

国立水俣病研究センター一年報

第 6 号
昭和60年度

環境庁
国立水俣病研究センター

昭和60年度年報の発刊にあたって

当研究センターは、水俣病に関する総合的医学研究機関として昭和53年10月に設立され、今日まで7年半が経過しました。

周知の如く、水俣病は昭和31年の発生報告以来、古今未曾有の公害病として内外の関心を集め、わが国においては勿論、諸外国の大学、研究機関、国際機関等においても水俣病あるいは有機水銀の環境汚染と健康影響に関する調査・研究が実施されました。現在までに発表された研究報告、収集された関連資料は極めて膨大なものとなり、貴重な知見も既に数多く蓄積されました。しかし、未解決な問題がなお多く残されていることも事実であり、その全貌を解明するに至っておりません。

当研究センターは、開設以来、施設の整備、組織および定員の強化・拡充を図るとともにセンター設立の趣旨および水俣病研究の現状と問題点を踏まえ、水俣病および有機水銀中毒に関する体系的、総合的調査、研究計画の策定とその実施に努めてきました。研究員についてもほぼ定員の充足をみ、研究体制の整備・確立と相俟って調査・研究活動の着実な進展がみられています。

また、昨年度末には、動物実験棟整備年次計画に基づくSPF動物実験棟の完成をみ、61年度中に中・大動物実験棟およびその関連施設の建設が予定されており、有機水銀の長期投与、慢性毒性を中心とする各種の実験的研究の進展が期待されています。

なお、水俣病は本年5月1日、公式発見から30周年を迎えました。水俣病をめぐる諸問題は依然極めて深刻であり、センターをとりまく環境にも厳しいものがあります。私共はこのような状況に慎重かつ適切に対処し、調査・研究活動の一層の推進をはかり水俣病の本質の解明に資するとともに、被害者の方々の要望と各方面の期待に応えよう努力する所存です。

この年報は、昭和60年度における当研究センターの業務および調査・研究活動の概要を第6号としてまとめたものです。今後とも御支援と御協力を賜りますようお願い申し上げます。

昭和61年5月

国立水俣病研究センター

所長 黒 子 武 道

目 次

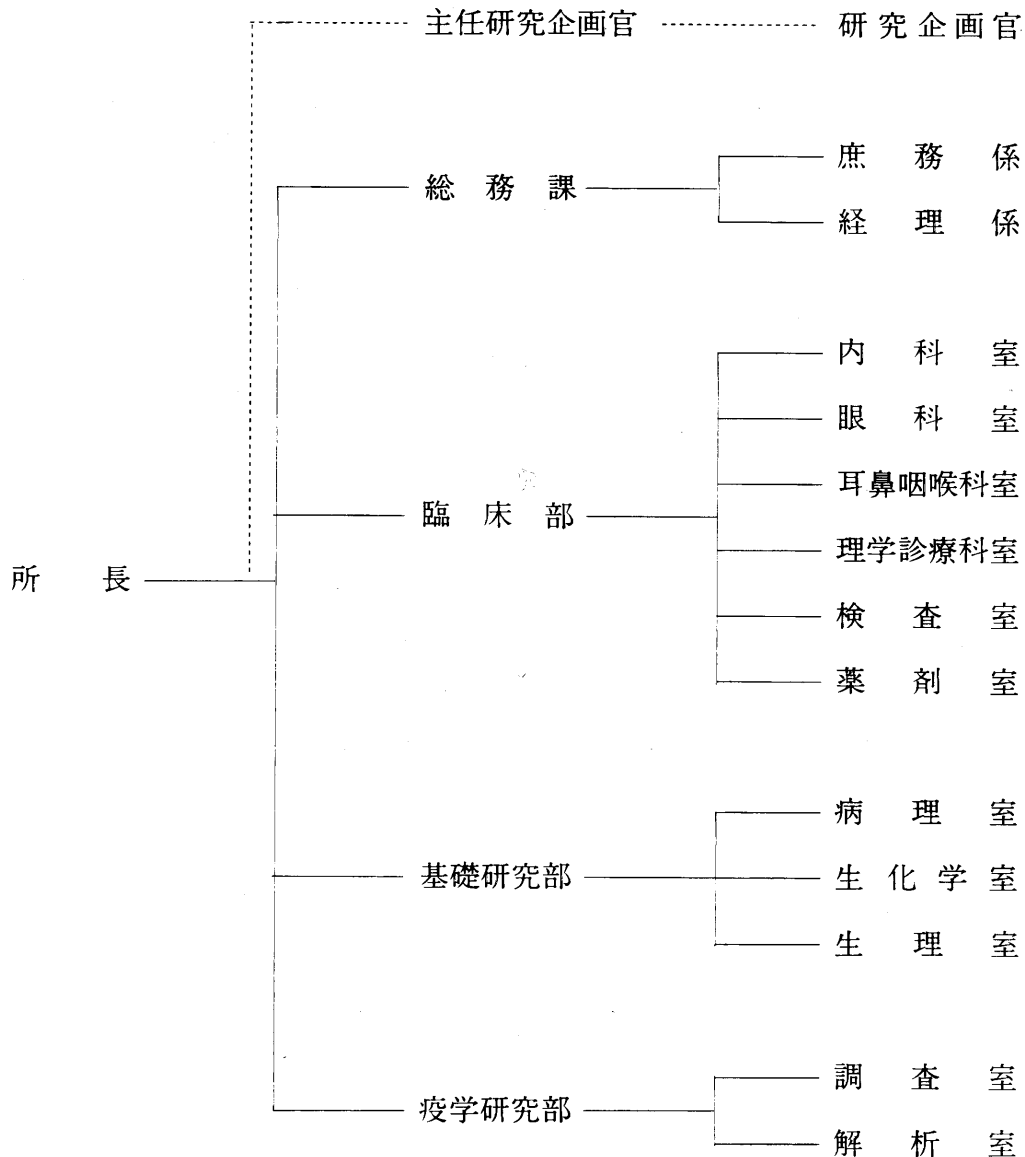
1. 組織構成	1
1. 組 織	1
2. 職員構成	2
2. 調査研究	3
1. 臨 床 部	3
2. 基礎研究部	9
3. 疫学研究部	15
3. 所内セミナー記録	17
4. 水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター 合同ワークショップ記録	31
5. 研究発表一覧	38
1. 臨 床 部	38
2. 基礎研究部	41
3. 疫学研究部	43
6. 国立水俣病研究センターの概要	46
1. 予 算	46
2. 定 員	46
3. 主要施設整備状況	47
4. 主要機器整備状況	48
5. 図書および文献等の整備状況	49
6. 施設配置図	50
附1. 人事異動	51
附2. 主な来訪者	52

1. 組織構成

1. 組織

国立水俣病研究センターの組織は、研究部門としての臨床部・基礎研究部・疫学研究部と事務部門としての総務課との3部1課11室2係からなっており、昭和60年度末の定員は27名で、今後当初構想の38人体制へ向けて逐次拡充を図ることとしている。

なお、運用で主任研究企画官及び研究企画官を設置し、センターの所掌事務のうち重要事項を掌らせている。



2. 職員構成 (昭和61年3月末日)

所長	技官	黒子武道	検査室	技官	宮本謙一郎
主任研究企画官	(併)同	高橋正徳	検査員	同	村尾光治
研究企画官	(併)同	西山正徳	薬剤室	事務補佐員	大和紀恵子
○総務課			研究員		
課長	事務官	山本浩			
庶務係長	同	山谷孝一	○基礎研究部	技官	藤崎正稔
	技官	山内義敏	基礎研究部長	同	井上裕二
	事務官	山濱口山弘富	病理室長	同	梶原山紀美子
	同	柴古竹里田野	化学室長	同	平安武木洋彦
	事務補佐員	原斎岩	研究員	同	赤中村崎まなみ
	同		生理室長	同	豊上小嶋尚茂子
	同		主任研究員	事務補佐員	
	同			同	
○臨床部					
内科室	技官	若宮純司	○疫学研究部	(併)技官	黒子武道
研究員	同	有村祐子	疫学研究部長	同	柴田義貞
研究員	(併)同	栗井嗣巳	調査室長	同	東博芳秀
眼科室			主任研究員	(併)同	金城秀信
研究員	(併)同	大堀八洲一	研究員	同	二塚木猛郎
耳鼻咽喉科	同	大有村公良	研究員	事務補佐員	鈴辻清美
理学診療科	同	堤美喜子	解析室長		
研究員	同				

2. 調査研究

1. 臨床部

研究の概況

臨床部は水俣病患者の経過観察を含めた症候学的研究及び治療法の研究を中心に、水俣病に関する臨床医学的調査、研究を実施している。

主要な研究テーマと進捗状況

1. 水俣病の病像に関する研究
2. 水俣病の治療法の開発に関する研究
3. 水俣病症候の客観的評価に関する研究
4. 有機水銀中毒症の臨床生化学的研究

水俣病が発見されて以来星霜を重ね、幾多の研究がなされてきたが、いまだ不明の点が数多い。感覚神経系と運動神経系の相違・末梢神経障害の有無・急性重症型と慢性軽症型の解離・全身臓器への影響・有機水銀の神経系蓄積の選択性・有機水銀の蓄積に与える年齢の影響・有機水銀の解毒様式など枚挙に暇がなく、どれ一つをとっても重要な問題点である。こうした中で我々は、水俣病患者や医療関係の方々の協力のもとに本年度は下記のような研究成果を挙げることができた。

すなわち、有村は訪問看護をおこなって、看護や将来に不安を抱いている現状を把握し、在宅療養患者の健康状態や生活状況に関して的確な看護指導をおこない、これを報告して好評をえた。堤はリハビリテーション技術開発に関して在宅訪問をおこなうとともに、本年度は外来患者で巧緻動作の改善を見るなどの成果を挙げ、技術開発の展望を開いた。村尾は藤崎らとともに有機水銀中毒のモデルマウスを作成し、GM₁ガングリオシド投与により神経伝達物質は有機水銀中毒時と逆の動態を示すばかりでなく行動薬理学的にも症状改善効果のあることを明らかにし、治療薬としての可能性を示唆した。有村は赤木、後藤、宮嶋、桑野、三嶋らとともに慢性軽症水俣病群において体性感覚誘発電位および病理所見から末梢神経障害が軽度ないし中等度の軸索変化であることを明確にし、さらに水俣病剖検例においても中心後回と腰髄後根の組織水銀量に相関があり、時間経過とともに組織水銀量が低下していることから末梢神経系への有機水銀の影響が確実であることを示し、水俣病の病像解明に迫った。若宮はサーモグラフィーにより感覚障害の定量化の可能性を、歩行解析により歩行障害の定量化の可能性を示して好評を得、システム開発をおこなった。また、有機水銀による動脈硬化への影響はない可能性が高いことを示唆し、有機水銀中毒症の臨床生化学的研究を進めた。

若宮 純司

水俣病患者の臨床症状の評価・検討

堤美喜子 有村祐子

水俣病発見より30年が経過した水俣病患者の臨床症状は、患者の高齢化に伴いかなり変化してきていると考えられる。そこで、患者の経時的症状変化の把握を行い、よりの確な理学療法を遂行するため、独自の日常生活動作（ADL）テストを作成し、詳細な評価を試みた。このテストにより、手指の巧緻動作の程度すなわち基本動作と応用動作における自立の程度、感覚障害および運動失調などの影響を検討できる。次にADLを阻外していると考えられる原因二つについて評価検討をおこなった。すなわち、関節可動域テスト（6大関節について）をおこなったが、これにより筋・関節の拘縮と骨・関節の変形すなわち運動機能を評価した。また、長谷川式簡易的検査をおこなったが、これにより知能低下すなわち精神機能を評価した。

対象は成人性水俣病患者と胎児性・小児性水俣病患者で、水俣病患者入園施設である明水園と在宅との間でどのような差異があるかを検討した。

現在、データ収集の途中段階であり結論はでていないが、傾向として下記のことがあげられた。すなわち、ADLにおいては、基本動作・上肢の巧緻応用動作いずれにおいても有意差はみられなかったが、介助を要する患者の割合が在宅患者に比べ明水園入園患者に多かった。また、知能障害を示す患者の割合も在宅患者に比べ明水園入園患者に多い傾向があった。したがって、知能低下がADLにかなり影響してきているものと考えられた。これに反し、小児性・胎児性水俣病患者においてはADLと知能障害とは相関がないようであった。

筋・関節拘縮の有無・程度および骨関節の変形についても評価検討中であるが、現在までのところでは脳血管障害や骨折等の二次的な合併症のある患者を除くと成人性水俣病患者では正常関節可動域を保持している患者が多く、小児性・胎児性水俣病患者では上肢に比べ下肢に関節可動域制限と脊柱・股関節および足部の変形が強い傾向がみられた。関節可動域制限のADLに与える影響やその結果生じる異常肢位については、さらに詳細な評価・検討を重ねる必要があると考えられた。

水俣病患者の訪問看護 —在宅水俣病患者の現状把握を中心に—

有村祐子 堤美喜子

我々は、水俣病在宅療養患者の健康管理や生活指導を行い、若干の知見をえたので報告する。水俣病患者73名（27歳～89歳、男性26名、女性47名、平均年齢62.7歳）を対象とし、年齢・居住・ADL・愁訴・治療状況・介護状況を把握した。

その結果、年齢は、高齢者と言われる60歳以上が67%、胎児性および小児性の患者である40歳未満が20.5%であり、ADLは全面介助の患者は少なく、これは水俣病全体に見られる動向とほぼ一致していた。また、居住は1人暮らしが6.8%、夫婦または親子の2人暮らしが40%、家族と同居が56.2%であったが、この居住により介護状況が異なっていた。すなわち1人暮らしではその半数が家族より十分な介護を受けており、残りの患者は十分な介護を受けているとはいえない

が緊急の場合は家族が介護するようになっていた。2人暮らしの場合はそのいずれかが介護者となるが、そのほとんどが疾病を有した高齢者で十分な介護が困難な状況であるため緊急の場合は家族が介護するようになっていた。また、現在のみでなく将来の健康状態に不安を抱いている患者が多かった。さらに、胎児性および小児性水俣病患者の親は介護能力のみでなく介護者自身の健康状態や患者の将来についても深刻に受けとめていた。また症状は水俣病のみの症状を呈する患者は少なく、愁訴も高齢化にともなう合併症と思われる訴えが多かった。治療は、ほとんどの患者が往診あるいは外来通院で主治医の治療を受けていたが、鍼灸院に通院または往診を依頼している患者も多かった。

以上より①患者のみならず介護者も高齢なため1人暮らしの半数と2人暮らしの場合十分な介護が困難であることが判明した。したがって訪問看護に際しては、患者の看護だけでなく介護者の健康管理に留意し、生活上の相談相手となる必要があると考えられた。②胎児性および小児性水俣病患者の親は介護能力、介護者自身の健康状態、患者の将来について深刻に受けとめていることがわかったが、患者数も多く大きな問題であり、医療関係機関の共同体制が必要であると考えられた。③将来の健康状態に不安を抱いている患者が多いことがわかったが、健康管理の目的で定期的な診察を行う必要があると考えられた。④水俣病のみの症状を訴えるものは少なく高齢化にともなう合併症と思われる訴えが多いことおよびその治療を患者は望んでいることがわかったが、これにより水俣病の治療だけではなく、高齢化にともなう合併症の治療も考慮する必要があると考えられた。

今後さらに検討を重ね、個々の患者に即応した看護方法を実施するとともに医療関係機関との協力体制を深めていく必要があると考えられた。

本論は第16回日本看護学会（昭和60年9月、群馬）において発表した。

メチル水銀中毒における動物の行動と 脳内アミンおよびGM₁ガングリオシドの効果

村尾光治、藤崎 正

行動は生体まるごとの動きであり、神経活動の統合された結果として表現されたものである。その制御の中心は、脳機能とりわけ神経伝達系が重要な役割を演じていると指摘されている。そこで、メチル水銀の生体、特に神経系への影響について、各種行動変化と脳内神経伝達物質の動向を指標に検討した。また、水銀中毒における薬物治療法の開発を目的として、モノシアロガングリオシド (GM₁) のメチル水銀中毒神経障害修復効果について上記の指標を用いて検討した。その結果、マウスに塩化メチル水銀(1.5~6 mg/kg)を7日間連続経口投与すると、6 mg/kg投与群で自発運動量の低下、条件回避反応およびT迷路における空間的学習能力の低下が観察された。これらの運動量および学習行動へのメチル水銀の影響は、有機水銀中毒の典型的症状である平衡機能障害や筋協調運動障害を発現しない用量でみられた。また、神経伝達系では、これら行動変化の発現と前後して、大脳皮質でのドーパミン系およびセロトニン系の変化、海馬でのセロトニン系の変化がみられた。一方、神経細胞の発達、分化、再生等に重要な役割を果たしていると考え

られているGM₁のメチル水銀中毒神経障害修復効果については、メチル水銀により誘発した自発運動低下、T迷路における空間的学習能低下および脳内セロトニン量変化等に対して、GM₁は拮抗作用を示した。以上のことより、メチル水銀中毒時の薬物治療法の一つとしてGM₁ ガングリオシドが有用な役割を果たすのではないかということが示唆された。

本研究の詳細は、後記の合同ワークショップで発表した。また本研究の結果の一部は、第59回日本薬理学会総会（昭和61年4月、新潟）で発表した。

慢性期の水俣病患者における腎機能の検討

宮本謙一郎 若宮純司 有村公良

有機水銀中毒症である水俣病の主症状は神経障害によるものであり、一般臓器障害は軽度とされているが、近年水俣病患者において近位尿細管機能を反映する尿中 β_2 ミクログロブリンの高値が報告され、腎尿細管への障害が指摘された。今回我々は発症後約30年を経過した慢性期の水俣病患者において腎機能を follow up する目的で、尿細管機能および糸球体機能について検討したので報告する。

水俣市立明水園に入園している歩行可能な水俣病患者37名（男性10名、女性27名、平均年齢74.2歳）、対照として非汚染地区の老人ホーム入園者36名（男性9名、女性27名、平均年齢74.2歳）を実施対象とし、尿細管機能として尿中 β_2 ミクログロブリン（u. β_2 MG）、尿中N-アセチル- β -Dグルコサミニダーゼ（NAG）、リン尿細管再吸収率（%TRP）、糸球体機能として24時間内因性クレアチンクリアランス（24hCcr）、血清クレアチニン（s.Creat.）、尿素窒素（BUN）、尿中総蛋白（u.TP）および β_2 MGクリアランス（C β_2 MG）を計測した。

その結果、尿細管機能について異常出現率をみると、NAGは水俣病患者5例（13.5%）、対照4例（11.1%）、u. β_2 MGは水俣病患者6例（16.2%）、対照6例（16.6%）にて高値を示したが、%TRPは水俣病患者7例（18.9%）、対照11例（30.6%）にて低値を示した。また、各検査とも上記以外の者は正常範囲内であった。さらに、平均値を比較すると、NAGや%TRPは水俣病患者・対照とも正常範囲内であり、差も認めなかった。u. β_2 MGは水俣病患者・対照とも正常範囲内で、対照の方が高い傾向を示したが、有意差は認めなかった。また、C β_2 MGは水俣病患者・対照とも河合らの報告とは異なり糸球体性蛋白尿のパターンを示した。つぎに糸球体機能について異常出現率をみると、BUNは水俣病患者10例（28.6%）、対照15例（41.7%）、u.TPは水俣病患者21例（56.8%）、対照19例（52.8%）、s.Creat.は水俣病患者1例（2.7%）、対照3例（8.3%）にて高値を示し、24hCcrは水俣病患者18例（48.6%）、対照20例（55.6%）にて低値を示した。また、上記の各検査においてその他の者は正常範囲内であった。さらに平均値を比較すると、BUNは水俣病患者・対照とも正常範囲内で、水俣病患者の方が低い傾向を示したが、有意差は認めなかった。u.TPは水俣病患者・対照とも高値を示し、水俣病患者の方が高い傾向を示したが、有意差は認めなかった。24hCcrは水俣病患者は正常範囲内であり、対照は低値を示したが、有意差は認めなかった。s.Creat.は水俣病患者・対照とも正常範囲内で、差も認めなかった。

以上より尿細管機能について見てみると、水俣病患者のu. β_2 MG濃度の異常出現率は従来の

水俣病患者における報告より低値を示したが、平均値で対照と有意差がなかったこと、および水俣病患者のNAG濃度・%TRPのいずれも異常出現率は低値を示し、平均値で対照と有意差がなかったことが判明したが、これより我々の症例においては過去に腎尿細管機能障害はなかったか、あったとしてもごく軽度で、発症後30年を経過したため障害をうけた腎尿細管機能が回復したことが考えられた。つぎに糸球体機能について見てみると、水俣病患者の24hCcrの平均値は対照と有意差がなかったが、異常出現率が対照よりも低かったこと、および水俣病患者のBUNやs.Creat.は平均値で正常範囲内にあり、対照と差がなかったことが判明したが、これよりごく軽度の糸球体障害が考えられるが、この障害は有機水銀による影響より加齢、他の合併症、薬剤投与による影響である可能性が高いと考えられた。したがって、現在の慢性期の水俣病患者では、腎尿細管機能障害はなく、軽度の糸球体機能障害はあるが、この障害は有機水銀による影響より加齢、他の合併症、薬剤投与による影響である可能性が高いと考えられた。

本論は第21回日本臨床衛生検査九州学会（昭和60年11月、長崎）において発表した。

水俣病患者における骨代謝の検討

宮本謙一郎 若宮純司 有村公良

近年、水俣病における腎尿細管機能障害が指摘されているが、腎臓はビタミンDの代謝上重要な位置をしめるため、骨代謝への影響も少なくないと考えられる。そこで我々は水俣病の骨代謝について生化学的・X線学的に検討した。

実施対象は水俣市立明水園に入園している歩行可能な水俣病患者36名（男性9名、女性27名、平均年齢74.2歳）および対照として非汚染地区老人ホーム入園者40名（男性10名、女性30名、平均年齢76.1歳）で、全例に血清Ca・P・アルカリフォスファターゼ（ALP）・副甲状腺ホルモンC末端（PTH-C）、尿中Ca・P・ β_2 ミクログロブリン（ β_2 MG）・N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ（NAG）、24時間内因性クレアチンクリアランス（24hCcr）・リン尿細管再吸収率（%TRP）を測定し、さらに水俣病患者14例で25(OH)D₃を測定した。また、水俣病患者全例に第2中手骨X線像をmicrodensitometerによって解析する、いわゆるMD法を施行し、骨萎縮度を検討した。

その結果、血清Caは水俣病患者7例（19.4%）、対照33例（82.5%）にて低値を示し、尿中Caは水俣病患者27例（75.0%）、対照31例（77.5%）にて著明な低値を示した。また、血清Pは水俣病患者1例（2.8%）、対照1例（2.5%）にて高値、対照2例（5.0%）にて低値を示し、尿中Pは水俣病患者33例（91.7%）、対照34例（85.0%）にて低値を示した。さらに血清ALPは水俣病患者1例（2.8%）、対照15例（37.5%）、尿中NAGは水俣病患者5例（13.9%）、対照4例（10.0%）、尿中 β_2 MGは水俣病患者5例（13.9%）、対照7例（17.5%）にて高値を示した。また、%TRPは水俣病患者6例（16.7%）、対照15例（37.5%）、24hCcrは水俣病患者17例（47.2%）、対照24例（60.0%）にて低値を示し、25(OH)D₃は水俣病患者14例に施行し、7例（50.0%）が低値を示した。上記の各検査においてその他の者は全て正常であった。また、PTH-Cは全例正常であった。さらに、60歳以降は32例であったが、このうち12例にMD法により骨萎縮を認めた。

以上より、腎尿細管機能は β_2 MG・%TRPとも水俣病患者のほとんどの例で正常であったが、軽度の異常を認める例でも骨代謝に影響を及ぼすほどの障害とは考えられなかった。したがって、水俣病患者における骨萎縮はイタイイタイ病と同一の機序でおこる骨変化とは考えられなかった。また、血清Caは対照では軽度低値で、水俣病患者は正常に保たれている者が多かったこと、尿中Ca・Pは両群とも低値を示したこと、および腸管からのCa・P吸収に重要な役割をもつ25(OH)D₃が水俣病患者の50%で低値を示したことが判明したが、これよりビタミンD摂取不足による腸管からのCa・Pの吸収能の低下、Ca・Pの摂取不足、加齢の影響、運動不足、性ホルモンの不足、日光照射の不足の可能性が強く示唆された。しかし、汚染後約30年を経過していることや対照のMD法が検討できていないことを考えると、骨代謝における有機水銀の影響を一概に論ずることはできないが、少なくとも骨代謝に変化のあることが示唆された。今後さらに検討してゆく必要があると考えられた。

本論は第18回熊本臨床衛生検査学会（昭和61年2月、八代）において発表した。

有機水銀汚染地区住民における動脈硬化について

若宮純司 有村公良

住民検診を行った有機水銀汚染地区住民927名（山村部324名、漁村部603名、漁村部住民のうち27名は水俣病認定患者）を対象として血圧・心電図・眼底・大動脈波速度・血清リポ蛋白分画を施行し、山村部・漁村部の居住区で、および漁村部住民を水俣病認定の有無で比較検討した。

その結果、各居住区全体で比較すると漁村部は山村部に比してHDLは低く、LDL・VLDLは有意に高かったが、心電図・眼底の異常出現率・血圧・大動脈波速度はほぼ同値であった。さらに各居住区を年齢と性で分けた各層で比較すると漁村部は山村部に比して最低血圧はほぼ同値で、大動脈波速度・最高血圧・VLDL・LDLの値は大きい傾向があり、HDLは低い傾向があった。つぎに漁村部住民において水俣病認定患者と非認定者を全体で比較すると、水俣病認定患者は非認定者に比し血圧・大動脈波速度・HDL・VLDLはほぼ同値で、心電図・眼底の異常出現率・LDLは高い傾向があった。さらに年齢と性で分けた各層で比較すると水俣病認定患者は非認定者に比し最低血圧・大動脈波速度・VLDL・LDLはほぼ同値で、最高血圧は低い傾向があり、HDLは一定の傾向がなかった。

以上の結果より山村部と漁村部を比較すると動脈硬化は漁村部の方に強い傾向が見られたが、漁村部住民において水俣病認定患者と非認定者を比較しても、全体として見ると動脈硬化が水俣病認定患者に強いといった差は見られなかった。したがって、メチル水銀が動脈硬化に与える影響はない可能性が高いと考えられるが、メチル水銀の影響以外に塩分・脂肪分の摂取、魚介類中のプロスタグランディンの含有量や治療、さらに受診率、検査前の食事、情動など、結果に影響を与える因子が多数あることを考えると、さらに解析・研究を進める必要がある。

本論は昭和60年度水俣病に係る調査研究合同討議（昭和61年2月、東京）において発表した。

2. 基礎研究部

研究の概況

基礎研究部は水銀化合物の生体および環境内動態を中心に、中毒発現の機構について病理学的、生化学的、生理学的、環境科学的研究を実施している。

主要な研究テーマと進捗状況

1. メチル水銀による中枢および末梢神経症状の発現機序ならびに治療法に関する研究
 - (1) メチル水銀により惹起される神経症状と神経伝達物質の関連について
 - (2) 胎児期および幼若期動物におけるメチル水銀の影響に関する研究
 - (3) 着床前初期胚に対する水銀化合物の影響
 - (4) メチル水銀の生体内動態および毒性の修飾因子に関する研究
2. 水銀による環境汚染、特に海洋細菌への影響に関する研究
3. 生体試料中水銀の分析化学的研究
4. 水銀による環境汚染調査

昨年に引続きメチル水銀の脳内神経伝達物質への影響、とくに本年度は行動学的に中毒症状が発現した動物の脳内セロトニンとノルアドレナリン量の相対的变化に注目して検討した結果、脳内ノルアドレナリン作動神経系よりセロトニン作動神経系がメチル水銀に感受的と思われる結果を得た。またメチル水銀中毒神経症状に対する神経膜成分、GM1ガングリオシドの効果については臨床部との共同研究を実施し、有効性を示唆する結果を得た。胎児に対する水銀化合物の影響についても総合的に検討するため、多様なアプローチが試みられている。マウスをもちいて、着床前初期胚に対する塩化第二水銀とメチル水銀の毒性を比較した実験では、塩化第二水銀の方がこれら胚に対して著しく毒性が強く、この場合、水銀に曝露された母体への影響が大であることが示唆された。一方、成体でのメチル水銀中毒修飾因子に関して、昨年、性ホルモンの関与が明らかになったことから、母体から胎児への水銀移行についても、胎児の性による差について検討した。メチル水銀の生体内動態における性差発現のメカニズムとしては、グルタチオンの代謝が重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、メチル水銀の中毒発現時期の性、動物系統による相違は第一義的には単一投与において観察される尿中水銀排泄の差に由来しているが、その他の因子によりさらに修飾されていることも判明した。環境科学的研究に関しては海洋中水銀耐性菌の動態と共に水俣湾泥土中の水銀の化学形状について調べ、その大半が化学形としては比較的安定な硫化水銀として存在していることが判った。なお、生体及び環境試料中のメチル水銀測定法については人毛髪、神経組織、魚介類、水生生物等の試料を中心に精度の高い分離分析法を確立したので今後の研究に資するものと考えている。

藤崎 正

メチル水銀により惹起される神経症状と各種神経伝達物質の関連について

藤崎 正 村尾光治

近交系BALB/cA:Jc1 6週齢雄性マウスに塩化メチル水銀6 mg/kgを7日間連続経口投与後50日目に動物を断頭、脳を大脳皮質・小脳・海馬・線条体・間脳+中脳および橋-延髄の6分画に分け、各分画中の脳内モノアミン含量を高感度電気化学検出器を備えた高速液体クロマトグラム法により定量した。

上記実験条件下、脳内ノルアドレナリンは海馬・線条体・橋-延髄で若干増加傾向を示したが他の分画では変化を認めなかった。ドーパミンは大脳皮質で減少傾向を示したのみで著変はなかった。これに対し、脳内セロトニンは海馬・線条体で有意の低下を示し、また間脳-中脳および橋-延髄でも低下傾向がみられた。なおセロトニンの代謝産物である5-ハイドロキシインドール酢酸も海馬で有意の低下を示した。

以上の結果、メチル水銀は脳内モノアミンニューロン中、特にセロトニンニューロンに感受的でその影響も長く残る可能性を示唆している。この研究は臨床部との共同研究で実施したものである。

マウス着床前初期胚に対する水銀化合物の毒性評価

梶原裕二 井上 稔

妊娠中に胎児が母体内で有機水銀にさらされた胎児性水俣病は、発達障害、特に精神発達の遅れなど中枢神経系の疾患を主とした症状として知られている。しかし、水銀の毒性の多様性、また胎児の発達段階の多様性を考えると、中枢神経系の他に多くの観点から母体内暴露の毒性を評価する必要がある。そこで、ひとつの観点として、着床前初期胚に対する水銀の毒性評価を行なった。この時期の胚は放射線や他の化学物質に対して感受性が高いこと、また母親が妊娠していると気づかない時期での出来事であることから、毒性評価を行なう重要な時期と考えられる。他方、モルモット、ラットなどでは有機水銀を投与された後、体内で脱メチル化反応(無機化反応)が起こり、無機水銀が生成することが示されている。従って、有機水銀を長期にわたり摂取したときの毒性評価を行なう場合、無機水銀の毒性をも考慮する必要がある。そこで、本実験では、妊娠したddY系マウスに有機水銀と無機水銀を各々別に尾静脈から投与し、両水銀化合物の影響を比較、検討した。投与日は妊娠0日(出産は妊娠19日)で、着床直前の妊娠3.5日に母親の輸卵管と子宮から胚を取り出して発生異常と発生遅延を観察した。

異常胚の頻度は、有機水銀(塩化メチル水銀)投与群では2.0mgHg/kgまで、無機水銀(塩化第二水銀)投与群では1.0mgHg/kgまで対照群と有意な差がなかった。投与量を増すと、無機水銀投与群では異常胚の頻度が直線的に増加するのに対し、有機水銀投与群では大量の水銀(10-20mgHg/kg)を投与しても約20%の胚が正常であった。80%の胚が異常となる投与量は有機水銀が無機水銀より約10倍多かった。さらに、有機水銀投与群では母親の体重は減少しなかったが、無機水銀投与群では母親の体重の減少の割合と異常胚の頻度の増加がよく一致していたことから母親の影響があると示された。

妊娠マウスにメチル水銀を与えたとき胎児に移行する水銀量 投与量の影響と胎児の雌雄による差

井上 稔 梶原裕二 平山紀美子

妊娠中にメチル水銀を摂取したとき脳に移行する水銀は、濃度としては母体より胎児の方に高いことを、昨年、マウスをつかった実験で確かめたので、本年は、妊娠母体に与えるメチル水銀の量の違いや、胎児の雌雄によって胎児の臓器に移行する水銀量に差がみられるかどうか検討した。

実験動物として使用したマウスは近交系のC57BL/6Nで、集団の遺伝的変異は極めて少ない。マウスの雄胎児にテストステロンが多くなり始めるのは、妊娠13日頃とされているので、母マウスにメチル水銀を投与するのを妊娠13日とした。種々の量の塩化メチル水銀を一回経口投与し、次の日より日を追って動物を殺した。母体と胎児の脳、肝臓、腎臓を取り出してそこに含まれる水銀を測定した。測定した水銀量は、化学形にとらわれず臓器の湿重量あたりの総水銀である。胎児は雄と雌に分けて集計して比較した。

与えるメチル水銀の量の違いによって、母体、胎児双方の脳に移行する水銀量に影響がみられた。すなわち、投与したメチル水銀の量が多いほど脳内水銀濃度が最高になる時期が遅れた。また、20mg/kgの塩化メチル水銀を投与したとき胎児脳に移行する水銀は、それより少ない投与量のときに比べて、単なる比例関係以上に多かった。このような大量のメチル水銀は、外来物質が脳に無制限に侵入することを防ぐ機能を障害するのであろう。このような投与量の違いによる影響は肝臓、腎臓に移行する水銀にはみられなかった。胎児の性による違いでは、雌の方が脳内水銀濃度が高い傾向にあった。しかしこの差ははっきりしたものでは無かった。水俣やイラクでおこった胎児のメチル水銀中毒症の報告でも、明らかな男女の差は述べられていない。

メチル水銀に対する生き物の反応には、種差とか個体差とか言われる差異があるが、その他にも生物の生理的条件の違いなど、反応に差異をもたすものは多いにちがいない。それらの原因、機序についてひとつずつでも明らかにして行くことが大切であろう。

メチル水銀の生体内動態における性差出現のメカニズム

平山紀美子 安武 章

これまでにC57BL/6NとBALB/cAの2系統のマウスを用いてメチル水銀の生体内動態の検討を行ってきたが、その臓器分布および尿中排泄に著しい性差があり、さらにこれらは著しく性ホルモンにより修飾されることが判明した。即ち、男性ホルモンであるテストステロンはメチル水銀の尿への排泄に促進的に、女性ホルモンであるエストラジオールは抑制的に作用する。一方、動物の組織に高濃度に存在する低分子SH化合物であるグルタチオンは、生体の酸化還元、解毒代謝などに重量な役割を果たしていることが知られており、その代謝回転は腎、肝、小腸などを中心とする臓器相関のもとに営まれている。また、水銀化合物の生体内挙動もグルタチオンをは

はじめとする各種SH化合物に左右され得ることが報告されている。そこでメチル水銀の尿中排泄における性差出現のメカニズムを明らかにする目的で、雌雄マウスの臓器内グルタチオンのレベル、およびその細胞外への分泌速度すなわちグルタチオン代謝回転速度を比較解析した。解析の結果雌雄各臓器間のグルタチオンのレベルには有意差は認められなかったが、その代謝回転速度は肝臓、腎臓ともに雄において著しく速いことが判明した。雌に比して雄のメチル水銀の尿中排泄速度、およびグルタチオンの代謝回転速度が顕著に速いことから、両者が極めて密接な関係を有すると考えられる。また、これらのことから、各臓器からのグオタチオンの分泌速度が、メチル水銀の臓器からの排泄に影響を与えている因子の一つであることが示唆される。

マウスにおけるメチル水銀中毒の性差および系統差に関する研究

安武 章 平山紀美子

これまでに、雌雄のC57BL/6N (B6)、BALB/cA (C) 2系統マウスを用いた塩化メチル水銀 (MMC) の単一投与実験 (5 mgMMC/kg) において、水銀の尿中排泄速度、組織分布に明確な雌雄差および系統差のあることを見出してきたが、今回、これらの差が、メチル水銀を連続投与した場合の中毒発現時期、すなわち水銀毒性に対する感受性とどのように関連をもってくるかについて研究を進めた。5 mg/kgのMMCを連日投与した場合、単一投与後の排泄量が最も高かったB6 (♂) が6~7週間後に中毒死したのに対し、他の3群はわずか2~3週間で大半が死亡した。また、C系統マウスでは、単一投与後の排泄速度の高い雄のほうが雌よりも早い時期に発症、死亡したのは興味深い。この間、尿中排泄水銀量は、B6 (♂) が体内負荷量のほぼ15%を維持し続けるのに対し、他の3群では5%を越えることなく、比較的早い時期に減少し始める。この傾向はC (♂) で特に顕著であり、投与開始後しばらくは、C (♂) の方がC (♀) よりも高い排泄量を示していたが、4日目以降はそれが逆転している事実も注目すべきであろう。この間の脳、肝臓、血液中の水銀濃度は、中毒症状が現れる前後でやや加速の傾向が見られるものの、どの群においてもほぼ直線的に増加している。しかし、腎臓の水銀レベルは、比較的早い時期に一定のレベル (みかけ上の飽和状態) に達し、そのレベルを維持し続ける。そしてその後で、尿中への水銀排泄障害、さらに中毒症状の発現が観察されており、C系統においては、雄の方が雌よりも早くこの飽和状態に達している。以上から、連続投与実験におけるメチル水銀毒性への感受性の雌雄差、および系統差は、第一義的には、先に行った単一投与実験で見られた尿中への水銀排泄速度の差に基づくと考えられる。しかし、連続投与による水銀の腎臓への蓄積速度といった因子もまた、大きく関与してくるものと考えられる。

水銀の環境内動態に関する研究

赤木洋勝

水俣湾における水銀汚染が表面化して30年が経過した。現在でも多量の水銀を含む汚泥がそのままの状態に放置され、魚介類への水銀蓄積が継続しているが、未だに水俣湾および周辺海域における水銀の動態は明らかでない。すなわち、魚介類に蓄積されている水銀量は把握されているものの、その大部分を占めるメチル水銀の起源や移行経路に関する問題は残されたままである。その主要な理由としては、魚介類をとりまく環境のうち、海水中の水銀濃度は ppt レベルの極微量であるため、その化学形態をふまえた定量的評価が困難であること、また環境内水銀の化学形態変換および分布を決定する環境要因が明らかでないことが挙げられる。そこで、今年度は各種環境試料中に含まれる水銀について、その化学形別評価を行ないうる分離分析法を確立すべく、前年度検討したジチゾン抽出ーガスクロマトグラフィーによる微量メチル水銀分析法の原理を応用し、とくに試料の前処理法、クリーンアップ法の検討を行なった。環境試料のうち底質、水生生物、浮遊物質など固形試料については抽出に先立ってエタノール性水酸化カリウム処理を行ない、生物試料にあってはさらに n-ヘキサンによる脂肪分除去処理を加えることにより試料中のメチル水銀が少量のジチゾン溶液で効率よく抽出されること、また、水試料については硫酸酸性下に過マンガン酸カリウム処理を施すことにより ppt レベルの水銀が少量のジチゾンーベンゼンにより定量的に抽出されることが判明した。これらの手法を用いて市販の魚介類、プランクトン、海水などに含まれる水銀分析を試みたところ、これらの試料に含まれるメチル水銀をも十分応用できることがわかった。現在、さらに手法の簡便化を図るとともに、水俣湾および周辺海域について、とくに海水中における水銀の化学形別分布に関する調査研究を進めている。

水銀による環境汚染、特に海洋細菌への影響についての研究

中村邦彦 藤崎 正

水銀に汚染された環境では、そこに棲息する微生物、特に細菌が、水銀を細菌体内に高濃度に蓄積したり、毒性の強いメチル水銀に交換したり、あるいは、揮発性の高い金属水銀に変換し、その環境から移動したりしているものと考えられる。水銀で汚染された海洋では、泥土中の水銀濃度に比例して、塩化第二水銀耐性菌の割合が高くなることが報告されている。しかし、泥土中の水銀の化学形状についての報告はなく、また、塩化第二水銀以外の水銀化合物に対する耐性菌の割合の増減についての報告も少ない。そこで、本年度は水銀に汚染された水俣湾泥土を用い、その水銀の化学形状と各種水銀化合物に対する耐性菌の出現について細菌の属レベルで検討した。

水俣湾の3地点と対照地点として米之津および川内湾の泥土よりそれぞれシュードモナス属、ビブリオ属、バチルス属、コリネバクテリウム属の細菌を分離し、塩化第二水銀、塩化メチル水銀、塩化エチル水銀、塩化プロピル水銀、酢酸フェニール水銀に対する耐性菌の割合を比較したところ、水銀濃度の高い水俣湾泥土中では各種水銀化合物に対して高い耐性を持つ細菌が、対照地点と比べて高い割合で出現していることが判明した。また、水俣湾泥土中の水銀の化学形状を

検討した結果、泥土中の水銀の大半（98%以上）は硫化水銀であることが推定された。

この様に、水俣湾泥土中では、水銀の大半は安全な毒性の弱い硫化水銀であるが、各種水銀化合物に対する耐性菌が多い点で、これらの水銀耐性菌が泥土中の水銀となんらかの相互反応をしている可能性が示唆された。

本研究の結果の一部は、昭和60年度日本水産学会秋季大会で発表した。

3. 疫学研究部

研究の概況

有機水銀による環境汚染と、それに起因する地域住民の健康被害の実態を究明することを目的として、種々の疫学資料の収集・整備およびそれらの解析を進めている。

主要な研究課題

1. 水俣病認定患者等の疫学的特性に関する研究
2. 水銀汚染地域住民の死因等に関する疫学調査研究
3. 八代海沿岸および周辺地域住民の健康に関する追跡調査研究

現在、疫学資料の解析の重点は人口動態におかれている。すなわち、水銀汚染地域住民、水俣病認定患者の生命表および死因構造について対照地域住民との比較検討を進めている。その過程において、死亡率の指標として汎用されている標準化死亡比（SMR）の統計学的妥当性について再検討を加え、その理論的根拠について問題提起を行うなど方法論的な研究も行った。併せて、人口動態資料を用いるときの情報の信頼性について臨床診断と病理診断との整合性の検討、死亡率算出に際しての基準人口の取り扱い、人年法における観察期間の取り扱いについても検討を進めた。これらは住民の健康状態を評価するために既存資料として出生および死亡資料を活用する際の基本的な問題点を実践的に再検討したもので、関係資料の収集・整備作業と並んで、本研究部の今後の研究活動の基礎を確立しつつあるものといえよう。

なお、新しい研究の方向として、地域住民の健康調査のアプローチがある。死亡はきわめて重要な健康事象であるが、地域住民の健康状態を観察するための指標としては限界があることも事実である。従って、各種の健康調査を通じて地域住民の日頃の健康状態、疾病・異常の罹患状態を把握することは必要、不可欠である。このような視点から熊大医学部等関係機関と協力して地域の老人検診等の健康調査へのアプローチを試みているところである。

二塚 信

国立水俣病研究センターにおけるコンピューター・システム

鈴木猛郎

臨床部、基礎研究部および疫学研究部の各部の研究効率化のために、コンピューター・システムが導入されて本年度末で3年6月を経過した。現在のシステムの機器構成は、中央処理装置（4Mバイト）、コンソール（1台）、磁気テープ装置（3台）、磁気ディスク装置（4台）、X-Yプロッター（1台）、端末器（7台）、日本語ラインプリンター（1台）である。この構成によって、疫学調査の統計処理、文献資料の検索、臨床資料の解析、基礎実験データの統計解析などを行ってきた。しかし、昨今のオフィス・オートメーションの発達により官庁事務の機械化が要求され、

それに伴うハード、ソフトの両面の開発がなされてきた。また、大集積回路の開発により、イメージ情報処理、図形表現が容易になった。当センターのコンピューター・システムも従来の処理能力に加え、これに即応した機器構成に置き換える必要が生じた。従って来年度を目処に、端末機能およびグラフィック機能を充実させた機器構成にする予定である。

3. 所内セミナー記録

(1) グルタチオン代謝輸送の臓器相関と生体防衛機構

熊本大学医学部生化学講座 井上正康

進化の過程で生物が酸素を利用する多彩な好氣的代謝系を獲得してきた背景には、同時に毒性の強い酸素分子種 ($\cdot O_2^-$, H_2O_2 , $HO\cdot$ 等) から生体を防御する機構を獲得してきた歴史があった。従って、全ての好氣的生物の細胞内には反応性の強い酸素分子種やその産物を効率よく代謝するスーパーオキシドディスムターゼ (SOD)、カタラーゼ、グルタチオンパーオキシダーゼ、その他の防衛酵素系が存在する。更に細胞内には天然のチオール化合物である還元型グルタチオン (GSH, γ -Glutamyl-cysteinyl-glycine) が高濃度 (~ 10 mM) に存在し、細胞内の酸化還元状態を制御すると同時に、各種の親電子化合物の毒性から生体高分子や細胞を保護している。ところで、血液はそれ自体で無数の代謝を活発に営んでいるのみならず、血管側細胞膜上に存在する酵素、レセプター及び輸送担体を介して全ての組織細胞と様々な情報交換や物質のやり取りを行っている。血液は肺から赤血球を介して末梢組織に輸送される多量の酸素に常に曝されており、又、炎症や細菌感染に際しては、白血球により多量の活性酸素分子種が産生され、そこでの酸化的ストレスは非常に強いと考えられる。更に、腎や小腸の細胞膜上での酵素反応や糖、アミノ酸、その他の栄養成分の輸送現象に見られるごとく、これら上皮系組織の管空側細胞膜も活発な物質代謝輸送を行っている。同時に尿及び胆汁は無数の代謝産物を体外に排せつする主要経路であり、その中には細胞毒性の強い老廃物や酸化的ストレスの起因物質となる物も少なくない。従って、血液、尿、胆汁、及びこれらの体液に接する細胞膜上の機能高分子をはじめとする細胞外成分は常にこの様な酸化的ストレスに曝されている (図1)。にもかかわらず、これらの細胞外空間には上記のごとき防衛酵素系は存在せず、そのGSH濃度も極めて低い (~ 30 μ M)。生体は細胞外空間の酸化還元状態の恒常性維持と酸化的ストレスをどのようなメカニズムで制御しているのであろうか？ *

肝は医薬品をはじめとする各種の生体異物を処理する主要臓器であり、GSHはこの解毒代謝機構において重要な役割を果たす。従って、各種の肝疾患をはじめ、アレルギー性疾患、重金属中毒など広範囲の疾患において大量のGSHが臨床的に用いられている。ちなみに日本の病院では1年間に約70トンのGSHが患者に使用され (1985年度)、その費用は約500億円と莫大である。その戦略的背景として、肝疾患患者等では投与されたGSHが肝細胞内に取り込まれ、その解毒代謝系に利用される事が期待されている。患者に投与された大量のGSHがはたして医師の期待するように intact な形で肝臓に取り込まれ、細胞内で有効に利用されているのであろうか？ 本日はこのような問題点を背景として、哺乳動物におけるGSH代謝の全体像を立体的に把握することを試み、その生物学的意義を考察したい。

実験結果と考察

静脈内に投与されたG S Hがintactなtripeptide分子の状態で肝細胞に取り込まれるか否かを検討する目的でラットに放射性G S Hを静脈内投与し、その体内動態を経時的に解析すると、図2に示すごとく、半減期約3分で速やかに血中から消失した。投与後10分では投与量の90%以上のG S Hが血中から消失するが、この間に肝細胞内のG S H量に著明な変化は起こらない。ヒトにG S Hを静脈内投与した際も、半減期約2分で血中から速やかに消失する。ヒト及びラットでのG S H代謝動態及びそれに関与する酵素系は非常に類似しているため、おそらく前者においても投与されたG S Hはそのままの形では肝へ取り込まれる事なく、血中から速やかに処理されたと考えられる。各臓器を摘出したラットにおける実験により、血中G S Hの主要部分(60-70%)が腎臓において処理されている事が判明した。血中低分子化合物が糸球体濾過によってのみ処理〔腎動脈血中の20-30%が濾過される〕されるとするならば、その血中半減期は約15分と推定される(図3)。従って、腎におけるG S Hの処理には糸球体濾過以外の機構も関与すると考えられる。事実、in situの還流実験において、腎動脈血中のG S Hで腎静脈血中に回収されるのは5%以下で、その大部分がperitubularspace (PT)で処理されていた。G S H分解のkey enzymeである γ -Glutamyltransferase (GGT)に対する特異抗体を用いた免疫電顕法による解析の結果、腎近位尿細管下部細胞(S₃部位)の細胞膜全周[Brush Border(BB)+peritubular Membranes (PTM)]に渡りGGT分子が局在することが判明した。還流実験及び細胞膜分画実験によりPTM上のGGTも触媒機能を有する成熟型酵素分子種であることが判明した。更に、GGTの特異的親和性標識試薬であるAT-125で腎のGGT活性をin vivoで不活化すると高G S H血症及び高G S H尿症が出現すると共に、腎のG S H処理能力が著明に低下し、糸球体濾過能に近づく。又、正常及びGGT不全ラットに高濃度のG S Hを投与しても、腎細胞内G S Hレベルは増加せず、後者では殆どがintactな形で尿中に排せつされた。これらの所見はヒトGGT欠損症患者で見られる症状と一致する。以上の観察結果から、腎動脈血中のG S Hは近位尿細管の管空側及び血管側細胞膜上のGGT分子により加水分解的に処理されると結論できる。ところで、ラット腎動脈血中に一分間に動員されるG S H量は約110 nmolであり、糸球体濾過される量は約30nmolである。一方、両腎のBB上に存在するGGT活性は約30unitであり、糸球体濾過により尿細管空に到達するG S H量を分解するのに必要な量の1000倍以上も高い。しかも、腎細胞質にはG S Hの分解酵素系が無いにもかかわらず、その半減期は約30分と非常に短く、速い代謝回転が営まれていることが予測される。この事は糸球体濾過されたG S H以外にもBB管空側のGGT分子に基質G S Hを動員する系が存在する可能性を示唆する。この問題点を解析する目的で腎近位尿細管BBを分離し、AT-125によりそのGGT活性のみを0.01%以下に不活化した膜小胞(KBB)を調製した。このKBBはG S Hを分解できないが、アミノ酸やグルコースのNa⁺-依存性能動輸送能は100%保持している。このKBBと放射性G S Hを用いて解析した結果、本膜上には膜電位依存性にG S Hをアニオンとして細胞内から細胞外(尿細管空内)に分泌輸送する特異的輸送担体が存在することが判明した。尿管空内でのG S Hの水解過程と経細胞膜輸送過程をVmax/Kmで比較してみると、前者が後者の40,000倍も効率よく作動しうる事が判明した。(表1)。すなわち、intactなG S H分子種が尿細管空から細胞内に取り込まれるチャンスはほとんど無く、近位尿細管細胞内より管空内に分泌されたG S Hは瞬時に分解され、そこで

生じた構成アミノ酸はBB上のNa⁺依存性能動輸送系により細胞内に吸収され、GSHに再合成されると考えられる。血管側の腎細胞膜小胞で同様の解析を行った結果、この細胞膜でもGSHの加水分解効率が圧倒的に良いことが判明した。従って、腎で代謝されるGSHには腎外臓器に由来する成分と腎近位尿細管細胞自身に由来する成分があり、これらが腎内と臓器間の二重のサイクルを形成すると考えられる(図4)。

では血液を介して腎にGSHを供給するのはどの臓器であろうか?細胞内にはGSH合成酵素系が存在するが、その分解酵素系は全て細胞膜外側に局在する。従って、細胞内GSH濃度が高く、その代謝回転速度の速い臓器が血中にGSHを供給していると考えられる。代謝回転速度を比べると、多くの腎外臓器中でGSH濃度が特に高い肝での半減期が一番短い(約3時間)。従って、肝が血中GSHの主要な供給源である可能性が考えられる。事実、肝還流法により解析すると、一分間に約13nmol/g tissueのGSHが肝静脈血中に分泌されてくる。類洞側肝細胞膜小胞を分離調製して解析した結果、本膜上にもGSHの特異的分泌輸送担体が存在する事が判明した。即ち、肝がGSHを血中に分泌し、その主要部分を腎が処理するという肝腎代謝輸送相関が存在すると考えられる。解析の結果、体重200gのラット肝から分泌されるGSH量は約160nmol/min × g tissueであり、腎におけるGSH代謝回転量(前者の70%)より僅かに多い。従って、腎で処理されなかったGSHはGGTを有する他の上皮系組織で代謝されると考えられる。

肝胆道系細胞膜酵素と呼ばれるアルカリフォスファターゼ、ロイシンアミノペプチダーゼ、GGT等は全て腎BB膜上に共通して存在する。従って、両細胞膜上では極めて類似した生化学的反応が起こりうると考えられる。ところで、ヒト及びウサギの尿及び胆汁中にはGSHが検出されないが、ラット胆汁では約1mMのGSHが存在する。AT-125の静脈内投与により肝のGGT活性を不活化すると、ウサギ胆汁中にもGSHが検出可能となり、ラット胆汁ではそのGSH濃度が著明に増加した。この所見は生理的条件下では両動物の胆汁内にGSHが分泌され、総胆管に到達するまでにそのかなりの部分がGGTにより水解されている事を示唆する。ラット肝細胞の胆管側細胞膜小胞を分離調製し解析した結果、本細胞膜上にもGSHの特異的輸送担体が存在し、胆汁中にGSHを分泌している事が判明した。小腸上部の上皮細胞刷子縁膜上にもGGTをはじめとする上記酵素系が高濃度に局在する。従って、ラットの胆道空間で処理しきれなかったGSHは小腸管空内で水解され、構成アミノ酸として腸管吸収を受け、肝臓に再分布すると考えられる。即ち、肝と小腸もGSHの代謝輸送サイクル(腸肝循環)を形成している。ラット腎BB同様、小腸上皮細胞のBB上に局在するGGT活性は胆汁由来のGSHを分解するのに必要な量を遥かに越えている。更に、生理的状态では胆汁由来のGSHがintactな形で十二指腸に到達しないヒトやウサギでもBB上のGGT活性は非常に高い。解析の結果、小腸上皮細胞自身も細胞内で合成したGSHを腸管空内に輸送分泌する事が判明した。従って、肝、腎、小腸は図4に示すごとき代謝相関を形成していると考えられる。これらの臓器に限らず、細胞内に分解系を持たない全ての臓器及び細胞は程度の差はあれ類似のGSH代謝輸送を営むと考えられる。この代謝サイクルの主要経路を構成する肝から腎へはGSHが、腎から肝へはその水解産物であるシステインが輸送され、血液及びそれに接する組織細胞膜の成分は物理的性状の異なる二種のチオール化合物に常に曝されている(図5)。ちなみに、1日の肝でのネットのGSH代謝回転数は4回、腎のそれは24回と著しく多い。1molのGSHを生合成するには2molのATPを必要とし、これを膜電位に依存して細胞外に分泌し、その水解産物である3種のアミノ酸を、各々Na-

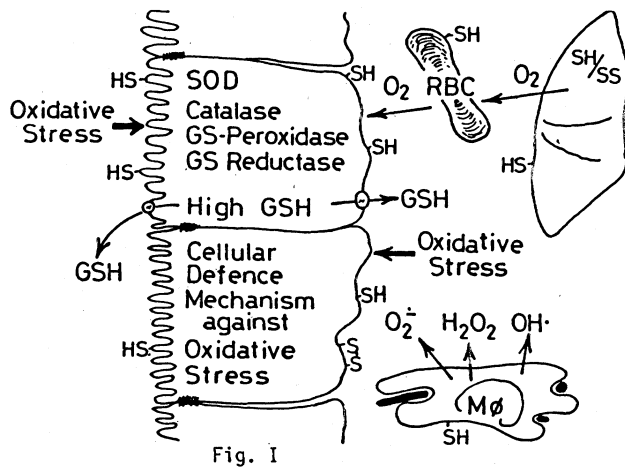


Fig. I

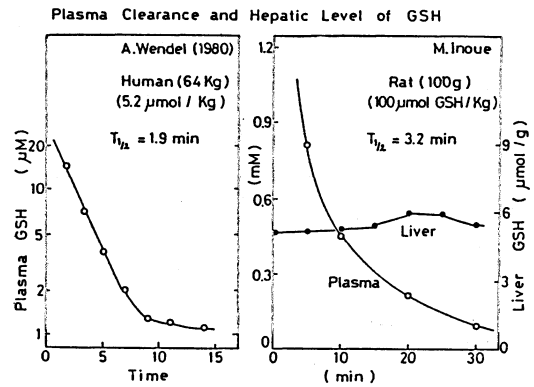


Fig. II

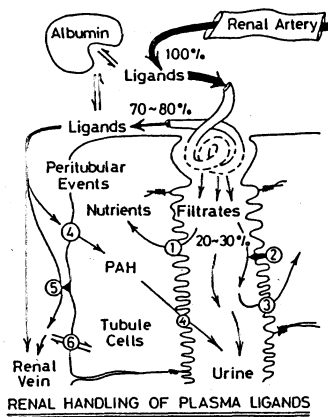


Fig. III

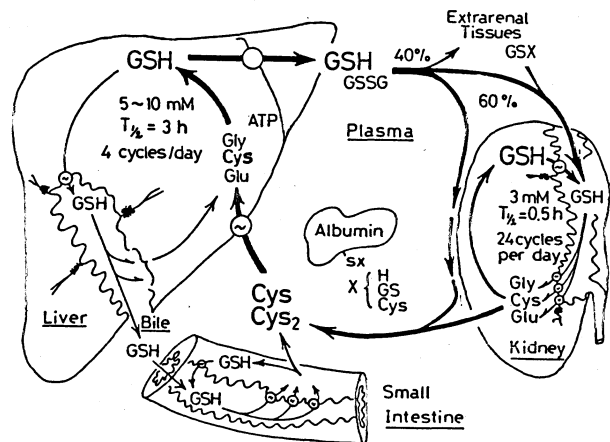


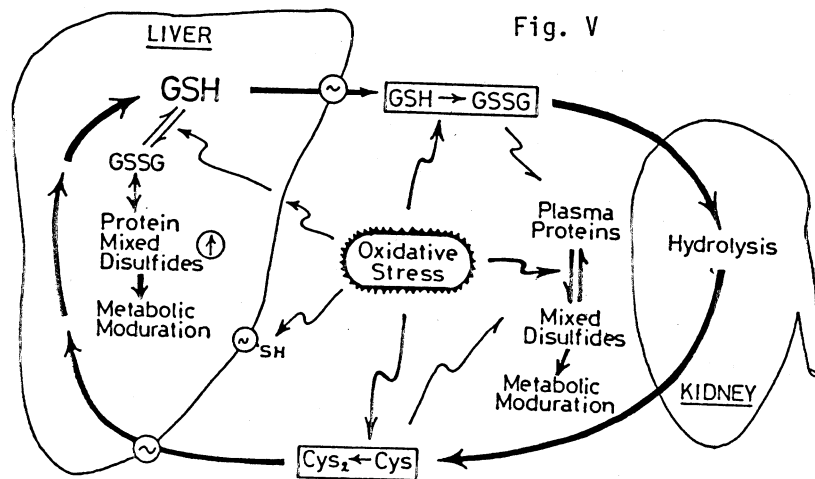
Fig. IV

gradientを消費して、腎と腎外臓器の細胞で2回能動輸送し、再びGSHに再合成するという代謝輸送サイクルはエネルギー的には非常に高価である。莫大なエネルギーを使い、このようなサイクルを維持している事の生物学的意義はなんであろうか？

多くの蛋白質は遊離システイン残基 (SH) 及びジスルフィド結合 (-S-S-) を有し、その酸化還元状態により高分子機能や生体内挙動、安定性等が左右されうる。例えば、白血球を刺激したり、パラコート中毒等、様々な酸化的ストレス存在下ではグリコーゲン分解からピルビン酸形成に至る解糖系酵素群の多くのものがGSHと混合ジスルフィド (MDS) を形成し、その酵素活性が大きく変化する結果、グルコースとNADPHの形成速度が著明に増加する事が知られている。しかし、血清蛋白質や細胞膜蛋白質ではこのような現象はほとんど知られていない。放射性GSHやシステインを用いて解析した結果、これらのチオール化合物がアルブミンを主体とする多くの血清蛋白質とMDSを形成する事が判明した。しかも、このMDSの可逆的的形成-脱離が血流空間で速やかに起こり、しかも上記のGSH代謝輸送系によりこの動態が大きく左右される事が分かった。GSH代謝輸送の盛んなラットの腹空内臓器を全て除去すると、多くの血清蛋白質はMDS形成に傾く。急性炎症ラットでも血清蛋白質がMDSを形成しやすくなる。一方、各種の肝腎疾患々々では血中アルブミンの遊離システイン残基 (Cys34) がチオール化合物とMDSを形成したノンメルカプトアルブミンが増加する事が知られている。アルブミンは脂肪酸、ビリルビン、その他の疎水性代謝産物や多彩な医薬品を結合運搬するが、その結合力 (親和性)

TABLE I
Kinetic parameters for GSH transport and degradation by the intact brush-border membrane vesicles.

Mechanism of GSH processing	V_{max} mol/20 s × mg protein	K_m M	V_{max}/K_m
Transport	0.23×10^{-9}	0.21×10^{-3}	1.19×10^{-6}
Degradation by the transferase	0.27×10^{-6}	$6.0^a \times 10^{-6}$	4.50×10^{-2}



はCys 34の酸化還元状態により大きく変化する。従って、細胞内蛋白質のみならず細胞外成分も疾患時や酸化的ストレス存在下には可逆的にMDSを形成し、その分子機能を変化させている事が予測される。新鮮な血中でXanthine/Xanthine Oxidaseの存在下にスーパーオキシド($\cdot O_2^-$)を発生させると、GSHの消失速度と血清蛋白質のMDS形成速度が増加する。この所見は白血球が刺激される炎症時やある種の制ガン剤等の医薬品を患者に投与した際に、GSHの代謝動態のみならず、細胞膜蛋白質や血清蛋白質のMDS形成動態も大きく変化する可能性を示唆する。

参考文献

1. Function of Glutathione in Liver and Kidney (H. Sies & A. Wendel, eds.) Springer-Verlag, 1978
2. Function of Glutathione: Biological, Physiological, Toxicological, and Clinical Aspects/ (A. Larsson et al., eds.) Raven Press, 1983.
3. Glutathione: Storage, Transport and Turnover in Mammals. (Sakamoto, Y., T. Higashi, N. Tateishi, eds.) Japan Sci. Soc. Press, 1983.
4. Inoue, M. (1985) In Renal Biochemistry (R. Kinne, ed.) pp225-269, Elsevier/North-Holland, 1985.
5. 井上正康、他、蛋白、核酸、酵素、22, 174-178 (1980)
6. 井上正康, 蛋白、核酸、酵素、29, 11-23 (1984)
7. M. Inoue, et. al., Eur. J. Biochem. 73, 335-342 (1977)
8. M. Inoue, et. al., Eur. J. Biochem. 78, 609-615 (1977)
9. M. Inoue, et. al., Eur. J. Biochem. 99, 169-177 (1979)
10. M. Inoue, et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78, 46-49 (1981)

11. M. Inoue, et. al., Biochim. Biophys. Acta, 641, 122-128 (1981)
12. M. Inoue, et. al., Hepatology, 2, 311-316, (1982)
13. H. Spater, et. al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 3547-3550 (1982)
14. M. Inoue, et. al., J. Biol. Chem. 258, 5183-5188 (1983)
15. M. Inoue, et. al., Eur. J. Biochem. 134, 467-471 (1983)
16. M. Inoue, et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 7654-7658 (1983)
17. M. Inoue, et. al., J. Biochem. 95, 247-254 (1984)
18. M. Inoue, et. al., J. Biol. Chem. 259, 4998-5002 (1984)
19. M. Inoue, et. al., Eur. J. Biochem. 138, 491-495 (1984)
20. T. Akerboom, et. al., Eur. J. Biochem. 141, 211-215 (1984)
21. K. Okajima, et. al., Eur. J. Biochem. 142, 281-286 (1984)
22. E. Hirata, et. al., J. Biochem. 96, 289-297 (1984)
23. M. Inoue, et. al., J. Biol. Chem. 260, 326-331 (1985)
24. M. Inoue, Hepatology, 5, 892-898 (1985)

(2) 産業中毒—中毒性神経疾患の臨床的側面—

産業医科大学 環境中毒学 井上尚英

産業職場で取扱われている有害物質による中毒性疾患で神経症状を呈する疾患は少なくない。これらの疾患では非常に多彩な神経症状が認められるが、神経学的観点から詳細に分析した報告は少ない。本講演では、自験例を中心として、文献例をまとめて、各中毒性疾患の神経学的症候を紹介した。

総論として、主要神経症候を中心に、それらをきたす有害物質についてそれぞれの特徴を紹介した。①多発神経炎：タリウム、無機鉛、無機砒素、二硫化炭素、n-ヘキサン、アクリルアミド、酸化エチレン、臭化メチル。②頭痛：ニッケルカルボニル、砒化水素、メチルアルコール、一酸化炭素。③意識障害：四エチル鉛、各種有機溶剤（麻酔作用）、一酸化炭素、シアン化合物、臭化メチル、硫化水素。④精神症状：マンガン、無機水銀、四エチル鉛、二硫化炭素、一酸化炭素、臭化メチル。⑤視力・視野障害：メチルアルコール、有機水銀。⑥運動失調：タリウム、有機水銀、四エチル鉛。⑦パーキンソニズム：マンガン、二硫化炭素、一酸化炭素、臭化メチル。

各論として、代表的な中毒性疾患（アクリルアミド、酸化エチレン、タリウム、無機鉛、n-ヘキサン、無機砒素、砒化水素、二硫化炭素、マンガン、無機水銀、メチルアルコール、一酸化炭素、硫化水素、臭化メチル）について主要徴候、診断、治療について述べた。

詳細な病歴の調査、正確な神経学的所見の把握が診断に重要であり、各中毒性疾患が症候学的に異なった特徴と経過を示すことを述べた。

(3) 医療環境による重金属耐性菌

山梨医科大学 中原英臣

薬剤耐性を支配するプラスミドの中には抗生物質ばかりでなくHg、Cd、As、Pbといった生体に有毒な重金属に対する耐性遺伝子を同時にもっているものの存在が数多く報告されている。われわれはこれらの重金属耐性菌に関する疫学的調査を行い、(1)臨床由来株の重金属耐性頻度は薬剤耐性菌のそれと同程度もしくはより高い、(2)河川由来株では薬剤耐性頻度が極めて低いのに対し重金属耐性菌のそれは臨床由来株とほぼ同程度である、(3)水銀耐性菌についてみると水銀耐性遺伝子がプラスミド上にあるものが約90%を示した、(4)分離した水銀耐性菌はいずれも耐性機構は水銀の気化によるものであったを報告した。

さらに遺伝子操作を用いて水銀耐性遺伝子を解析した結果、制御遺伝子と水銀還元酵素の構造遺伝子の他に水銀を細胞内に能動的に取り込むトランスポートを支配する遺伝子が存在することを明らかにした。

このような重金属耐性菌の研究が環境汚染の浄化や工場廃水の処理、さらに環境汚染の生物指標に役立つものと信じている。

(4) Bacterial Resistances to Toxic Heavy Metals

Simon Silver

Department of Biology, Washington University,
St. Louis, Missouri, U.S.A.

Bacterial resistances to toxic heavy metals such as mercury, cadmium, arsenic, silver and others are governed by genes on small extrachromosomal plasmids. Each system is separately determined and has a different physiological and biochemical basis. Mercury resistance is the best understood of the heavy metal resistances. There is resistance to inorganic Hg^{++} and Hg^+ and also to organo-mercurials such as phenylmercury and methylmercury. We have recently completed the DNA sequence of the mercury resistance regions of plasmid R100 (originally from a *Shigella* infection in Japan) and of transposon Tn501 (originally from a soil *Pseudomonas* in Australia). For most of the 4900 nucleotids matched sequence. The nucleotides of both are identical at about 85 % of the positions. The first

gene for both R100 and Tn504 is the DNA regulatory gene merR. The product of which binds to the operator-promotor region of the DNA (next) to start mRNA and protein synthesis. The first protein needed for the resistance mechanism (merT) is a 116 amino acid membrane transport protein. It functions (along with the next protein, which is a small apparently periplasmic protein) to assure the careful movement of Hg^{++} from outside the cell to the next shared protein, which is the mercuric reductase. The mercuric reductase is a large (MW 116000) dimeric protein, closely related to glutathione reductase (of human red blood cells). It contains FAD and requires NADPH for activity. In addition to having the DNA sequence. This protein has been purified and antibodies have been made.

Although the mercury resistance system is best understood, we have some information about other heavy metal resistance systems. Arsenic resistance is due to a membrane ATPase, which pumps AsO_4^{---} out from cells. The proteins have been identified. Cadmium resistance is due to a membrane $Cd^{++}/2H^+$ exchange system and silver resistance is due to less cell binding of Ag^+ by resistant cells.

(5) 誘発電位の臨床応用

佐賀医科大学内科 柴 崎 浩

臨床応用が可能な誘発電位には体性感覚誘発電位 (SEP)、視覚誘発電位 (VEP)、聴覚誘発電位 (AEP) がある。SEPは上肢または下肢の末梢神経を電気刺激し、脊椎上から短潜時成分を、頭皮上から中潜時成分を同時に加算平均することにより、感覚神経系の末梢神経伝導と中枢神経伝導を同時に検索することができる。したがって、ニューロパチーやミエロパチーの病態生理の検索に応用できるが、末梢神経系では大径線維、中枢神経系では脊髄後索・内側毛帯系の機能しか検索できない。また基準極を頭部外においても頭皮上から遠隔電場電位 (far-field potential) として短潜時成分を記録することもできる。SEPの中潜時 (早期皮質) 成分は刺激過敏性ミオクローヌスで巨大化するので、診断学的に有用であるばかりでなく、ミオクローヌスの発生機序の研究にも応用できる。VEPは、閃光刺激よりも白黒格子縞の図形反転刺激の方が潜時のばらつきが少ないため、広く用いられる。とくに多発性硬化症患者で潜在性の視神経脱髄病巣を検出するのに有効である。AEPはとくに短潜時の聴覚脳幹反応 (auditory brain stem response、ABSR、遠隔電場AEP) が、多発性硬化症やその他の脳幹病変の補助診断から脳死判定の参考資料まで広く用いられている。AEPの早期皮質 (中潜時) 成分は皮質聾の

検索に有効である。長潜時成分の中では、2種類の刺激をランダムに与え、出現頻度の低い方の刺激に対してのみ反応させる時、その標的刺激の約300msec後に頭頂部から記録される陽性電位 ($\overline{P300}$)が、認知機能の指標として用いられる。 $\overline{P300}$ の潜時は加齢とともに延長し、さらに痴呆患者で延長するため、注目を集めている。

(6) 環境中の変異原について

徳島大学医学部細菌学教室 大西克成

近代工業の発達によって、地球上の環境汚染がすすんでいる。われわれのまわりには数百万種の化学物質が存在しており、さらに、成分比が不明のそれらの混合物もある。これらの物質の中で、変異原性や発癌性が明らかになっているものは少ない。変異原が生殖細胞に作用し、突然変異を誘発して、遺伝病を発生する可能性がある。また、変異原が体細胞に作用して突然変異を誘起後、発癌プロモーターの作用で癌細胞になる可能性もある。

環境中の化学物質の変異原性を調べる方法には、真核細胞を使う方法と、原核細胞を使う方法とがある。人体影響を考える場合には、前者の方法がよいが、その試験に要する時間、経費、簡便さなどを考えると、後者の方法がよい。原核細胞による変異原性試験には、いろいろな方法があるが、ネズミチフス菌 T A 98株や T A 100株などを使った方法(Ames試験)が、最もよく使用されており、信頼度も高い。このAmes試験で環境変異原を検索すると、それらの変異原性の強さは、弱いものと強いものとに 10^7 の差がある。Ames試験での最強の変異原としてdinitropyrenesが発見され、supermutagenといわれている。これらのnitropyrene類を含む混合物として、自動車排ガス、石油ストーブ排ガス、給油所排水、使用済エンジンオイル、焼鳥、紅茶などがある。しかも、dinitropyrenesは発癌性がある。

これらの環境変異原、環境発癌物質に接触しないように、また、摂取しないようにすることは、癌の第一次予防として重要である。

(7) 神経の誘導に関して

(中胚葉化された細胞の神経誘導能と誘導された神経細胞の細胞学的変化)

熊本大学教養学部 鈴木明郎

両生類での一次胚誘導に関して、二つの大きな問題点がある。ひとつはオルガナイザー（中軸中胚葉）の神経誘導能の問題で、他方は予定外胚葉の神経組織への変換の問題である。これらの問題を解決するために、多くの研究が様々な観点からなされている。しかし、神経誘導能の出現と誘導された神経細胞の細胞学的変化を調べることは今なお重要である。今回、作用系（誘導する側）の細胞の中胚葉化と神経誘導能の出現の時間的な関係、ならびに、誘導された神経細胞の細胞学的変化に関する実験結果を述べる。

1) 神経誘導能の出現

外胚葉を中胚葉化し、その中胚葉化と神経誘導能の出現の時間的な関係を調べた。外胚葉は、原口背唇部との接触（12時間）とフナのウキブクロとの接触（3時間）で中胚葉化し、それらの神経誘導能は反応能のある外胚葉と外植体を作って調べた。中胚葉化された外胚葉は共に高い率で神経組織を誘導した。これらの実験結果から、作用系の細胞（オルガナイザー）の神経誘導能は中胚葉化に伴い、ごく短時間のうちに現われることが示唆される。

2) 誘導された神経細胞の細胞学的変化

誘導された神経細胞の変化を観察することは神経誘導のメカニズムを理解する手助けとなるだろう。この目的で、誘導作用を受けた直後の神経細胞の細胞学的変化を観察する試みが多くなされている。そこで、誘導作用を受けた後の細胞が神経化したかどうかを明らかにするために、のう胚形成や神経胚形成期における神経細胞の形態や体積や接着性などの指標の測定を行なった。神経細胞の体積は中期のう胚まで急に減少し、後期のう胚以後減少はゆるやかとなる。また、神経細胞は、中期のう胚まで不均一な体積をもつ細胞集団であるが、後期のう胚以後均一な体積をもつ細胞集団となる。外胚葉の神経化はのう胚形成が終わる直前に認められる事実から、細胞の大きさの均一性は神経誘導における形態的な出来事と密接に関係すると結論できる。細胞表面の変化は細胞分化の指標となるが、そのひとつとして、細胞の接着性を解離した単一細胞の再集合の様子で観察した。のう胚と神経胚との間で、神経外胚葉の再集合の様子が大きく異なっていた。のう胚期の神経外胚葉は徐々にクラスター状の集合体を作り、神経胚期のものは旋回培養直後にロザリオ状の集合体を作った。他方、表皮外胚葉には発生段階に特異的な再集合のパターンは見られなかったが、原腸陥入以後強い再集合が見られた。その再集合はクラスター状であった。このように、神経誘導後、組織に特異的な接着性が神経外胚葉と表皮外胚葉に違って現われる。走査型電子顕微鏡による観察でも、これら二つの組織の細胞の接触に違いが見られた。これらの事実から、細胞表面の構造が細胞の分化に重要な働きをもつことが示される。

(8) コーホートモデルの検討

慶応義塾大学理工学部 渋谷 政 昭

コーホートとは、「人生のある時期に共通の経験をもった人々」を表わすのに人口学者が採用した言葉であるが、疫学者・社会学者は主として「出生コーホート＝同時代に生まれた人々」の意味に用いる。つまり、「同世代者」に他ならないが、人口学では世代を親子関係に限るために別の言葉を選んだのである。

一定地域の人々のある特徴を、 a 年ごとに測定する、あるいは a 年ごとに期間内の死亡数などの記録をまとめる。そのデータを、年度と年齢について a 歳ごとに区分して集約したものをコーホート表とよぶ。斜め方向の欄が出生コーホートに対応するからである。コーホート表のデータを、年度、年齢、コーホートの3つの要因の効果の和で表わす統計モデルがコーホートモデルとよばれている。これは線型モデル、あるいは一般線型モデルとよばれているものの特別な場合である。

コーホートモデルでは、パラメータの数が冗長であって本質的に同じモデルの表現が多様となる。このような場合に、諸表現に依存せずに意味のある量がどのようなものであるかを議論する。日本全体の肝硬変死亡数、自殺数のデータを例としてとりあげる。特に昭和1ヶ月生れが異常であるという意見について議論する。

(9) 神経系疾患患者に対する Community Care System

東京都神経科学総合研究所社会学研究室 木 下 安 子

神経系疾患の多くは長期慢性経過をとり、次第に進行、深刻な症状を呈する。これに対し我が国の専門医療機関は診断確定、急性症状への対応には適するが、治癒の望めない患者を長期にわたり収容する体制にはなっていない。したがって治癒しないまま退院を余儀なくされる場合が多い。また患者、家族にとっても長期にわたる入院生活は望ましいことではない。そこで在宅療養を可能にする保健・医療・福祉システムを地域につくることが期待される。

在宅患者に対する援助は次の4つの課題が考えられる。1)患者、家族のfollow upとくに病像の観察・把握、2)治療の継続をはかる。この場合、専門医・家庭医のteamworkが重要である。3)日常生活の援助を行う。とくにnursing careが必要で、場合によってはhome help serviceも有効である。4)社会生活を維持させる。これは家族を含め生活圏の縮小、社会活動の障害をきたす場合が多い。そのため生きる意欲まで喪失する。したがって社会の一員としてありつづけさせる援助が必要となる。以上の課題を実現させるため、東京都神経科学総合研究所社会学研究室、東京都神経病院医療相談室を中心とする難病患者家族に対する地域難病チーム活動が開始され、

10余年を経た。現在は地域医師会、住民団体、保健所、市町村、専門病院、研究所等が連携し、地域careが行われている。これらの活動の中心は医師、保健婦、看護婦、medical social workerなどの専門職をはじめ患者、住民が参加し、地域の保健、医療、福祉活動を推進している。この方式は現存する社会資源を有効に活用し、患者の療養生活を支えることが可能であることを実証した。参考上映「在宅診療の条件」 16mmフィルム 厚生省特定疾患 難病の治療 看護研究班 1979年報告

(10) 中枢神経系における Taurine の作用

鹿児島大学医学部薬理学教室 出水 千二

Taurine は、抑制性神経伝達物質として知られるγ-アミノ酪酸 (GABA) に類似した構造をもつ含硫アミノ酸の一種で、脳、心臓、骨格筋など興奮性膜を有する組織に多く含まれている。中枢神経系におけるこのアミノ酸の生理的役割についてはほとんど解明されていなかった。しかしながら、生理学的に本物質が単一ニューロンの興奮性を抑制すること、実験けいれんを抑制すること、刺激に応じて組織から放出が認められることなどの知見が得られるにいたり、taurine の中枢における生理、薬理作用が注目されるようになった。現在のところ、大きく分けて、taurine が中枢神経系において神経伝達物質であるという考え方と、神経活動を変化させる神経修飾物質であるという考え方の二つがある。

Taurine が神経伝達物質候補として最も支持されている部位は、小脳において星状細胞がプルキンエ細胞の樹状突起とシナプスを形成する神経終末部である。これ以外の部位では、神経伝達物質としての条件を矛盾なくみたしているとはいいがたい。一方、経修飾物質作用としては、taurineが神経終末へのCa⁺⁺ 取り込みを抑制し、norepinephrine や acetylcholine の放出を抑制すること、またミクロゾームへのCa⁺⁺ 結合を抑制してシナプス後ニューロンの活動を変化させることなどが示されている。薬理学的実験で、taurine の抗けいれん作用はCa⁺⁺ キレート剤の前処置で失活するか、GABAの作用は影響をうけないことがわかった。生化学的には、taurine は ouabain で抑制されたヒト赤血球膜のATPase 活性をCa⁺⁺存在下で賦活し、正常化すること、また pyridoxal phosphate で抑制されたラット脳の pyruvate dehydrogenase 活性を賦活することなどがわかった。

以上のように、Taurine はCa⁺⁺イオン、あるいは酵素系に対する作用など細胞の基本的な機能と関係して、神経活動を修飾しているように思われる。Taurine の薬理学的作用にとって興味あることは、taurine を正常状態のとき投与しても明確な変化は得られないが、粉飾された状態のとき、いわば正常化する作用が発揮されることである。このことは今後 taurine の中枢神経系における役割を考える上で示唆にとむ特異点であると思われる。

(11) 鹿児島湾における水銀汚染魚問題

鹿児島大学理学部 鎌田政明

昭和48年11月、鹿児島湾で漁獲されたタチウオから「魚介類の水銀の暫定的規制値」(0.4ppm)を越えたものが発見されたことにはじまる水銀汚染魚問題は、同年12月に漁獲の自主規制がはじまって以来、今日までまだ最終的解決をみないままくすぶりつづけている。

水俣湾のように特定の事業場から高濃度の水銀の排出があったわけでもなく、比較的清浄な低汚染の内湾に見いだされたことだけに、一般の魚類における水銀濃縮の機構にまでさかのぼる問題としても一般の関心をあつめた。

昭和52年9月環境庁、鹿児島県の手で実施された潜水艇使用の鹿児島湾北部の海底調査によって、海底噴気活動が確認され、かなりの水銀の放出がたしかめられたものの、それだけが水銀濃縮魚の出現にむすびつくという確証もえられてはいない。

この間、各省庁で組織された多くの研究がつみ重ねられたものの、問題の複雑さもあって問題究明のきめ手になるものが得にくいというのが現状である。

昭和60年10月に「鹿児島湾水銀規制魚に係る総合評価検討委員会」がひとつの報告書を提出したが、これに対応する行政措置はまだとられていないようである。

一方原因のひとつと想定された鹿児島湾北部の海底噴気孔活動はいつはじまり、どのような経過でつづいているのか十分組織的な資料がえられていない。

このようないわば水銀排出源の定常性の追求はこの問題解明の重要なひとつのポイントと考えられる。湾岸の漁業者を含めた住民の毛髪水銀濃度の追求などとあわせて、今後行政当局、研究者が関心を払うべきであろう。

(12) 失調症のリハビリテーションアプローチ

産業医科大学リハビリテーション医学教室 浅山 澁

リハビリテーション医療は全人的医療を目指すものであり、疾病の初期から、将来に予想される合併症の予防から、固定的にみられる障害について、その機能的、能力的または社会的レベルからみたアプローチが行われる。失調症はそれ自体、極めて大きな能力障害であり、それに対する根本的対策は今の医療の中では取り残されがちであるが、リハビリには劇的効果は望めなくても、かなりの効果をもたらすことができるので、それを通じて能力の代償と社会的制約因子の排除を計ることも可能である。全身病的像をとる水俣病も、その主症状の一つは失調症であり、リ

ハビリの大きな阻害因子である。リハビリ対策としては、①基本的訓練として、筋力増強、呼吸機能増進、関節可動域の保持などの全身的調整運動で耐久力をつけ、②補装具などを利用して、身の回り動作、起立や移動動作を訓練し、③体幹コルセットや四肢の筋腹に包帯を巻き、あるいは関節周囲に弾力包帯を巻くとか、四肢末梢部に重錘を負荷することで失調の改善が期待される。これはGIa 線維を通じて末梢からの刺激情報量が高まることに関係すると思われる。

失調症に対して薬剤効果が期待できない現代医学の中で、リハビリ医療のアプローチは欠かせないものである。

4. 合同ワークショップ記録

第2回

水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター

合同ワークショップ

テーマ 有機水銀中毒症に対する電気生理学的・神経化学的アプローチ
日 時 昭和60年11月16日(土) 10:45~17:00
場 所 熊本ニュー・スカイホテル 6階オリオン

プログラム

第一部 有機水銀中毒症に対する神経化学的アプローチ-----座長 藤崎 正 (国水研)

1. 有機水銀中毒動物の行動と脳内アミン-----村尾光治, 藤崎 正 (国水研)

2. メチル水銀中毒ネコの後頭葉におけるノルエピネフリン受容体の変化

佐藤 猛, 貝瀬瑠璃子, 鈴木健夫, 中里泰三 (順天堂大)

中村康則 (日本歯大新潟校)

3. 中枢及び末梢神経系におけるアミノ酸のuptakeに対するメチル水銀投与の影響

高橋康夫 (新潟大)

第二部 有機水銀中毒症に対する電気生理学的アプローチ 座長 村井由之 (産業医大)

1. 水俣病における体性感覚誘発電位の検討-----有村公良, 宮本謙一郎, 若宮純司 (国水研)

宮嶋誠司, 桑野麗雄, 三嶋 功 (明水園)

2. 水俣病剖検例における感覚系組織水銀量の検討-----有村公良, 赤木洋勝 (国水研)

後藤正道 (鹿児島大)

3. 水俣病の電気生理学的研究とくに誘発電位について

岡嶋 透, 稲吉鉦三, 今居裕淑, 三宮邦裕, 中里興文 (大分医大)

4. 水俣病の電気生理学的研究—体性感覚誘発電位, 視覚誘発電位

中西亮二, 今村重洋, 山永裕明, 出田 透 (熊本大)

5. 視覚誘発動的脳電位図法の脳疾患への応用-----筒井 純 (川崎医大)

6. 求心性視野狭窄と図形反転視覚誘発電位—健常者および患者における検討

福井律子, 加藤元博 黒岩義五郎 (九州大)

講演要旨

第一部 有機水銀中毒症に対する神経学的アプローチ

1. 有機水銀中毒動物の行動と脳内アミン

国立水俣病研究センター 臨床部 村尾光治 藤崎 正

動物の行動を指標に中毒の客観的評価を行う動きは、近年になって行動毒性学の領域として発達してきている。行動は生体まるごとの動きであり、神経活動の統合された結果として表現されるものであり、その制御の中心は脳機能、とりわけ神経伝達系が重要な役割を演じているとされる。そこで我々は、メチル水銀の生体、とくに神経系への影響を、動物の機能変化と神経化学的現象を結びつけて考察するために、各種行動と脳内神経伝達物質の動向を指標に

- (1) メチル水銀中毒における行動変化と脳内アミン
- (2) 加齢とメチル水銀中毒
- (3) メチル水銀中毒改善への手掛り

の三つの観点からメチル水銀の作用を検討した。

(1)メチル水銀中毒における行動と脳内アミン

マウスにMMC (1.5~6 mg/kg×7回、P.O.)を投与すると、6 mg/kg投与群で、オープンフィールド上での運動量の低下、条件回避反応およびT迷路における空間的な学習能力の低下が観察され、これら自発反応の低下と前後して、大脳皮質でのドーパミン系およびセロトニン系の変化、海馬でのセロトニン系の変化がみられた。これら運動量及び学習行動への影響は、メチル水銀中毒時の筋協調運動あるいは平衡機能感覚障害を評価できるとされるローターロッド機能試験に影響を与えない用量で発現した。

(2)加齢とメチル水銀中毒

加齢ラット(Wistar系、生後一年齢)あるいは成熟ラット(同8週齢)にMMC(5 mg/kg×9回、P.O.)投与したところ、成熟ラット群に比べ加齢ラット群では、MMCへの感受性が増大し、自発運動量の低下および脳内水銀量の増加がみられた。条件回避反応の学習能は、両投与群とも正常群に比べ低下しており、その潜時は、加齢ラットでより延長していた。

(3)メチル水銀中毒機能改善への手掛り

中枢神経系、ことにシナプス膜に高濃度に存在し、神経細胞の発達、分化、再生などに重要な役割を果たしていると考えられているガングリオシド(GM₁)のメチル水銀中毒神経障害修復効果について、神経生化学的あるいは行動科学に検討した結果、GM₁がメチル水銀中毒に対し、修復的に作用する可能性についての実験的証拠を得た。

2. メチル水銀中毒ネコの後頭葉におけるノルエピネフリン受容体の変化

順天堂大学脳神経内科 佐藤 猛 貝瀬瑠璃子 鈴木健夫 中里泰三
日本歯科大学新潟校薬理 中村康則

実験的メチル水銀中毒のサルやネコでは後頭葉視覚領の神経細胞が選択的に変化する。この視覚領には青斑核からノルエピネフリン(N E)線維が投射している。ネコにメチル水銀を投与し、後頭葉を電顕的に観察すると共に、N E受容体の変化を検索した。N E結合能は α -N Eのantagonistである〔 ^3H 〕WB-4101を用いて測定した。

経口的にメチル水銀の総投与量が20mg/kgに達するとネコは発症する。このネコでは後頭葉神経細胞の萎縮、脱落が認められる。14~15mg/kg投与群では発症せず、電顕的变化も軽微である。N E結合能の検索結果は、非発症群で K_D の上昇と B_{max} 低下が見られた。発症群でも K_D が低下していた。 K_D の低下は後シナプス膜受容体のN Eに対する親和性の障害を示唆すると考えた。

3. 中枢及び末梢神経系におけるアミノ酸のuptake に対するメチル水銀投与の影響

新潟大学脳研究所神経薬理学 高橋康夫

メチル水銀中毒における神経症状の発症原因としては色々なことが推定されているが、神経細胞、グリア細胞などの細胞膜の機能とそれに対するメチル水銀の作用は重要なものの一つではないかと考えられる。我々はその点を考慮して重要な膜機能の一つである神経伝達物質のuptakeについて研究しようと考えた。

その伝達物質としては神経組織に存在するアミノ酸であるGABA及びグリシンとコリン作動性ニューロンに存在するアセチルコリンをとり上げた。

ラットを使用し、その大脳皮質、小脳、脊髄、後根神経節、前根、後根などの切片或いは断片をKrebs-Ringer 燐酸液、pH7.4 (10mM glucose 含有) 中に ^{14}C -GABA、 ^{14}C -グリシン、 ^{14}C -コリンと25°C 或いは37°C で一定時間反応させた。反応後、tubeを氷冷し10000 g、10分遠心してメヂウムを分離する。更に pelletをKrebs-Ringer 液で洗浄して、分離したメヂウムの一部及び組織をvialに移し、Soluen350を添加後シンチレーターを加え放射能を測定した。GABA、グリシン、コリンの組織へのuptakeはIversenに従ってtissue/medium ratioとして計算した。また別に大脳皮質、小脳についてはFicoll密度勾配遠心法で分離したシナプトゾームを使用して上記の実験とほぼ同様のuptake実験を行った。

メチル水銀投与実験では10mg/kgの割合で毎日1回、7日間ラットに注射し、その後約1週間して後肢交叉などの症状を示す様になるまでそのまま飼育する。

別に経口的にメチル水銀を投与した場合もある。ラットは発症後或いは適当な日に断頭し上記の場合と同様にGABA、グリシン、コリンのuptakeを検討した。

水銀の定量はHifochi-Zeeman水銀分析計で測定した。また後根神経節でのラヂオオートグラフィは ^3H -GABAと反応後Suhonらの方法に準じて行った。

大脳皮質切片によるGABA、グリシン、コリンuptakeはメチル水銀中毒ラットで著名な変化を

示さなかった。しかし小脳片によるGABAのuptakeは有意に減少していた。また後根神経節によるGABA uptakeは著明に減少していた。この減少はメチル水銀注射後日を追って検索してみると日時の経過につれてその減少の程度は強くなっていた。オートラチオグラフィによる検索でもこのGABA uptakeの低下は確認された。シナプトゾームによる実験では大脳皮質でコリンのuptakeがかなり上昇していたがその理由についてはなお不明である。in vitroでメチル水銀、無機水銀を脳切開、シナプトゾーム、後根神経節に添加した実験ではGABA、グリシン、コリンのuptakeは濃度に比例して阻害された。

以上の他にもし時間があれば中枢特に視覚系及び末梢神経系における蛋白合成とそれに関連するアミノ酸のuptakeの問題についても述べることにしたい。

第二部 有機水銀中毒症に対する電気生理学的アプローチ

1. 水俣病における体性感覚誘発電位の検討

国立水俣病研究センター臨床部 有村公良 宮本謙一郎 若宮純司
水俣市立明水園 宮嶋誠司 桑野麗雄 三嶋 功

水俣病群として水俣市立明水園入園中の23名（平均78.3才）において、一側正中神経刺激によりErb点、第2頸髄、手部感覚領野で体性感覚誘発電位を記録した。対照群として、非汚染地区在住の老人ホーム入園者18名（平均73.7才）の体性感覚誘発電位を用いた。その結果、両群間でN₉、N₁₃、N₂₀の潜時及びN₉-N₁₃、N₁₃-N₂₀、N₉-N₂₀の潜時差には有意の差を認めなかった。N₉の振巾は水俣病群で右側3.87±1.85μV、左側4.01±2.41μVであり、対照群の右側6.77±3.22μV、左側5.97±3.43μVに比し有意に低下していた。一方N₂₀の振巾には両群間に有意の差は認められなかった。

今回の結果より慢性軽症水俣病群においては、体性感覚誘発電位上、末梢神経由来のN₉の振巾が低下しており、この事は末梢神経の病理所見で示唆される軽度～中等度の軸索変性の所見と一致するものと考えられた。

2. 水俣病剖検例における感覚系組織水銀量の検討

国立水俣病研究センター臨床部 有村公良 赤木洋勝
鹿児島大学医学部第二病理室 後藤正道

水俣病剖検例において、感覚系の障害をできるだけ客観的に把握する目的で、湿式灰化-冷原子吸光法により組織内総水銀量を測定した。対象は急性発症急性死亡群11例、亜急性～慢性発症長期経過群3例、慢性発症慢性経過群7例、対照群として非汚染地区住民剖検例12例を用いた。

中心後回及び腰髄後根で組織水銀量の測定を行い、殆どの症例で同部の病理所見と対比し検討した。その結果、後中心回では武内らの報告と同様に、発症からの時間経過に従い組織水銀量は低下し、亜急性～慢性発症長期経過群、慢性発症慢性経過群では、病理所見と必ずしも対応しなかった。又後根についても同様の結果が得られ、病理所見に比し組織水銀量が低値を示した。一方、急性発症急性死亡群では、中心後回の組織水銀量にほぼ比例して、後根の組織水銀量も高値を示し、対照群との間で有意の差を認め、これらの症例では中枢神経系のみならず末梢神経系への水銀の影響が示唆された。

3. 水俣病の電気生理学的研究、とくに誘発電位について

大分医科大学第三内科 岡嶋 透 稲吉鉦三 今居裕淑 三宮邦裕 中里興文

水俣病の中枢神経障害は多岐にわたり、大脳、小脳のみならず脳幹にも及ぶといわれている。また最近では典型的症状を示さない軽症例、あるいは合併症により複雑な所見を呈するものが増加し、他覚的な診断方法の開発が望まれている。そこで我々は、頭部CT、短潜時SEP (SSEP) および瞬目反射を記録し、臨床所見と対比して検討した。

対象および方法

後天性水俣病 (AMD) のうち、発病当初より経過を追って来た典型例10例、軽症の同胞5例、および胎児性水俣病 (FMD) 5例を対象として、頭部CT、SSEPおよび瞬目反射を行った。またFMDと類似した臨床所見を有する同年代の脳性麻痺 (CP) 10例を対照とした。

SSEPは正中神経を手根部において電気刺激し、Jonesの方法に従った。瞬目反射は三叉神経・第1枝を眼窩上部において電気刺激し、眼輪筋下部より導出した。

結 果

1. 臨床所見

AMD：典型例では全例に感覚障害、多数例に視野狭窄および運動失調が認められ、軽症5例では感覚障害が主症状であった。

FMD：全例に知能発育障害、運動失調があり、検査し得た2例に視野狭窄が認められた。

CP：全例に知能障害および高度の運動障害を認めた。

2. SSEP

1) AMD典型例ではN₂₀の振巾低下ないし消失が全例に認められ、N₉-N₁₁の頂点間潜時の短縮が認められた。軽症例では潜時、振巾ともに異常は認められなかった。

2) FMDではN₁₃-N₂₀のcentral conduction time (CCT)が全例で延長していた。

3) CPではN₉の潜時の延長1例N₂₀の低電位2例、消失2例を認め、N₂₀の異常およびCCTの延長は何れもCT異常例に見出され、CT異常のないものではCCTの延長は見られなかった。

3. 瞬目反射

R₁の低電位、多相性、対側出現、R₂の低電位潜時の延長などが種々の組合せで観察されたが、全体にAMDでのR₂が低電位傾向にあった。

結 論

典型的AMDにおいては、SSEPにおけるN₂₀の振幅低下ないし消失が特異所見と考えられたが、軽症例では認められず、軽症例の診断には有用とは考えられない。瞬目反射の成績も特異ではなかった。

4. 水俣病の電気生理学的研究—体性感覚誘発電位、視覚誘発電位

熊本大学 中西亮二 今村重洋 山永裕明 出田 透

我々は、これまで典型的な水俣病（以下MD）の体性感覚誘発電位（以下SEP）の検討を重ねてきたが、これまでに得られたMDの特徴と考えられる所見は、以下の如くである。

I) 正中神経刺激短潜時SEP (MN-SEP)

- 1) N₉は正常に誘発され、SEP上は、深部知覚に関して、末梢神経の障害はないか、あっても軽微と考えられる。
- 2) N₁₁もN₉同様、正常に誘発され、頸髄レベルまでは正常範囲と推定される。
- 3) N₁₃は、F₂基準電極導出で低電位化が全例に認められ、non-cephalicな基準電極でも同質の変化が認められる。この所見は、OPCA、小脳形成不全においても同様であり、小脳の萎縮との関連において興味をもたれる。
- 4) 最も特徴的な変化は、皮質導出で、N₂₀が完全に消失し、直接陽性波に移行する事である。現在まで、他疾患でこのような報告はなく、典型的MDのみにみられる所見と言えよう。

II) 後脛骨神経刺激SEP (PTN-SEP)

- 1) N₂₀、N₂₈は正常に誘発され、MN-SEP同様、末梢神経及び上部脛髄レベルまでは正常と考えられる。
- 2) 皮質導出では、N₃₃が消失し、直接陽性成分に移行しており、MN-SEPと同様の変化を示した。

以上の如く、我々が、発症時より経過を観察している典型的MDに関しては、SEPは、今村、山永らの、CTscan, tremogramの結果と同じく、他疾患との鑑別に有用である。

今回は、さらに、MN-SEPの皮質導出における頭皮上分布及び、視覚誘発電位についても記録したので合わせて報告する。

5. 視覚誘発動的電位図法の脳疾患への応用

川崎医科大学眼科 筒井 純

視覚誘発動的脳電位図法は眼から脳への視覚の伝達と、脳内での解析過程を時々刻々興奮の流れとして捉えることができる。

1. 先ず正常者における光刺激の脳電位図の変化として、一部の被検者に25~30msec頃脳幹反応、70msecで後頭部陰性反応、100msecで後頭部陽性反応、200msecで頭頂部陽性反応、カウントを負荷すると300msecで頭頂部陽性反応が出現する。パターン刺激ではP₁₀₀、P₁₅₀、P₂₀₀反

応などは明瞭に出現するが、光刺激とは異なる脳の興奮を示す。

2. 大脳皮質に海綿状変性をおこす水俣病、Creutzfeldt-Jakob病、皮質盲でRiddoch現象のある例では、それぞれ特徴のある動的脳電位図を示す。水俣病では視覚の高次プロセスが障害された例があった。
3. さらに私共が開発した短潜時視覚誘発反応 (SVEP) は、網膜から視中枢までの視覚の伝播を非常によくとらえることができる。方法の特徴は(1)時定数0.001秒、(2)1000回光刺激加算、(3)不関電極を手背にとるなどである。本法によると正常反応として第1群の反応が網膜律動様小波として4回出現し、それらに続いて第2群の反応は視路脳幹部から出現し、第3群の反応としては後頭頭頂葉からの視中枢反応がある。視中枢反応として非膝状体系反応が先行しているようです。

SVEPの電源推定のために視神経膠腫、外傷性視索障害、脊髄小脳変性症、視放線、悪性リンパ腫、皮質盲Riddoch現象のSVEPと動的脳電位図を比較説明する。

6. 求心性視野狭窄と図形反転視覚誘発電位—健常者および患者における検討

九州大学医学部脳神経病研究施設 福井律子 加藤元博

九州大学医学部神経内科 黒岩義五郎

求心性視野狭窄が図形反転視覚誘発電位 (VEP) におよぼす影響を調べる目的で、健常者に実験的視野狭窄を作成してVEPの変化を検討するとともに、視野狭窄を有する網膜色素変性症の患者においてもVEPを記録し、その所見を比較検討した。

健常者34名 (男20名、女14名、年齢8—48才、平均25才) については、全視野刺激(full-field) VEPを21名に、半側視野刺激(half-field) VEPを13名において記録した。視野狭窄をもつ網膜色素変性症の患者18名 (男7名、女11名、年齢8—66才、平均48才) においても同様にfull-field VEPの記録を行った。患者の視野は3—60度(平均15度)、矯正視力は0.01—1.5(平均0.4)であった。

刺激は半径16度のスクリーン上に白黒チェッカーボードパターンを投影して、2 Hz で反転させて行った。実験的視野狭窄はスクリーンの周辺をカバーして作製した。狭窄の程度は半径10度、4度とした。

21名の健常者における full-field VEP では、P100潜時は 94 ± 5 msec(平均 \pm SD)で、P100の振幅は $10.5 \pm 4.2 \mu$ Vであった。実験的視野狭窄では10度ではP100潜時、振幅とも有意な変化はなく、4度ではP100潜時には有意な変化はなかったが、P100振幅は有意に減少していた ($P < 0.05$)。half-field VEP では、P100潜時、振幅とも有意な変化は見られなかった。患者では、誘発不能7眼、P100潜時遅延16眼、P100潜時正常13眼で、患者群のP100平均潜時の遅延、平均振幅の減少がみられた。

健常者における実験的求心性視野狭窄ではP100の振幅は減少する可能性があるが、P100潜時は余り変化しないということが示唆された。

5. 研究発表一覧

1. 臨 床 部

(1) 学術研究会による発表

- (1) 有村祐子, 堤美喜子, 太田ハスエ
水俣病患者の訪問看護—在宅水俣病患者の現状把握を中心に—。第16回日本看護学会, 昭和60年9月(群馬)
- (2) 宮本謙一郎, 若宮純司, 有村公良, 黒子武道, 宮嶋誠司, 桑野麗雄, 三嶋 功
慢性期の水俣病患者における腎機能の検討。第21回日本臨床衛生検査九州学会, 昭和60年11月(長崎)
- (3) 宮本謙一郎, 若宮純司, 有村公良, 黒子武道, 宮嶋誠司, 桑野麗雄, 三嶋 功
水俣病患者における骨代謝の検討。第18回熊本臨床衛生検査学会, 昭和61年2月(八代)
- (4) 村尾光治, 藤崎 正
メチル水銀中毒におけるGM₁ガングリオシドの効果。第59回日本薬理学会総会, 昭和61年4月(新潟)
- (5) 若宮純司, 有村公良, 桑野麗雄, 三嶋 功
有機水銀汚染地区住民における動脈硬化について。昭和60年度水俣病に係る調査研究合同討議, 昭和61年2月(東京)
- (6) 有村公良, 平田健作, 若宮純司
仙腰椎部radiculopathy における分節性体性感覚誘発電位の検討。第15回日本脳波・筋電図学会学術大会, 昭和60年10月(福島)
- (7) 若宮純司, 井形昭弘
Muscle Contraction Headache におけるサーモグラフィーの有用性。日本サーモグラフィー学会第2回大会, 昭和60年6月(東京)
- (8) 若宮純司, 井形昭弘
Muscle Contraction Headache におけるサーモグラフィー所見。第13回頭痛研究会, 昭和60年10月(東京)

- (9) 納 光弘, 古川良尚, 赤嶺俊彦, 有村由美子, 有村公良, 井形昭弘
腓腹神経に“giant axon”と“tomacula”の両病理所見を認めたn-hexan neuropathy. 日本神経病理学会総会学術研究会, 昭和60年5月(岡山)
- (10) 有村由美子, 上土橋浩, 有村公良, 井形昭弘
重症筋無力症におけるBell 現象と視標追従運動の検討. 第15回日本脳波・筋電図学会, 昭和60年10月(福島)
- (11) 法化図陽一, 高橋浩一, 金子定邦, 若宮純司, 宇根文穂
一側性多発性脳神経障害を呈し, 肝癌の頭蓋一転移が考えられた一例. 第90回日本神経学会九州地方会, 昭和60年6月(沖縄)

(2) 学術刊行物による発表

- (1) 有村祐子, 堤美喜子, 太田ハスエ
水俣病患者の訪問看護—在宅水俣病患者の現状把握を中心に—. 第16回日本看護学会集録集, 1985, pp. 185—187
- (2) 宮本謙一郎, 若宮純司, 有村公良, 黒子武道, 宮嶋誠司, 桑野麗雄, 三嶋 功
慢性期の水俣病患者における腎機能の検討. 第21回日本臨床衛生検査学会誌, 1985, pp. 88
- (3) 宮本謙一郎, 若宮純司, 有村公良, 黒子武道, 宮嶋誠司, 桑野麗雄, 三嶋 功
水俣病患者における骨代謝の検討. 第18回熊本臨床衛生検査学会誌, 1986, pp. 31
- (4) Murao, K. and Fujisaki, T.
The effects of GM₁ganglioside on methylmercuric intoxication.
Japan. J. Pharmacol., 40: Suppl. 186, 1986
- (5) 若宮純司, 有村公良, 桑野麗雄, 三嶋 功
有機水銀汚染地区住民における動脈硬化について. 昭和60年度水俣病に係る調査研究合同討議, 日本公衆衛生協会, 1986, 印刷中
- (6) 有村公良, 米永美香, 納 光弘, 井形昭弘
Eaton-Lambert症候群型の神経筋伝達障害を伴った重症筋無力症の2例. 臨床脳波, 1986, 28, pp. 262—267

- (7) 有村公良, 平田健作, 若宮純司
仙腰椎部radiculopathy における分節性体性感覚誘発電位の検討. 脳波と筋電図, 14:65-66, 1986
- (8) 若宮純司
サーモグラフィーの神経疾患診断上の有用性に関する研究. Biomedical Thermography, 5:206-226, 1986
- (9) 若宮純司, 井形昭弘
Muscle Contraction Headache におけるサーモグラフィーの有用性. Biomedical Thermography, 5:159-161, 1985
- (10) 若宮純司, 井形昭弘
Muscle Contraction Headache におけるサーモグラフィー所見. 第13回頭痛研究会会誌, 1986, 印刷中
- (11) 北島 勲, 若宮純司, 宇根文穂, 井形昭弘
血管交感神経機能障害が示唆された肢端紅痛症の2例. 自律神経, 22:116-121, 1985
- (12) 岩田真一, 宇根文穂, 若宮純司, 納 光弘, 井形昭弘
舌咽神経痛に徐脈, 低血圧発作を伴った1例. 臨床神経学, 26:115-118, 1986

2. 基礎研究部

(1) 学術研究会による発表

- (1) 梶原裕二, 井上 稔
マウス着床前初期胚に対する水銀化合物の影響. 第25回日本先天異常学会学術集会, 昭和60年7月(京都)
- (2) 平山紀美子, 安武 章
マウスにおけるメチル水銀の生体内分布および排泄の性差に関する研究. 第55回日本衛生学総会, 昭和60年4月(熊本)
- (3) Hirayama, K. and Yasutake, A.
Effects of sex hormones on mercury distribution and excretion in methylmercury administered mice. 13th International Congress of Biochemistry, August, 1985 (Amsterdam)
- (4) 平山紀美子, 安武 章, 井上正康
グルタチオン代謝輸送の性差と解毒機構. 第58回日本生化学会大会, 昭和60年9月(仙台)
- (5) 安武 章, 平山紀美子
マウスにおけるメチル水銀中毒の性差および系統差に関する研究. 第12回環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム, 昭和60年10月(京都)
- (6) 赤木洋勝
ジチゾン抽出ーガスクロマトグラフィーによる微量メチル水銀の定量. 第55回日本衛生学会総会, 昭和60年4月(熊本)
- (7) 松居由美子, 西村肇, 赤木洋勝
水俣湾における水銀の動態ー海水中メチル水銀の測定法. 日本化工学会, 昭和60年10月(東京)
- (8) 赤木洋勝, 菅野 淳
ジチゾン抽出ーガスクロマトグラフィーによる微量メチル水銀の分析法ー魚介類への応用. 日本衛生学会第二回重金属ワークショップ「生体試料中重金属の測定」昭和60年11月(東京)
- (9) 中村邦彦, 藤崎 正, 柴田義貞
水俣湾泥土中の細菌相における水銀耐性菌の出現と泥土中の水銀形状について. 昭和60年度日本水産学会秋季大会, 昭和60年10月(鹿児島)

(2) 学術刊行物による発表

- (1) Inouye, M., Murao, K. and Kajiwara, Y.
Behavioral and neuropathological effects of prenatal methylmercury exposure in mice. Neurobehav. Toxicol. Teratol., 7: 227-232, 1985
- (2) Kajiwara, Y. and Inouye, M.
Effects of methylmercuric chloride and mercuric chloride on the mouse preimplantation embryos in vivo. Teratology, 32: 27B, 1985
- (3) Hirayama, K.
Effects of combined administration of thiol compounds and methylmercury chloride on mercury distribution in rats. Biochem. Pharmacol., 34: 2030-2032, 1985
- (4) Hirayama, K., Inouye, M. and Fujisaki, T.
Alteration of putative amino acid levels and morphological findings in neural tissues of methylmercury-intoxicated mice. Arch. Toxicol., 57: 35-40, 1985
- (5) 平山紀美子
メチル水銀の生体内動態及び毒性について。九州実験動物研究会会報 創刊号, 昭和60年10月
- (6) 玉城英彦, 新垣幹男, 赤木洋勝, 村尾光治, 平山紀美子
メチル水銀の毒性に及ぼす因子に関する研究—エタノールの影響—。日本公衆衛生雑誌 32: 397-402, 1985
- (7) 菅野 淳, 赤木洋勝, 高島英伍
環境試料とくに底質中メチル水銀の定量法。衛生化学, 31(4):260-268, 1985

3. 疫学研究部

(1) 学術研究による発表

- (1) 野村茂, 二塚信, 柴田義貞, 鈴木猛郎
水俣病患者の死因分析
昭和60年度水俣病に係る調査研究合同討議, 昭和61年2月(東京)
- (2) 柴田義貞
平均値の差の検定について(2). 応用統計学会1985年度年会, 昭和60年4月(東京)
- (3) Shibata, Y.
Influence of variance ratio on two sample t-test. The Third Japan and Korea Joint Conference of Statistics, July, 1985 (Kyoto)
- (4) 柴田義貞
疫学における因果関係同定の統計学的意義. 環境データ処理研究会, 昭和60年8月(茨城)
- (5) 柴田義貞
“重み付き最小2乗推定量”の非一致性. 応用統計学会第7回シンポジウム, 昭和60年11月(東京)
- (6) 柴田義貞
最小2乗法による3母数ワイブル分布の母数推定. Non-Regular Statistical Estimation II研究集会, 昭和60年11月(京都)
- (7) 柴田義貞
標準化死亡比の計算における人年法の利用について. 第44回日本公衆衛生学会総会, 昭和60年11月(富山)
- (8) 矢野栄二, 西村俊治, 東 博文, 横山泰彦, 小泉 明
桜島火山灰の挙動と健康影響(1)－LANDSATデータを使った解析－第56回日本衛生学会総会, 昭和61年4月(津)
- (9) 西井俊治, 矢野栄二, 横山泰彦, 東 博文, 小泉 明
桜島火山灰の挙動と健康影響(2)－可吸入径粒子の挙動－第56回日本衛生学会総会, 昭和61年4月(津)

(2) 学術刊行物による発表

- (1) Futatsuka, M., Arimatsu, Y., Nagano, M., Ueno, T., Yasutake, N., Nomura, S., Koba, F. Ueda, A., Ueda, T., Yasutake, R. and Shibata, Y.

A multiple regression analysis of hemoglobin values and iron status in Japanese farmers. J. Nutr. Sci. Vitaminol., 31: 573-584, 1985

- (2) 玉城英彦, 新垣幹男, 赤木洋勝, 村尾光治, 平山紀美子
メチル水銀の毒性に及ぼす因子に関する研究—エタノールの影響—. 日本公衆衛生雑誌, 32: 397-402, 1985

- (3) 山中美千代, 星子 亘, 柴田義貞, 二塚 信, 玉城英彦
水俣病認定患者の実態調査、大同生命厚生事業団第7回医学学術賞第10回医学研究助成報告集, 1985, pp. 131-132

- (4) 野村 茂, 二塚 信, 柴田義貞, 鈴木猛郎
水俣病患者の死因分析。水俣病に関する総合的研究(昭和60年度環境庁公害防止等調査研究委託費による報告書), 水俣病に関する総合研究班, 日本公衆衛生協会, 1985, pp. 1-3

- (5) 安武 律, 安武直子, 上田 厚, 上田忠子, 有松徳樹, 柴田義貞, 城田知子, 二塚 信, 野村 茂
平地農村地帯農民の最近10年間の血液水準と食物摂取の変化に関する研究。日本衛生学雑誌 40: 176, 1985

- (6) 柴田義貞
平均値の差の検定について(2)。応用統計学会1985年度年会講演予稿集, 1985, pp. 25-29

- (7) Shibata, Y.
Influence of variance ratio on two sample t-test. Abstracts of the Third Japan and Korea Joint Conference of Statistics, 1985, pp. 74-76

- (8) 柴田義貞
“重み付き最小2乗推定量”の非一致性。応用統計学会第7回シンポジウム講演予稿集, 1985, pp. 39-41

- (9) 柴田義貞
最小2乗法による3母数ワイブル分布の母数推定. Non- Regular Statistical Estimation II 研究集会予稿集, 1985, pp. 10-11
- (10) 柴田義貞
標準化死亡比の計算における人年法の利用について. 日本公衆衛生雑誌32: 641, 1985
- (11) 東 博文, 横山泰彦, 矢野栄二, 西井俊治, 小泉 明, 大井 玄, 前田和甫
火山灰健康影響評価における交絡因子の検討-調査地域内碎石場粉じんの影響-. 日本公衆衛生雑誌, 33: 141-143, 1986
- (12) 前田和甫, 金城芳秀, 西川浩昭, 丸井英二
ベーチェット病全国調査成績について. 厚生省特定疾患 難病の疫学調査研究班昭和60年度研究業績報告書, 1986
- (13) 前田和甫, 金城芳秀, 西川浩昭, 丸井英二
最近のベーチェット病患者の状況-班員からの報告と全国調査の比較-. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班昭和60年度研究報告書, 1986

6. 国立水俣病研究センターの概要

1. 予 算

(過去5ヶ年)

(当初予算 単位：千円)

区 分	56年度	57年度	58年度	59年度	60年度
運 営 費	355,860	412,636	385,773	380,172	394,083
人 件 費	105,213	111,782	116,040	125,833	139,468
事務処理費	107,022	109,193	94,999	95,792	95,501
試験研究費	143,625	191,661	174,734	158,547	159,114
施設整備費	36,914	36,914	31,280	30,520	30,520

2. 定 員

(過去5ヶ年)

区 分	56年度	57年度	58年度	59年度	60年度
総 務 課	5	5	5	5	5
臨 床 部	8	9	9	9	9
基礎研究部	6	6	6	7	7
疫学研究部	5	5	5	5	6
計	24	25	25	26	27

3. 主要施設整備状況

施設名	構造	面積		竣工年月
		延面積	積 ^m	
本館	鉄筋コンクリート造地上4階 地下1階	1,580.58	3,497.14	昭和53年3月
動物実験棟	鉄筋コンクリート造	196.98	196.98	昭和53年3月
S P F 動物施設	"	146.38	146.38	昭和60年3月
特殊廃棄物焼却炉	鉄骨造	48.00	48.00	昭和59年2月
特殊廃液処理室	"	30.58	30.58	昭和56年3月
薬液処理機械室	コンクリートブロック造	21.56	21.56	昭和53年3月
廃棄物焼却炉	鉄筋コンクリート造	15.00	15.00	昭和53年3月
医療特殊ガス・プロパン庫	"	20.32	20.32	昭和53年3月
ポンプ室	コンクリートブロック造	7.20	7.20	昭和53年3月
自動車車庫	鉄筋コンクリート造	35.94	35.94	昭和53年3月

4. 主要機器整備状況

昭和60年度までに整備した機器のうち主なものは、次のとおりである。

- 水銀分析装置（杉山元医理器MV250R・253R）
- 多軌道断層撮影装置（島津製作所 HL-31）
- 直接撮影装置（島津製作所 ID150G-2）
- 多用途脳波計（三栄測器 IA-58）
- モジュール式筋電計（三栄測器 MS-6）
- 医用データ処理装置（三栄測器 7T-08）
- 多用途生体電気計測装置（日本光電 RM-6000）
- 脳波スキャナ（日本光電 MCE-1400）
- 高速アミノ酸分析計（日製産業 835-50）
- 高速液体クロマトグラフ（日製産業635A-M）(ウォーターズALC/GPC209D)
- 二波長分光光度計（日製産業 557）
- 炎光分光光度計（日製産業 MPF-4）
- 分離用超遠心器（日製産業 80P-7）
- 原子吸光分光光度計（島津製作所 AA640-13）
- 分析電子顕微鏡（日本電子 JEM-200CX）
- 超ミクロトーム（LKB-2088）
- 電気泳動装置（LKB-2138）
- 酵素反応速度測定装置（LKB-2086MK-II）
- ガスクロマトグラフ質量分析計（日本電子 JMS-D300）
- 細胞膜超微流動性測定装置（セントラル科学MV-10）
- サーモビューアー（日本電子 JIG-MD）(日本電子JTG-3300)
- 上気道粘膜組織の分光解析装置（日製産業 RA-1500）
- デジタルソナグラフ（KAY-7800）
- 歩行運動自動解析装置（アニマ）
- 電子スピン共鳴装置（日本電子 JES-FEIXG）
- 行動科学研究装置（BRS/LVE）
- コンピューター（FACOM M150F）
- カテコールアミンアナライザー（BASLC304DE）
- 誘発反応測定装置（AHSJCA5200-2P）
- プラズマ発光分光分析装置（SMIスペクトラパンⅢB型）
- オートシッパ分光光度計（日立U-1080形）
- プリアンプ内蔵圧電型加速度計（TEAC-505）
- 走査顕微鏡（日本電子JSM-T300）及びクライオユニット（LG3CRU）
- 万能倒立顕微鏡（ニコンTMD-2）

- 高圧蒸気滅菌装置（サクラFRC-G09A20W）
- 大動脈脈波速度計（フクダ電子MCG-400）
- サーモビジョン（AGEM782-システムⅢ）
- アセチルコリンアナライザー（BAS）
- 濃度反応実験装置（アクアレックス）

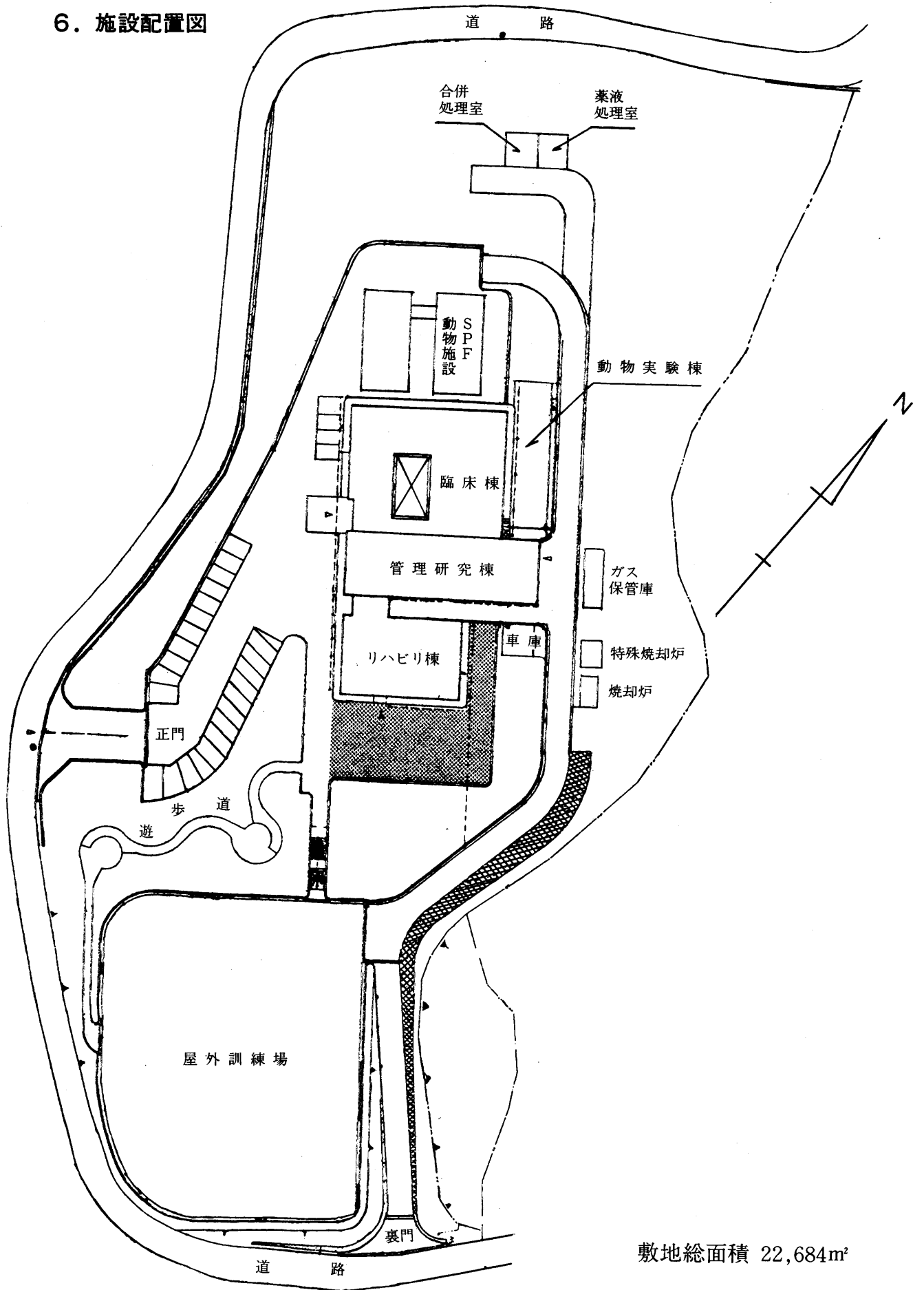
5. 図書および文献等の整備状況

当図書室は60年度末現在、単行本1,986冊、雑誌類160種（和雑誌58種、洋雑誌102種）を所蔵している。

また、水俣病および有機水銀中毒に関する文献の収集・整理を行っており、マイクロフィッシュ3,383枚を備えるとともに、「有機水銀中毒関連文献集」にまとめている。

なお、文献の検索にはJOIS、DIALOGオンライン検索システム等を利用している。

6. 施設配置図



敷地総面積 22,684m²

附1.人事異動

年月日	新職名	氏名	異動事由	備考
60. 4. 1	長官官房総務課広報室 室長補佐	鶴田 唯夫	転任	総務課長から
60. 4. 1	水質保全局水質管理課 企画係	森 豊	転任	総務課経理係から
60. 4. 1	総務課長	山本 浩	昇任	自然保護局保護管理課 企画係長から
60. 4. 1	総務課経理係	柴山 弘彰	転任	自然保護局鳥獣保護課から
60. 4. 1	臨床部内科室(非常勤)	中西 亮二	採用	水俣市立病院 湯之見分院から
60. 4. 1	主任研究企画官	高橋 等	併任	熊本大学医学部
60. 4. 1	疫学研究部調査室	二塚 信	併任	熊本大学医学部
60. 4. 1	臨床部眼科室	栗井 嗣巳	併任	熊本大学医学部
60. 4. 1	臨床部耳鼻咽喉科室	大堀八洲一	併任	鹿児島大学医学部
60. 7. 1	厚生省に出向	下内 昭	併任解除	研究企画官
60. 8. 1	研究企画官	西山 正徳	併任	特殊疾病対策室医療専門官
61. 1. 1	臨床部理学診療科室長	有村 公良	昇任	臨床部理学診療科室から
61. 1. 1	基礎研究部生理室主任 研究員	中村 邦彦	昇任	基礎研究部生理室 研究員から
61. 1. 1	疫学研究部調査室主任 研究員	東 博文	採用	帝京大学医学部から
61. 1. 1	疫学研究部調査室	金城 芳秀	併任	東京大学医学部

附2. 主な来訪者

60年4月	長崎大学医学部 水俣湾公害防止事業所 熊本大学医学部 国立公害研究所 熊本県公害部公害保健課 熊本県水俣病検診センター	兜 真徳助教授 池辺幹人所長 浦野 徹助教授 高橋 弘室長 伊藤明敏課長ほか 本田利一参事
5月	東京大学工学部 熊本大学医学部 摂南大学薬学部 熊本県立水俣高等学校 鹿児島大学理学部 〃	西村 肇教授 井上正康助教授 佐谷戸安好教授 石井雅臣教諭ほか 鎌田政明教授 坂元隼雄助手
6月	熊本県公害対策課 水俣市立水俣第二中学校 熊本県水俣病検診センター 水俣市議会 産業医科大学	村上公佑審議員ほか 田中悌三教諭ほか生徒6名 安武敬昭所長 松田 優議長 井上尚英助教授
7月	米国ワシントン大学 山梨医科大学 佐賀医科大学医学部 ポーランド 熊本県公害部公害保健課 芦北郡津奈木町 熊本市立黒髪小学校 熊本県高等学校社会科研究会	サイモン・シルバー教授 中原英臣講師 柴崎 浩助教授 ポフニア助教授 伊藤明敏課長ほか 六車孝吉町長 生徒父兄50名 30名
8月	御船保健所 佐世保市立御船小学校 衆議院議員 前水俣市議会議員 福岡大学医学部	梶原忠政所長ほか 松口悦子教諭ほか 馬場 昇議員 日吉フミコ 江崎廣次教授

9月	厚生省大臣官房統計情報部 公害等調整委員会事務局 タイPHC訓練センター 徳島大学医学部	成嶋健次社会統計課長 船橋光俊審査官 ボーンヨング・クウェイワカルンカ 大西克成教授
10月	米国ジョージタウン大学 公害等調整委員会事務局 京都法律事務所 信州大学医学部脳神経外科 中国医科大学 熊本大学教養学部	スーザン・J・ファー 藤田康夫次長 小川達雄弁護士 ラウル・ベルトラン フウ・チョウリョウ助教授 鈴木明郎教授
11月	慶応義塾大学理工学部 熊本県総務部 熊本大学医学部	渋谷政昭教授 佐藤達三部長 桑名 貴助手
12月	東京都神経科学総合研究所 福岡県中間市立中間北小学校	木下安子副参事 和田禎二教諭
61年1月	芦北郡津奈木町 熊本県営繕工事事務所 鹿児島大学医学部	六車孝吉町長 中嶋正信営繕監督官 出水千二助教授
2月	鹿児島大学理学部 アセアン諸国 WHO //	鎌田政明教授 スプリヤントほか ヤン・ハン・パイク W・クレイゼル
3月	城西歯科大学 国立公害研究所 産業医科大学 鹿児島大学医学部 公害等調整委員会事務局 水俣保健所	北野繁雄教授ほか 先崎 武総務部長ほか 浅山 滉助教授 井形昭弘教授 麻植 貢総務課長 星子 亘所長