 ±	0.3	4.2	± 0.3	10.6 ± 0.3	
底生藻類	7月	-24.1 ±	0.8	1.1	± 0.8	10.9 ± 0.8	
POM	7月	-19.8 ±	0.2	2.6	± 0.4	5.8 ± 0.2	
底泥	7月	-22.8 ±	0.2	4.3	± 0.3	9.8 ± 0.2	

方法論上、泥表面の細かいゴミや泥粒子そのもののコンタミを完全に防ぐことはできないため、野外の現存量が低下する時期では相対的にそれらの夾雑物の影響が強まることを示唆している。現存量の多い時期は分析に十分耐える試料の収集に成功したが、現存量の低い時期に底生微細藻類を採取する場合、純度をあげるために更なる工夫が必要である。

## [研究期間の論文発表]

Yoshino K., Yamada K., Tanaka M., Tada Y., Kanaya G., Henmi Y., Yamamoto M. (2021) Subtidal benthic communities in Minamata Bay, Japan, approximately 30 years after Hg pollution remediation involving dredging disturbance. Ecological Research 37, 137-150.

## [研究期間の学会発表]

1) 岡本海・山田勝雅・<u>吉野健児</u>・小森田智大・一宮睦雄・田中智己・竹隈仁美・逸見泰久水俣湾における近底層生物群集の時空間変動日本プランクトン学会・日本ベントス学会合同大会合同大会 2021 年 9 月 17-20 日 online 開催

## [謝辞]

熊本大学くまもと水循環・減災研究教育センター 合津マリンステーション技術専門職員島崎英行氏に は調査船ドルフィンスーパーチャレンジャーの運用と 採集作業で御協力をいただきました。水俣市漁協参 事諌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きました。ここに感謝申し上げます。

## [文献]

- 1) 山口一岩・吉野健児・福森香代子・門谷茂 2009. 瀬戸内海生態系を対象とする底生微細藻類研究 の経過と今後の課題 沿岸海洋研究 47, 19-27.
- 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) 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.
- 4) 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. Environ Pollut 262, 113982.
- Pickhardt PC Fisher NS. 2007. Accumulation of inorganic and methylmercury by freshwater phytoplankton in two contrasting water bodies. Environ Sci Technol 41, 125-131.
- 6) Chen CY, Folt CL (2005) High plankton biomass reduces mercury biomagnification. Environ Sci Technol 39, 115-121.
- 7) Yoshino K., Tsugeki K. N, Amano Y., Hayami Y., Hamaoka H., Omori K. 2012. Intertidal bare mudflats subsidize subtidal production through the outwelling of benthic microalgae. Estuar, Coast Shelf Sci, 109: 138-143.
- 8) McGee D, Law RA, Cahoon LB (2008) Live benthic diatom from the upper continental slope:

- extending the limits of marine primary production. Mar Ecol Prog Ser 356, 103-112.
- Longphuirt SN, Leynaert A, Guarini J-M, Chauvaud L, Claquin P, Herlory O, Amice E, Huonnic P, Ragueneau O. 2006. Discovery of microphytobenthos migration in the subtidal zone. Mar Ecol Prog Ser 328, 143-154.
- 10) 多治見誠亮・吉村直晃・増田雄二・川崎信司 2019. 熊本県有明海・八代海における水質環境の長期 変動について,熊本県水産研究センター研究報 告 11,10-21.

## ■自然環境グループ(基盤研究)

## [5]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

## Characterization of stable isotopic composition of mercury at the emission sources

[主任研究者]

伊禮 聡

[共同研究者]

なし

[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」

2020 年度-2024 年度(5 年間)

## [キーワード]

水俣条約、水銀安定同位体比(stable mercury isotopes)、ガス状水銀(gaseous mercury)、同位体分別(isotope fractionation)、発生源別寄与率(source apportionment)

#### [研究課題の概要]

本研究は排出源から放出されるガス状水銀の試料を捕集、そしてその水安定同位体比を測定し、同位体を用いた環境水銀動態研究に必要不可欠な発生源別初期同位体組成インベントリー構築を目的とする。実施内容として、我々の日常生活で使用される水銀使用製品に含まれる水銀、野焼きや海洋から発生するガス状水銀、及びコンクリート製造工場や石炭を燃焼する工場・発電所の排気ガスに含まれるガス状水銀の水銀安定同位体比を測定、及びその成果を論文発表し、水銀動態研究の発展に貢献する。

## [背景]

自然環境に存在する水銀の排出源は大きく分けて 人為起源と自然由来のものがある。前者は例えば蛍 光灯や温度計、気圧計、電池、金採掘現場における 水銀の使用、石炭燃焼など様々なものがある。後者 は、火山活動による地下水銀の噴出、海洋表層・地 表に沈着した水銀の大気への再放出、地球温暖化 の影響による永久凍土に封じ込められた水銀の溶出、 及び山火事などによる放出などが挙げられる。これら の発生源から地表に放出された水銀は、水、土壌、 氷雪、海洋などに溶解、沈着、揮発、酸化還元反応 などの過程が複雑に絡み合うシステムの中で循環 (水銀循環)する1)。その一部は自然環境中の微生物 によって生物に蓄積しやすい有機水銀の形態に変 換されることでこの循環システムから出ると考えられて いる 1)。産業革命以降、野生生物や人間の体内から 検出される水銀量は増加しているといわれており 2)、 国連は地球規模水銀汚染の低減を目指し2017年8 月から水俣条約を発効し、人による水銀使用量を削 減している 3)。わが国でも水銀使用製品の製造を制 限しており、1995年には水銀使用ボタン電池、2005 年からは 8 mg以上の水銀を含む蛍光管は国内製造 が禁止となっている。これは、我々が日常で使用する 水銀使用製品が環境汚染の原因となり得るリスクを減 らす取り組みである。しかし、水銀添加製品は現在で も使用されており、もしこれら製品由来の水銀が汚染 源となる水銀放出・流出事故が起こった場合、汚染の 程度を安定同位体比により定量・リスク評価するため には初期同位体組成を知っておく必要がある。また、 自然環境中の水銀動態を水銀安定同位体比を用い て調べる際にも初期同位体組成が必要となる。しかし、 発生源別の初期水銀安定同位体組成情報は分析の 歴史が浅いため未だ限定的である。本研究ではこれ まで発生源における水銀安定同位体比が報告され ていない水銀試料を捕集・分析し、その同位体組成 と誤差、及び変動範囲を科学コミュニティに提供する

ことで、水俣条約第 22 条で規定する水俣条約の有効性評価や新たな学術的知見獲得に役立ち、将来的にはサステイナブルな地球環境の保全のための科学的知見に基づいた環境政策の策定に貢献する。

#### [目的]

本研究は環境試料に含まれる水銀の排出源と考えられる場所において水銀を含む試料を捕集、または排出源となりうる水銀含有検体を採取し、その安定同位体比を測定し発生源別初期同位体組成インベントリーを構築する。そしてその成果を国際的なジャーナルや学会で発表することで、近年新たな手法として注目される水銀安定同位体比測定を使用した環境中の水銀動態研究の発展に貢献する。具体的には、野焼きから発生するガス状水銀、工場や発電所などから放出される排気ガス中のガス状水銀、我々の身の回りで使用されている水銀使用製品から発生するガス状水銀などの安定同位体比を決定し、報告する。

#### [方法]

## 1. サンプリング

本年度も日本国内の水銀発生源となりうる人間活動で使用される水銀含有商品を購入(新品蛍光灯直管3本、新品温度計11本)、そして廃棄物から(使用済み蛍光灯直管16本)調達した。その他に、阿蘇草原の野焼きで発生する煙に含まれる水銀を新規開発した大容量高速水銀サンプラー(BAuT4))を用いて捕集した(図1)。また、サンプリング手法比較のため、従来の金アマルガム水銀捕集管(外径6mm×長さ160mm、日本インスツルメンツ)を小型ポンプ(MP-1,SHIBATA)に取り付け、毎分0.5Lの吸引量でサンプリングした。また野焼きの影響がないときのガス状水銀の量と同位体比も評価する必要があるため、バックグラウンド大気中の水銀捕集も行った。2021年度は野焼きサンプルが2つ、バックグラウンドサンプルを3つ捕集することに成功した。

#### 2. 試料の前処理

高精度の水銀安定同位体比を測定するには、水

銀が最も安定な Hg<sup>2+</sup>の状態で溶解する水溶液サンプルに処理する必要がある。そのため、野焼きや割れた蛍光管から捕集したガス状水銀はどちらも 40% 逆王水を捕集溶液としたプラスチックバッグ抽出法 <sup>4)</sup> により試料溶液を作成した。この手法によるガス状水銀の典型的な回収率はおおよそ 100%である <sup>4)</sup>。



図1 阿蘇での野焼き(左)と車内からの BAuT による ガス状水銀のサンプリングの写真(右下)

蛍光管に含まれる水銀はガス状のものと管内部に付着したものとが考えられたため、2形態の水銀を分けてサンプリングした。まずガス状水銀は市販の食品保存用プラスチックバッグに蛍光管とガスサンプリング用のチューブを差し込んでパラフィルムで閉じた閉鎖系の空間を作り、その中で蛍光管を破壊して出てくるガス状水銀を自作の金捕集管で捕集した(図2)。捕集したガス状水銀は先述のプラスチックバッグ抽出法により40%の逆王水に溶かし、試料溶液とした。

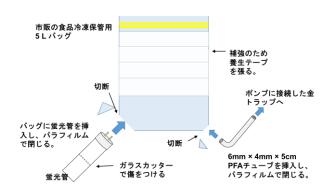


図2 蛍光管からのガス状水銀の採取

残ったガラス片は細かく砕きビーカーに入れ(電極は除く)、環境省の水銀測定マニュアル 5)に沿って100 mL の硝酸:過塩素酸:硫酸(1:1:5)の濃混合溶液を加え、230℃で 1 時間温め付着した水銀を酸化溶解させた。また、数を限定し(6 本)、両端の電極部に付着する水銀も強酸混合溶液で溶解させ分析した。

温度計に使用されている水銀は温度計の先を破壊し、液状水銀を直接採取、そしてその半滴を 20mL の 40%の逆王水(硝酸:塩酸が 2:1)に完全溶解するまで常温放置して分析した。

## 3. 水銀の定量分析と安定同位体比分析

作成した水銀イオン(主に  $Hg^{2+}$ の状態)試料溶液は国水研所有のマルチコレクター型 ICP 質量分析計(Neptune Plus, ThermoFisher Scientific, Inc.)、水銀還元気化装置(HGX-200, CETAC)、そして内部標準発生・導入装置( $Aridus\ II$ 、CETAC)を用いて 5 つの水銀安定同位体比( $^{199}Hg/^{198}Hg$ 、 $^{200}Hg/^{198}Hg$ 、 $^{201}Hg/^{198}Hg$ 、 $^{202}Hg/^{198}Hg$ 、そして  $^{204}Hg/^{198}Hg$ 、)を同時測定した。得られた同位体比は以下の式によって  $\delta$  値に変換した。

$$\delta^{x}Hg \text{ (\%0)} = \left[\frac{\left(\frac{xHg}{198Hg}\right)_{sample}}{\left(\frac{xHg}{198Hg}\right)_{reference}} - 1\right] \times 1000$$

式中の x は水銀同位体の質量数 (199, 200, 201, 202, 204) のいずれか)、丸カッコの下付き sample と reference はそれぞれ同位体比がサンプルと参照物質 (アメリカNISTが供給する SRM 3133) を示す。また、前述の質量分析計は各同位体のシグナル強度を計測しているため、質量数 201 の同位体シグナル強度を使って水銀量の測定も行った。

従来の水銀捕集管とミニポンプで捕集した野焼きから発生するガス状水銀は冷原子蛍光光度計(WA-5F、日本インスツルメンツ)により定量分析した。

## [期待される成果]

まだ報告例のない、あるいは数少ない発生源別水 銀試料の安定同位体組成情報を獲得し、これを発表 する。

## [年次計画概要]

- •2020-2023 年度
  - ▶ 試料のサンプリング
  - ▶ 状態別前処理法の最適化
  - ▶ 試料分析
- •2024 年度

研究成果のまとめ、論文や報告書の作成。

#### 「2021年度の研究実施成果」

2021年に阿蘇でBAuTと従来の捕集管により捕集 した大気水銀濃度は、従来の捕集管による水銀濃度 に比べ 2 割ほど低くなる傾向を示した(図3)。これま での実験で BAuT サンプリングによる捕集効率は 99%以上、プラスチックバッグ抽出法による回収率は 約 100%4)だが、全体の工程を通しての回収率は評 価していなかったため、今回 SRM8610 水銀標準溶 液(NIST)から発生させた既知量(5 から 41 ng の範 囲)のガス状水銀を使い、サンプリングから測定まで の全プロセスを通した回収率試験を行った。結果は 65 から 90%の回収率となり、図 3 の結果とおおよそ 一致した(表1)。水銀を前濃縮する際、BAuTは毎分 0.5 L の乾燥空気流量下で600℃に加熱する。この過 程で1割から3割のガス状水銀が酸化して沈着して いる可能性がある。事実、別の回収試験から、窒素を 使用した場合の回収率は96%に改善した。今後、窒 素ガスを用いた分析試験を行い、手法を修正する。

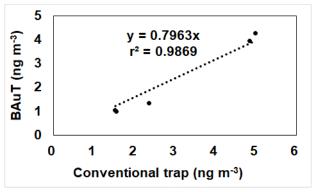


図 3 2021 年の阿蘇の野焼きとバックグラウンド大気 からBAuTと従来の捕集管(Conventional trap) によって捕集したガス状水銀濃度の比較

表 1 SRM8610 から発生させたガス状金属水銀標準 ガスを使用した回収率・同位体測定試験(n=3)

Injected quantity	Recovery yield	$\delta^{199}$ Hg	δ <sup>200</sup> Hg	δ <sup>201</sup> Hg	δ <sup>202</sup> Hg	δ <sup>204</sup> Hg
ng	%			<b>%</b> <sub>0</sub>	_	
5.2	70 ± 3	0.08 ± 0.35	0.33 ± 0.18	0.47 ± 0.23	0.69 ± 0.55	0.89 ± 0.68
15.5	65 ± 7	0.05 ± 0.17	0.24 ± 0.20	0.33 ± 0.23	0.52 ± 0.24	0.90 ± 0.50
41.3	90 ± 8	-0.08 ± 0.12	-0.16 ± 0.09	-0.27 ± 0.15	-0.28 ± 0.17	-0.37 ± 0.22

このような分析条件のもとで測定した SRM8610 の同位体比は参照同位体比値から 41 ng の場合は一0.16 ‰から-0.37 ‰ほど、5 から 16 ng の水銀を使用した場合は 0.24‰から 0.90‰ほどずれることが判明した。この確度のずれを用いて既に測定した野焼きから発生するガス状水銀の同位体比を補正した。

補正した同位体値は更に解析を進めるため以下の式にあてはめて、非質量依存同位体分別(MIF)の度合いを調べた。

## $\Delta$ \*Hg (‰) $\approx \delta$ \*Hg – ( $\delta$ <sup>202</sup>Hg $\times \beta_x$ )

 $\Delta^x$ Hg は $\delta^{202}$ Hg 値を参照値として推定される質量依存同位体分別 (MDF) からどのくらい差があるかを推定する式で、 $\beta_x$  は質量数xの水銀同位体にかける定数である ( $\beta_{199}$ 、 $\beta_{200}$ 、 $\beta_{201}$ 、 $\beta_{204}$  はそれぞれ 0.2520、0.5024、0.7520、1.4930)。

解析の一例として野焼き(2019年、2021年それぞ れ2サンプルのデータ)、及びバックグラウンド大気か ら捕集した水銀(2019年は2サンプル、2021年は3 サンプルのデータ)の $\Delta^{199}$ Hg 対 $\delta^{202}$ Hg のプロット(バ イアスの補正無しと有りのデータ)を図 4 に示す。図 から、分析で起こり得るバイアスは有意だがサンプル 間の変動範囲に比べ小さいことがわかる。しかし、 2019年4月6日に阿蘇市波野で捕集したサンプル に関しては他とかなり異なる MIF 値を示しており、こ の特異的な値の理由は掴めていない。今後、より多く のサンプルを改善した分析手法で測定し、この値が 異常値か否かを判断する。これ以外のデータはδ202H が 0 ‰から-2 ‰の範囲で、Δ<sup>199</sup>Hg は 0 ‰から-0.4 ‰の範囲で推移した。この結果はこれまで報告 されている植物中の水銀同位体組成 6-10)と類似して おり、文献では植物が水溶性の水銀を吸い上げる際 に起こる同位体分別を反映した特徴的な値と指摘し ている。今後も引き続き野焼きから発生する水銀の同 位体測定を行い、データの信頼性を高める。これらの 結果は2022年の1月に学術論文として発表した11)。

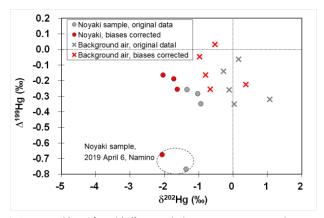


図 4 野焼き時に捕集した水銀の $\delta^{202}$ Hg に対する  $\Delta^{199}$ Hg のプロット 判明した分析過程で起こるバイアス を補正した値(Corrected)とそうでない値(Original)を 使ってプロットした。

水銀使用製品に含まれる水銀の分析は調達したサンプルは全て終了した。結果から、11 本の温度計から採取した液体金属水銀の5つの同位体比はとても小さい範囲で推移し(表 2)、これらの標準偏差は0.07 ‰から0.2 ‰の範囲であった。精度の高い同位体比は得られたが、産地別水銀、あるいは産地別原材料に含まれる水銀の文献値と比較すると、その多くは類似した同位体比であり、同位体組成をもってしても産地同定は難しいことが判明した。

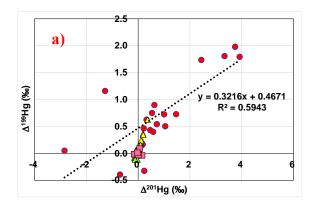
表 2 温度計 11 本から採取された金属水銀の安定同位 体比の平均値 ± 標準偏差

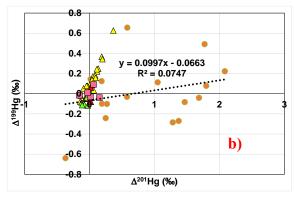
	δ <sup>199</sup> Hg	$\delta^{200} Hg$	$\delta^{201} Hg$	$\delta^{202} Hg$	$\delta^{204} Hg$
温度計水銀	-0.12 ± 0.07	-0.32 ± 0.07	-0.48 ± 0.13	-0.65 ± 0.13	-0.99 ± 0.20

蛍光管水銀のガス、ガラス壁面付着、電極付着の3 つの部位に分けて定量分析した結果は、ガス状の水銀が3.5%以下、ガラス部に付着する水銀が約 10-82%、そして電極に付着する水銀が約 18-90%であった(表 3)。結果は、蛍光管が破損しても、破損直後はほとんどがガラスや電極に付着して残ることを示す。そしてこれらの同位体比の $\Delta^x$ Hg は特徴的な値を示した(図 5)。

表 3 蛍光管の 3 部位に分布する水銀量の割合(%)

サンプルID	ガス	ガラス壁	電極1	電極2	全電極
40w-8	0.7	52.2	20.1	27.0	47.1
40w-9	0.7	81.8	8.8	8.7	17.5
40w-10	3.5	42.6	13.5	40.4	53.9
N40w-1	0.1	80.5	11.8	7.6	19.4
N40w-2	0.2	9.7	89.0	1.1	90.1
N32w-1	0.1	54.4	45.0	0.4	45.4





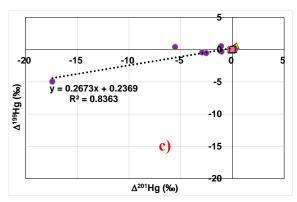


図 5 蛍光管各部位で捕集された水銀の $\Delta^{199}$ Hg 対  $\Delta^{201}$ Hg のプロット(丸印); a)ガス状水銀(n=16)、b)ガラス壁に付着していた水銀(n=16)、c)電極に付着していた水銀(n=6)。 比較として文献から得た石炭や天然ガスなどに含まれる水銀のプロット( $\Delta$ や口)も同時に示す。

分析した 16 本の蛍光管全てを含めても、文献値と比べてガス状水銀、ガラス壁面付着水銀、電極付着水銀はかなり大きな MIF 値を示しており、恐らく放電により蛍光管内部で同位体分別の現象が起こっていることが推測された。これまで蛍光管に含まれる水銀の同位体組成の報告は1つあるが 12)、その報告はガラスの材質に潜り込んだ水銀元素の同位体組成で、今回のような破損した場合に直ちに放出・拡散してしまうガス状態の水銀の報告はこれまでにない。観察された特徴的な同位体組成は、蛍光管から放出された水銀(特にガス状水銀)の影響評価に利用できる可能性がある。これら温度計・蛍光管水銀の分析成果は国際科学誌に投稿し、3 月にオンラインで出版された13)。

## [研究期間の論文発表]

- Satoshi Irei: Isotopic Characterization of Gaseous Mercury and Particulate Water-Soluble Organic Carbon Emitted from Open Grass Field Burning in Aso, Japan. Applied Sciences 12, 109, doi: 10.3390/app12010109, 2022.
- 2) Satoshi Irei: Stable isotope ratios of mercury in commercially available thermometers and fluorescent tubes. ACS Omega 7(11), 9291-9302, doi:10.1021/acsomega.1c06060, 2022.

## [研究期間の学会発表]

- 1) <u>伊禮 聡</u> 演題「水銀安定同位体比を用いて大 気ガス状水銀の動態を調べる。」、招待講演、 表 示・起源分析技術懇談会第 25 回講演会、9 月、 2021 年
- American Geophysical Union Fall Meeting 2021, December 13-17, <u>Satoshi Irei</u> Characterization of Air Pollutants from Open Field Burning (e-Poster, virtual presentation)
- 3) The 3<sup>rd</sup> International Conference on Chemistry and Nanosciences 2021 November1-2, Virtual Meeting, Satoshi Irei Characterization of Air Pollutants from Open Field Burning (Oral presentation)

## 「文献]

- Pirrone, N.; Cinnirella, S.; Feng, X.; Finkelman, R.B.; Friedli, H. R.; Leaner, J.; Mason, R.; Mukherjee, A.B.; Stracher, G.; Streets, D.G.; Telmer, K. Global mercury emissions to the atmosphere from natural and anthropogenic sources. In Mercury fate and transport in the global atmosphere: Measurements, models, and policy implications, Pirrone, N.; Mason, R., Eds.; Interim Report of the UNEP Global Mercury Partnership Mercury Air Transport and Fate Research partnership area; pp1-36,
- 2) UN Environment Program Global Mercury

  Assessment 2013 UN Environment Programme,
  Chemicals and Health Branch: Geneva,
  Switzerland, 2013.
- Minamata Convention on Mercury. About Us https://mercuryconvention.org/en/about.
- 4) Satoshi Irei Development of fast sampling and high recovery extraction method for stable isotope measurement of gaseous mercury, Applied Sciences 10, 6691, doi:10.3390/app10196691, September, 2020.
- 5) Ministry of Environment, *Mercury Analysis Manual*, Tokyo, Japan, 2004.
- 6) Demers, J.D., Blum, J.D., and Zak, D.R. Mercury isotopes in a forested ecosystem: Implications for air-surface exchange dynamics and the global mercury cycle Global Biogeochemical Cycles 27, 222-238, 2013.
- 7) Jiskra, M.; Wiederhold, J.G.; Skyllberg, U.; Kronberg, R.M.; Hajdas, I.; Kretzschmar, R. Mercury deposition and re-emission pathways in boreal forest soils investigated with Hg isotope signatures. Environmental Science and Technology 49, 7188–7196, 2015.
- 8) Yin, R.; Feng, X.; Meng, B. Stable mercury isotope variation in rice plants (Oryza sativa L.) from the Wanshan mercury mining district, SW China.

- Environmental Science and Technology 47, 2238–2245, 2013.
- 9) Yu, B.; Fu, X.; Yin, R.; Zhang, H.; Wang, X.; Lin, C.J.; Wu, C.; Zhang, Y.; He, N.; Fu, P.; et al. Isotopic compositions of atmos-pheric mercury in China: New evidence for sources and transformation processes in air and in vegetation. Environmental Science and Technology 50, 9262–9269, 2016.
- 10) Zheng, W.; Obrist, D.; Weis, D.; Bergquist, B.A. Mercury isotope compositions across North American forests. Global Biogeochemical Cycles 30, 1475-1492, 2016.
- 11) Satoshi Irei *Isotopic characterization of gaseous*mercury and particulate water-soluble organic

  carbon emitted from open grass field burning in Aso,

  Japan. Applied Sciences 12, 109,

  doi:10.3390/appl1201109, 2022.
- 12) Mead, C.; Lyons, J.R.; Johnson, T.M.; Anbar, A.D. Unique Hg stable isotope signatures of compact fluorescent lamp-sourced Hg. Environmental Science and Technology 47, 2542-2547, 2013.
- 13) Satoshi Irei: Stable isotope ratios of mercury in commercially available thermometers and fluorescent tubes. ACS Omega 7(11), 9291-9302, doi:10.1021/acsomega.1c06060, 2022.

## ■自然環境グループ(基盤研究)

[6]海洋におけるメチル水銀の形態変化過程に関与する微生物群の動態解明(RS-21-12) Study of microbes involved in mercury speciation in the ocean

## [主任研究者]

多田 雄哉 (環境・保健研究部) 研究の総括及び実験全般の実施

## [共同研究者]

丸本幸治(環境・保健研究部) 海水中水銀分析に関する助言 吉野健児(環境・保健研究部) 水俣湾観測及び生態系調査協力 松山明人(国際・総合研究部) 水俣湾観測及び水銀分析に関する助言

武内章記(国立環境研究所) 海水中水銀分析に関する助言 小畑 元(東京大学大気海洋研究所)

北太平洋観測協力

竹田一彦、岩本洋子(広島大学) 瀬戸内海における海洋観測協力

川口慎介、横川太一(海洋研究開発機構)

海洋深層域観測協力

武田重信(長崎大学)

東シナ海海洋観測協力

桑田 晃(水産研究・教育機構)

三陸沖海洋観測協力

高見英人(東京大学)

メタゲノム解析に関する助言

## [区分]

基盤研究

#### 「重点項目」

メチル水銀の環境動態

## 「グループ]

自然環境

## [研究期間]

2020年度-2024年度(5ヶ年)

## 「キーワード

総水銀 (total mercury)、メチル水銀 (methylmercury)、溶存ガス状水銀 (dissolved gaseous mercury)、水銀メチル化 (mercury methylation)、水銀脱メチル化 (mercury demethylation)、沿岸域 (coastal environments)、外洋域 (open ocean)、深海域 (deep-sea)、海洋微生物 (marine microorganisms)、メタゲノム (metagenome)、機能遺伝子群 (functional genes)

#### 「研究概要〕

本研究では、沿岸域から外洋域、深海域を含めた海洋観測を実施し、海水中総水銀、メチル水銀及びガス状水銀濃度を定量すると同時に、水銀メチル化及び脱メチル化に関連する微生物機能遺伝子群を、メタゲノム解析並びに分子生物学的手法を駆使して解析することで、海洋における微生物学的なメチル水銀生成・分解機構に関する知見を得る。

## [背景]

2017年8月に発効された「水銀に関する水俣条約」を受け、その有効性評価として環境中における水銀の動態を正確に把握・モニタリングしてゆくことが喫緊の課題である。特に、海水中のメチル水銀は、毒性及び生物蓄積性が非常に高く、高次栄養段階に位置する魚介類に高濃度に蓄積され、最終的には、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(生成・分解過程)を詳細に解析することは重要な研究課題である。

既往研究により、環境中におけるメチル水銀の生成・分解過程には微生物が関与していることが報告されている。また、近年のゲノム解析により、水銀のメチル化・脱メチル化に関与する機能遺伝子群も明らか

となってきている。しかしながら、海洋環境におけるメチル水銀生成・分解過程への微生物の寄与を評価した研究例は少なく、特に、アクセスが困難な外洋域(例えば太平洋)や深海域におけるメチル水銀の動態と微生物の動態とを関連付けた研究例はほぼ皆無である。

## [目的]

以上のような背景から、本研究では、沿岸域から外 洋域、深海域を含めた様々な海洋環境を対象に、環 境中の機能遺伝子群を網羅的に解析することが可能 なメタゲノム解析並びに分子生物学的手法を駆使し、 水銀メチル化・脱メチル化関連遺伝子の分布を明ら かにすることで、海洋における微生物学的なメチル水 銀生成・分解過程を包括的に理解・評価することを目 的とする。

#### 「期待される成果〕

本研究の完遂により、これまで情報が希少であった海洋微生物による水銀のメチル化及び脱メチル化過程に関する知見を得ることができる。また、沿岸域から外洋域、深海域を含めた様々な海洋環境を対象とした解析を行うことで、水銀メチル化・脱メチル化がどのような海域・深度で起こりうるのかを評価することができる。これらの結果は、海洋におけるメチル水銀の生成・分解過程の機構論的理解を深化させ、ひいては海洋生物へのメチル水銀蓄積過程解明に向けた有用な情報を提供することができる。

#### 「年次計画概要]

## 1.2020年度

- 1-1. 沿岸域並びに外洋域において海洋観測を実施し、微生物核酸試料の取得及びメタゲノム解析を実施する。特に本年度は2019年7月に瀬戸内海で取得した試料について分析を進める。必要に応じて、海洋観測を実施する。
- 1-2. メタゲノム解析において、水銀メチル化遺伝子 (*hgcAB*) (Parks *et al.*, 2013) だけでなく、脱メチル化遺伝子 (*merAB*) (Boyd and Barkay, 2012) に関しても検出を試みる。

- 1-2. 形態別水銀及び各種水質特性(水温、塩分、クロロフィル濃度、溶存酸素等)の分析を実施する。
- 1-3. 水銀メチル化遺伝子 (特に *hgcA*) に関して、定量 PCR 解析用のプライマー設計を行う。
- 1-4. 得られた結果を国内外での学会並びに論文発表に繋げる。

#### 2.2021 年度

- 2-1. 沿岸域並びに外洋域において海洋観測を実施し、水銀分析用試料並びに微生物核酸試料を取得する。特に、沿岸域として水俣湾で取得した試料について、水銀分析及びメタゲノム解析を進める。当初、伊豆・小笠原海域で取得した試料に関して解析を実施する予定であったが、採水器や採水方法に問題があった可能性があり、水銀分析並びにメタゲノム解析に関しては保留とした。
- 2-2. これまで取得した微生物核酸試料(久米島沖、 釧路沖、瀬戸内海、水俣湾等)を用いて、水銀メ チル化遺伝子の定量 PCR 解析を実施し、プライ マーの有効性を評価する。
- 2-3. 得られた結果を国内外での学会並びに論文発表に繋げる。

## 3.2022 年度

- 3-1. 学術研究船白鳳丸を用いた西部北太平洋南北 断面観測航海(2021 年度から 2022 年度に変更) に参加し、水銀メチル化・脱メチル化遺伝子のメ タゲノム解析及び定量 PCR 解析用試料を取得 する。
- 3-2. 形態別水銀及び各種水質特性分析を実施し、 西部北太平洋における形態別水銀の分布を明 らかにする。
- 3-3. 得られた結果を国内外での学会並びに論文発表に繋げる。

#### 4. 2023 年度

- 4-1. 前年度に得られた西部北太平洋試料のメタゲノム解析及び形態別水銀分析を引き続き行うと同時に、水銀メチル化遺伝子に関する定量 PCR 解析を実施し、西部北太平洋における形態別水銀と水銀メチル化遺伝子の分布を比較する。
- 4-2. 得られた結果を国内外での学会並びに論文発

表に繋げる。

#### 5. 2024 年度

- 5-1. 引き続き、前年度までに得られた試料の分析を 進めると同時に、必要に応じで海洋観測を実施 する。また、小笠原海溝や琉球海溝における深 海・超深海域における水銀の形態別分析及びメ タゲノム解析、定量 PCR 解析を実施し、深海域 における微生物による水銀のメチル化・脱メチル 化過程を評価する。
- 5-2. 得られた結果を国内外での学会並びに論文発表に繋げる。

## [2020年度の研究実施成果の概要]

本年度は、メタゲノム解析法に関して、水銀還元酵素遺伝子 (merA) に関する解析パイプラインの最適化を実施した。merA の配列はジヒドロリポアミド脱水素酵素 (dihydrolipoyl dehydorgenase) の配列と類似しているため、HMMER 検索の過程において偽陽性のシーケンスが多数検出される問題があった。そこで、改善点として merA と共に dihydrolipoyl dehydorgenase を加えたレファレンス配列を作成し、さらに検索精度のスレッシュホールドを上げていくことで (e-value = ~x 10-7)、merA 遺伝子を精度良く検出することが可能となった (Table)。

Table. merA 検出パイプラインの改善前改善後の検出数(自由遊泳性の結果のみ表示)

	Apr-2m (0.2-3um)	Apr-10m (0.2-3um)	Jun-2m (0.2-3um)	Jun-10m (0.2-3um)
*改善前	494	545	808	828
改善後	3	2	1	1

\*改善前はDihydrolipoyl dehydrogenase遺伝子数も含まれる

また、本年度は、沿岸域として特に水俣湾における水銀動態と水銀関連遺伝子を解析し、これまで実施した他の海域の結果と比較を行った。水俣湾においては、既往研究の結果から湾内のメチル水銀の動態(生成・分解)には粒子態有機物が深く関連していることが示唆されている(Matsuyama et al., 2021)。沿岸域における粒子態有機物は、栄養塩の流入によるプランクトンの増殖や堆積物の巻き上がりによって形成されることが知られている。また、粒子態有機物

に付着している"粒子付着性微生物"と海水中に浮 遊している"自由遊泳性微生物"は種組成及び代 謝機能が異なることが報告されている。さらに、粒子 態有機物が形成されると粒子表面に好気性微生物 が繁茂し、有機物の分解に伴って酸素が消費される ため、粒子内部に微小嫌気環境が形成されることが 示唆されている。これまで単離された水銀メチル化微 生物の多くが嫌気性であることから、環境中において もこれらの微生物が水銀のメチル化に関与している 可能性は高い。そこで、本研究では、粒子態有機物 内では嫌気性の水銀メチル化微生物が繁茂し、メチ ル水銀が生成されるという仮説を立て、粒子態有機 物における水銀・メチル水銀分析を実施すると同時 に、メタゲノム解析によって粒子付着性微生物が持 つ水銀関連遺伝子を解析し、粒子態有機物における 微生物学的なメチル水銀生成・分解機構に関する情 報を得ることを目的とした。

採水は2021年4月、6月、8月に、水俣湾湾央の水深2m及び10mから採取した。採取した海水を孔径3 μmと0.2 μmのフィルターを用いて段階的に濾過し、総水銀・メチル水銀分析用試料としては、孔径3 μm以上の画分を"大型粒子"、0.2~3 μmの画分を"小型粒子"、0.2 μm以下の画分を"溶存態"として採取した。また、同孔径のフィルターを用いて、メタゲノム試料を取得し、孔径3 μm以上の画分を"粒子付着性"、0.2~3 μmの画分を"自由遊泳性"微生物とした。本年度は、4月及び6月の試料に対して解析を行った。

総水銀分析の結果、水俣湾における総水銀濃度は溶存態: 0.28~0.47 ng/L、小型粒子: 0.20~0.37 ng/L、大型粒子: 0.15~0.56 ng/L の濃度で変動し、4 月・6 月ともに水深 10 m の試料で高い傾向を示した(図 1)。一方、メチル水銀濃度は溶存態: 0.0013~0.0031 ng/L、小型粒子: 検出限界以下 (0.001 ng/L)~0.0018 ng/L、大型粒子: 0.0011~0.0056 ng/L の濃度で変動し、6 月における水深 10 m 付近の大型粒子画分で最大値を示した。水深2 m 試料と10 m 試料の粒子量(乾重量)を比較した結果、両月とも水深 10 m の方が、粒子量が多かったことから、これらの層では堆積物の巻き上がりが起こっていた可能性が考えられた。

総水銀に対するメチル水銀の割合については、水 深による大きな違いは見られなかったが、粒子態画 分において、4月試料の方が低い傾向が見られた。

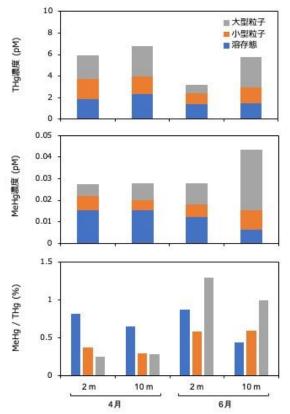


図 1. 水俣湾 (4 月・6 月の水深 2 m、10 m) における 大型粒子、小型粒子、溶存態画分の総水銀濃度、 メチル水銀濃度、メチル水銀の割合の結果

水銀関連遺伝子のメタゲノム解析の結果、水銀メチル化に関連する hgcA は4月の水深2mの粒子付着性微生物試料から検出された。この結果から、水俣湾における粒子態有機物中で微生物学的な水銀メチル化が起こっている可能性が示唆された(図2)。一方、hgcB は検出されなかったが、メタゲノムシーケンスからの遺伝子検出は、解析に供するシーケンス数に依存するため、より多くのリード数を得ることで、検出できるようになる可能性が考えられる。

採取した全ての試料から、アルキル水銀分解酵素遺伝子 (merB) が検出されたことから、粒子内及び海水中で微生物学的なメチル水銀の分解が起こっている可能性が示唆された。細胞数の指標となる recA (1 コピー/ゲノム) に対する相対量を比較した結果、merB の相対量は粒子付着性画分及び自由遊泳性

画分の両画分において、4 月の方が高い傾向を示した。これらのことから、微生物学的なメチル水銀の分解は 4 月期においてより活発であった可能性が考えられる。水銀分析の結果から、粒子態画分の総水銀に対するメチル水銀の割合が 6 月に比べて 4 月で低い傾向を示していたことから、これらの要因は微生物学的なメチル水銀の分解が活発であった可能性も示唆された。

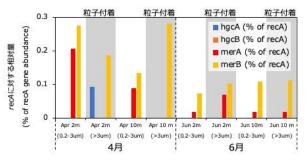


図 2. 水俣湾における水銀メチル化遺伝子 (hgcAB) 及び水銀還元酵素・脱メチル化遺伝子 (merAB) の相対量

検出された hgcA の系統解析の結果、水俣湾から 検出された hgcA は Spirochaetes が持つ hgcA (Spirochaetes bacterium GWF1\_41\_5) に近縁である ことがわかった。Spirochaetes 系統群は通性嫌気性細菌で嫌気環境においても増殖することが可能な細菌 であるため、粒子内における水銀のメチル化に寄与 している可能性が示唆された(図 3)。

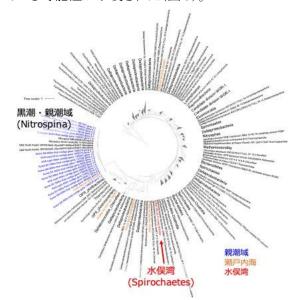


図 3. 水俣湾から検出された hgcA の系統

Hg(II)からHg(0)への還元に関連するmerAの系統解析を実施した結果、水俣湾から得られたmerAの内、約80%はAlphaproteobacteriaに属するものであった(図 4a)。また、メチル水銀分解酵素遺伝子であるmerBの系統解析を行った結果、水俣湾では特にActinobacteriaのmerBが最も優占(84%)していたことから(図 4b)、これらの微生物が水俣湾におけるメチル水銀の脱メチル化に大きく寄与している可能性が考えられた。親潮域及び瀬戸内海で得られた結果と比較すると、Actinobacteriaに属するmerBは両海域においても検出されたが、その割合はそれぞれ35%、10%と比較的低かった。これらのことから、水俣湾においては、比較的単一の系統群によってメチル水銀の分解が起こっている可能性が示唆された。

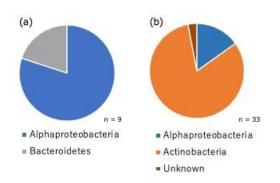


図 4.水俣湾から検出された merA (a)、merB (b)の系統 群組成

これまでの研究で、主に外洋域で検出された Nitrospina 系統群の水銀メチル化関連遺伝子 (hgcA) (Tada et al., 2020) に関して、定量 PCR 用に適した約 120 bp の特異的な断片長を増幅するプライマーを再設計し、人工的に合成した4種 (Nitrospina sp.、Desulfitobacterium metallireducens、Geobacter daltonii、Methanospirillum hungatei) の hgcA を挿入したプラスミドを用いて PCR を実施し、特異性の確認を行った。これらの結果、PCR の条件を変えること (アニーリンング温度の上昇) で、特異的に目的の配列を増幅できることを確認した (図 5)。現場海洋環境で取得した DNA に対する特異性の確認及び定量 PCR を用いたコピー数の定量は来年度に実施する予定である。

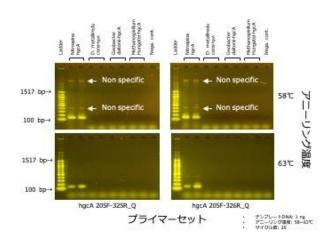


図 5. Nitrospina-hgcA プライマーを用いた PCR 増幅後 のゲル画像 (PCR 時のアニーリング温度を上昇さ せることで特異性の向上を確認した)

## [2022 年度の実施計画]

- 1. 引き続き沿岸域(水俣湾や八代海)及び外洋域 (西部北太平洋)の海洋観測を実施する。
- 2. 2021 年度に北太平洋亜熱帯循環域で取得した試料に関して、水銀・メチル水銀分析並びにメタゲノム解析を進める。また、これまで得られた結果について論文発表および学会発表に繋げる。
- 3. 実際の環境 DNA を用いて Nitrospina-hgcA をター ゲットとした定量 PCR を実施する。

## [研究期間の論文発表]

- Tada Y, Marumoto K, Takeuchi A: Nitrospina-like Bacteria Are Dominant Potential Mercury Methylators in Both the Oyashio and Kuroshio Regions of the Western North Pacific. Microbiol. Spectr., 2021; 9: e00833-21.
- 2) Yoshino K, Yamada K, Tanaka M, <u>Tada Y</u>, Kanaya G, Henmi Y, Yamamoto M: Subtidal benthic communities in Minamata Bay, Japan, approximately 30 years after mercury pollution remediation involving dredging disturbance. Ecol. Res., 2021; 37: 137-150.

#### 「研究期間の学会発表]

1) 岡部宣章, 武内章記, <u>多田雄哉</u>, 丸本幸治, 土 屋正史: 海水中ジメチル水銀の動態把握に向け

- た水銀同位体トレーサー研究. 2021 年度日本地球化学会, オンライン. 2021.9.
- 2) 丸本幸治, <u>多田雄哉</u>, 武内章記, 河合 徹: 海水中におけるジメチル水銀とモノメチル水銀の分別定量法の検討. 第29回環境化学討論会, 大阪. 2021. 6.
- 3) Capo E, Peterson B, Jones D, Storck V, Liu Y R, Kim M, Lin H, Amyot M, Acinas S G, Bertilsson S, Björn E, Bowman K, Buck M, Cosio C, Elias D, Gu B, Lamborg C, Pinhassi P, Pachiadaki M, Podar M, Tada Y, Vandewalle-Capo M, Walsh D, Moreau J W, McMahon K, Gilmour C, Bravo A G, Gionfriddo C: Towards building a consensus protocol for the recovery of the genes involved in mercury methylation (hgcAB) from environmental genomic data. Ocean Science Meeting 2022, Web meeting, 2022. 3.

## 「文献]

- 1) Parks *et al.* (2013) The genetic basis for bacterial mercury methylation. Science, 339, 1332-1335.
- 2) Boyd and Barkay (2012) The mercury resistance operon: from an origin in a geothermal environment to an efficient detoxification machine. Front. Microbiol., 3, 349.
- 3) Matsuyama A, Yano S, Taniguchi Y, Kindaichi M, Tada A, Wada M (2021) Trends in mercury concentrations and methylation in Minamata Bay, Japan, between 2014 and 2018. Mar. Pollut. Bull., 173, 112886.
- 4) Tada Y, Marumoto K, Takeuchi A (2020) Nitrospina-Like Bacteria Are Potential Mercury Methylators in the Mesopelagic Zone in the East China Sea. Front. Microbiol., 11, 1369.

## ■自然環境グループ(基盤研究)

[7]アジアー太平洋地域における大気中水銀の中・長期的濃度変動要因に関する研究 Study on factors influencing long-term trend of atmospheric mercury concentrations in Asian-Pacific regions

## [主任研究者]

丸本幸治(環境・保健研究部) 研究の総括、実験全般の実施

#### 「共同研究者〕

鈴木規之(国立環境研究所)、高見昭憲(国立環 境研究所)

日本の大気中水銀観測のコーディネート

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)

アジアー太平洋地域の大気中水銀観測ネットワークのコーディネート

林 政彦(福岡大学)

福岡県福岡市での大気中水銀観測への協力 武内章記(国立環境研究所)

関東地方(茨城県つくば市)での大気中水銀観 測への協力

谷水雅治(関西学院大学)

関西地方での大気中水銀観測への協力 武邉勝道(松江工業高等専門学校)

日本海側(島根県松江市)での大気中水銀観測への協力

川辺能成(産総研)、駒井武(東北大)、富安卓滋、 児玉谷仁(鹿児島大)

簡易水銀モニタリング手法の開発とアジア・南米 への適用による ASGM 水銀循環量評価

#### [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〕

2020年度-2024年度(5ヶ年)

「キーワード〕

水銀 (Mercury)、大気 (Atmosphere)、長距離輸送(Long-range transport)、沈着(Deposition)、アジア(Asia)

## 「研究課題の概要]

本研究では、水俣条約の有効性評価に資する大気・降水中水銀の継続的なデータを取得することを第一の目的としている。また、その季節変動や経年変動の有無とそれらの要因、並びに放出源の影響も明らかにすることも目的の一つである。これらの目的を達成するため、水俣市と福岡市で大気中水銀の連続モニタリングを、水俣市、平戸市、福岡市、御前崎市で降水中水銀のモニタリングを実施する。また、新たに火山地帯である阿蘇仙酔峡において大気中水銀の連続モニタリングを実施、大気中水銀の放出源の一つである火山ガスの影響を評価していく。

一方、降水中水銀モニタリングについては、水俣条約における比較可能なデータの取得への対応するため、国際的な精度管理プログラムへ積極的に参加すると共に、台湾中央大学との共同研究を行い、データの信頼性の確保に努める。

#### 「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、UNEP(国連環境計画)主導のもと、2017年8月に国

際的な水銀規制条約(水俣条約)が発効されている。 条約の有効性評価として長期的な環境中水銀モニタ リングやモニタリングデータを活用した環境中水銀動 態モデルの開発が重要な位置付けとなる。とりわけ、 大気中の水銀は国境を越えて輸送されることから、世 界各国で協力してモニタリングを実施する必要がある。 現在のところ、北米、ヨーロッパにおいてモニタリング ネットワークが稼働しており、アジア地域でもアジア太 平洋モニタリングネットワーク(Asian-Pacific Mercury Monitoring Network、以下 APMMN) が構築されてい る。日本国内では、環境省環境安全課の主導により 2007 年度から沖縄県辺戸岬で 1)、2014 年度から秋 田県男鹿市で大気・降水中水銀のモニタリングを実 施している。国水研においてもこれまで熊本県水俣 市と福岡県福岡市で大気中水銀の連続モニタリング を 2)、水俣市、福岡市、長崎県平戸市、静岡県御前 崎市で降水中水銀のモニタリングを実施している。

#### 「目的」

水俣条約の有効性評価に資する大気・降水中水 銀の継続的なデータを取得し、その季節変動や経年 変動の有無とそれらの要因、並びに放出源の影響を 明らかにする。また、APMMN への協力を通してアジ ア太平洋地域のデータ蓄積とアジア各国における観 測支援を行う。

## [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を明らかにし、地球規模の水銀循環の理解に貢献する。
- 2. APMMN へのデータ提供及びモニタリング技術移転、国際的な精度管理プログラムへの参加等による国際協力を通して、国際的な水銀モニタリング技術の向上に貢献する。また、アジアー太平洋地域の大気中水銀モニタリングネットワークの中核的存在として日本をアピールできる。

## [年次計画概要]

1.2020年度

前プロジェクト研究から引き続き、水俣市での大気・降水中水銀モニタリングを継続する。また、福岡市、平戸市、島根県松江市、兵庫県三田市、御前崎市、茨城県つくば市において降水中水銀モニタリングを開始する。降水中水銀データの信頼性向上のため、台湾中央大学とのラボ間測定データ比較を行い、アメリカ地質調査所主導の Inter-Calibration プログラムに参加する。一方、大気中水銀の放出源である都市域(福岡県福岡市)や火山地帯(熊本県阿蘇市仙酔峡)での大気中水銀モニタリーグを行う。

#### 2.2021 年度

水俣市、福岡市、阿蘇市において大気中水銀の連続モニタリングを継続する。福岡市と阿蘇市では他の化学物質のモニタリングも行い、大気中水銀濃度の変動要因について調べる。水俣市をはじめ各地点において降水中水銀のモニタリングを継続する。前年度に引き続き、国際的な精度管理プログラムに参加する。また、持ち運び及び設置が容易で、商用電源不用の簡易降水サンプラーの開発に着手する。

#### 3.2022 年度

引き続き、各地点における大気・降水中水銀モニタリングと国際的な精度管理プログラムへの参加を継続する。福岡市、阿蘇市におけるモニタリング結果を論文としてまとめる。阿蘇市において簡易降水サンプラーの試験運用を行う。

#### 4.2023 年度

引き続き、各地点における大気・降水中水銀モニタリングと国際的な精度管理プログラムへの参加を継続する。また、各地点において簡易降水サンプラーの試験運用も行う。

## 5. 2024 年度

引き続き、各地点における大気・降水中水銀モニタリングと国際的な精度管理プログラムへの参加を継続する。また、これらのデータを解析し、長期的なトレンドを明らかにすると共に、論文としてまとめる。 簡易降水サンプラーを改良し、製品化を目指す。

## [2021年度の研究実施成果]

水俣市及び福岡市における大気中水銀の連続モニ タリング 図1に水俣市及び福岡市における2021年度(4月~12月までの9ヶ月の値)の大気中水銀濃度変動を示した。なお、水俣市では連続観測に使用していたモニターを他の研究や後述する阿蘇仙酔峡での観測にも使用していたため、観測数が例年に比べて少なく、とりわけ11月以降のデータが得られなかった。

水俣市における 2021 年度のガス状水銀の平均濃度 ± 標準偏差は  $1.55\pm0.27$  ng m<sup>-3</sup> (N= 4,390) であり(2021 年 9 月 15 日~10 月 15 日及び 2021 年 11 月 9 日~2022 年 2 月 18 日、2022 年 3 月 1 日~31 日は長期間欠測)、過年度と同程度であった。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) 及びガス状酸化態水銀 (Gaseous Oxidized Mercury、以下 GOM)、並びに粒子態水銀 (Particle Bound Mercury、以下 PBM<sub>2.5</sub>)の年平均濃度は、それぞれ  $1.92\pm0.68$  ng m<sup>-3</sup> (2 時間平均の値より集計、N= 2,629)、 $0.0060\pm0.0083$  ng m<sup>-3</sup> (N= 2,629)、 $0.0075\pm0.0084$  ng m<sup>-3</sup> (N= 2,629)

であった。GEM 濃度は過年度と同程度であったがGOM 濃度は 2018 年度~2020 年度に比べて低く、2017 年度以前の値とほぼ同程度であった。また、PBM2.5 濃度は観測を開始した 2013 年度から低下傾向にあったが、2019 年度からほぼ横ばいで推移しており、今年度も2019年度及び昨年度と同程度の値であった。GEM、GOM、PBM2.5 はどれも短時間で急激に濃度が上昇する現象が複数回観測されており、近傍の放出源の影響を受けていると推察される。しかしながら、日時が一致していないことが多く、それぞれ放出源が異なる可能性がある。大気中水銀の濃度変動に大きく影響する放出源に関する情報を得るため、大気中成分の放出源の指標となる微量金属について3時間単位でのモニタリングを実施しており、データを解析して放出源を推定する予定である。

## 阿蘇仙酔峡における大気中水銀モニタリング

阿蘇仙酔峡は阿蘇山中岳第一火口から北東約 3km に位置し、標高約 900m である。周辺は複雑な

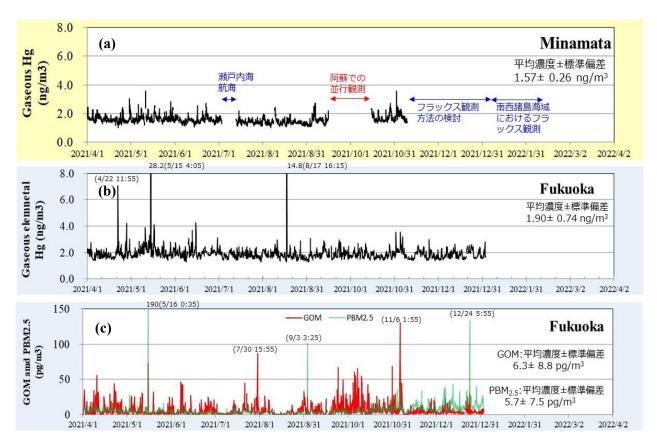


図1 水俣市と福岡市における大気中水銀濃度の変動. (a) 水俣市のガス状水銀濃度、(b) 福岡市のガス状金属水銀濃度、(c) 福岡市の酸化態水銀及 (赤) び微小粒子中水銀 (緑) の濃度

地形であるが、火山ガスの通り道として有名である。 昨年度の観測結果から、南から風が吹くとき、つまり 阿蘇中岳第一火口からの風があり、やや高温多湿と なるときに濃度が高くなることが多く、火山ガスの影響 を受けていることがわかった。一方、阿蘇仙酔峡にお ける大気中水銀濃度は日中に大きく低下する特異的 な日変動が観測されていた。このようなに日変動は水 俣市や福岡市ではみられていないため、火山地帯特 有の現象であると思われた。つまり、火山ガスに含ま れる酸化物質により GEM から GOM の光酸化反応 が促進し、GEM 濃度が低下していることが考えられ た。GOM は地表への沈着速度が大きいため、火口 から観測点に到達する間に乾性沈着することも想定 された。しかしながら、モニタリングに使用している水 銀モニター(AM-4;日本インスツルメンツ社製)の測 定原理が原子吸光方式であり、他の 2 点で使用して いる水銀モニターの測定原理(原子蛍光方式)とは 異なるため、モニターの特性もしくは何らかの不具合 の可能性も考えられた。そこで、大気中水銀濃度の 日変動が本当に起こっているかどうかを検証するた め、金アマルガム捕集管を用いたマニュアル法との 比較を行った。また、原子蛍光方式の水銀モニター (AM-5;日本インスツルメンツ社製)との同時並行観 測も実施した。図2にAM-4とAM-5の同時並行観 測の結果を示した。図のように、AM-4 では日中の急 激な濃度低下がみられているのに対して、AM-5では 大気中水銀濃度の低下現象は全くみられていなかっ た。また、マニュアル法との比較でも同様の結果であ った。その後、製造元においても AM-4 の状態を確 認してもらったが、阿蘇仙酔峡でみられた現象は確

認できず、また確固たる不具合の原因もわからなかった。しかしながら、メンテナンス後には明確な日変動を示すことはなくなっていたため、装置に何らかの不具合が生じていたものと推察される。2021年10月からは、AM-5と同様の測定原理である水銀モニター(MODEL2537X; Tekran 社製)を用いて観測を継続しており、GEM だけでなく、GOM 及び PBM2.5の形態別モニタリングを実施している。現在のところ、GOM 濃度の急激な濃度上昇が複数回観測されており、火山地帯特有の現象である可能性があるが、より多くのデータを蓄積して火山ガスの影響について解析する予定である。

一方、2021年6月30日から7月2日にかけて48時間の集中観測を行い、大気中の水銀及びイオン成分を日中は4時間間隔で、夜間は6時間間隔でモニタリングした。その結果、大気中の水銀濃度とイオン濃度の間には関連性がなかった。SO2ガス濃度は一般大気中に比べて極めて高いときもあったが、CIやNO3はガス・粒子共に一般大気中濃度とほぼ同程度であった。来年度は複数回の集中観測を行ってデータを蓄積し、火山ガスと水銀との関連性について引き続き調べていく予定である。

## 降水中水銀のモニタリングと分析値の国際相互比較 プログラム等への参加

2021 年度は、水俣市、平戸市、福岡市、松江市、 御前崎市、つくば市の全国6地点で降水中水銀のモニタリングを実施している。松江市では松江高専とつくば市では国立環境研究所との協力体制を構築している。なお、兵庫県三田市においても関西学院大学の協力のもと観測サイトの立ち上げを目指している。



図 2 阿蘇仙酔峡においてこれまで観測に使用していた原子吸光方式の水銀モニター (AM-4; 日本インスツルメンツ 社製) と原子蛍光方式の水銀モニター (AM-5; 日本インスツルメンツ社製) との同時並行観測の結果

水俣市における2021年度の雨量加重平均濃度は 6.1 ng/L であり、過年度と比較してほぼ同程度であっ た。平戸市や松江市、御前崎市、つくば市の濃度も それぞれ 5.8、5.3、5.3、6.4 ng/L であり、水俣市と同 程度もしくはやや低かったであった。一方、福岡市の 濃度は 5.1 ng/L であり、松江市や御前崎市と同程度 であったが、過年度(2013年度~2019年度)の年平 均濃度 7.5~9.9 ng/L に対して大幅に低下している。 福岡市では今年度から降水のサンプリングと分析を 環境調査会社に委託しているが、同会社と国水研で 水銀分析値のクロスチェックを行っており、両者の分 析値は良く一致している。しかしながら、2019 年度ま で使用していた降水サンプラーとは異なるタイプのサ ンプラーを使用しているため、サンプラーの違いによ る影響も考えられることから、今後検証していく必要 がある。一方で、福岡市では降水によって沈着しや すい GOM 濃度が 3 年前と同程度に低下し、また PBM<sub>2.5</sub> 濃度も低い値で推移していることから、これら の影響を受けて降水中濃度も低下している可能性も ある。今後、解析を行って降水中水銀濃度の低下要 因を明らかにしていくとともに、引き続き大気・降水両 方の水銀モニタリングを継続していく。

国水研では、台湾中央大学も含めて欧米やアジアの研究機関が参加する降水中水銀分析値の相互比較プログラムにも 2019 年から参加し、降水中水銀分析値の信頼性確保に努めている。このプログラムはアメリカ地質調査所(U.S. Geological Survey、以下USGS)が主催するものであり、年数回に分けて降水試料が各機関に送られ、それらの分析値を定期的にUSGS に報告するものである。2020 年度の集計結果では、国水研が報告した値は USGS が調製した濃度より 5~10%程度低かったが、概ね良好な結果を得ている。2021 年度も継続して本プログラムに参加しており、分析結果も USGS に送付済みである。

一方、2020年5月から開始した台湾中央大学との 共同研究については、2021年度も継続し、使用する 降水サンプラーの違いが降水中水銀の分析値に影響するかを検証している。水俣で採取している降水に ついては両機関で分析した水銀値は概ね良く一致し ており、サンプラーの比較においても国水研で使用しているサンプラーの方が台湾で使用されているサンプラーに比べて 10%程度高い傾向がみられている。一方、台北で採取されている降水についてはサンプラー間で分析値のバラツキがみられており、とりわけ台湾中央大学で分析されている値で乖離が大きい。現時点では要因は明らかでないが、水俣条約の有効性評価において求められているデータの比較可能性を検証する重要な試みであるため、今後も引き続き継続する。

## [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。

## [研究期間の論文発表]

- 1) Masahiro SAKATA, Ryohei SUZUKI and Kohji MARUMOTO (2021) Evaluation of long-term trend of atmospheric lead pollution in western Japan based on lead isotope ratios and Pb/Zn ratio as indicators of long-range transport of aerosols from the Asian continent. Environmental Monitoring and Contaminants Research Vol.1, pp.37 46, DOI: https://doi.org/10.5985/emcr.20200003.
- 2) 丸本 倍美, <u>丸本 幸治</u>, 野田 和俊 (2021)ラット への水銀蒸気曝露による水銀の簡易個人曝露モニターの有効性評価. 環境科学会誌 34(6):247-255.【推進費 5-1704 の研究成果】

## [研究期間の学会発表]

なし

## [文献]

- 1) Marumoto K., et al. (2019) Atmosphere 10, 362.
- 2) <u>Marumoto K.</u>, et al. (2015) *Atmos Environ* 117, 147-155.

## ■自然環境グループ(業務)

[8]水俣湾水質モニタリング及び水俣地域における各種活動支援(CT-21-06)

Implementing of Seawater quality monitoring in Minamata Bay and supporting of various regional activities around Minamata area

## [主任担当者]

松山明人(国際·総合研究部) 課題総括·推進

#### 「共同担当者〕

原口浩一(国際・総合研究部) 試料採取及び前処理

## [区分]

業務

#### 「重点項目〕

地域・福祉向上への貢献

#### 「グループ

自然環境

## [業務期間]

2020年度~2024年度(5ヶ年)

## 「キーワード]

メチル水銀 (Methylmercury)、総水銀 (Total mercury)、水俣湾 (Minamata Bay)、地域活動支援 (Support for various regional activities)

## [業務課題の概要]

## 1. 水俣湾水質モニタリング

2006 年度から継続している水俣湾の海水中水銀モニタリングを引き続き実施する。モニタリング頻度は、季節を変えながら年3回程度行う。同時に水俣湾埋め立て地・親水護岸においても海水中の水銀モニタリングを実施する。

## 2. 水俣地域における各種活動支援

水俣高校との研究・教育コラボレーション活動を基軸として活動する。必要に応じて、水俣漁協等を業務

課題パートナーとして位置づけ、具体的な共同研究 テーマを設定し活動を遂行する(例 水俣湾における 効率的な牡蠣養殖方法の開発)。

## 「背景」

水俣湾水質モニタリングについては、2010年(平成22年)4月16日に閣議決定された「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」の救済措置の方針に則り活動を行う。本特措法の方針には、以下の文章が明記されている。

## 1. 水質汚濁状況の監視の実施

原因企業が排出したメチル水銀による環境汚染を 将来にわたって防止するため、水質汚濁の状況の継 続的な監視やその他必要な所要の措置を講じます。

以上の内容を受けて、本業務課題は遂行される。 同時にこれまで行ってきた研究成果を社会に生かす 事を念頭に、水俣漁協や水俣高校等とともに活動を 共有し社会での実業務に対するアドバイスや教育支 援活動を通じて、地元地域に貢献する。

#### 「目的〕

- 1. 水俣湾海水中の水銀モニタリングを行い、海水中 に急激な水銀濃度変動等が起きていないかを監 視する。
- 2. 水俣湾埋め立て地からの水銀溶出が起きていないかを監視する。
- 3. これまでの研究活動によって蓄積された多くの科 学的な知見を社会へ還元することについて試みる。

## 「期待される成果〕

- 1. 本課題を遂行することによって、水俣湾の水質状況が定期的に把握される。
- 2. 水俣湾埋め立て地内部に起きている状況が推定できる。
- 3. 水俣地域における活動を支援することにより、国立

水俣病総合研究センター(以下、国水研)の水俣における認知度を向上させることができる。また、課題活動を通じてこれまで当センターに蓄積してきた多くの知見や知識を様々な角度から地元に還元し、地域貢献を積極的に行うことが可能となる。

## [年次計画概要]

#### 2021 年度

水俣湾及び親水護岸の水質モニタリングを継続し、水俣湾を監視する。水俣高校、水俣漁協と協力し、水俣湾における効率的な牡蠣養殖方法について研究開発を行う。牡蠣養殖に関しては、前年度実施した牡蠣養殖に関する研究開発結果を評価し、改良点を見いだす。改良点を具体的に実験に反映させ、更にもう1年研究開発を継続し、最終成果をまとめる。

#### 2022 年度-2024 年度

水俣高校担当者と協議の上、継続課題を決定し遂行する等、適切な今後の活動方針について検討する。

## [2021年度の業務実施成果の概要]

## 1. 水俣湾水質モニタリング

2021年度は3回(2020年5月、8月、12月)水俣湾水質モニタリング行った。採水場所については従来どおり、水俣湾内はSt.1~St.3の3ヶ所、親水護岸はA~Eの5地点とした(図-1)。また、水俣湾内の採水深度はSt.1及び2については0m、-6m、-10m、海底面上1mとし、海水11試料を毎回採水した。採水方法はこれまでと同様、予め深度センサーを取り付けたビニールホースを船上から海中に沈め、メーター直読で水中ポンプにより深度別に採水した。親水護岸においては、海底面より10cm上方且つ親水護岸においては、海底面より10cm上方且つ親水護岸にフレス製採水器を用いて行った。

水俣湾内で採水した海水試料についての水銀分 析項目は海水中の溶存態メチル水銀濃度、溶存態 総水銀濃度、懸濁物質(SS)重量、SS 中総水銀濃度 とした。海水の物理化学特性は、pH、DO、海水温度、 塩分濃度、クロロフィル a、濁度とした。親水護岸で採 水した海水試料については、海水中の溶存態総水 銀濃度、海水試料 1L あたりに含まれる SS 中の総水 銀濃度とした。

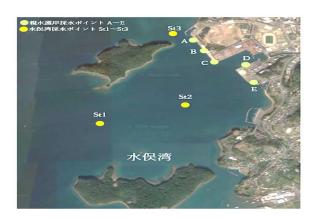


図-1 水俣湾・水質モニタリング採水地点

本年度の水俣湾内における溶存態総水銀濃度についての結果を図-2 に、溶存態メチル水銀濃度についての結果を図-3 に示し、親水護岸における水質モニタリング結果を図-4に示す。

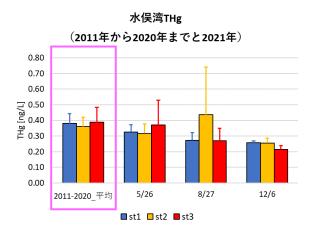


図-2 水俣湾·溶存態総水銀濃度分析結果

水俣湾内について 2021 年度は季節を変えて 3 回 水質モニタリングを実施したが、図-2 の結果より溶 存態総水銀濃度については、過去 10 年間(2011 年 度~2020 年度)の平均と比べ大きな変動はなく安定 していた。2021 年度の溶存態総水銀濃度の全体平 均値は 0.30±0.07ng/L であった。

更に、図-3の結果より、溶存態メチル水銀濃度についても、過去10年間の平均と比べ大きな変動はなく安定していた。2021年度の溶存態メチル水銀濃度

の全体平均値は 0.06±0.02ng/L であった。

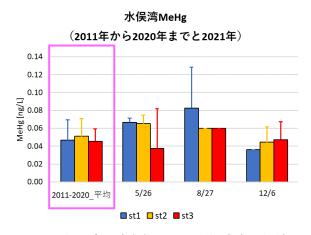


図-3 水俣湾・溶存態メチル水銀濃度分析結果

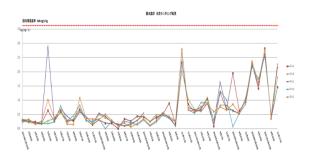


図-4 親水護岸·溶存態総水銀濃度分析結果

また、図-4の結果より、親水護岸においては5年前と比べて多少の溶存態総水銀濃度の上昇が認められるが、環境基準値(500 ng/L)に比べ濃度は低く大きな問題はない。今年度の昨年度に比べ若干ではるが平均値が減少した。結果的に、溶存態総水銀濃度平均値は1.64±0.97 ng/L であった。

## 2. 水俣地域における各種活動支援(副題 水俣湾に おける効率的な牡蠣養殖技術の開発)

本課題については、現在、水俣高校、水俣漁協、 国水研との間で研究協力関係を結び、水俣湾における効率的な牡蠣養殖の開発について検討を行っている。本課題は2016年度より開始された水俣高校の SGH(スーパーグローバルハイスクール)事業を国水研が支援してきたことを踏まえ、国水研が水俣漁協に協力を依頼し、水俣高校を加えた三者で現在継続実施されているものである。取り組みは現在、年々漁獲

高が減少している水俣湾及びその周辺海域を対象 に、その原因について海水中の栄養塩濃度の観点 から先ず検討した。その結果、水俣湾海域の海水中 栄養塩濃度(DIN=硝酸態窒素+亜硝酸態窒素+ アンモニア態窒素)は、海苔等の養殖基準となる7 mol/L の半分以下と極めて低い状態で推移している ことがわかった(年間を通じて 1~3 μmol/L 程度)。ま た更に牡蠣養殖では、海水中の栄養塩濃度が大きく 影響するクロロフィル a の濃度が重要で、濃度が 1μg/L より下がると牡蠣の生育が悪くなることが報告さ れている<sup>1)</sup>。 昨年度(2020年度)は、図5に示す3ヶ 所所(袋湾、丸島新港、水俣川)に生簀を設置した。 しかし、水俣川河口域に設置した養殖筏が、夏期台 風による豪雨により破壊され流亡した。この事を受け て、養殖筏を図-6に示す沈下橋方式に変更し、牡 蠣養殖も吊り下げ式から養殖カゴ式に変更した。他 海域(袋湾、丸島新港)にも同じ養殖カゴを設置して、 牡蠣生育の差異の検証を試みた。図-5に牡蠣養殖 筏の設置位置、図-6 に沈下橋方式養殖筏及び養 殖力ゴを示す。



図-5 牡蠣養殖筏·位置図





図-6 沈下橋方式養殖筏、養殖カゴ

牡蠣養殖実験は2021年4月より2022年2月まで 実施した。岩手・三陸より購入した真牡蠣・稚貝700 個体を各 3 ヶ所の養殖筏に吊り下げられた養殖カゴに投入した。その後毎月1回、養殖牡蠣65 個体を無作為の採取し、各個体の殻・縦長さ、殻・横長さ、殻厚み、殻重量を測定した。最終調査の2月には、無作為に選んだ養殖牡蠣65個体の殻を割って、むき身重量を測定した。同時に各海域の水温、塩分濃度、各種栄養塩濃度(NO3, NO2, NH4, T-N, T-P)及びクロロフィルa濃度を水深別に測定した。

牡蠣養殖実験は、4月に開始したが、年間を通じて順調に推移し、データを採取することができた。今年度は昨年度に水俣川で経験した養殖用のホタテ貝殻にフジツボが付着し密集することもなかった。また、昨年同様に2021年7月初旬の九州南部豪雨により水俣川の水量が大幅に増したが、沈下橋方式の養殖筏が功を奏し、流木によって破壊される事は無かった。

図-7に牡蠣重量変動に伴うクロロフィル a 濃度 及び牡蠣死個体数に関する経時変化を示す。

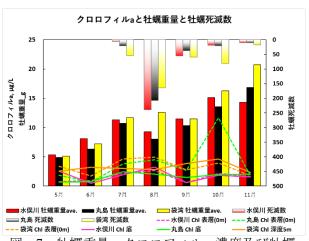


図-7 牡蠣重量、クロロフィル a 濃度及び牡蠣 死個体数に関する経時変化

図-7の結果より、最終調査の2022年2月の段階で、殻重量は水俣川及び袋湾が丸島に比べ有意な差(1%有意水準)をもって大きくなった。また昨年7月の台風の豪雨による淡水の流入によって、牡蠣のストレスが増加し最も水俣川が死個体数が多い結果となった反面、最も少なかった場所は袋湾であった。クロロフィルaの濃度は袋湾が全体として高い傾向にあった。図-8に牡蠣重量、身の重さ、牡蠣重量とむき身の比率についてまとめた。

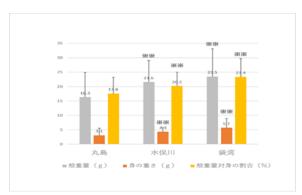


図-8 牡蠣養殖場所別·最終生育結果

図-8 の結果より、丸島を比較対象とした場合、袋湾、水俣川の生育が全体として有意(ウェルチ検定1%水準)に良い結果となった。一方、袋湾及び水俣川を比較した場合、牡蠣重量では双方に有意な差が認められなかったが、むき身重量では有意な差(ウェルチ検定1%有意水準)をもって袋湾の方が重く、良い結果となった。このことは、水俣川の場合、牡蠣殻の生育に養分が使われ、身の方には十分な栄養が届いていなかった事を示していると思われる。以上の結果から、従来から牡蠣養殖が行われている袋湾が養殖筏を設置した3ヶ所の中では最も適した養殖場所であることが示唆された。

しかし、その一方で、年間を通じて最も累積死個体が多かったのも袋湾であった(387 個体)。一方、最も累積死個体数が少なかった場所は、丸島の317個体であった。この原因としては、海水温の上昇が大きな要因であると思われる。図-9 に各海域の海水温に関する経時変化を示す。

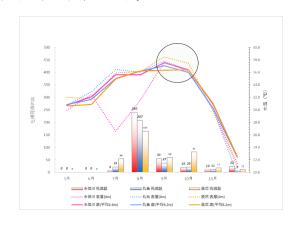


図-9 海水温及び牡蠣死個体数の経時変化

図-9 の結果より、9 月、10 月の袋湾表層の海水 温は 28.5℃、27.5℃を示していた。他の海域では全 て表層の海水温は 26℃から 27℃程度となっていた。 一般に牡蠣の生育環境として、海水温が 30℃を超え ると死滅するとされる <sup>2)</sup>。したがって、この時期(秋口) に袋湾では他に比べ表層海水温が高かったため、牡 蠣にストレスが生じ、いくつかの個体が死に至った可 能性がある。

次年度(2022 年度)は、牡蠣養殖場所として袋湾に的を絞り、死個体数を減少させることと同時に更なる牡蠣の成長を促すためにはどのようにすれば良いのかの観点より検討を行う。即ち、図-10 に示すように、袋湾では水深によって、クロロフィル a 濃度が異なる。

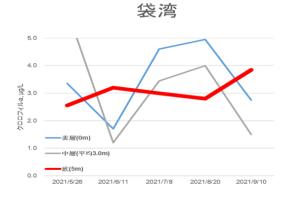


図-10 袋湾・水深別クロロフィル a 濃度の経時変化

また海水温も水深が深くなるにつれて低下することから、養殖カゴを水深別に設置し、牡蠣の生育度合いを年間を通じて調査する。





水俣高校生による牡蠣生育調査

## [業務期間の論文発表]

なし

## [業務期間の学会等発表]

なし

## 「文献]

- 1) マガキの身入り向上試験について, 富川なす美 宮城水産研報, 第19号, 2019.
- 2) 栄養塩環境とマガキの生育との関係解明, 岡山県 農林水産総合センター水産研究所, 2020.

## ■自然環境グループ(業務)

[9]小・中学生を対象とした科学技術研究に関するアウトリーチ活動(CT-21-07)

Outreach activities related to science and technology research for elementary and junior high school students

## [主任担当者]

丸本倍美(基礎研究部) 業務全般の実施 出前授業・質問に対する回答作成

#### 「共同担当者〕

丸本幸治(環境・保健研究部) 出前授業・質問に対する回答作成 吉野健児(環境・保健研究部) 多田雄哉(環境・保健研究部) 質問に対する回答作成 本多俊一(UNEP) 出前授業・質問に対する回答作成

## 「区分〕

業務

## [重点項目]

地域・福祉向上への貢献

## [グループ]

自然環境

#### [業務期間]

2020年度-2024年度(5ヶ年)

## 「キーワード]

アウトリーチ(Outreach)、水俣病(Minamata disease)、水銀(Mercury)、小中学生(Elementary and junior high school students)、科学(Science)

## 「業務課題の概要]

研究者や研究機関は、科学的知識や研究成果等 を国民に周知することが求められている。国水研が位 置する水俣市は水俣病が発生した町として国内外に 知られているが、小中学生の水銀そのものに対する知識は乏しい。そこで、水俣市内外の小中学校において水銀に関する出前授業を実施し、水銀に関する正しい知識を提供する。また、双方向性を重視するために、研究者からの一方的発信ではなく、出前授業後に質問箱を設置し、子供たちからの質問に答えることでフィードバックを可能とする。併せて、水銀に関する出前授業以外に依頼された事案についても積極的に対応することで地域に貢献する。

## [背景]

研究者や研究機関は、科学的知識や研究成果等を国民に周知することが求められている。国水研が位置する水俣市は水俣病が発生した町として国内外に知られているが、小中学生の水銀そのものに対する知識は乏しい。

## [目的]

水俣市内外の小中学校において水銀に関する出 前授業を実施し、水銀に関する正しい知識を提供す る。水銀に関する出前授業以外に依頼された事案に ついても積極的に対応することで地域に貢献する。

#### [期待される成果]

小中学生に対して、水銀に関する正しい知識や水 銀以外の科学的知識を提供することができる。アウト リーチ活動を通じて地域に貢献することができる。

## [年次計画概要]

#### 1.2020年度

水俣第二小学校における出前授業及び質問箱の 設置

#### 2.2021 年度

水俣第二小学校及びそれ以外の水俣市内の小学

## 校における出前授業及び質問箱の設置

#### 3. 2022 年度

水俣市内外の小学校における出前授業及び質問 箱の設置

水俣第二中学校における出前授業及び質問箱の 設置

#### 4. 2023 年度

水俣市内外の小学校における出前授業及び質問 箱の設置

水俣第二中学校及び市内中学校における出前授 業及び質問箱の設置

#### 5. 2024 年度

水俣市内外の小中学校における出前授業及び質 問箱の設置

## 「2021年度の業務実施成果」

今年度は延べ 9 件の依頼を受けたが、コロナウイルス関連により 5 件が中止となったため、実施できた 4 件について概要を報告する。

# 1. 水俣第一小学校(担当:丸本倍美)

職業体験イベント「一小まつり」において研究者のお仕事体験という授業を2コマ実施した。授業内容は、獣医師の仕事の紹介、DNAに関する授業を行い、ブロッコリーから DNAを抽出する実験を行った。また併せて、共同担当者である本多俊一氏の所属機関であるUNEPの紹介も実施した。



図1 授業風景



図 2 生徒さんがブロッコリーの蕾を乳鉢で すりつぶしているところ



図3 抽出した DNA

# 2. 水俣第一小学校(担当:丸本幸治)

職業体験イベント「一小まつり」において研究者の お仕事体験という授業を2コマ実施した。授業内容は、 研究者の仕事紹介、クロマトグラフィーに関する授業、 水性ペンを使ったクロマトグラフィーの実験を行った。



図 4 授業風景



図5 ペーパーに色付けしているところ



図6クロマトグラフィー実験中

# 3. 水俣第二小学校(担当:丸本倍美)

メチル水銀の生物濃縮及び水銀は古代から使われてきたという内容の授業を5年生に実施した。 事前に頂いた質問12個、授業後に頂いた質問10個に対して回答を作成した。



図 7 授業風景



図8 生徒さんが辰砂を実際に持っているところ



図9 掲示した回答の1例

# 4. 田浦小学校(担当:丸本倍美)

職業講和、メチル水銀の生物濃縮及び水銀は古 代から使われてきたという内容の授業を 6 年生に実 施した。事前に頂いた質問 6 個に対して回答を作成 した。

# 5. 佐敷小学校(担当:丸本倍美)

水銀には様々な種類があるという内容の授業を 5 年生に実施した。事前に頂いた質問 27 個に対して回答を作成した。

## 「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

## 6. 国際貢献・情報グループ

## International Contribution and Information 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。このよう な背景の下に、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、国連環境計画(UNEP)による「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。当国際貢献・情報グループでは、 上述の水俣条約を念頭に置き 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、当国立水俣病総合研究センター(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、日本政府が今後の対応とし て国際社会に示した MOYAI イニシアティブの中に 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。更には WHO,UNEP とも協力し、水銀分析の精度管理に必 要な標準物質を開発する事や、精度管理に必要なト レーニング等をパソコンによるオンライン授業で積極 的に実施している。以降、2021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]水銀分析技術の簡易・効率化と標準物質の開発(プロジェクト研究)

原口浩一(国際・総合研究部)

特別な装置を必要としない水銀分析法は水俣条約 実施の有効性を評価するモニタリングに必要とされている。従来の TLC 法は毛髪中メチル水銀測定には感 度不足であったが、抽出過程とサンプルチャージを改 良し、ガスクロマトグラフィー装置を用いない毛髪中メ チル水銀分析法として公表した。これまで飲料水や尿 試料への取り組みで得た金ナノ粒子の金属と二価の 水銀のみを吸着する特性を活かし、毛髪から可溶化 したメチル水銀を分離・分析できることを確認した。処理工程数が少ないだけでなく、廃液ゼロという特徴があることから、開発途上国での水銀モニタリングに適した候補技術になり得る。

水俣条約の有効性評価に臍帯血(全血)が提案され、常温輸送可能な血液認証標準物質の開発を始めた。生産、流通、消費までの過程でメチル水銀濃度に変化が生じないよう、あらかじめ抗凝固剤濃度、滅菌強度及び凍結乾燥温度を最適化した。当センターの疫学倫理審査委員会の承諾を得た方法で協力者 60 名から採血した。抗原抗体検査結果の陰性を確認後、血液を滅菌、混合、凍結乾燥して、認証標準物質候補を作製した。また、標準物質の特性値付与に先立って、1 月に ISO/IEC 17025 に適合した血液分析の試験所として認定登録された。

メチル水銀曝露による健康影響に関するレビューにおいて、水俣条約のヒト曝露への有効性評価を担当した。水俣条約実施の有効性を評価するモニタリングには質の高いデータ収集が求められる。 条約締結後に水銀分析を始める試験所を含むアジア太平洋地域の研究機関に未知試料を配布し、参加機関の成績を判定する技能試験を開始した。

## [業務課題名と業務概要]

[2]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)

英文ホームページ広告によって当研究センターにおける毛髪水銀測定の宣伝を行った結果、バングラデシュの研究機関 (icddr,b) より毛髪水銀測定についての問い合わせがあった。バングラデシュは E-waste (電子ゴミ) の大量投棄地域を有しており、特に蛍光灯からの水銀流出による人体曝露が危惧されている。新型コロナウイルス感染拡大の中、投棄地域周辺の 267 名の毛髪採取に成功し、毛髪水銀測定を行った。毛髪水銀 (総水銀) の平均値は 0.5 ppm (男性:197名)、2.7 ppm (女性:70名) であった。ま

た、高濃度 (10 ppm 以上)を示した女性 5 名の毛髪についてメチル水銀濃度を測定したところ、総水銀に対する割合は 10%以下であった。以上のことから、本地域において水銀による人体曝露 (内部曝露)は少ないことが明らかになった。なお、毛髪提供者には金鉱山従事者は存在しないことから、高濃度を示した毛髪水銀は水銀含有化粧品に起因していると考えられた。

また、国際水銀会議 (ICMGP) の運営委員として、来年度開催される国際学会 (ICMGP2022) における毛髪水銀関連の特別セッション企画を設定するとともに水俣条約ホームページにおける講演を行った。

## [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)

昨年度はコロナ禍の影響により実施できなかったが、2020年11月6日に環境省・水俣病情報センターにて昨年と同様の「水俣の地域再生一市民・企業・行政のパートナーシップ」をテーマとして、NIMDフォーラムを開催した。開催結果としては、オンライン開催との併用とすることで、実開催時95名、オンライン開催53名の計148名の参加を得ることができた。また、開催後速やかに、フォーラムの模様を環境省YouTube上にアップロードして事後広報を行うことで、当日来場できなかった層及び水俣市近隣地域以外の広い地域での再生がなされ、約7万5千回の再生数となった。

#### [4]国際共同研究の推進(業務)

松山明人(国際・総合研究部)

中期計画の2年目にあたる今年度はコロナ禍の影響もあり、海外派遣及び海外研究者の受け入れによる研修活動等も行われることはなかった。一方、パソコンを通じた Web 会議によるオンライン・トレーニングプログラム及び研修や国際会議等への出席等が積極的に実施された。具体的な事例を以下に示す。

・ICMGP(国際水銀会議)の開催にむけた事前準備会議出席。Web 会議, 2021 年 5 月~10 月(計 6 回) 当センター研究者 1 名が準備会議に出席し、ICGMP2022 の開催内容が Virtual meeting として開

催されることになった。

・2021 年 10 月 6 日"The 10th Annual Asia Pacific Mercury Monitoring Network Partners Meeting"(第 10 回アジア太平洋地域における水銀モニタリングネットワーク会議・年会に当センターより研究者 1 名が出席し、活動内容について発表した。

・UNEP/ROAP Project for promoting the Minamata Convention on Mercury: Asia-Pacific Annual Webinar on Mercury Science 2021on-line (UNEP/太平洋地域 水銀に関する水俣条約批准促進プロジェクト -年次ウェビナー2021 オンライン)

2021年10月21日、26日の両日に当センター職員1名が講義を実施した。

・他に海外から1件、国内から1件、水銀を題材としたドキュメンタリー番組「アマゾン、ザ・ニュー水俣」 およびNHKの海外向け番組「サイエンスビュー」制作のための取材をうけて積極的に対応した。

[5]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)

今年度はコロナ禍においても情報発信力を強化するために、①幅広い層への水俣病情報センター周知のための情報発信力強化、②展示内容の見直しによる訴求力向上、③新たなターゲット層開拓のアプローチの3点に重点を置いて業務を進めた。まず、エコパーク水俣「まなびの丘」3館のVR展示化を情報センター主導で実現させ、コロナ及び地理的制約を緩和した。次に、特別企画展を開催し、展示映像を更新した。それに関する広報活動を積極的に行った結果、各種メディアに取り上げられ、新規来場者を獲得した。

講堂の利用が大幅に減っていたが、感染症対策を講じながら、一般の利用促進を図り効果を上げた。 資料整備に関しては、目録の公開に向けて目録の整備を完了し、資料室の利用者数向上を図るため、公式 HP 完全リニューアルに伴うページ更新の作業を開始した。

## [6]WHO 協力機関としての活動(業務)

山元 恵(環境・保健研究部)

当研究センターは、1986年9月に「水銀の健康影響に関する協力センター」として WHO 協力センター (World Health Organization Western Pacific Regional Office: WPRO; WHO 西太平洋地域事務局 Ref.# JPN-49) に指定され、水銀の健康影響に関する調査や研究活動を続けている。

今年度の報告事項は下記の通りである:①2020 年度 に手続きを行った本研究センターの次期四ヶ年 (2021年1月~2024年12月)の WHO CC 指定に 関する更新書類が WHO 及び WPRO により審査さ れた結果、WHO CC として再指定された。 ②2020 年 度に公益社団法人日本 WHO 協会の機関紙「目で 見る WHO」に寄稿した本研究センターの役割・活動 に関する寄稿文が 2021 年春号に掲載された。③ WPRO, HAE Unit 主催の「西太平洋地域の毒物管理 センターの化学物質安全管理能力に関する円卓会 議:化学物質による事故・緊急事態とトキシコビジラン ス」に参加した(ウェブ会議は 2021 年 11 月 18 日と 12月2日に開催)。会議の成果は、プロシーディング スにまとめられた。 ④2021 年 1 月~12 月の WHO CC としての活動に関する年次報告書の作成・手続きを 行った。

## ■国際貢献・情報グループ(プロジェクト研究)

## [1]水銀分析技術の簡易・効率化と標準物質の開発(PJ-21-04)

## Development of a simple method for the determination of mercury and reference materials

## [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) 底質分析と底質標準物質開発

坂本峰至(所長特任補佐)

尿中水銀モニタリングと血液標準物質開発

山元 恵(環境・保健研究部) 現地適用試験に関する助言

藤村成剛(基礎研究部)

技能試験に関する助言

冨安卓滋(鹿児島大学)

形態別水銀分析

Steven Balogh (Metropolitan Council, US)

形態別水銀分析

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

Ciprian M. Cirtiu (Institut National de Sante Publique

du Quebec, Canada)

重金属分析

Kim Byoung-Gwon (Dong-A University, Korea)

血液分析

Hung Duong (Vietnam Academy of Science and

Technology)

尿中水銀モニタリング

Vu Due Loi (Vietnam Academy of Science and

Technology)

尿中水銀モニタリング

Nikolay R. Mashyanov (Lumex Instruments, Russia)

機器分析

渡辺朋亮(日本インスツルメンツ)

機器分析

吉永 淳(東洋大学)

標準物質生産に関する助言

#### [区分]

プロジェクト研究

「重点項目〕

国際貢献

「グループ]

国際貢献•情報

「研究期間〕

2020年度-2024年度(5ヶ年)

## 「キーワード〕

ヒト・バイオモニタリング (Human Biomonitoring)、 有効性評価 (Effectiveness evaluation)、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の健康リスクの回避措置と 有効性評価を遠隔地で実施するために、(1)特別な 装置が必要ないメチル水銀分析法の開発、(2)常温 輸送が可能な血液標準物質の開発、(3)分析能力強 化のための技能試験を行う。

#### 「背景]

水俣条約締約国は条約の有効性評価のため、ヒト・バイオモニタリング事業が求められており、2021年11月にインドネシアで開催された COP4においてもその実施の重要性が再確認された1)。条約締結後に水銀曝露調査を始める研究機関にとっては分析技

術の向上と技術評価の機会が必要である。また、特別な装置を必要としない水銀分析法は条約実施の有効性を評価するモニタリングに必要とされている。

## [目的]

金ナノ粒子が金属と二価の水銀のみを吸着する特性を活かし、特別な分析装置と有機溶媒を使用しない分散型固相抽出法を開発する。また、今後段階的に実施されるヒト・バイオモニタリング事業の精度管理物質を多くの締約国に提供するため、常温流通品の血液認証標準物質を開発する。さらに、ヒト・バイオモニタリング機関の水銀分析能力強化のための技能試験を実施する。以上により、条約締約国が求められる水銀汚染状況の把握及び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〕

分析技術の簡易化によってヒト・バイオモニタリング 事業が多くの地域で実施できるようになる。また、常 温品の血液認証標準物質(精度管理物質)は多くの 地域に提供しやすく、胎児期の水銀曝露データの分 析精度の向上が期待できる。さらに、ヒト・バイオモニ タリング機関の分析能力の評価(技能試験)と強化に よって質の高い有効性評価データの収集に貢献でき る。

## [年次計画概要]

#### 1.2020年度

- ・飲料水中水銀の簡易分析法の確立のため、共存 が予想される不純物存在下での水銀分析の正確性 を評価する。
- ・ 国外配布や遠隔地への持出しが容易な常温輸送が可能な尿認証標準物質を生産する。

#### 2.2021 年度

- ・金ナノ粒子が金属と二価の水銀のみを吸着する 特性を活かした無機水銀-分散型固相抽出-加熱気 化原子吸光法を開発する。本年度は毛髪中水銀の 抽出条件・回収率を評価する。
- ・ 常温輸送が可能な血液標準物質を開発する。
- ・ 水俣条約のヒト曝露への有効性評価のレビュー

及びアジア太平洋地域の技能試験を実施する。

#### 3.2022 年度

- ・ 尿中水銀分析法による現地準備及びラボでの 水銀分析予備調査
- ・ 血液標準物質の特性値決定と長期安定性の不確かさの推定
- ・ 技能試験結果の評価

#### 4.2023 年度

- ・尿中水銀分析法による現地調査を含む実現可能 性評価
- 血液標準物質の認証及び配布
- · 底質標準物質開発

#### 5. 2024 年度

- ・尿中水銀分析法による現地調査を含む実現可能 性評価
- 底質標準物質開発•技能試験

#### 「2021年度の研究実施成果」

1. 金ナノ粒子を利用した水銀モニタリング手法の開発と応用研究

金ナノ粒子が金属及び二価の水銀にのみを吸着する特性を活かし<sup>2)</sup>、毛髪から可溶化したメチル水銀を分離・分析できることを確認した。処理工程数が少なく、さらに廃液ゼロという特徴があることから、分析法確立によって開発途上国での水銀モニタリングに適した候補技術になり得る。

従来の TLC 法は毛髪中メチル水銀測定には感度 不足であったが、抽出過程とサンプルチャージを改 良し、ガスクロマトグラフィー等の特別な装置を必要と しない高感度な簡易分析法として公表した。

## 2. 血液認証標準物質候補の開発・生産

水俣条約の有効性評価に臍帯血(全血)が提案され、常温輸送可能な血液認証標準物質の開発を始めた。生産、流通、消費までの過程でメチル水銀濃度に変化が生じないよう、あらかじめ抗凝固剤濃度、滅菌強度及び凍結乾燥温度を最適化した。当センターの疫学倫理審査委員会の承諾を得た方法にて協力者 60 名から採血した。抗原抗体検査結果の陰性を確認後、血液を滅菌、混合、凍結乾燥して、認証

標準物質候補を作製した。また、血液標準物質の特性値付与に先立って、分析法の妥当性評価を行い1月に ISO/IEC 17025 に適合した血液分析の試験所として認定された。

3. メチル水銀曝露レビューおよび水銀分析技能試験メチル水銀曝露による健康影響に関するレビューにおいて、水俣条約のヒト曝露への有効性評価を担当した。水俣条約の締約国は条約の有効性評価のためにヒト・バイオモニタリングプログラムを実施することが求められており、2021年11月にインドネシアで開催された COP4においてもその重要性が再確認されている。全国レベルでのヒト・バイオモニタリングの既実施国は9ヶ国であり、スウェーデン、韓国および中国から論文として報告されておりレビューを実施した。水俣条約実施の有効性を評価するモニタリングには質の高いデータ収集が求められる。条約締結後に水銀分析を始める試験所を含むアジア太平洋地域の研究機関に未知試料を配布し、参加機関の成績を判定する技能試験を開始した。

# [2022 年度の実施計画]

金ナノ粒子による毛髪中水銀分析法を開発する。 また現地での抽出及び、ラボラトリへの水銀-金粒子 の運搬を想定した尿中水銀分析法による現地測定を 準備する。さらに血液標準物質の長期安定性を評価 し、特性値と不確かさの評価を能力のある試験所ネットワークで行う。2023年度には締約国に配布する計 画である。加えてアジア太平洋地域の技能試験結果 を評価し、参加した試験所の問題点の特定及び改善 処置に資するアドバイスノートを提供する。

## [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と標準物質の開発」「2020-2022 年度 科学研究費補助金・基盤研究 (C)、課題番号 20K12204(代表)金ナノ粒子を利用した尿中水銀モニタリング手法の開発と応用研究」として研究費を得ている。また、研究協力として「2021-2022 年度 重金属等の健康影響に関する総 合的研究]、[2021-2024年度 水俣条約推進プロジェクト(国連環境計画)を実施している。

## [研究期間の論文発表]

- 1) Sakamoto M, <u>Haraguchi K</u>, Tatsuta N, Nakai K, Nakamura M, Murata K: Plasma and red blood cells distribution of total mercury, inorganic mercury, and selenium in maternal and cord blood from a group of Japanese women. Environ. Res. 2021; 196: 110896.
- 2) <u>Haraguchi K</u>, Matsuyama A, Akagi H: Simple and sensitive method for the determination of methylmercury in hair using thin-layer chromatography with thermal decomposition gold amalgamation atomic absorption spectrophotometry. Anal. Sci.2022; 38: 215-221.

#### 「研究期間の学会発表]

- Haraguchi K: Laboratory proficiency testing on mercury analysis. UNEP/ROAP Project for promoting the Minamata Convention on Mercury: Asia-Pacific Annual Webinar on Mercury Science 2021, Web meeting, 2021. 10.
- 2) 仲井邦彦, 苅田香苗, 苣田慎一, 村田勝敬, 岩田豊人, 岩井美幸, 龍田希, 安里要, 柳沼梢, 坂本峰至, 原口浩一, 篠田陽, 秋山雅博, 外山喬士: メチル水銀曝露による健康影響に関するレビュー. 令和3年度重金属等による健康影響に関する総合的研究, Web meeting, 2022. 01.

#### 「文献]

- UNEP: Guidance on monitoring of mercury and mercury compounds to support evaluation of the effectiveness of the Minamata Convention, 2021, Conference of the Parties to the Minamata Convention on Mercury Fourth meeting.
- 2) Schlathauer M, Verena R, Rudolf S, Leopold K: A new method for quasi-reagent-free biomonitoring of mercury in human urine. Anal Chim Acta. 2017; 965: 63-71.

## ■国際貢献・情報グループ(業務)

## [2]世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査(CT-21-08)

## 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•情報

#### 「業務期間〕

2020年度-2024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及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及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、仏領ギアナ等における人体へのメチル水銀曝露 量把握(文献 1-3,5)及び毛髪水銀測定値の標準化(文献 りに役立ってきた。

#### [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]

#### 1.2020年度

世界の水銀汚染を把握するために、ホームページ、

国際学会におけるパンフレットの配布等により国水研における毛髪水銀測定の宣伝を積極的に行い、現地協力者からの協力を水銀汚染地域住民の毛髪を送付してもらう。世界の水銀汚染懸念地域の毛髪水銀量を測定し、現地からの情報(魚類摂取、水銀鉱山での労働実績及び水銀含有化粧品の使用状況)を参考にして水銀汚染状況について考察を行う。

#### 2.2021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。

## 3.2022 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。

#### 4.2023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。

#### 5.2024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。

# [2021年度の業務実施成果]

英文ホームページ広告によって当研究センターにお ける毛髪水銀測定の宣伝を行った結果、バングラデシ ュの研究機関(icddr,b)より毛髪水銀測定についての問 い合わせがあった。バングラデシュはE-waste(電子ゴ ミ)の大量投棄地域を有しており、特に蛍光灯からの水 銀流出による人体曝露が危惧されている。新型コロナ ウイルス感染拡大の中、投棄地域周辺の 267名の毛髪 採取に成功し、毛髪水銀測定を行った。毛髪水銀(総 水銀)の平均値は 0.5 ppm(男性197名), 2.7 ppm(女性 70名) であった。また、高濃度(10 ppm 以上)を示した 女性 5名の毛髪についてメチル水銀濃度を測定したと ころ、総水銀に対する割合は 10%以下であった。以上 のことから、本地域において水銀流出による人体曝露 (内部曝露)は殆ど生じていないことが明らかになった。 なお、毛髪提供者には金鉱山従事者は存在しないこと から、高濃度を示した毛髪水銀は水銀含有化粧品に起 因していると考えられた。

また、国際水銀会議(ICMGP)の運営委員として、来

年度開催される国際学会(ICMGP2022)における毛髪 水銀関連の特別セッション企画を設定するとともに水俣 条約ホームページにおける講演(学会等発表 <sup>1</sup>)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]

 Basu N, Dorea J, <u>Fujimura M</u>, Horvat M, Shroff E, Zastenskaya I, N, Horvat M, Leaner J, Toda E: Health risks of mercury in the context of global socioenvironmental variability. Minamata Online, Minamata Convention on Mercury, 2021. 10.

#### [文献]

- Rojas M, Nakamura K, Seijas D, Squiuante G, Pieters MA, Infante S. (2007) Mercury in hair as a biomarker of exposure in a coastal Venezuelan population. Invest. Clin., 48, 305-315.
- 2) Olivero-Verbel J, Johnson-Restrepo B, Baldiris-Avila R, Güette-Fernández J, Magallanes-Carreazo E, Vanegas-Ramírez L, Kunihiko N. (2008) Human and crab exposure to mercury in the Caribbean coastal shoreline of Colombia impact from an abandoned chlor-alkali plant. Environ. Int., 34, 476-48.
- 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.
- 4) 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.
- 5) 藤村成剛. (2015) 水銀汚染と生物への影響. 特集: 水銀~その規制動向と処理技術. 環境浄化技術, 14,1-3.

## ■国際貢献・情報グループ(業務)

# [3]NIMD フォーラム及びワークショップ (CT-21-09)

## 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•情報

## 「業務期間〕

2020年度-2024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。現在は各研究グループが中心となって、担当年度の NIMD フォーラムを主催することとしている。当初の中期計画 2020 においては、以下の各研究 5 グループが NIMD フォーラムを順番に担当する予定であった。

2020 年度 臨床・福祉・社会グループ

2021 年度 病態メカニズムグループ

2022 年度 自然環境グループ

2023 年度 国際貢献・情報グループ

2024年度 リスク評価グループ

## [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。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にも必要に応じて実施・対応する。

#### [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]

コロナ禍の影響により。NIMD フォーラムの担当順が下記順に変更された。

2020 年度 NIMD フォーラムの開催は延期

2021 年度 2020 年度分開催

2022 年度 病態メカニズムグループ

2023 年度 自然環境グループ

2024年度 国際貢献・情報グループ

※ リスク評価グループ担当の NIMD フォーラムは、次 "緊張感ある信頼関係"」 期中期計画の初年度へ移行する予定 渋江隆雄氏:元三井金

#### [2021 年度の業務実施成果の概要]

本年度のNIMDフォーラムは2021年11月6日に環境省・水俣病情報センター講堂及びYouTubeによるライブ配信にて「水俣の地域再生と市民・企業・行政のパートナーシップ」をテーマに実行した。本フォーラムは、これまで実施されてきた国内外の水銀研究に的を絞った研究者主体で実施されるNIMDフォーラムのスタイルとは異なる。即ち、研究者だけでなく広く水俣の一般市民が関心を持って参加することが可能な、これまでに比べより身近なNIMDフォーラムの実現を目指した。

新型コロナウィルスの感染対策を厳格に講じ、かつ、オンライン開催との併用とすることで、実開催95名、オンライン開催53名の計148名の参加を獲得した。また、開催後速やかに、フォーラムの模様を環境省YouTube上にアップロードして事後広報を行うことで、当日来場

できなかった層及び水俣市近隣地域以外の広い地域での再生がなされ、約7万5千回の再生数となった。

NIMD フォーラム 2021 (臨床・福祉・社会グループ)

日程:令和3年11月6日

場 所:水俣病情報センター講堂

テーマ:水俣の地域再生と市民・企業・行政のパートナーシップ

〈基調講演〉「水俣―公害と戦後日本におけるデモクラ シー」

"MINAMATA: Pollution and the struggle for Democracy in Postwar Japan" Timothy S. George: Professor of History at the University of Rhode Island 〈国水研からの報告〉

「水俣病患者の生活環境及び水俣湾の現状」

- ・水俣病患者の生活の質の向上の課題 中村政明
- ・胎児性水俣病患者の社会的環境 原田利恵
- ・水俣湾における漁業の再生の課題

松山明人, 水俣高校

〈テーマ講演〉「公害都市の再生—北九州市における 企業との交渉の経験から」

篠原亮太氏:熊本県環境センター館長 〈テーマ対談〉「イタイイタイ病における被害者と企業の "緊張感ある信頼関係"」

渋江隆雄氏:元三井金属鉱業株式会社執行役員高木勲寛氏:神通川流域カドミウム被害団体連絡協議会代表理事

〈パネルディスカッション〉

「水俣市の地域再生へ向けて」

郡山リエ氏:認定NPO法人水俣フォーラム理事、川本愛一郎氏:水俣市立水俣病資料館語り部、

上田敬祐氏:水俣市立水俣病資料館館長、

髙木勲寛氏、渋江隆雄氏

#### [2022 年度の実施計画]

2022 年度は再度、病態メカニズムグループによる NIMD フォーラムを開催する。以下に開催予定内容の 概要について述べる。

場 所:水俣病情報センター講堂 テーマ:メチル水銀中毒の未然防止を目指して 私たちが摂取している魚介類には少量であるがメチ ル水銀が含まれている。また、中南米や東南アジアなどの発展途上国においては現在においても金採掘等による水銀汚染状況は改善されず、メチル水銀中毒の発生が未だ懸念されている。以上のことから、メチル水銀中毒の対策として予防学的基礎研究が行われている。国内外で予防学的な基礎研究を行っている研究者を招聘し、これまでの研究結果の報告を行う。

# [業務期間の論文発表]

なし

# [業務期間の学会等発表]

なし

# [文献]

なし

## ■国際貢献・情報グループ(業務)

# [4]国際共同研究事業の推進(CT-21-10)

## Research cooperation 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•情報

## 「業務期間〕

2020年度~2024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 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・収集に努めることを目的とする。

#### 「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]

令和2年度一令和6年度

中期計画全体を通じて、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。

# [令和3年度の業務実施成果の概要] 〈派遣・招聘〉

今年度は派遣及び招聘それぞれ3件(ベトナム等)を 予定していたが実施できなかった。

〈海外の学会・会議等への出席〉

5月から10月まで計6回開催された国際水銀会議 (ICMGP)の Web meeting に参加し、ICMGP2022の開催内容が2022年度に Virtual meeting として開催されることが決定した。当センターとしては、本 Virtual meeting における Work shop(世界各地における水銀曝露の特異性)に参加し、更に水俣病患者関係者の講話に熊本県とともに協力することになった。

また、10 月 6 日に The 10th Annual Asia Pacific Mercury Monitoring Network Partners Meeting ヘオンライン参加し、日本のモニタリングの活動状況を報告した。〈研修〉

UNEP/太平洋地域事務局主催の「UNEP/太平洋地域 水銀に関する水俣条約批准促進プロジェクト - 年次ウェビナー2021 オンライン」(UNEP/ROAP Project for promoting the Minamata Convention on Mercury: Asia-Pacific Annual Webinar on Mercury Science 2021 on-line)コースにて、水俣条約に関する各国の行政機関、研究機関、大学、ステークホルダーを対象に、水銀に関する情報普及を行うことを目的に、「水銀分析技能試験」(Laboratory proficiency testing on mercury analysis)のタイトルで10月21日及び26日に講義を行うなどオ

ンラインで2件実施し、計112名が参加した。 〈取材等〉

ブラジルの現地メディアより、ドキュメンタリー「アマゾン、ザ・ニュー水俣」の取材を7月14日に受け、メチル水銀の胎児影響に関する研究やチル水銀曝露の人に対する健康影響及び治療に関する研究について紹介した。

また、環境省環境保健部環境保健企画管理課水銀対策推進室の依頼により、COP4 での情報発信に活用するため、水俣市及び水俣市教育委員会と連携し、1月5日に市内の中学生による水銀対策に関する技術・研究等紹介ビデオ作成に協力した。職員4名から、水俣病情報センター展示のVR化、水銀モニタリング、毛髪水銀検査、水銀分析技能試験試料作成、水銀濃度計測・蓄積調査、水俣湾海水モニタリングについて紹介した。

〈その他〉

The fish consumption habits of pregnant women in Itaituba, Tapajós River Basin, Brazil, put them at risk in terms of mercurial contamination."のタイトル名で、当センター職員がブラジル〜 2014-2016 に客員教授として趣き、共同研究を行った結果が Archives of Industrial Hygiene and Toxicology に投稿された。

#### [令和4年度の実施計画]

海外の大学、研究所、WHO 等関連機関及び JICA と協力し、これまでと同様に国際研究・協力を推進する。特に、水俣条約関係のモニタリング事業への貢献も積極的に行う。更に、アジア・太平洋地域における水銀分析レファレンスラボとしての機能を果たすために必要な事業の推進を実施する。

[業務期間の論文発表] なし

[業務期間の学会等発表] なし

[文献]

なし

# ■国際貢献・情報グループ(業務)

[5]水俣病情報センターにおける情報発信及び資料整備(CT-21-11)

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]

松山 明人(国際・総合研究部)

業務への助言

田中雅国(国際・総合研究部)

情報センター統括

槌屋岳洋(国際・総合研究部)

資料整備・展示室等の運用

押田崇之(国際・総合研究部)

広報・資料整備・展示室等の運用

村口森恵(水俣病資料館)

業務への助言

香室結美(熊本大学文書館)

業務への助言

楠本智朗(つなぎ美術館)

業務への助言

水俣病情報センター関係職員

資料整備・展示室等管理に係る作業

## [区分]

業務

## [重点項目]

国際貢献

地域・福祉向上への貢献

## 「グループ]

国際貢献•情報

## [業務期間]

2020年度-2024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)となり、一般 利用の原則、目録の公開などの義務を有することとなった。

また、2013 年 10 月に採択され、2017 年 8 月に発効した水銀に関する水俣条約における情報交換(17条)、公衆のための情報、啓発及び教育(18条)に資する活動をすることが求められる。

## [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

## [年次計画概要]

#### 1.2020 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)展示内容を適宜更新し、魅力的な空間・展示スペースづくりを行う。
- (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等他機関との連携により講堂の効果的な運用を図る。
- (4) 3 館連携による取組みや、近隣の教育・文化施設等との企画協力等を進める。
- (5) 収集した資料の目録整備と公開に向けた取組みを進める。
- (6) 全国レベル及び国際的な情報発信に努める。
- (7) Web サイトの充実を図る。
- (8) 水俣病に関する視察や研修、調査等を希望する研究者や学生への協力を行う。

## 2.2021 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) 展示内容を適宜更新し、魅力的な空間・展示スペースづくりを行う。
- (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等他機関との連携により講堂の効果的な運用を図る。
- (4)3 館連携による取組みや、近隣の教育・文化施設等との企画協力等を進める。
- (5) 収集した資料の目録整備と公開に向けた取組みを進める。
- (6) 全国レベル及び国際的な情報発信に努める。
- (7) Web サイトの充実を図る。
- (8) 水俣病に関する視察や研修、調査等を希望する研究者や学生への協力を行う。

## 3.2022 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) 展示内容を適宜更新し、魅力的な空間・展示スペースづくりを行う。
- (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等他機関との連携により講堂の効果的な運用を図る。
- (4) 3 館連携による取組みや、近隣の教育・文化施設等との企画協力等を進める。
- (5) 収集した資料の目録整備と公開に向けた取組みを進める。
- (6) 全国レベル及び国際的な情報発信に努める。
- (7) Web サイトの充実を図る。
- (8) 水俣病に関する視察や研修、調査等を希望する研究者や学生への協力を行う。

#### 4. 2023 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)展示内容を適宜更新し、魅力的な空間・展示スペースづくりを行う。
- (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等他機関との連携により講堂の効果的な運用を図る。
- (4) 3 館連携による取組みや、近隣の教育・文化施設等との企画協力等を進める。
- (5) 収集した資料の目録整備と公開に向けた取組みを進める。
- (6) 全国レベル及び国際的な情報発信に努める。
- (7) Web サイトの充実を図る。
- (8) 水俣病に関する視察や研修、調査等を希望する 研究者や学生への協力を行う。

#### 5. 2024 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) 展示内容を適宜更新し、魅力的な空間・展示スペースづくりを行う。
- (3) 隣接する水俣市立水俣病資料館及び熊本県環

境センター等他機関との連携により講堂の効果 的な運用を図る。

- (4) 3 館連携による取組みや、近隣の教育・文化施設等との企画協力等を進める。
- (5) 収集した資料の目録整備と公開に向けた取組みを進める。
- (6) 全国レベル及び国際的な情報発信に努める。
- (7) Web サイトの充実を図る。
- (8) 水俣病に関する視察や研修、調査等を希望する研究者や学生への協力を行う。

#### [2021年度の業務実施成果]

今年度は情報発信及び資料整備を進めるにあたって以下に重点を置いて業務を進めた。

## 1.情報発信力の強化

- (1) 幅広い層への水俣病情報センター周知のため の情報発信力強化→VR(バーチャルリアリティ) の活用、公式 HP の完全リニューアル
- (2) 展示内容の一部見直しによる訴求力向上→特別展の開催、展示映像更新
- (3) 新たなターゲット層開拓のアプローチ→「まなび の丘」プロモーションビデオの作成

(1)は、コロナ禍により 2020 年度には 10 分の 1 まで入場者が減。環境センター、資料館も同様の状況であったため、「エコパーク水俣「まなびの丘」3 館 VR展示化プロジェクト」を立案し連携した。情報センターの展示を VRで HPから閲覧できるようにし、コロナ及び地理的制約を解決した。また VRは、ポストコロナにおいても恒常的に活用できる。本企画はメディアにも注目され、NHK、KAB、TKU、熊日、朝日、西日本新聞等にて広く報道。開始 1 ヶ月で閲覧数 25,000 回、延ベアクセス人数 12,000 名と、例年の年間来館者数の 4 分の 1 以上の数字を記録。(※12 月時点で閲覧数 4 万回、延ベアクセス数は 18,000 名となり、実来場者数の減少をカバーした。)

(2)は、小展示室において11月1日より特別展「赤木洋勝展一水銀分析と研究の軌跡一」を開催した。 企画にあたっては、赤木先生に所縁の深い国内外の 方々へ取材等を行い、魅力的な展示になるよう、ご家 族の協力を得て、貴重な実験ノートや実験機械等を 展示し、展示デザインにも工夫を凝らした。



また開催日からVRを公開することで、オンラインからもアクセスを可能とした。(※約 1 月半で延べ約4,500名がアクセスし、閲覧数は約12,000回)広報活動を積極的に行い、NHK、KAB等で報道された。また、常設展示の「メチル水銀中毒症の慢性期のリハビリテーション」の内容を更新し、臨床部の最新の水俣病に関する治療活動の告知に努めた。

(3)では、隠れた絶景スポットである「まなびの丘」 魅力を発信し、環境教育以外の来場者を増加させる べく、「観光」という新たな視点での情報発信を行うこ ととし、プロモーションビデオを作成中。

また講堂は、資料館の語り部講話で利用される件数が最も多いが、講話がすべてオンラインになるなか、 感染症対策を講じながら、一般の利用促進を図った。

- ・映画 MINAMATA 試写会 (7/18) に講堂を提供 →62 名
- ・NIMD フォーラム(11/6)を市民向けに開催し、コロナ対応により定員 100 名のところ、95 名来場。
- ・HP で告知した客観的評価手法の経過報告(11/30) →34名。

・「9 人の写真家プロジェクト」(12/12)キックオフ及び プレスリリース→46名。

## 2.資料整備

- (1) 目録の公開に向けた目録整備→2021 年度末の 目録の整備完了
- (2) 資料室の利用者数向上のアプローチ→公式 HP 完全リニューアルに伴うページ更新
- 3.その他(外部への協力)
- (1) 長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研 究科短期フィールド研修(9/30)
- (2) つなぎ美術館「ユージン・スミスとアイリーン・スミスが見た MINAMATA」関連プログラムトークセッション「MINAMATA はどういきるのか」(10/2)

- (3) 経済産業省 Web 教育コンテンツ・STEAM ライブ ラリー「水の旅 飲む森」(10/7)
- (4) 新潟県立環境と人間のふれあい館へのパネル 提供(11/25~12/26)
- (5) 筑波大学付属駒場高校・大野ゼミ水俣研修 (2022/1/6)

[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

2021 年度来館者数等 (2022 年 3 月末時点)

項目	分類	令和3年度		平成13年度か	らの累計
		人数、件数	単位未満修正	人数、件数	単位未満修正
学年別来館者	一般	5,267	52.7	266,497	35.7
内訳	高校生	886	8.9	39,044	5.2
	中学生	1,975	19.8	123,406	16.6
	小学生	1,695	17	307,156	41.2
	幼児	156	1.6	3,584	0.5
	不明	0	0.0	5,607	0.8
	計	9,979	100	745,294	100
地域別来館者	熊本県内	5,011	50.2	475,457	63.8
内訳	熊本県外	4,966	49.8	252,296	33.9
	国外	2	0.0	12,126	1.6
	不明	0	0.0	5,415	0.7
	計	9,979	100	745,294	100.0
VR来館者	計	19,615	_	19,615	_
総来館者数 【実来館+VR】	計	29,594	_	764,909	_
講堂使用件数	国水研	4	57.2	175	7.0
	市立資料館	0	0	1,582	62.9
	県環境センター	0	0	660	26.2
	その他	3	42.8	98	3.9
	計	7	100	2,515	100
資料室	第一資料室利用者	0		145	

※VRの公開は2021年9月1日から

※令和3年度の新型コロナウイルス感染拡大防止に伴う休館状況

2021年8月3日から9月30日まで臨時休館/2022年1月22日から3月22日まで臨時休館

## ■国際貢献・情報グループ(業務)

## [6]WHO 協力機関としての活動(CT-21-12)

# Activities as a WHO Collaborating Center

#### 「主任担当者]

山元 恵(環境・保健研究部) 業務の総括

#### 「共同担当者〕

坂本峰至(所長特任補佐) 原口浩一(国際·総合研究部) 松山明人(国際·総合研究部) 国水研職員

## 「区分〕

業務

## [重点項目]

国際貢献

## 「グループ]

国際貢献•情報

#### 「業務期間〕

2020年度-2024年度(5ヶ年)

#### [キーワード]

世界保健機構 (World Health Organization: WHO)、WHO 西太平洋地域事務局 (Western Pacific Regional Office: WPRO)、WHO 協力機関(WHO Collaborating Center: WHO CC)

#### 「業務課題の概要]

水銀への曝露に伴う健康影響の未然の防止を目的として、WHOと協力し、水銀の曝露・リスク評価、水銀分析や調査手法の技術移転、水銀に関する情報発信を行う。

## [背景]

1. 水俣病を経験した日本は、水銀の健康影響に関

する問題の解決において世界の先導的な役割を 担うことが期待されている。一方、多くの開発途上 国において、水銀曝露に関する適切な評価と対応 が行われているとは言い難く、地球規模の水銀汚 染問題の解決には開発途上国の水銀対策を強化 する必要がある。当研究センターは世界で唯一の 水銀に特化した調査研究機関であり、世界中で発 生しうる水銀関連の諸問題に際して協力を求めら れる。

- 2. WHO 関係機関からの要請に基づく健康影響及び環境汚染調査:(1) キルギスタン(鉱山):WHO 及びUNHCR:国連難民高等弁務官事務所より依頼。調査期間:1997-1998 年、(2) カンボジア(海外からの廃棄物):WPRO より依頼。調査期間:1998-2003年、(3) インドネシア(金採掘): WPRO より依頼。調査期間:2004年、(4) モンゴル(金採掘):WPROより依頼。調査期間:2008-2012年。
- 3. WHO レポートへの協力:(1) Children's Exposure to Mercury Compounds<sup>1)</sup>、(2) Assessment of prenatal exposure to mercury: human biomonitoring survey: the first survey protocol: A tool for developing national protocols<sup>2)</sup>。
- 4. 2019 年 8 月、ベトナム・ハノイにおいて発生した蛍 光灯製造工場の火災に伴う周辺地域住民の金属 水銀蒸気への曝露評価と環境汚染に関する調査 要請に基づき、初期対応と今後の対策に関する協 力を行った。

#### [目的]

WHO と協力し、水銀への曝露に伴う健康影響の 未然の防止を目的とする。

#### [方法]

1.水銀による健康被害が危惧される地域において、 地域の研究機関と協力し、ヒトの曝露評価や環境の 汚染調査を行うことで、問題の解決をサポートする。

- 2.水銀に起因する環境問題を抱える国々の研究者や技術者を招聘し、水銀分析の研修を行う。
- 3.水銀分析のための毛髪、尿、血液等の認証標準物質を作成して配布することで、開発途上国における水銀バイオモニタリングの精度保証向上に貢献する。
- 4.関係機関とともに「水銀の健康影響とその予防」に 関する会議を開催し、水銀の危険性と水銀がもたら すリスクの評価に関する情報を発信する。

## [期待される成果]

- 1.水銀への曝露に伴う健康影響の未然の防止や事 故を含む緊急時における対応が可能になる。
- 2.水銀分析に関する研修及び講習会により、水銀に 関する正しい知識の提供と適切な分析技術を移転 することにより、水銀の危険性とリスク評価に関する 意識の向上が期待される。認証標準物質はバイオ モニタリングの精度保証・管理に役立つ。
- 3.「水銀の健康影響とその予防」に関する会議の開催 を通じた水銀の健康影響、リスク評価等に関する知 識の普及につながる。

## [年次計画概要]

- 1.2020年度
- (1) WHO CC annual report: 2020 年 1 月~12 月の活動に関する年次報告書の作成・手続きを行う。
- (2) WHO CC 指定更新:次期 4 ヶ年 (2021 年 1 月~ 2024 年 12 月) の再指定へ向けた更新書類の作成・手続きを行う。

## 2.2021 年度

WHO CC annual report: 2021 年 1 月~12 月の活動に関する年次報告書の作成・手続きを行う。

#### 3.2022 年度

WHO CC annual report: 2022 年 1 月~12 月の活動に関する年次報告書の作成・手続きを行う。

#### 4. 2023 年度

WHO CC annual report: 2023 年 1 月~12 月の活動に関する年次報告書の作成・手続きを行う。

### 5. 2024 年度

- (1) WHO CC annual report: 2024 年 1 月~12 月の活動に関する年次報告書の作成・手続きを行う。
- (2) WHO CC 指定更新:次期 4 ヶ年(2025年1月~ 2028年12月)の再指定へ向けた更新書類の作成・手続きを行う。

## [2021年度の業務実施成果の概要]

- 1. 2020 年度に手続きを行った本研究センターの次期 4ヶ年(2021年1月~2024年12月)の WHO CC 指定に関する更新書類が WHO 及び WPRO により 審査された結果、国水研は WHO CC として再指定 された。
- 2. 2020 年度に公益社団法人日本 WHO 協会の機関 紙「目で見る WHO」に寄稿した本研究センターの 役割・活動に関する寄稿文が 2021 年春号に掲載さ れた(備考-1)。
- 3. WPRO, HAE (Health & Environment) Unit 主催の「西太平洋地域の毒物管理センターの化学物質安全管理能力に関する円卓会議: 化学物質による事故・緊急事態とトキシコビジランス」に参加した(ウェブ会議は2021年11月18日と12月2日に開催)。会議の内容は、プロシーディングスとしてまとめられた(備考-2)。
- 4. 2021 年 1 月~12 月の WHO CC としての活動に関する年次報告書の作成・手続きを行った。

## [備考]

- 1)<u>山元 恵</u>, <u>坂本峰至</u>.(2021)「環境省国立水俣病総合研究センター~水銀の健康影響に関する協力センター~」目で見る WHO. 日本 WHO 協会. No.76(2021 年春号), 18-19.
- 2) World Health Organization-Regional Office for the Western Pacific, Health & Environment Unit, Division of Healthy Communities and Populations (2021) Proceedings of the Round Table Discussions

on "Capacity of Poisons Centres for Chemical Safety Management". 1-12.

# [業務期間の論文発表]

なし

# [業務期間の学会発表]

なし

# [文献]

- 1) World Health Organization (2010) Children's Exposure to Mercury Compounds.
- 2) World Health Organization (2018) Assessment of prenatal exposure to mercury: human biomonitoring survey: the first survey protocol: A tool for developing national protocols.

# 6. 令和3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)]

<u>Sakamoto M</u>, <u>Haraguchi K</u>, Tatsuta N, Nakai K, <u>Nakamura M</u>, Murata K: Plasma and red blood cells distribution of total mercury, inorganic mercury, and selenium in maternal and cord blood from a group of Japanese women. Environ. Res., 2021; 196: 110896.

<u>Sakamoto M</u>, <u>Haraguchi K</u>, Tatsuta N, <u>Marumoto M</u>, <u>Yamamoto M</u>, <u>Nakamura M</u>: Breast milk contribution to tissue mercury levels in rat pups examined by crossfostering at birth. Environ. Res., (https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112772). Online first.

Matsuyama A, Yano S, Taniguchi Y, Kindaichi M, Tada A, Wada M: Trends in mercury concentrations and methylation in Minamata Bay, Japan, between 2014 and 2018. Mar. Pollut. Bull., 2021; 173: 112886.

<u>Fujimura M</u>, Usuki F, <u>Nakamura A</u>: Methylmercury induces hyperalgesia/allodynia through spinal cord dorsal horn neuronal activation and subsequent somatosensory cortical circuit formation in rats. Arch. Toxicol., 2021; 95: 2151-2162.

<u>Fujimura M</u>\*, Usuki F\*: Methylmercury and cellular signal transduction systems. In: Kostrzewa R.M. (eds) Handbook of Neurotoxicity (Springer, Cham.), 2022; 1-16. \*Co-first author.

Haraguchi K, Matsuyama A, Akagi H: Simple and sensitive method for the determination of methylmercury in hair using thin-layer chromatography with thermal decomposition gold amalgamation atomic absorption spectrophotometry. Anal. Sci. (https://doi.org/10.2116/analsci.21P105). Online first.

Nakamura A, Maruta M, Makizako H, Miyata M,

Miyata H, Han G, Ikeda Y, Shimokihara S, Tokuda K, Kubozono T, Ohishi M and Tabira T: Meaningful activities and psychosomatic functions in Japanese older adults after driving cessation.. Int. J. Environ. Res. Public Health, 2021; 18:13270.

Marumoto M, Sakamoto M, Nakamura M, Marumoto K, Tsuruta S: Organ-specific accumulation of selenium and mercury in Indo-Pacific bottlenose dolphins (*Tursiops aduncus*). Acta Vet. Scand., 2022; 64: 1.

Nagano M, Fujimura M, Tada Y, Seko Y: Dietary fructooligosaccharides reduce mercury levels in the brain of mice exposed to methylmercury. Biol. Pharm. Bull., 2021; 44: 522-527.

<u>Nagano M</u>, <u>Fujimura M</u>: Intake of wheat bran after administration of methylmercury reduces mercury accumulation in mice. Fundam. Toxicol. Sci., 2021; 8: 243-248.

<u>Unoki T</u>, Akiyama M, Shinkai Y, Kumagai Y, <u>Fujimura M</u>: Spatio-temporal distribution of reactive sulfur species during methylmercury exposure in the rat brain. J. Toxicol. Sci., 2022; 47: 31-37.

<u>Yoshino K</u>, Yamada K, Tanaka M, <u>Tada Y</u>, Kanaya G, Henmi Y, <u>Yamamoto M</u>. Subtidal benthic communities in Minamata Bay, Japan, approximately 30 years after mercury pollution remediation involving dredging disturbance. Ecol. Res., 2022; 37: 137-150.

<u>Satoshi Irei</u>: Isotopic Characterization of Gaseous Mercury and Particulate Water-Soluble Organic Carbon Emitted from Open Grass Field Burning in Aso, Japan. Appl. Sci., 2022; 12 (109); doi: 10.3390/app12010109.

Satoshi Irei: Stable isotope ratios of mercury in

commercially available thermometers and fluorescent tubes. ACS Omega, 2022; 7 (11); 9291-9302, doi:10.1021/acsomega.1c06060.

<u>Tada Y</u>, <u>Marumoto K</u>, Takeuchi A: Nitrospina-like bacteria are dominant potential mercury methylators in both the Oyashio and Kuroshio regions of the Western North Pacific. Microbiol. Spectr., 2021; 9: e00833-21.

Horai S, Abiko Y, Unoki T, Shinkai Y, Akiyama M, Nakata K, Kunisue T, Kumagai Y: Concentrations of nucleophilic sulfur species in small Indian mongoose (Herpestes auropunctatus) in Okinawa, Japan. Chemosphere, (https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.133833). Online first.

<u>Kataoka C, Yoshino K, Kashiwada S, Yamamoto M.</u> Do polystyrene beads contribute to accumulation of methylmercury in oysters? Arch. Environ. Contam. Toxicol., 2021; 81: 36-45.

Go S, Kurita H, Hatano M, Matsumoto K, Nogawa H, <u>Fujimura M</u>, Inden M, Hozumi I: DNA methyltransferase- and histone deacetylase-mediated epigenetic alterations induced by low-level methylmercury exposure disrupt neuronal development. Arch. Toxicol., 2021; 95: 1227-1239.

Hiraoka H, Nomura R, Takasugi N, Akai R, Iwawaki T, Kumagai Y, <u>Fujimura M</u>, Uehara T: Spatiotemporal analysis of the UPR transition induced by methylmercury in the mouse brain. Arch. Toxicol., 2021; 95: 1241-1250.

Maruta M, Makizako H, Ikeda Y, Miyata H, <u>Nakamura A</u>, Han G, Shimokihara S, Tokuda K, Kubozono T, Ohishi M, Tabira T: Association between apathy and satisfaction with meaningful activities in older adults with mild cognitive impairment: A population-based cross-sectional study. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 2021;

36: 1065-1074.

Ikeda Y, Maruta M, Shimokihara S, <u>Nakamura A</u>, Han G, Tabira T: Difficulties in the use of everyday technology among older adults with subjective memory complaint and cognitive decline. Gerontology, (https://doi:.org/10.1159/000518390). Online first.

Maruta M, Makizako H, Ikeda Y, Han G, Shimokihara S, Miyata H, Nakamura A, Tokuda K, Kubozono T, Ohishi M, Tomori K, Akaida S, Tabira T: Characteristics of meaningful activities in community-dwelling Japanese older adults with pre-frailty and frailty. Arch. Gerontol. Geriatr., 2022; 99: 104616.

Oguro A, Fujita K, Ishihara Y, <u>Yamamoto M</u>, Yamazaki T: DHA and its metabolites have a protective role against methylmercury-induced neurotoxicity in mouse primary neuron and SH-SY5Y cells. Int. J. Mol. Sci., 2021: 22: 3213.

Sakata M, Suzuki R, <u>Marumoto K</u>: Evaluation of long-term trend of atmospheric lead pollution in western Japan based on lead isotope ratios and Pb/Zn ratio as indicators of long-range transport of aerosols from the Asian continent. Environ. Monit. Contam. Res., 2021; 1: 37-46.

Abiko Y, Katayama Y, Zhao W, <u>Horai S</u>, Sakurai K, Kumagai Y: The fate of methylmercury through formation of bismethylmercury sulfide as an intermediate in mice. Sci. Rep., 2021; 11: 17598.

#### [論文・書籍(和文)]

原田利恵: 胎児性水俣病患者が置かれた社会的環境に関する考察-過去のヒアリングデータ分析より-. 環境社会学研究, 2021; 27: 160-175.

丸本倍美, 丸本幸治, 野田和俊: ラットへの水銀蒸 気曝露による水銀の簡易個人曝露モニターの有効性 評価. 2021; 34: 247-255.

<u>吉野健児</u>: ヤドカリの貝殻利用に見られる性差とその 生態的・進化的成因. 日本ベントス学会誌, 2021; 76: 1-12.

武内章記, <u>丸本幸治</u>: 人為由来水銀による環境中水銀含有量の増加とその動態. 廃棄物資源循環学会誌, 2021; 32: 369-375.

## [国際学会等発表]

Haraguchi K: Laboratory proficiency testing on mercury analysis. UNEP/ROAP Project for promoting the Minamata Convention on Mercury: Asia-Pacific Annual Webinar on Mercury Science 2021, Web meeting, 2021. 10. 招待講演.

<u>Irei S</u>: Isotopic characterization of air pollutants from open field burning. 3<sup>rd</sup> International Conference on Chemistry and Nanosciences, Web meeting. 2021.11.

<u>Irei S</u>: Isotopic characterization of air pollutants from open field burning. AGU Fall Meeting 2021, New Orleans, USA/web meeting. 2021.12.

<u>Fujimura M</u>, <u>Unoki T</u>: BDNF specifically expressed in hippocampal neurons is involved in its resistance to methylmercury neurotoxicity. 61<sup>st</sup> Society of Toxicology, Web meeting, 2022. 3.

Basu N, Dorea J, <u>Fujimura M</u>, Horvat M, Shroff E, Zastenskaya I, Leaner J, Toda E: Health risks of mercury in the context of global socio-environmental variability. Minamata Online, Minamata Convention on Mercury, Web meeting. 2021. 10.

Capo E, Peterson B, Jones D, Storck V, Liu Y R, Kim M, Lin H, Amyot M, Acinas S G, Bertilsson S, Björn E, Bowman K, Buck M, Cosio C, Elias D, Gu B, Lamborg C, Pinhassi P, Pachiadaki M, Podar M, <u>Tada Y</u>,

Vandewalle-Capo M, Walsh D, Moreau J W, McMahon K, Gilmour C, Bravo A G, Gionfriddo C: Towards building a consensus protocol for the recovery of the genes involved in mercury methylation (*hgcAB*) from environmental genomic data. Ocean Science Meeting 2022, Web meeting, 2022. 3.

## [国内学会等発表]

原田利恵, 田代久子: 水俣市におけるケアラー支援の課題-水俣市地域福祉ニーズ調査より-. 日本地域福祉学会第35回大会, Web meeting. 2021. 6.

丸本幸治,多田雄哉,武内章記,河合徹:海水中におけるジメチル水銀とモノメチル水銀の分別定量法の検討.第29回環境化学討論会,大阪/web meeting, 2021.6.

住岡暁夫,藤村成剛, 臼杵扶佐子: メチル水銀毒性 センサーの開発. 第 48 回日本毒性学会学術年会, 神戸/web meeting. 2021. 7.

<u></u>
躺木隆光, 秋山雅博, 新開泰弘, 石井功, 熊谷嘉 人: RSS 産生酵素 CSE はマウスへのメチル水銀曝露 による脳中水銀蓄積と中毒症状を抑制する. 第 48 回 日本毒性学会学術年会, 神戸/web meeting. 2021. 7.

山元恵: 水銀の環境保健 ~実験研究・調査研究によるアプローチ~. 令和 3 年度日本衛生学会, Web meeting. 2021. 9. 招待講演.

伊禮 聡: 水銀安定同位体比を用いて大気ガス状水 銀の動態を調べる. 表示・起源分析技術懇談会第 25 回講演会, Web meeting. 2021. 9. 招待講演. 藤村成剛, 鵜木隆光: 培養大脳皮質神経細胞と海馬神経細胞の遺伝子発現プロファイリングの比較 -メチル水銀毒性に対する脆弱性/抵抗性に関する考察-、メタルバイオサイエンス研究会 2021, 横浜. 2021. 10.

<u> 永野匡昭</u>, <u>藤村成剛</u>: メチル水銀の蓄積と排泄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 2021, 横浜. 2021.10.

<u>丸本倍美</u>, <u>丸本幸治</u>, <u>坂本峰至</u>, 鶴田昌三: イシイルカの諸臓器における総水銀およびセレン濃度. 第32 回日本微量元素学会学術集会, Web meeting. 2021.10.

藤村成剛, 鵜木隆光: 培養大脳皮質神経細胞と海馬神経細胞を用いたメチル水銀毒性の比較検討. 第44回日本分子生物学会, 横浜. 2021. 12.

<u>中村政明</u>: 脳磁計と MRI を用いた水俣病の臨床研究. 脳磁計(MEG)とMRIを用いた水俣病の臨床研究に係る報告会, 水俣. 2021.12.

<u>中村政明</u>: 脳磁図を用いた中枢性感覚障害の客観的評価. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2021.12.

藤村成剛, 鵜木隆光: 培養大脳皮質神経細胞と海馬神経細胞を用いたメチル水銀毒性と遺伝子発現プロファイルの比較検討. 令和3年度メチル水銀研究ミーティング, Web meeting. 2022. 2.

松山明人, 矢野真一郎, 夛田彰秀, 和田実: 水俣湾海水中における水銀の有機化反応 (メチレーション) について. 令和 3 年度メチル水銀研究ミーティング, Web meeting. 2022. 2.

<u>坂本峰至</u>, <u>丸本倍美</u>, <u>原口浩一</u>, 遠山千春, 板井啓明, 安武章, 衞藤光明, <u>中村政明</u>: 水俣病患者臓器におけるセレン濃度上昇. 令和 3 年度メチル水銀研究ミーティング, Web meeting. 2022. 2.

<u>住岡暁夫</u>, <u>藤村成剛</u>: メチル水銀毒性センサーの開発. 令和 3 年度メチル水銀研究ミーティング, Web meeting. 2022. 2.

<u>寳來佐和子</u>,太田清,加藤タケ子,<u>原田利恵</u>,<u>坂本峰至</u>,<u>中村政明</u>: ヒトにおけるメチル水銀中毒とは何か? - 私が知らなかった水俣病 - . 5th International Chemical Hazard Symposium 北海道東北地区部会・中国四国地区部会合同シンポジウム, Web meeting, 2022. 2. 招待講演.

坂本峰至,原口浩一,龍田 希,丸本倍美,山元 恵,中村政明: 母乳のラット仔組織水銀濃度への寄 与:出生時の母仔交叉哺育研究. 第 92 回日本衛生 学会学術総会,2022.3.

田代久子, 原田利恵: 水俣市における地域福祉課題 への取組みの検証-小地域ネットワークから新しい展開へ-. 日本地域福祉学会第 35 回大会, Web 大会. 2021. 6.

河野七海, 関澤央輝, 中田勝士, <u>寳來佐和子</u>:フイリマングース (Herpestes auropunctatus) における脳内 Hg 分布とその化学形態. 第 29 回環境化学討論会, 大阪/web meeting. 2021. 6.

吉田静梨奈, 中田勝士, 国末達也, <u>寳來佐和子</u>:フイリマングース (Herpestes auropunctatus) における微量元素の母子間移行解明. 第29回環境化学討論会, 大阪/web meeting. 2021. 6.

児玉芽依, 国末達也, <u>寳來佐和子</u>: カズハゴンドウ (Peponocephala electra)の微量元素蓄積特性と経年変動解析. 第 29 回環境化学討論会, 大阪/web meeting. 2021. 6.

武内章記, 岡部宣章, 多田雄哉, <u>丸本幸治</u>, 土屋 正史: 水銀安定同位体を利用した西部北太平洋 海水における金属水銀生成ポテンシャルの鉛直分 布. 第 29 回環境化学討論会. 大阪/web meeting, 2021. 6.

河合徹, 武内章記, 林岳彦, 近都浩之, <u>丸本幸治</u>, 多田雄哉: 全球モデルを用いたメチル水銀の摂取量予測. 第 29 回環境化学討論会. 大阪/web meeting, 2021. 6.

栗田尚佳, 郷すずな, <u>藤村成剛</u>, 位田雅俊, 保住功: メチル水銀曝露の神経分化に及ぼす影響と DNA メチル化の関与. フォーラム 2021 衛生薬学・環境トキシコロジー, 千葉. 2021. 9.

岡本海,山田勝雅,<u>吉野健児</u>,小森田智大,一宮睦雄,田中智己,竹隈仁美,逸見泰久:水俣湾における近底層生物群集の時空間変動.日本プランクトン学会・日本ベントス学会合同大会合同大会,Web meeting. 2021.9.

﨑村豪太郎, <u>吉野健児</u>, 山田勝雅, 逸見泰久: テナガツノヤドカリのガード行動. 日本プランクトン学会・日本ベントス学会合同大会合同大会,Web meeting. 2021. 9.

原田麻由,古賀庸憲,<u>吉野健児</u>: イシガニの捕食行動に対するホンヤドカリの捕食回避行動と生存のチャンス. 日本動物行動学会 40 回大会, Web meeting. 2021.9.

上野陽, 髙野舞, 片野俊也, <u>吉野健児</u>, 宮崎奈穂, 田村(安井)沙織, 鋤柄千穂, 濵名一成, 橋濱史典・, 久保篤史, 神田穣太, 石丸隆: 東京湾奥部定点における植物プランクトンの長期変動. 2003 年から 2017 年の観測結果から. 東京海洋大学船舶・海洋オペレーションセンターシンポジウム, Web meeting. 2021. 9.

岡部宣章, 武内章記, 多田雄哉, <u>丸本幸治</u>:海水中ジメチル水銀の動態把握に向けた水銀同位体トレーサー研究. 日本地球化学会 2021 年度年会, 弘前/web meeting, 2021. 9.

岡部宣章, 武内章記, <u>多田雄哉</u>, 丸本幸治, 土屋正 史: 海水中ジメチル水銀の動態把握に向けた水銀同 位体トレーサー研究. 2021 年度日本地球化学会, Web meeting. 2021. 9.

原田麻由, 古賀庸憲, <u>吉野健児</u>: イシガニの捕食行動に対するホンヤドカリの捕食回避行動と生存のチャンス. 第 40 回日本動物行動学会大会, Web meeting. 2021.10.

大黒亜美,藤田健太,石原康宏,<u>山元恵</u>,山崎岳:メチル水銀毒性軽減におけるドコサヘキサエン酸及びその代謝物の作用解明.メタルバイオサイエンス研究会 2021,横浜. 2021.10.

清野正子,中村亮介,大城有香,浦口晋平,白畑辰弥,小西成樹,岩井孝志,小林義典,田辺光男,<u>山</u>元恵,高根沢康一:メチル水銀毒性に対するオレアノール酸 3-グルコシドの保護効果.メタルバイオサイエンス研究会 2021,横浜. 2021.10.

土屋正史,内田裕,北橋倫,中嶋亮太,横川太一,藤原義弘,矢吹彬憲,土田真二,古島靖夫,生田哲朗,Lindsay Dhugal,藤倉克則,<u>丸本幸治</u>,多田雄哉,武内章記,岡部宣章,川口大樹,豊田栄,川島彰悟,板井啓明,岩田忠久,中田晴彦,Nurlatifah,川村喜一郎,中野健吾,藤元明,KM20-08/-09/-11乗船者一同:海洋汚染物質の実態把握と海洋生態系への影響評価 KM20-08/-09/-11 航海概要.海と地球のシンポジウム 2021,東京/web meeting. 2021.12.

平井俊範, 中村政明, 阿部修, 戌亥章平, 東美奈子, 服部洋平: 水俣病患者の脳構造の画像解析研究: VBM を用いた統計学的解析. 令和 3 年度度「重金属等による健康影響に関する総合的研究」水俣病に関する総合的研究, Web meeting. 2022. 1.

仲井邦彦, 苅田香苗, 苣田慎一, 村田勝敬, 岩田豊

人,岩井美幸,龍田希,安里要,柳沼梢,<u>坂本峰至</u>, 原口浩一,篠田陽,秋山雅博,外山喬士:メチル水 銀曝露による健康影響に関するレビュー. 令和3年度 水俣病に関する総合的研究,Web meeting. 2022. 2.

野村亮輔,<u>藤村成剛</u>,熊谷嘉人,上原孝:高濃度メチル水銀曝露によるマウス中枢小胞体ストレス惹起. 令和3年度メチル水銀研究ミーティング,Web meeting. 2022. 2.

柳澤利枝,小池英子,鈴木武博,嶋田努,<u>山元恵</u>:メチル水銀およびポリ塩化ビフェニルの妊娠期低用量複合曝露による仔への影響. 第 92 回日本衛生学会学術総会,Web meeting, 2022. 3.

# 7.令和3年度 外部共同研究報告

#### ■「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。また、他 の東南アジア地域(インドネシア等)でも同様の懸念 が考えられるため、水銀の曝露状況に関する実態調 査や将来的に現地における当該分野の調査研究を 実施可能な研究者や技術者等の人材育成が必要 である。また、他の東南アジア地域(インドネシア等) でも同様の懸念が考えられるため、水銀の曝露状況 に関する実態調査や将来的に現地における当該分 野の調査研究を実施可能な研究者や技術者等の 人材育成が必要である。

本研究では、パキスタンおよびインドネシアにおいて、 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。そのうち40名の試料は国内に 持ち帰ってきており、一部の臍帯組織と毛髪の試料 の水銀濃度の測定を開始している。

インドネシア:ジャワ島中部の Semarang 市および Jepara 地域で出産した女性で、本研究への協力の同意が得られた者を対象とする疫学調査を行った。約200~250名の女性から毛髪などの生体試料、アンケート調査による生活習慣などの情報、出生した児の体格および健康状態に関する情報を得た。得られた毛髪の水銀濃度の測定を行い、その他の項目との関連について解析を行っている。

#### ■[研究課題名]

メチル水銀の毒性発現と DHA による毒性軽減に 関する研究

#### 「研究代表者]

大黒亜美(広島大学)

## [所内研究担当者]

山元 恵(環境・保健研究部)

#### 「研究概要〕

ドコサヘキサエン酸(DHA)はメチル水銀の神経毒 性の修飾因子であることが報告されている(Lynch et.al., Environ. Res. 2011)。本研究では、DHA による メチル水銀毒性の軽減メカニズムを明らかにするため、 マウス胎児大脳皮質から単離した初代神経細胞を用 いて検討を行った。その結果、DHA はメチル水銀に より誘導される神経細胞死を抑制し、その作用には DHA の受容体である RXR の活性化を介しているこ とが示された。メチル水銀添加後の細胞内または細 胞膜における水銀量を測定したところ、DHA はこれ を変化させなかったことから、DHA は細胞内メチル水 銀濃度には影響しないことが予想された。また DHA は抗酸化酵素の発現を誘導することで、メチル水銀 により増加した細胞内の活性酸素種の生成を抑制す ることが示された。以前、我々は成獣マウスに DHA を 摂取させると、脳内において DHA 代謝物である 19,20-DHDP が増加することを見出している。本研究 により、19,20-DHDP はメチル水銀による神経細胞死 を抑制することが示され、DHA のみならずその代謝

物が脳内におけるメチル水銀毒性の軽減に重要であることを見出した。

## ■[研究課題名]

妊娠中の魚介類摂取が児の発達に与える影響 [研究代表者]

石塚一枝(国立成育医療研究センター)

「所内研究担当者】

山元 恵(環境・保健研究部)

#### 「研究概要]

デンマークの出生コホート研究において、妊娠中 の魚介類摂取が早産や児の発達等が関連する可能 性が報告されている (Olsen et.al, Eur. J. Epidemiol. 2006)。今回、エコチル調査で得られたデータを用い ての魚介類摂取と早産の解析を行い、魚介類に含ま れる脂肪酸の摂取と児の発達(早産等)との関連を明 らかにすることを目的とする。併せて交絡因子の一つ として水銀曝露に関して相関解析を行う。今年度は 妊娠中の魚介類摂取と早産について、文献レビュー を行い、解析計画を作成した。Pubmed による文献レ ビューの結果、妊娠中の魚介類摂取と早産との関連 を示した研究は、ヨーロッパのコホートを中心に報告 されていた (Leventakou et.al., Am. J. Clin. Nutr. 2014)。一方、アジアでの疫学研究の知見は不足して おり、エコチル調査の分析はアジアの貴重な疫学デ ータとなることが示唆された。引き続き、解析をすすめ て行く予定である。

# 8.令和3年度 外部共同研究者一覧

Balogh SJ	板井八重子	郡 山 千 早	徳 富 一 敏
Chan HM	一宮 睦夫	小 島 茂 明	飛 松 省 三
Ciprian M. Cirtiu	逸 見 泰 久	児 玉 谷 仁	冨 安 卓 滋
David Gay	井上 貴史	小 畑 元	塘 田 惟
David Schmeltz	圦 本 晃 海	駒 井 武	中田 勝士
Do Thi Thu Hien	岩 木 直	菰 原 義 弘	中野 篤浩
Domingo JL	岩本 洋子	小森田智大	登尾 浩助
Guey-Rong Sheu	植木信子	近 藤 匠	蜂 谷 紀 之
Hang Thi Minh Lai	上 原 孝	近藤文義	林 政彦
Hung Duong	臼杵 扶佐子	佐々木えりか	平井 俊範
Hung The Dang	衛 藤 誠二	柴 田 英 治	堀 内 正 久
Kim Byoung-Gwon	衞 藤 光 明	島元由美子	本多俊一
Laurie Chan	太田清	周 東 智	松本 沙紀
Laurie Chan	片川 隆志	菅田 陽怜	村口 森恵
Mark Olson	加藤 タケ子	関澤 央輝	茂 木 正 樹
Matthew Rand	金谷  弦	瀬子 義幸	八 木 朋子
Milena Horvat	香室 結美	高見 昭憲	安田 国士
Muflihatul Muhiroh	亀山 ののこ	高 見 英 人	柳澤利枝
Nha Ba Pham	河 合 徹	武内 章記	矢 野 真 一 郎
Nikolay R. Mashyanov	河上 敬介	武邊勝道	山口 一岩
Samu Juhana Taulu	川口 慎介	竹田 一彦	山 田 勝 雅
Steven Balogh	川島貴大	武田 重信	横川太一
Vu Due Loi	川辺能成	竹屋 元裕	吉 永 淳
秋 葉 澄 伯	河村 健太郎	田 尻 征 治	吉本 哲郎
秋 山 雅 博	楠 真一郎	田代 久子	和 田 実
安孫子ユミ	楠 本 智 朗	立森 久照	渡 辺 朋 亮
阿 部 修	国末 達也	谷水 雅治	水俣市社会福祉協議会
新 井 信 隆	熊谷嘉人	田端 正明	水俣市総務企画部地域振興 課
井崎 敏也	栗 田 尚佳	辻 真弓	
石原 明子	桑田  晃	鶴田 昌三	
板井 啓明	慶 越 道 子	遠 山 千春	

(敬称略、五十音順)

# 9. 令和 3 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(千円)
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 4 年度)	3,300
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
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4年度)	3,200
基盤 (C)	原口 浩一	坂本 峰至	金ナノ粒子を利用した尿中水銀モニタリング手法の開発と応用研究 (令和2年度~令和4年度)	3,300
基盤 (B)	寳來佐和子	-	フイリマングースにおける水銀およびその他微量元素 の母子間移行と関連遺伝子の探索 (平成30年度~令和4年度)	13, 300
基盤 (A)	丸本 幸治		海洋での微量水銀ガスフラックス直接観測法の確立と 大気への再放出過程の定量評価 (令和3年度~令和6年度)	32, 200
基盤 (C)	松山 明人		水俣湾及び埋立地の環境変動時における底質の化 学変化に伴う再水銀汚染に関する検討 (令和3年度~令和6年度)	3, 200
基盤 (C)	山元 恵	中村 政明	糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の母仔移行 に関する研究 (令和3年度~令和5年度)	3, 200
基盤 (C)	中村 政明	三浦 陽子	神経障害性疼痛の治療を有効に行うための客観的診 断法の開発 (令和3年度~令和5年度)	3, 200
基盤 (C)	鵜木 隆光		メチル水銀によるレドックス制御因子の変動を起点とした神経機能変化の素過程解明 (令和3年度~令和5年度)	3, 100

# 【科学研究費助成事業-科研費- 外部研究課題における研究分担者】

研究種目	外部研究代表者	所内 研究分担者	研 究 課 題 名 ( 研 究 期 間 )
基盤 (C)	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3年度)
基盤 (A)	冨安 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)
基盤 (A)	国末 達也 (愛媛大学·教授)	寳來佐和子	新規環境汚染物質の水圏生物濃縮機構・時空間トレンド の解明とリスク評価 (令和元年度~令和3年度)
基盤 (C)	河村健太郎 (鹿児島大学·助教)	中村 政明	上肢に対する振動刺激が脳皮質活動に与える影響-脳磁 図による検討 (令和2年度~令和4年度)

# 【環境研究総合推進費(委託費)】

区分	研究代表者	所内 研究分担者	研 究 課 題 名 ( 研 究 期 間 )	研究期間直接経費 (R3 年度交付額) (千円)
戦略的 研究	丸本 幸治	多田 雄哉	海洋環境での形態別水銀の分布と分配に関する研究 (令和2年度~令和4年度)	34,614 (11,538)

# 【その他の競争的研究費】

研究種目	研究代表者	研究課題名	令和3年度 交付金額(千円)
クリタ水・環境 科学	片岡 知里	水生生物のメチル水銀取込に及ぼすマイクロプ ラスチックの影響(令和3年度)	1,000

# 【その他の競争的研究費・分担】

研究種目	研究代表者	所内 分担者	研究課題名
労災疾病臨床 研究事業	辻 真弓 (産業医科大学・教授)	山元 恵	溶接作業者の溶接ヒュームばく露(個人ばく露と生体 内ばく露)と健康影響の関係に関する疫学的研究 (令和3年度)

# 10.令和3年度 所内研究発表会

### ■2021年5月13日(木)

丸本幸治(環境化学研究室)

「海水中におけるジメチル水銀とモノメチル水銀の分別定量法の検討」

原田利恵(地域政策研究室)

「水俣市におけるケアラー支援の課題―水俣市地域福祉ニーズ調査より」

■2021年6月10日(木)

寳來佐和子(環境・保健研究部)

「これまでの研究と今後の展開」

住岡暁夫(基礎研究部)

「メチル水銀毒性センサーの開発と毒性機序の解析」

■2021年7月8日(木)

丸本倍美(基礎研究部)

「イシイルカの諸臓器における水銀およびセレン濃度」

多田雄哉(環境・保健研究部)

「水温上昇に伴う海洋性珪藻の MeHg 取り込み特性の変化」

■日時:2021年9月9日(木)

坂本峰至(所長特任補佐)

「水俣病におけるセレン濃度上昇」

吉野健児(環境・保健研究部)

「魚類への水銀蓄積の起点となる基礎生産者動態と 食物連鎖を介した生物濃縮に関する研究」

■2021年10月14日(木)

藤村成剛(基礎研究部)

「培養大脳皮質神経細胞と海馬神経細胞を用いたメ チル水銀毒性と遺伝子発現プロファイルの比較検討」 永野匡昭(基礎研究部・衛生化学研究室) 「メチル水銀の蓄積と排泄に対するフラクトオリゴ糖の

効果」

■日時:2021年11月11日(木)

中村政明(臨床部)

「脳磁計とMRI を用いた水俣病の臨床研究」

原口浩一(国際・総合研究部)

「アジア太平洋地域を対象とした分析技能試験の設計と統計的方法」

■2021年12月09日(木)

松山明人(国際・総合研究部)

「水俣湾海水中における水銀の有機化反応(メチレーション)について」

鵜木隆光(基礎研究部)

「サルフェン硫黄を介したレドックス制御に着目したメ チル水銀研究の新展開」

■2022 年 1 月 13 日(木)

山元 恵(環境・保健研究部)

「ベトナムの住民におけるメチル水銀の曝露評価」

片岡知里(環境・保健研究部)

「コモンマーモセットにおけるメチル水銀による神経 症状の評価及び毒性発現」

■2022 年 2 月 10 日(木)

伊禮 聡(環境・保健研究部)

「阿蘇野焼きから発生するガス状水銀の安定同位体 組成」

# 11. 関係機関等との連携及び令和3年度の主な活動報告

# 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		

# 【水俣高校(スーパーグローバルハイスクール SGH)との地域活動支援】

SGH に指定された水俣高校より支援要請を受け、2016 年より活動を開始し今年で 6 年目になる。開始当初 の 4 年間は、水俣湾及び八代海全域の海水中の栄養塩調査を行い、水俣湾及び周辺海域における漁獲量減少の原因の一つが海水中の栄養塩不足であることを確認した。現在は水俣漁協にも参画いただき、水俣湾の水質を踏まえた牡蠣養殖技術の開発を推進している。

# ・今年度遂行した主な内容

袋湾、丸島港、水俣川の3か所に牡蠣養殖筏を設置し、令和3年4月より牡蠣養殖を開始した。毎月1回、 牡蠣重量、縦横の大きさ、厚さ等を計測し令和4年2月まで観測を継続した。蓄積した観測データを統計解析 した結果、最も牡蠣養殖に適している海域は袋湾である事が分かった。

# 12. 令和 3 年度一般公開

コロナ禍の影響により、開催されなかった。

# 13. 令和 3 年度国際共同研究事業一覧

コロナ禍の影響により、活動は実施されなかった。

# 14. 令和 3 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	元国水研研究員 劉 暁潔	環境·保健研究部 寳來佐和子	水俣病患者の ADL 研究に関する情報提供	4.26
	くまもと水循環・減災 研究教育センター 山田 勝雅			4.19-20 5.12-14 6.14-15 7.12-14
国水研	熊本大学技術部 島崎 英行	環境·保健研究部	水俣湾での採泥・採水調査	8.10-11 9.13-15
	熊本県立大学 小森田智大	吉野健児	が一大行(ジ)水化 水水明直	10.20-21 11.17-19 12.22-23
	熊本大学学生 熊本県立大学学生			2022.1.19-21 2.27-28 3.23-25
国水研	写真家 亀山ののこ	国際•総合研究部 原田利恵	水俣病被害地域における経産婦調査	6.23-24 10.2-3 11.17-13
国水研	熊本大学 医学教育部 蜂谷 紀之	基礎研究部 永野匡昭	毛髪中水銀濃度に関するデータ解析と打 ち合わせ	8.27 9.14 10.22 2022.3.25
SPring-8 (兵庫県)	鳥取大学大学院生 河野 七海	環境·保健研究部 寳來佐和子	マングース脳の XRF イメージング/XAFS 測 定	10.15-23
国水研	実験動物中央研究所 環境·保健研究 井上 貴史 片岡知里		マーモセットの行動試験及び解剖	11.2-6
国水研	元国水研基礎研究部 所: 引水研 部長 中野 篤浩		研究打ち合わせ	11.15-17
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	11.5
熊本大学	熊本大学 菰原 義弘 樹心台·施設長 衞藤 光明	基礎研究部片岡知里	マーモセット病理標本の写真撮影・解析	12.25

用務地	招聘者国水研担当者		用務概要	招聘期間
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 (費用先方負担)	12.7 12.21-22 2022.3.14-15 3.22
国水研	筑波大学 熊谷 嘉人	基礎研究部	・国水研セミナー ・メチル水銀生体防御機構に関する研究打合せ(費用先方負担)	2022.1.12-14
国水研	(株KAY アーキテクツ 吉永啓 (株福田農場 福田理恵子 おるがんと商店 伊藤友弥 フリーライター 諸橋桃子	国際·総合研究部 原田利恵	水俣市における空家等の利活用及び移住者支援策に関する研究会	2022.3.14

# 15. 令和 3 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
2021.10.21, 10.26	UNEP/太平洋地域 水 銀に関する水俣条約批 准促進プロジェクト - 年次ウェビナー2021 オ ン ラ イ ン 」 (UNEP/ROAP Project for promoting the Minamata Convention on Mercury: Asia-Pacific Annual Webinar on Mercury Science 2021 on-line) コース	UNEP/太平 洋地域事務 局	112	水銀分析技能試験 (Laboratory proficiency testing on mercury analysis)	国際・総合研究部 原口浩一

# 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
2021.7.29	グローバル適塾「人 間力養成講座」	関西経済同友会	13	水俣病及びメチル水銀の 調査研究をリードする研究 者の立場から、「組織統制(リーダーシップ)のあり 方」について	所長特任補佐 坂本峰至

# 16. 令和 3 年度来訪者(要人、政府・省庁関係者、一般客)

特になし

# 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30年4月1日一部改正 平成31年4月1日一部改正 令和2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舎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変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、平成29年8月に「水銀に関する水俣条約」が発効したことで、国際的な水銀管理の強化が動き始めた。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。令和2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2020」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メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開
  - ②メチル水銀の環境動態
  - ③地域・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。

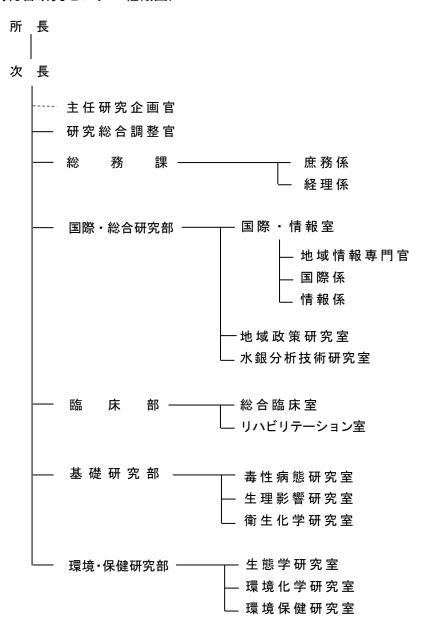
②基盤研究の推進

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)



付属施設 : 水俣病情報センター

(令和元年7月1日より施行)

# 国立水俣病総合研究センター中期計画 2020

令和2年4月1日 国水研発第2003271号 令和3年7月14日一部改正 国水研発第2107141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」、「関連する研修の実施」を所掌する施設として設置されている。この設置目的を踏まえ、平成19(2007)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。この中長期目標に基づいて、平成22(2010)年度から平成26(2014)年度までの国立水俣病総合研究センター中期計画2010、続いて平成27(2015)年度から令和元(2019)年までの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。)がそれぞれ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。

平成 21 (2009) 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 (2013) 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、この条約会議において、政府は、途上国の取組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。平成 29 (2017) 年8月に本条約が発効し、先進国と途上国が協力して、水銀の供給、使用、排出、廃棄等の各段階で総合的な対策を世界的に取り組むことにより、水銀の人為的な排出を削減し、越境汚染をはじめとする地球的規模の水銀汚染の防止を目指すこととなった。これらの水俣病、水銀規制及び環境行政を取り巻く国内外の状況の変化並びに中期計画 2015 の研究成果及び評価結果を踏まえ、令和 2 (2020) 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 2020」(以下「中期計画 2020」という。)を策定するものである。

なお、掲げる目標及び成果については、持続可能な開発目標(SDGs)との整合性及び貢献を意識し、調査・研究及び業務に取り組むこととする。

#### 2. 中期計画 2020 の期間

中期計画 2020 の期間は、令和 2 (2020) 年度から令和 6 (2024) 年度までの 5 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 2020 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 2020 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) メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

- (2) メチル水銀の環境動態
- (3) 地域・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

(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、久留米大学との連携を継続する。

(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) グループ制による研究の推進

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。グループ長は、グループ内の調査・研究及び業務について、計画及び実施段階における指導・助言及び調整を行う。

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)、個体レベル (実験動物)及び人体レベル (病理組織) からの総合的アプローチによって解明し、メチル水銀中毒の診断、予防及び治療への応用に繋げる。

# ② 臨床・福祉・社会グループ

脳磁図、MRI 及び磁気刺激検査を用いて、水俣病患者の慢性期における臨床病態の客観的評価法の確立を目指す。また、水俣病患者の日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)の向上を目指して、リハビリテーション、磁気刺激治療等の最先端の医療を行う。さらに、介護予防事業等を通して水俣病被害地域の福祉の向上を図るとともに、地域の融和及び振興並びに水俣病の歴史的検証に必要な情報の整理及び発信を行う。一方、水俣病の剖検例の病理組織標本及び資料については、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、体制の整備を進める。

#### ③ リスク評価グループ

環境汚染に起因する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並びに胎児・小児及び疾病を持つ脆弱性の高い集団を対象とし、メチル水銀の曝露とリスク評価及び健康影響の解明を、セレンを始めとする各種交絡因子を考慮に入れた疫学的研究及び実験的研究の両面から実施する。

# ④ 自然環境グループ

水銀の環境中における循環、化学変化等といった水銀の動態の把握とその解明を目指して、野外調査、観測、室内実験、各種分析等を含めた総合的な研究を行う。大気、水、土壌、底質及び生物を調査対象とし、水俣湾を中心に、八代海及び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、国際的な観測ネットワーク等とも協調し、世界中を視野に入れて活動する。

## ⑤ 国際貢献・情報グループ

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及び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・技術・経験について、海外研究者の受入れ及び研修を通じて積極的に発信する。また、発展途上国等で利用可能な簡便な水銀の計測技術の開発をはじめとして、広く国際協力を推進するとともに、新たな研究成果など最新の情報を発信していく。

#### (5) プロジェクト型調査・研究の推進

国水研の中期計画 2020 においては、重要研究分野として、以下のプロジェクト型調査・研究を進めることとする。

- ① メチル水銀による神経毒性メカニズムとその予防及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及び治療に関する研究
- ③ 海洋中における形態別水銀の鉛直分布構造の要因解明
- ④ 水銀分析技術の簡易・効率化と標準物質の開発

# (6) 基盤研究、業務の推進

中期計画 2015 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、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。不正及び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、必要な研修及び 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及び疫学研究並びに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。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。

#### (10) SDGs への対応

調査・研究及び業務を進めるにあたり、SDGsの目標の中で環境省が深く関わる可能性がある 3(健康・福祉)、4(教育)、6(水・衛生)、7(エネルギー)、11(都市)、12(持続可能な生産と消費)、13(気候変動)、14(海洋)、15(陸域生態系・生物多様性)について特に貢献することを意識し、17(実施手段)を用いたグローバル・パートナーシップの活性化を図りながら国際社会の持続可能な開発に寄与するものとする。

## 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及び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組を行う。

(1) 脳磁計及びMRI を使用したメチル水銀中毒症の病態及び治療効果の客観的評価法に関する研究の推進

平成 20 (2008) 年度から導入した脳磁計及び平成 24 (2012) 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、病態及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、熊本託麻台リハビリテーション病院、独立行政法人国立病院機構熊本南病院、産業技術総合研究所、鹿児島大学、久留米大学等と連携し、脳磁計及び MRI を積極的に活用する。

## (2) 水俣病に対する治療法の検討

水俣病患者、特に胎児性・小児性水俣病患者の諸症状に対する磁気刺激治療や機能外科等の最先端の治療の適用について、脳神経外科、脳神経内科、リハビリテーション医学の幅広い専門医と討議を行い、地元の医療機関と協力して治療研究を進める。

#### (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(生活の質)の向上を第一の目的に、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 (日常生活動作) の改善を目指す。さらに、参加者の生活 の場、即ち自宅、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(2006)年度から令和元(2019)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及び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、知識の共有及び技術の向上を図る。

(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

水俣病被害者及びその家族への保健福祉サービスの提供等に関わる機関等で構成される「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及び医療情報の提供を行う。

(7) 水俣環境アカデミアとの連携

水俣環境アカデミアが実施する水俣地域における研修及び視察に関し、研修生の受入や研究者の講師派遣を積極的に行うとともに、各種事業への相互参画等、連携を図る。

(8) 水俣高等学校への支援

水俣市、水俣高等学校及び国水研による連携・協力に関する協定に基づき、次世代を担 う人材育成、人的・物的資源の相互活用、水俣地域の活性化等について、継続して取り組 むものとする。

(9) 地元関係機関等との連携の強化

周辺自治体、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及び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、水俣及び八代海周辺の漁業協同組合、熊本県漁連等の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つながりを重視した共同事業等を推進する。

(10) 地域創生に向けた取組の推進

水俣市と締結した包括的連携協定を踏まえ、水俣病発生地域の活力ある将来を創出するための調査・研究及び業務を推進する。

(11) 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及び振興並びに環境教育及び学習を推進する。

## 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 (1997) 年以降、毎年水俣で開催してきた NIMD フォーラムは、平成19 (2007) 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、開発途上国における環境やヒトへの水銀曝露影響が懸念される地域に対し、モニタリング技術の移転等、技術的見地からの貢献を目指す。

# (2) 水銀研究活動の支援

国水研は、国際的な水銀研究振興拠点であることから、海外からの研修生等を積極的に受け入れる。また、海外研究者との共同研究の実施及び水銀研究に関する情報交換を推進するため施設環境の整備を図るとともに、指導的研究者を必要な期間招聘できる予算の確保に努める。

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、知見及び技術を活かし、現地での調査・研究、技術支援及び共同研究を行う。

これらに関連して、JICA、UNEP、WHO 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) 水銀分析技術及び研修機能の充実並びに簡便な水銀分析技術の開発及び普及

「水銀に関する水俣条約」の発効を受けて、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、水銀の分析技術及び研修受入体制の充実を図り、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とともに、計測に有効な標準物質を提供していく。

(4) 国際的ニーズに応じた支援・研究

国際的に発生する新たな水銀汚染及び環境影響への懸念に対し、知見及び技術の提供支援を行うとともに、調査・研究等による関与について積極的な検討及び実施を図る。

#### 広報活動及び情報発信機能の強化並びに社会貢献の推進

(1) 水俣病情報センター機能の充実

水俣病に関する情報及び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、以下を実施する。

①水俣病等に関する歴史的・文化的資料及び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、行政機関の保有する情報の公開 に関する法律及び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最新の情報を発信し、体験型展示の拡充及び展示多言語化等、来館者のニーズに合致した効果的な展示を実現する。
- 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、 総合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、県又は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並びに各種環境関連イベント参加者のうち、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、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 (2014) 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。

- (7) 水銀に関する環境政策への関与
  - 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もって、 関連政策の立案や実現へ貢献する。
  - ③世界で唯一の水銀に特化した研究機関として、国際機関との協力関係の発展に資する情報発信に努めるとともに、国際機関の活動に貢献する。

#### 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、研究機関としての評価及び国水研の研究者の業績評価を以下のとおり実施する。

#### (1) 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・研究及びその支援体制、業務等が設置目的に照らし、妥当であるか、有効であるか及び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。

(2) 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・研究及び業務の 実施及び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。各年度の第4四 半期ごとに研究評価会議を開催し、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。

## (3) 研究評価結果の反映と公表

研究評価委員会による評価結果は、国水研の調査・研究及び業務の効果的・効率的な推進に活用する。調査・研究及び業務への国費の投入等に関する国民への説明責任を果たし、評価の公正さ及び透明性を確保し、並びに、調査・研究の成果や評価の結果が広く活用されるよう、評価結果は公表する。

また、研究評価委員会で示された評価を受け、研究企画官による会議において翌年度以 降の各課題の研究方針及び配分予算に係る協議・調整を行い、所長の承認を得るものとす 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、次長、主任研究企画官、各部長、各研究グループの代表及び所長が指名した者から構成され、主任研究企画官を委員長とする。学会発表、論文投稿等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とともに、調査・研究の企画及び情報共有を行い、グループ間の調整を図る。

また、研究評価委員会に先立ち、各年度の調査・研究及び業務の進捗及び成果について 正当な研究評価を受けるため各課題の事前評価を実施する。

#### 10. 活力ある組織体制の構築と組織運営の効率化

## (1) 組織強化及び適正な業績評価

国水研の果たすべき役割及び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 効率的な組織運営となるよう役割分担、連携の体制及び人員配置について点検し、必要な 措置を講じる。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ため、外部 関係者の協力を得つつ、適切な公募を行う。また、職員の意欲の向上に資するよう、適正 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、ワークライフバランスの推進、ハラスメント対策、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) 調達等の適正な実施

施設整備並びに研究機器、事務機器及び共通消耗品の購入については、組織の責務、必要性、費用対効果、事務作業の効率化・適正化等について判断し、国水研の所在する地域性を踏まえ適正に実施する。

#### (4) 研究施設及び設備の有効利用の推進

他の研究機関等との連携・協力を図り、研究施設及び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果たすため、文書管理を徹底するとともに、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. 環境配慮

環境省の直轄研究所とし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組を行う。

(1) 環境配慮行動の実践

使用しない電灯の消灯、室内温度の適正化、電灯のLED化、裏紙の使用、3Rに基づく廃棄物の減量、適正な分別等を行う。また、深刻な海洋汚染問題の元凶となっているプラスチック製品(主にレジ袋、ペットボトル等のワンウェイ製品)の利用削減及び適正な処分を図る。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。また、環境配慮契約法による調達、省エネ改修についても積極的に進める。

(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、紙の使用量及び廃棄物量を集計し、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

排水処理システムの保守・管理を徹底し、不良個所については、環境への影響が出ないよう速やかに修繕等を実施する。

#### 12. 安全管理·事故防止等

関係法令等を踏まえた安全管理・事故防止等を行う。

- (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、毒物及び劇物の受払量及び保有量を記録し、盗難、紛 失及び緊急事態の通報に備える。
  - ②毒物及び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及び安全な取扱いに関する教育を行う。
  - ②緊急事態及び事故並びに毒物劇物の盗難及び紛失が発生した際の危害を最小限にくい 止めるために、事故発生時の応急措置に関する指導及び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及び情報に関する教育を、年度当初及び必要に応じて適 宜実施する。
  - ②実験廃液等に含まれる水銀及び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、放射線障害防止法及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及び必要に応じて適宜実施する。

# 国水研中期計画 2020 調査・研究及び業務企画一覧

#### I. プロジェクト研究

1. メチル水銀による神経毒性メカニズムとその予防及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及び治療に関する研究

臨床・福祉・社会グループ

3. 海洋中における形態別水銀の鉛直分布構造の要因解明

自然環境グループ

4. 水銀分析技術の簡易・効率化と標準物質の開発

国際貢献・情報グループ

#### II. 基盤研究

- 1. 病態メカニズムグループ
  - (1) 食品成分によるメチル水銀の健康リスク軽減に関する研究
  - (2) メチル水銀によるタンパク質機能変動とその防御因子に関する研究
  - (3) メチル水銀毒性センサーの開発と毒性機序の解析
- 2. 臨床・福祉・社会グループ
  - (1) 水俣病被害地域における地域再生に関する研究
- 3. リスク評価グループ
  - (1) 水俣病における水銀とセレンの共存及びメチル水銀の胎児影響に関する研究
  - (2) メチル水銀曝露に対するハイリスクグループの曝露評価システムの強化
  - (3) 開発途上国における水銀の曝露評価と技術移転
  - (4) 高濃度水銀蓄積動物種における水銀及び必須量元素の曝露実態と用量-反応関係に関する研究
  - (5) コモンマーモセットにおけるメチル水銀による神経症状の評価及び毒性発現とセレン化合物の関連
- 4. 自然環境グループ
  - (1) 土壌及び水・底質環境中における水銀の動態に関する研究
  - (2) 大型海洋生物等におけるセレンとの複合体形成によるメチル水銀毒性の生体防御
  - (3) 魚類への水銀蓄積の起点となる基礎生産者動態と食物連鎖を介した生物濃縮に関する研究
  - (4) 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
  - (5) 海洋におけるメチル水銀の形態変化過程に関与する微生物群の動態解明
  - (6) アジアー太平洋地域における大気中水銀の中・長期的濃度変動要因に関する研究

#### III. 業務

- 1. 臨床・福祉・社会グループ
  - (1) 地域福祉支援業務
  - (2) 水俣病患者に対するリハビリテーションの提供と情報発信

- (3) 水俣病に関する病理標本の適切な管理及びこれらを用いた情報提供
- (4) 水俣市との包括的連携協定に関するニーズ調査業務
- (5) 慢性期水俣病患者の病型別日常生活動作(ADL)の経年変化解析
- 2. リスク評価グループ
  - (1) 毛髪水銀を介した情報提供
- 3. 自然環境グループ
  - (1) 水俣湾水質モニタリング及び水俣地域における各種活動支援
  - (2) 小・中学生を対象とした科学技術研究に関するアウトリーチ活動
- 4. 国際貢献・情報グループ
  - (1) 世界における水銀汚染懸念地域の毛髪水銀調査
  - (2) NIMD フォーラム及びワークショップ
  - (3) 国際共同研究事業の推進
  - (4) 水俣病情報センターにおける情報発信及び資料整備
  - (5) WHO 協力機関としての活動

# 令和3年度 グループ別 研究・業務課題一覧

グループ	区分	課題番号	課題名	代表担当者
	プロジェクト 研究	PJ-21-01	メチル水銀による神経毒性メカニズムとその予防及び 治療に関する基礎研究	藤村成剛
病態メカ	基盤研究	RS-21-01	食品成分によるメチル水銀の健康リスク軽減に関する 研究	永野匡昭
メカニズム	基盤研究	RS-21-02	メチル水銀によるタンパク質機能変動とその防御因子 に関する研究	鵜木隆光
	基盤研究	RS-21-03	メチル水銀毒性センサーの開発と毒性機序の解析	住岡暁夫
	プロジェクト 研究	PJ-21-02	メチル水銀曝露のヒト健康影響評価及び治療に関する 研究	中村政明
	基盤研究	RS-21-04	水俣病被害地域における地域再生に関する研究	原田利恵
臨床	業務	CT-21-01	地域福祉支援業務	中村政明
• 福 祉	業務	CT-21-02	水俣病患者に対するリハビリテーションの提供と情報 発信	中村 篤
社会	業務	CT-21-03	水俣病に関する病理標本の適切な管理及びこれらを 用いた情報提供	丸本倍美
	業務	CT-21-04	水俣市との包括的連携協定に関するニーズ調査業務	原田利恵
	業務	CT-21-14	慢性期水俣病患者の病型別日常生活動作(ADL)の 経年変化解析	寳來佐和子
	基盤研究	RS-21-05	水俣病における水銀とセレンの共存及び メチル水銀 の胎・乳児影響に関する研究	坂本峰至
	基盤研究	RS-21-06	メチル水銀曝露に対するハイリスクグループの曝露評価システムの強化	山元 恵
リスク	基盤研究	RS-21-07	開発途上国における水銀の曝露評価と技術移転	山元 恵
夕評価	基盤研究	RS-21-14	高濃度水銀蓄積動物種における水銀及び必須量元 素の曝露実態と用量-反応関係に関する研究	寳來佐和子
	基盤研究	RS-21-15	コモンマーモセットにおけるメチル水銀による神経症状 の評価及び毒性発現とセレン化合物の関連	片岡知里 山元 恵
	業務	CT-21-05	毛髪水銀分析を介した情報提供	永野匡昭

	プロジェクト 研究	PJ-21-03	海洋中における形態別水銀の鉛直分布構造の要因解 明	丸本幸治
	基盤研究	RS-21-08	土壌及び水・底質環境中における水銀の動態に関する研究	松山明人
	基盤研究	RS-21-09	大型海洋生物等におけるセレンとの複合体形成による メチル水銀毒性の生体防御	丸本倍美
<u> </u>	基盤研究	RS-21-10	無類への水銀蓄積の起点となる基礎生産者動態と食物連鎖を介した生物濃縮に関する研究	吉野健児
自然環境	基盤研究	RS-21-11	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	伊禮 聡
96	基盤研究	RS-21-12	海洋におけるメチル水銀の形態変化過程に関与する 微生物群の動態解明	多田雄哉
	基盤研究	RS-21-13	アジアー太平洋地域における大気中水銀の中・長期 的濃度変動要因に関する研究	丸本幸治
	業務	CT-21-06	水俣湾水質モニタリング及び水俣地域における各種 活動支援	松山明人
	業務	CT-21-07	小・中学生を対象とした科学技術研究に関するアウトリ ーチ活動	丸本倍美
	プロジェクト 研究	PJ-21-04	水銀分析技術の簡易・効率化と標準物質の開発	原口浩一
	業務	CT-21-08	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
国際貢献・情報	業務	CT-21-09	NIMD フォーラム及びワークショップ	松山明人
	業務	CT-21-10	国際共同研究事業の推進	松山明人
	業務	CT-21-11	水俣病情報センターにおける情報発信及び資料整備	原田利恵
	業務	CT-21-12	WHO 協力機関としての活動	山元 恵

# 資料 4

# 令和3年度人事異動

年月日	職名	氏 名	異動事由	備考
R3.4.1	環境·保健研究部 環境保健研究室長	寳來佐和子	採用	
R3.4.1	総務課経理係	久保田啓介	転入	大臣官房総合政策課より
R3.5.1	総務課経理係長	永谷 晃啓	転出	大臣官房会計課へ
R3.5.1	総務課経理係長	内田 光俊	転入	大臣官房総務課危機管理室より
R3.6.9	総務課庶務係主査	押田 崇之	転入	大臣官房総務課広報室より
R3.7.1	次長	眼目 佳秀	転出	ライオン株式会社へ (官民交流)
R3.7.1	次長	東條 純士	転入	中間貯蔵・環境安全事業株式会社より
R3.7.1	環境·保健研究部 環境保健研究室研究員	片岡 知里	採用	
R4.1.1	総務課庶務係	佐藤 篤史	転出	東北地方環境事務所へ
R4.3.31	国際·総合研究部長	松山 明人	定年退職	令和4年4月1日より 地域政策研究室長及び統括調整官 就任
R4.3.31	総務課長	田中 雅国	再任用任期 満了及び更新	令和5年3月31日まで
R4.3.31	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5年3月31日まで