

# 国立水俣病研究センター一年報

第 7 号

昭和61年度

環境庁

国立水俣病研究センター

# 昭和61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を行う環境庁の附属研究機関として昭和53年10月に設置され、以来、今日まで8年半が経過しました。

水俣病については、昭和31年の発生報告以来、未曾有の公害疾患として内外の深い関心を集め、水俣病発生のメカニズム、有機水銀による環境汚染や住民の健康被害の実態に関する各種の調査研究が国内は勿論、諸外国の大学、研究機関等において精力的に実施されました。

今日までに、本病に関して発表された調査研究報告、収集された関連資料は極めて膨大なものになっており、貴重な知見も既に数多く蓄積されています。しかし、未解決な問題が残されていることもまた事実であり、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、組織及び定員の強化・拡充を図るとともに、センター設立の趣旨及びその基本構想、水俣病研究の現状と問題点等を踏まえ、水俣病及び有機水銀の毒性に関する体系的、総合的な調査・研究計画の策定とその実施に努めてきました。なお、調査研究の成果及び各種資料については、定期的に評価、検討を行ない、年次研究計画の適正、効率化を図っております。

本年度には動物実験棟整備計画に基づく、中、大動物実験棟が完成し、昨年完成をみたS P F動物実験棟とともに各種実験的研究の進展が期待されています。各研究部における調査研究の年次計画も順調な進捗をみせており、特に治療研究分野に進展がみられました。

本年度も例年の如く、内外の見学者、研修者の受入れを行い、8月には海外の研究者も混じえて「水俣病に関する総合研究班・国立水俣病研究センターとの合同ワークショップ」を開催いたしました。

また、61年9月、当研究センターはWHOの協力センター（有機水銀の健康影響に関するWHO協力センター）に指定され、水銀に関する各種情報の交換、研修コース、セミナー等の開催、専門的技術的助言の提供、国際プロジェクトへの積極的参加等が要望されております。

水俣病はその発見から既に30年を越えましたが、本病をめぐる諸問題は依然、極めて深刻な情勢にあり、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や各方面の要望に応え、また国際協力の実践に努力する所存です。

この年報は、昭和61年度における当研究センターの業績、調査、研究活動の概要を第7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わりますようお願い申し上げます。

昭和62年5月

国立水俣病研究センター

所長 黒 子 武 道

# 目 次

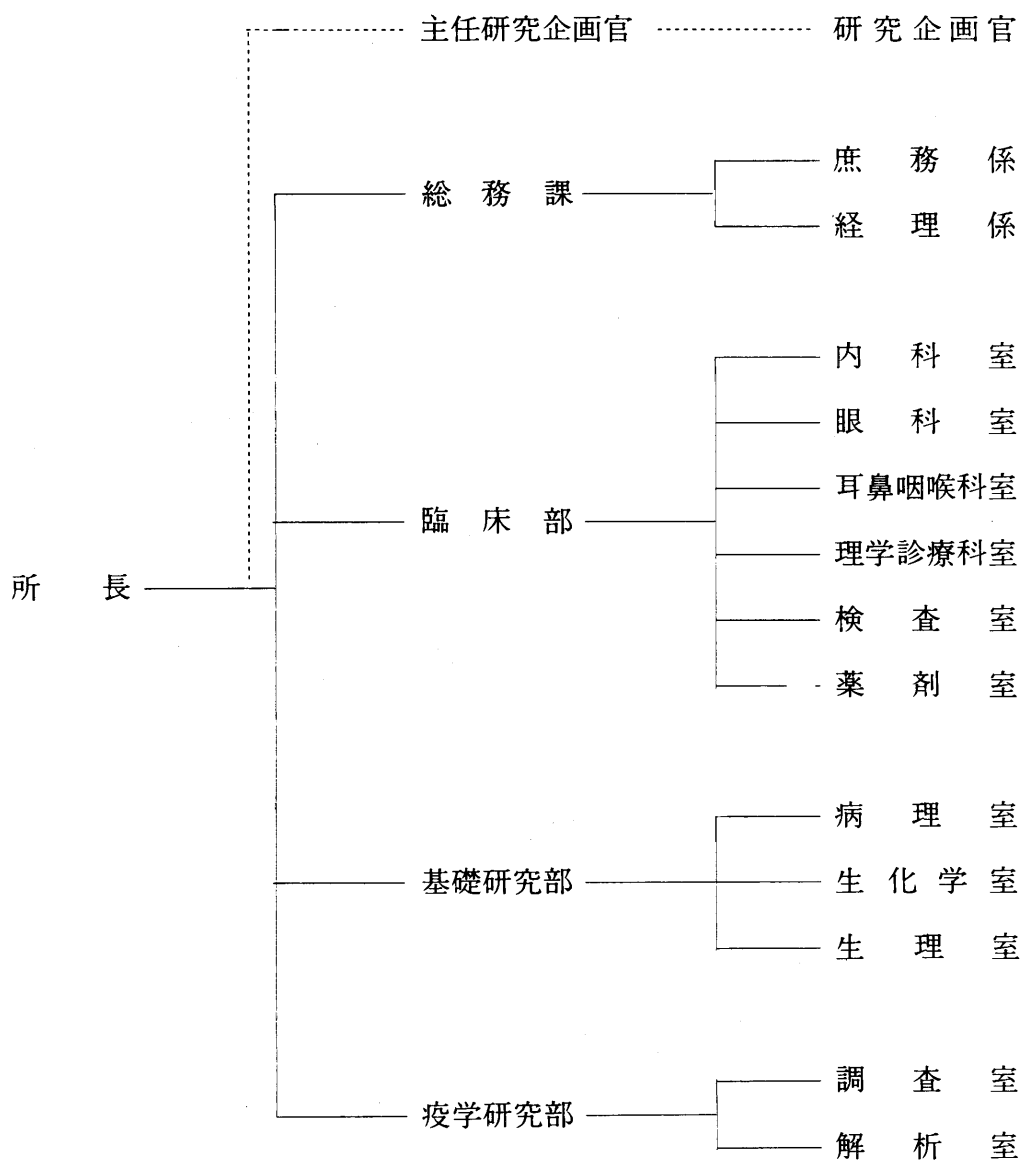
1. 組織構成 .....	1
1. 組 織 .....	1
2. 職員構成 .....	2
2. 調査研究 .....	3
1. 臨 床 部 .....	3
2. 基礎研究部 .....	12
3. 疫学研究部 .....	17
3. 所内セミナー記録 .....	19
4. 水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター 第3回合同ワークショップ記録 .....	35
5. 研究発表一覧 .....	37
1. 臨 床 部 .....	37
2. 基礎研究部 .....	42
3. 疫学研究部 .....	46
6. 委員会報告 .....	49
7. 国立水俣病研究センターの概要 .....	52
1. 予 算 .....	52
2. 定 員 .....	52
3. 主要施設整備状況 .....	53
4. 主要機器整備状況 .....	54
5. 図書および文献等の整備状況 .....	55
6. 施設配置図 .....	56
附1. 人事異動 .....	57
附2. 主な来訪者 .....	58
附3. 主な行事 .....	60

# 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61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。

また、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62年3月末日)

所長	技官	黒子武道	検査室		
主任研究企画官 (併)	同	高橋等	研究員	技官	宮本謙一郎
研究企画官 (併)	同	関山昌人	薬剤室		
研究企画官 (併)	同	衛藤光明	研究員	技官	村尾光治
				事務補佐員	大和紀恵子
○総務課			○基礎研究部		
課長	事務官	山本浩	基礎研究部長	技官	藤崎正稔
庶務係長	同	藤本隆	病理室長	同	井上裕二
	技官	山内義雄	研究員	同	梶原紀美子
経理係長	事務官	猪俣和也	生化学室長	同	平安武章
	同	柴山弘美	研究員	同	赤木洋勝彦
	事務補佐員	岩坂富子	生理室長	同	赤中村邦彦
	同	古里野和恵	主任研究員	同	小上村尚子
	同	斉藤田		同	豊崎まなみ
	同			事務補佐員	
	同			同	
	同			同	
○臨床部			○疫学研究部		
内科室長	技官	野元正弘	疫学研究部長 (併)	技官	二塚信
研究員	同	後藤孝史	調査室		
研究員	同	有村祐子	主任研究員	同	東博文
眼科室長	同	皆良田研介	研究員	同	金城芳秀
研究員 (併)	同	尾崎峯生	解析室		
耳鼻咽喉科室	同	花牟禮豊	情報解析係	事務官	柳田敏久
研究員 (併)	技官	坂本邦彦		事務補佐員	松本清美
理学診療科室長 (併)	同	有村公良			
研究員	同	若宮純司			
研究員	同	長峰美喜子			

(定員27名 現員25名 欠員2名)

## 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活動の状況

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

水俣病発見後30年以上を経過した現在、水俣病は劇症型や急性型はみられなくなり、慢性型のみとなった。このため水俣病の治療方法の研究は、障害された神経組織の修復や機能の調節を促す薬物やリハビリテーションが最も有効と考えられる。また水俣病の多面的な病像として神経組織以外の臓器の障害が水俣病で起こるか否かが今後の水俣病の病像研究の新しい課題となっている。このような観点より臨床部は今年度も研究を続け、大きな成果を挙げた。

野元はこれまで行ってきた神経毒と異常運動症の研究をもとに水俣病を検討し、発症後約30年を経た胎児性水俣病患者が全身型ジストニーを呈することを指摘し、本症の新たな臨床的側面を明らかにした。このことは今後の本症の治療研究の糸口となろう。また脳内の神経伝達物質あるいは調節因子と考えられているタウリンが、振戦に有効なことを明らかにした。このことはタウリンが、振戦をその臨床症状の一つとする水俣病に応用しうる薬物となる可能性を示唆する。後藤は動脈硬化症と水俣病の検討中に耳朶皺襞について調査を行い、これが大動脈脈波速度と相関を有することを明らかにし、耳朶皺襞が動脈硬化の一指標となりうるというユニークな臨床的事実を指摘した。また村尾らと共同して有機水銀中毒ラットを作成し、病理学的所見と電気生理学的検査所見との関係を確認し、今後の実験的治療研究への糸口を開いた。有村は在宅患者の訪問指導を行うとともにADL（日常生活動作）、介護状況を調べ、巧緻動作の障害がADLを低下させていること、介護時間は午前中と夕方が多いことを明らかにした。さらに介護者の中には意欲を喪失している者もあり、このことが患者の症状を悪化させている可能性を指摘し、このような症例では生活状況改善などの指導を行った。皆良田は胎児性水俣病の病像を明らかにするため、正常発育過程のラットを用いてHorseradish Peroxidase（HRP）で外眼筋を支配する脳幹の外眼筋諸核の発生について検討し、胎生期でもHRPの取り込みのみられる細胞の集合を確認し

た。このことは外眼筋諸核が胎生期の早期より既に位置づけられていることを示唆する。花牟礼は水俣病における嗅覚障害の原因病巣を明らかにするため、メチル水銀中毒ラットを作成し嗅粘膜と嗅球を光学及び電子顕微鏡を用いて検討したが、異常は認められなかった。このことは水俣病の嗅覚障害が嗅球以上の中枢神経の障害によって起こる可能性を支持するものである。若宮はノイロトロピンの効果を水俣病で検討し、治療の困難な冷感やしめつけ感などの感覚障害に有効なことを明らかにし、水俣病の治療研究に貢献した。さらに地域医療機関との共同研究に基づき、サーモグラフィーを用い振動負荷後に血管攣縮反射がみられないこと、および障害に応じて皮膚温が低下し、特に水俣病では手袋・靴下下に皮膚温が低下することを明らかにした。長峰はリハビリテーションの技術開発を続けると同時に、高齢化した水俣病患者において関節可動域とADLの関係を調査し、ADLの低下が関節可動域の減少とは相関しないことを明らかにした。このことは水俣病のADL障害は高齢化しても本来の神経障害が主因となっていることを支持する。宮本は水俣病における糖代謝を検討し、水俣病が耐糖能異常の原因となる可能性を示唆する所見の得られなかったことを報告した。また昨年度に引き続き、水俣病の多面的な臨床像解明のため血液凝固能を含めた動脈硬化症と水俣病との関係について検討し、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報告した。村尾は藤崎らとともにメチル水銀中毒マウスを用いて、有機水銀中毒に対するGM1ガングリオシドの効果が水銀の吸収や排泄に関与するのではなく、水銀により障害された神経組織の修復に伴うものであることを示唆し、GM1ガングリオシドが現在の慢性期の水俣病に応用しうる薬物として開発される展望を開いた。またメチル水銀の急性あるいは亜急性の投与によりマウスあるいはラットの大脳皮質アセチルコリン濃度が低下し、この機序としてメチル水銀がアセチルコリンを放出させていること、およびこのことがメチル水銀マウスの学習能力低下の原因である可能性を指摘した。

この他、医師、理学療法士、看護婦、検査技師の全員で明水園でのコンサルテーションを行っている。また湯之児病院のClinical Conferenceへの参加や他の医療機関への往診、および当センターへの紹介患者の検査とコンサルテーションを行い、研究成果の地域への還元に努めている。

野元 正弘

## Taurineによる振戦の治療

野元正弘

Taurineは小脳のinterneuronのひとつである星状細胞がプルキンエ細胞の樹状突起上で形成している抑制性シナプスの神経伝達物質として作用している可能性が示唆されている。また振戦の発現機序は不明であるが、ヒトでも実験的にも小脳歯状核が振戦の発現に関与していることが報告されている。このことより振戦を主徴とし10年以上の罹病期間を持つ本態性振戦の5症例に対してTaurineの効果を検討した。Taurineは6g/日を経口投与し、乳糖をPlaceboとして効果を比較した。振戦の評価は臨床的観察、書字および振戦計によるPower spectrumを用いた。その結果、5例中4例においてTaurineによって振戦が軽快した。振戦は水俣病の症状の一つでありこの結果はTaurineが振戦を伴う水俣病で試みる価値のある薬物であることを示唆する。

この研究は「神経ペプチドによる精神神経障害治療薬の開発研究班」総会（昭和62年3月、東京）において発表した。

## 耳朶皺襞と動脈硬化について

後藤孝史 野元正弘

数年に亘り有機水銀汚染地区における住民健診に参加し、主に動脈硬化の観点から調査研究を行なっているが、その資料をもとに、虚血性心疾患や脳血管障害に高率に認められ近年ユニークな理学所見として注目されつつある耳朶皺襞（耳朶を斜走するしわ）について、様々な角度から検討を加えその臨床的意義を考察した。対象は男237名、女320名、計557名であり、耳朶皺襞の有無と成人病における種々の危険因子との相関を調べた。

年齢別にみると男女とも加齢と共に陽性率が増加し、性別では各年齢層とも男性に高い。40～60歳では男女合わせて27.8%であり、これは成人病の多発する中年層の陽性率として重要である

血圧、肥満度、血糖、総及びHDLコレステロールとは有意な相関はなく、従来の多くの報告と一致した。また、血中ヘマトクリット値、血小板凝集能とも相関は得られず、梗塞性疾患における耳朶皺襞の血液凝固学的関与は少ないと思われた。

大動脈脈波速度は両側陽性群、一側陽性群、陰性群の順で高く、年齢別検討でも同様の傾向を認めた。耳朶皺襞には組織学的に弾性線維や膠原線維の変性萎縮が認められており、これらが血管弾性に密接に関与することから、その成因を考察する上で重要な所見である。また、一般に動脈硬化は大動脈に初期に高度に現われ、冠動脈、脳内動脈に遅れて出現することから、耳朶皺襞が高度な動脈硬化の予知に有意義であることが推察される。

以上、耳朶皺襞は弾性・膠原線維の変性萎縮により生じた動脈硬化と並行する症候であり、臨床的には高度な動脈硬化の予知予防に有意義であることが推察された。

本論は、第195回日本内科学会九州地方会（昭和61年12月、鹿児島）において発表した。

## 水俣病認定患者の訪問看護 —介護状況を中心として—

有村祐子 長峰美喜子

水俣病患者が高齢化するとともに患者の療養状況も変化してきているため、自宅療養中の水俣病患者に対して訪問看護を行い、適切な介護ができるよう指導することはきわめて大きい意義があると考えられる。このため我々は在宅療養患者の日常生活動作と介護状況を把握し介護者への援助法を検討した。在宅水俣病患者47名とその介護者34名を調査し、介護方法を全介助・部分介助・介助なしの3つに分類し検討した。このうち今回は部分介助の患者を対象として、ADLについては食事動作・整容動作・衣服着脱動作・入浴動作の4項目、介護状況については介護者の年齢、性別、患者との関係・介護時間の4項目について調査検討した。その結果ADLでは食事動作、整容動作、衣服着脱動作、入浴動作が一人では不可能か、あるいは可能ではあるが時間が



かかるため充分でない患者が多くみられた。すなわち食事動作については果物の皮をむく、魚の骨をむしるなどの動作が、整容動作においてはタオル絞りや爪切りが、入浴動作においては浴槽への出入り、体を洗う、背中を洗う、髪を洗うなどの動作が他の項目に比べて劣っていることがわかった。これらの動作は他の項目に比べより高次の機能、すなわち巧緻性を必要とする動作である。従って細かい技術を要する介護が必要とされる。これに対し介護者は平均年齢60歳と高齢であった。女性が80%、男性が20%であり、女性の場合は患者の母・妻・嫁が介護に当たり、男性の場合は患者の夫が介護に当たることが多かった。また介護時間は夕方から夜および午前中に多かった。女性の場合、午前中および夕方から夜は家事の最も多い時間帯であるが、このことは家事と介護の時間が重なることを意味し、介護という手のかかる仕事を最も忙しい時間帯にしなければならない状況にある。また患者の夫が介護者の場合多くの患者は高齢の女性であり、十分な介護が受けられない状況にある。これらのことより訪問看護は介護者の負担を軽減するように行うべきであり、介護者の性、年齢を考えた時間帯、すなわち午前中ないし夕方に重点を置いて訪問を行い患者の日常生活動作のうち障害が大きい巧緻動作について指導および援助する必要があると考えられた。

この結果は、昭和61年度九州地区看護研究学会（長崎市）において発表した。

## 有機水銀中毒ラットにおける嗅上皮および嗅球の形態学的研究

花車禮豊 大山 勝

水俣病患者の中には、体性感覚異常や聴力障害の他に、嗅覚障害が認められることが、従来より報告されている。しかし、その病態に関しては、なお不明な点が多い。そこで、成熟ラットに、塩化メチル水銀（5 mg/kg/day）を10日間経口投与し、メチル水銀中毒を生じさせ、投与終了後14日目における第一次嗅覚神経路を形態学的に検討した。

その結果、嗅上皮を構成する嗅細胞、支持細胞および基底細胞は、光顕および透過電顕にて異常所見を認めなかった。嗅小胞には、多数の飲小胞が観察され、樹状突起には多数のmicrotubulesで満たされており、正常機能が営まれていることが示唆された。また、走査電顕による嗅上皮表面微細構造の観察にても、特に異常を認めなかった。嗅球は、嗅神経線維層、糸球体層、外叢状層、僧帽細胞層、内叢状層および顆粒細胞層より構成されており、光顕的に、糸球体数、僧帽細胞数、房飾細胞数、顆粒細胞密度とも、正常と比較し特に差異を認めなかった。また、透過電顕による僧帽細胞の観察でも、異常を認めなかった。

嗅刺激の中枢への伝達経路の中で、嗅上皮は、嗅物質のreceptor部位として重要な働きを有し、嗅球は、嗅細胞からの嗅刺激をシナプスを介して、より高位の中枢へ伝え、また、遠心性にフィードバックを受ける第一次中枢として働いている。今回の実験において、有機水銀中毒ラットの嗅上皮より嗅球までの経路で、形態学的には、異常を認め得なかった。嗅覚の伝達経路の中で、嗅球は、遠心路、求心路が相互に結合し複雑な経路を形成しているため、嗅球の全ての部位において生理学的な障害が全くないとは確言できない。しかしながら、前述の結果からわ、有機水銀中毒症における嗅覚路の主な障害は、少なくとも嗅球より高位の中枢、すなわち、梨状葉以上の

経路に障害のある可能性を示唆するものと考えられる。

本研究の結果は、水俣病に係わる調査研究合同討議(昭和62年2月、東京)において発表した。

## 水俣病患者における構音障害の客観的評価法に関する研究

花牟禮豊

水俣病の症状の一つに、言語障害があげられており、その特徴として、言語のリズム恒常状喪失および、単調性緩慢化が指摘されている。この言語障害は、小脳失調による協調運動障害の一つである構音障害と考えられるが、その症状の客観的評価法および、症状の詳細な記述については、今だ報告が少なく不十分である。そこで、構音障害の客観的評価法として、ホノラリンググラフを用いて解析を試みた。通常のホノラリンググラフは、マウスピースを用いており、単音の音声解析は可能であるが、言葉を用いた構音機能の解析は不可能であった。そこで、我々は特製のマスクを作製し、これをホノラリンググラフに装着することにより、種々の言葉の発語時における呼気流量、音の強さ、周波数が同時に解析可能となった。この装置を用いて、構音の緩徐化、不規則性を、呼気流量と音の強さの変動にて測定可能であり、同時に音声の周波数変動も測定可能である。現在、正常者および水俣病患者の構音機能を、この装置を用いて解析中であり、水俣病における構音障害の客観的評価の一つとしての有用性を検討中である。

## 水俣病における自律神経障害

若宮純司

水俣病患者のなかには四肢の冷感や灼熱感を訴えるものが多いが、このような自律神経障害の程度を客観的に把握することは困難である。そこでサーモグラフィーを用いて血管系における自律神経障害の定量化を試みた。

水俣病患者10名(平均年齢79歳)および神経学的に正常な者10名(平均年齢63歳)を対象とし、室温24℃の無風状態の部屋で座位にて20分間室温馴化させた後、J T G-3300サーモビューア(日本電子製)にて120Hz, 2分間の振動負荷の前後で両手背を走査した。さらにノイロトロピン3Aの静注療法を毎日1ヶ月間行い、その治療前後で比較検討した。

その結果、治療前では水俣病患者では正常者と比較すると振動負荷直後にみられる血管攣縮反応が起こらず、時間の経過とともに皮膚温が異常に高くなった。これに対し、治療後では四肢の冷感が改善するとともに正常者にみられる振動負荷直後の血管攣縮反応が起こり、その後の皮膚温上昇も正常化することがわかった。

これより水俣病における血管系の自律神経障害の把握には振動負荷が有用であることが判明した。さらに水俣病における血管系の自律神経障害は機能的に回復可能なものであることがわかった。

## 水俣病における感覚障害定量化の試み

若宮純司

水俣病における感覚障害は手袋・靴下型の感覚低下を示すことが最も多いが、この障害の程度を客観的に把握することは困難であり、したがってこの障害が中枢性か末梢性かも明確ではない。そこで医療関係諸機関と協力してサーモグラフィーを用い、感覚障害の定量化を試みた。

水俣病患者24名（平均年齢65歳）および神経学的に正常な者8名（平均年齢65歳）を対象とし、室温24℃の無風状態の部屋で立位にて20分間室温馴化させた後、J T G-3300サーモビューア（日本電子製）にて全身を走査した。この時、胸腹部と四肢を肘関節および膝関節上下で比較検討した。その結果、水俣病患者では正常者と比較して胸腹部と四肢の温度差が末梢ほど大きいことおよび症状とほぼ一致した手袋・靴下型の皮膚温の低下を示すことが判明した。

これより水俣病における感覚障害は定量化できる可能性があると考えられた。

## 成人性水俣病患者の日常生活動作におよぼす関節可動域の影響

長峰美喜子 有村祐子

水俣病患者のリハビリテーション治療を目的として臨床症状、中でも運動機能障害について評価検討を行なった。水俣病では日常生活動作（ADL）の阻害因子として協調運動障害や末梢神経障害が重要であるが、同時に近年関節痛の訴えが多いことから、関節可動域（ROM）の低下がADL障害の一原因となることも考えられる。このことを検討するため、詳細なADLテストとROMテストを実施した。ADLについては独自の身のまわり動作26項目を作成し、障害程度でI度からIV度の4群に分類した。ROMは日本リハビリテーション医学会の定めたROMテストに基づいて測定し健康人（60歳～80歳未満）の平均値と比較し6大関節の障害程度を評価した。

対象は明水園入園患者（平均年齢80.0歳）32名と在宅患者（平均年齢71.1歳）35名の2群であり脳血管障害による半身麻痺や骨折、オリーブ・橋・小脳変性症、パーキンソン病、慢性関節リウマチ、切断などの合併症のある患者や意識障害のある寝たきり患者を除いた成人性水俣病患者である。

その結果、6大関節のうち特に限定された関節でのROMの低下は認められず、またADLの障害率に比べROMの低下は軽度であった。ADLでは下肢動作のなかでも下肢関節の屈伸の動きと同時に筋力を必要とする動作に障害が強かった。このことよりADLで障害度の最も強かった階段昇降動作をとりあげてその障害程度と下肢関節のROMを比較しROMがADLに及ぼす影響について検討した。この結果、明水園入園患者、在宅患者のいずれの群ともROMとADLの障害に相関はみられなかった。なお下肢関節は股関節屈曲、膝関節屈曲、足関節背屈の可動域で比較した。

一般的に高齢化するとROMが低下してADLが障害されるが、高齢化した成人性水俣病においては、ADL障害とROMの低下に相関はみられなかった。このことは水俣病のADL障害は高齢化してもメチル水銀中毒に伴う小脳失調症、末梢神経障害、視力障害、精神障害などの神経組

織の障害が主因である可能性の高いことを示唆する。

本論は、第8回九州地区理学療法士作業療法士合同研修学会（和61年11月、沖縄）において発表した。

## 有機水銀汚染地区におけるHbA<sub>1c</sub>の検討

宮本謙一郎 若宮純司 有村公良

水俣病はメチル水銀により神経系が強く障害されるが、膵臓など一般臓器障害は軽度とされている。そこで我々は有機水銀汚染地区住民を対象として膵内分泌機能の障害について検討した。

実施対象は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である。ただし、HbA<sub>1c</sub>・HbA<sub>1</sub>に関しては869名を実施対象とした。有機水銀汚染地区の住民健診にてHbA<sub>1c</sub>・HbA<sub>1</sub>・血糖を測定し、山村部、漁村部の居住区で、また漁村部住民を水俣病認定の有無で比較した。なおHbA<sub>1c</sub>・HbA<sub>1</sub>はHPLC法のAutoA<sub>1c</sub>HA-8111（京都第一科学）で測定して、各々6.0%以上、8.5%以上を異常とし、血糖は酵素法で測定して180mg/dl以上を異常とした。

その結果、山村部、漁村部の各居住区全体で比較すると、漁村部は山村部に比して血糖値および血糖値の異常出現率とも高く、HbA<sub>1c</sub>・HbA<sub>1</sub>は値、異常出現率とも低かった。なおHbA<sub>1c</sub>の異常出現率以外すべて有意差があった。つぎに漁村部住民の全体において水俣病認定患者と非認定患者を比較すると、水俣病認定患者は非認定患者に比して血糖・HbA<sub>1c</sub>・HbA<sub>1</sub>の値および血糖・HbA<sub>1c</sub>の異常出現率は高い傾向がありHbA<sub>1</sub>の異常出現率はほぼ同値であった。

以上の結果より今回の我々の検索では、漁村部と山村部を比較すると、血糖は値、異常出現率とも漁村部が高い傾向を示したが、これは健診会場が漁村部であるため、漁村部住民の方が食事から採血までの時間が短いことによるものと考えられた。またHbA<sub>1c</sub>・HbA<sub>1</sub>は値、異常出現率とも漁村部が低い傾向を示したが、これは漁村部住民の方が山村部の住民に比して赤血球数の値が低いためと考えられた。つぎに漁村部において水俣病認定患者の有無で比較すると、血糖・HbA<sub>1c</sub>・HbA<sub>1</sub>はHbA<sub>1</sub>の異常出現率を除き、値、異常出現率とも水俣病認定患者に高い傾向を示した。これはメチル水銀の影響以外に食事形態の影響も考えられる。このことは魚貝類の摂取は漁村部は山村部に比し2倍ほど多いという二塚らの報告とも一致するが、この脂肪摂取の相違により血糖上昇をきたすものと考えられる。しかし、血糖値は標準偏差の2倍をとっても正常範囲であること、異常出現率にも有意差がなかったこと、ランゲルハンス島は一旦障害されると回復しないことを考えると、原因となる諸因子が膵内分泌機能におよぼす影響は、機能的にごく軽度と考えられた。今後受診率を上げるとともに非汚染地区を含めた調査研究を行い、検討を重ねたい。

本論は第22回日本臨床衛生検査九州学会（昭和61年11月、大分）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

宮本謙一郎 若宮純司 野元正弘

水俣病は脳、小脳、末梢神経が冒されるが、神経組織以外への影響も報告されている。我々は昨年動脈硬化と有機水銀の影響について臨床的側面より報告したが、最近動脈硬化と凝固能の関係が指摘されていることより、本年度は更に凝固学的検査を加えて検討した。有機水銀汚染地区の40才以上の住民を対象として、臨床的に動脈硬化の指標またはリスクファクターとなりうる最高および最低血圧、肥満、心電図、大動脈脈波速度、血中総コレステロールおよびHDLコレステロールとともに血液凝固学的検査として、ADPおよびコラーゲンによる血小板凝集能、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間、血漿フィブリノーゲン、アンチトロンビンⅢ、6-ケトプロスタグランディンF<sub>1α</sub>、トロンボキサンB<sub>2</sub>を測定し、有機水銀汚染の高い漁村部と低い山村部、または水俣病認定患者と山村部住民を比較した。その結果、漁村部においてはHDLコレステロールが低く、血漿フィブリノーゲンが高値であった。漁村部におけるHDLコレステロールの低値は漁村部の食事形態は山村部に比して動物性脂肪摂取量の多いことを推測させ、昨年行ったリポ蛋白分画の結果と一致する。また血漿フィブリノーゲンは加齢により増加する傾向のあることが報告されているが、食事形態や脂質代謝により変化する可能性も考えられ今後更に検討を要する。その他の検査結果は両地区間で差がみられなかった。また凝固学的指標を用いた両地区の動脈硬化度には差が認められなかった。水俣病認定患者と山村部地区住民との比較では、総コレステロール、HDLコレステロール、血漿フィブリノーゲン、最高および最低血圧、大動脈脈波速度のいずれにも差は認められなかった。以上の結果より、臨床的な有機水銀中毒が動脈硬化の成因に関与する可能性を示唆する所見は得られなかった。

本研究は昭和61年度水俣病に関する総合的研究班総会（昭和62年2月、東京）において発表した。

## メチル水銀中毒に対するGM<sub>1</sub>ガングリオシドの効果

村尾光治 藤崎 正

現在の水俣病はメチル水銀による神経障害の後遺症がその本体と考えられる。このため水俣病の治療法としては残存した神経組織の機能を調整するか、修復を促進する薬物を開発することが必須である。このことより昨年、我々は種々の原因により生じた神経障害を回復させる可能性が指摘されているGM<sub>1</sub>ガングリオシドをメチル水銀中毒マウスに投与し、メチル水銀により低下したマウスの迷路学習がGM<sub>1</sub>ガングリオシドにより改善されることを報告した。本年度は更に、このGM<sub>1</sub>ガングリオシドの効果の機序について検討を加えるための実験を実施した。GM<sub>1</sub>ガングリオシドがマウスのメチル水銀中毒を改善させる機序として、メチル水銀の脳内への取り込みや排泄に関与して脳内濃度を低下させる可能性と、メチル水銀によって障害された神経組織の修復を促進させる可能性が挙げられる。マウスを用い、投与されたメチル水銀の脳内濃度に対するGM<sub>1</sub>ガングリオシドの作用を検討したところ、水銀の脳内濃度はGM<sub>1</sub>ガングリオシド投与群と非投与群では差は認められなかった。このことはGM<sub>1</sub>ガングリオシドのメチル水銀中毒改善効果が水銀の脳への取込み又は排泄に影響するのではなく、障害された神経組織を修復している可能性を支持

するものである。又この他、脳内神経系に対するGM<sub>1</sub>ガングリオシドの修復効果を見るための予備実験として、脳内アセチルコリン作動神経系へのメチル水銀の影響について検討した結果、メチル水銀は脳内アセチルコリン量を有意に低下させること、この低下は神経細胞膜レベルでの放出能を増加させるためであるという結果を得た。これらの結果を指標にGM<sub>1</sub>ガングリオシドの効果、機序について、慢性期の水俣病への応用しうる薬物として今後さらに検討されるべきであろう。

本研究の一部は第39回日本薬理学会西南部会（昭和61年11月、大分）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中動態を中心に中毒発現の機序の解明、より人の水俣病像に類似した実験モデルの作成、解毒、治療、予防を目標に病理学的、生化学的、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基礎的研究
  - (1) 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
  - (2) 着床前初期胚に対する水銀化合物の影響
  - (3) 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

病理室ではこれまで胎児性および小児性水俣病について脳神経系の発達障害の観点から鋭意研究を行ってきたが、本年度は妊婦期間がより人に類似した胎生期の長いモルモットを用い胎生各時期にメチル水銀を暴露した時の毒性発現を形態学的に比較検討した結果、3～5週令の処置では脳の低形成、側脳室の拡大を6～7週令の処置では大脳皮質の退行変性が生じることを示した。一方、メチル水銀の早・流産への影響を検討するため、胎芽に対する作用を観察し、着床前後の暴露では着床位置の誤認識や異常着床卵が存在すること、又妊娠中期において多くの体内死亡例が認められることから早・流産への影響を示唆する結果を得た。

生化室ではメチル水銀の生体内動態、毒性の修飾因子について、生体内SH化合物、特にグルタチオン代謝およびヘモグロビン構造の差異との関係から毒性発現の動物種差、系統差、性差について検討してきた。本年度は肝・腎におけるグルタチオンの代謝回転速度がメチル水銀の生体内動態に影響を与える動物種間に共通した要因であること、又血中メチル水銀は主に腎へ移行した後、グルタチオン抱合体として尿細管中へ分泌、酵素的分解を受け、システイン抱合体として尿中へ排泄される事実とともに中毒発現の感受性の差は腎への水銀の移行速度、蓄積等の要因が関与することを確認した。一方メチル水銀の生体内動態に影響する遺伝的要因の一つにヘモグロビンの構造差が確認されているが、更にヘモグロビン以外の要因が存在する可能性を示唆する結果を得た。生理室では従来から環境科学的研究を行ってきたが、本年度は水俣湾泥土中の細菌についてメチル水銀を分解、揮発する菌、所謂耐性菌の占める割合が全体の7.5%あること、その菌属はBacillus, Pseudomonas, Marexella 等であることを明らかにした。一方、各種試料中メチル水銀の前処置法を中心に高精度の分離測定法を検討、確立してきたが、更に水銀含量の最も少ない水試料についての定量限界の改善に努めるとともに水俣周辺海域の動物プランクトン、海水、底質等のサンプリングを行い、分析法の検討を行ってきた。

藤崎 正

## メチル水銀がモルモット胎児の脳に及ぼす影響

井上 稔 梶原裕二

メチル水銀が胎児の脳に及ぼす影響については多くの実験研究がなされている。これらの実験動物には、取り扱い易く、遺伝的に純化が進んだマウスやラットがしばしば用いられる。しかしながら、マウスやラットはヒトに比べて未熟な段階で出生し、新生仔の脳はヒトの妊娠6ヵ月の胎児の脳とほぼ同じ発生段階にある。このことが胎児性水俣病の動物モデルとして不都合な場合もあり、今回は、妊娠期間の長いモルモットを実験動物として用い、妊娠中のメチル水銀投与が胎児の発生に及ぼす影響を検討した。

発情期のモルモットを一夜雄と同居させて妊娠させ、妊娠3週(21日)、4週、5週、6週のいずれかの日に1回、1匹あたり7.5mgHgの塩化メチル水銀を経口投与した。体重はその日の食餌量によってかなり左右されるが、妊娠3週での平均を500gとすれば、体重あたりの投与量は15mgHg/kgであり、妊娠の後期になればそれより少なくなる。これだけの大量のメチル水銀を一度に強制投与したので、母獣の急性毒性とおもわれる流産がかなりみられたが、妊娠を継続したものもあった。妊娠9週に母獣を麻酔し採血後、生理食塩水の灌流により臓器中の血液を除去し、水銀分析に供した。胎児については、血液、脳、肝臓、腎臓、体毛にくわえて、胃の内容、尿、羊水も採取して水銀分析を行った。脳は組織学的にも観察した。

その結果、妊娠3週または4週に母獣がメチル水銀処理された胎児の脳は、大脳皮質が菲薄化し、側脳室が拡大していたが、皮質の組織構築は良く保たれていた。妊娠5週に処理されたものでは発達障害は軽微であった。妊娠6週に処理されたものでは、後頭葉新皮質第三～四層付近に退行変性がみられた。重篤な例では退行変性の範囲がより広く、頭頂葉や海馬にもみられた。水銀分析の結果、母仔とも、妊娠5週以前に処理されたものではすでに低い値になっていたが、妊娠6週に処理されたものでは高濃度の水銀が残存した。母獣の試料では腎臓に高い濃度の水銀が含まれ、尿中へ排泄していることが示唆されたが、胎児の尿や羊水あるいは胃の内容には微量しかなく、胎児では尿中排泄がほとんど無いことがわかった。いっぽう、体毛には極めて高濃度の数100ppmの水銀があり、毛への蓄積が示された。脳内水銀は母仔とも、大脳新皮質と海馬に高く、梨状葉皮質、間脳、中脳、後脳の順で少なくなっており、大脳新皮質がメチル水銀に障害され易い部分であることと良く一致した。

## マウス着床前後の初期胚に対する水銀化合物の毒性評価

梶原裕二 井上 稔

昨年度(昭和60年度年報)に報告した着床前初期胚に対する水銀の毒性実験に引き続き、本年度は同様に処理した着床前胚のその後の発生状況を調べた。妊娠0日の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、着床直後の妊娠5日と妊娠中期の12日に胎児の発生異常を観察した。妊娠5日では胎児の連続組織切片を作り顕微鏡下で観察、妊娠12日では子宮内死亡と外表形態の異常に注目し観察した。



妊娠5日の観察結果： 有機水銀（塩化メチル水銀）投与群では観察できた胚の総数が減少しており、また、異常な着床をしている胚が5 mgHg/kg以上の投与群で多く見られた。着床位置の認識を誤った胚も数例見られた。一方、無機水銀（塩化第二水銀）投与群では観察できた胚の総数がひどく減少しており、また、未着床の卵が数多くみられた。

妊娠12日の観察結果： 塩化メチル水銀投与群では着床数の減少と子宮内で死亡している胎児が多くみられた。無機水銀投与群では着床数の大幅な減少がみられた。両化合物投与群ともに胎児の体重が減少していた。このような結果から、胚が着床前に水銀に暴露されると着床後にも様々な発生異常が現われることや、メチル水銀は着床直後の異常や死亡をひき起こし無機水銀は着床現象そのものを抑制することが示された。

### メチル水銀の生体内動態とグルタチオン代謝の関連について

平山紀美子 安武 章

動物の組織に高濃度に存在するグルタチオン(GSH)は、生体の酸化還元、解毒代謝に重要な役割を果たしている。メチル水銀の生体内分布、排泄においても肝腎のGSH代謝回転速度、すなわち細胞外分泌速度が密接に関係していることがC57BL/6Nマウスを用いたこれまでの実験から示唆された。

今回はC57BL/6Nマウスの老令時、系統の異なるBALB/cマウスおよび二系統(SDおよびWK)のラットを用いてメチル水銀の動態とGSH代謝回転速度の関係を雌雄間で比較解析した。解析の結果、老令マウスにおいて肝腎のGSH代謝回転速度およびメチル水銀の尿への排泄速度が共に減少し、またBALB/cマウスにおいてもGSH代謝回転速度とメチル水銀の尿への排泄速度に相関が認められた。一方、二系統のラットにおいてGSH代謝回転速度は腎臓で僅かに雌が速く、メチル水銀の尿への排泄速度も雌で速いことが認められた。以上のようにマウスでは肝腎のGSH代謝回転速度とメチル水銀動態が密接に関連しているというこれまでの考えをさらに支持する結果を得た。ラットにおいてもメチル水銀のヘモグロビンに対する親和性の影響が強いため顕著ではないが、メチル水銀の尿への排泄速度とグルタチオン代謝回転速度の間にかかなりの相関が認められた。またGSHの代謝回転速度およびメチル水銀の排泄速度における性差はマウスとラットにより顕著に異なり、動物種間においてこれらの代謝動態がかなり異なることが明らかとなった。

### マウス血漿、腎臓および尿中におけるメチル水銀の形態

安武 章 平山紀美子

メチル水銀は消化管から速やかに吸収され、血流に乗って脳、肝臓、腎臓などの各組織へと運ばれて蓄積するが、その一部は徐々に糞尿中へと排泄される。しかしメチル水銀の組織移行、排泄の機構に関してはほとんど知られていないのが現状である。また、メチル水銀はヘモグロビン、アルブミンなどの蛋白質、グルタチオン(GSH)、システイン(CySH)などの低分子チオール

化合物と複合体を形成することが報告されているが、生体内の各組織におけるメチル水銀の形態についても報告は少なく、排泄系に関する腎臓、尿中における知見は皆無に等しい。

そこでメチル水銀の尿中への排泄機構解明についての手掛かりを得るため、塩化メチル水銀（MMC）を投与したマウスの尿、腎臓、血漿中における水銀レベルの時間変化を調べ、それらにおけるメチル水銀の形態について検索した。C57BL/6Nマウス（8週令、雄）にMMC、（5mg/kg）を経口投与して、1、3、6、9、12、18、24時間後の尿、血漿および腎臓の水銀量を測定した上で、各試料についてゲルクロマトグラフィーあるいはイオン交換クロマトグラフィーを行い、各メチル水銀複合体を分離定量した。

血漿中ではMMC投与1時間以内に、腎臓では3～6時間でその水銀含有量が最高値に達するのに対し、尿中では投与9時間を経過して初めて水銀の排泄が顕著となり、腎臓への水銀蓄積と比較して数時間の遅れが認められた。投与24時間後の血漿中メチル水銀はほとんどすべてが蛋白質（アルブミン）に結合した状態で存在するが、腎臓中ではほぼ同量の蛋白質-メチル水銀とGSH-メチル水銀として検出された。また尿中のメチル水銀は主にCySH抱合体として存在した。

以上の結果から腎細胞内のGSH-メチル水銀が有機酸分泌系によって尿細管に分泌され、管腔の酵素群によってCySH-メチル水銀に加水分解された後、尿中に排泄されると考えられる。

### 環境試料中水銀の分析化学的研究

赤木洋勝

水銀の魚介類汚染には依然として強い関心が寄せられているにもかかわらず、その汚染メカニズムについては未だ解明されない多くの問題を残している。これは主に、分析機器が高度に発達した今日においても実際の環境試料中に含まれる水銀のうち、とくに生物濃縮に係わるメチル水銀の分離分析が容易でなく、その環境内動態が十分に把握され得ていないことに起因している。

われわれは先に、底質、魚介類等の環境試料中に含まれるメチル水銀について、ジチゾン抽出-ガスクロマトグラフィーによる高感度で精度の高い分離分析法を検討し、すでに報告した。この手法はメチル水銀・ジチゾネート錯体がガスクロマトグラフィーへの導入と同時に熱分解し、予めカラム中に混入させた塩化物イオンと反応して塩化メチル水銀の形で検出される事実に基づいている。本研究では、環境試料の中でも最も水銀含量が低く、総水銀として通常ng/ℓレベルの水試料を対象に、その中に含まれるメチル水銀を高精度に分析しうる手法の開発を試みた。

水試料中の水銀分析のむずかしさは、その含量が極微量であることが主な原因であり、分析法としては検出可能な濃度まで高める試料の濃縮操作が必要である。本法においては、大量の水試料（通常8ℓ）を用い、硫酸酸性下に過マンガン酸カリウムで処理して試料中水銀をイオン化したのち、ジチゾン抽出法および硫化ナトリウム転溶法を組み合わせることにより、原試料中メチル水銀濃度を $10^4$ 倍まで濃縮し目的を達することができた。本法による海水からのメチル水銀添加回収試験の結果、2.5-5.0ng/ℓレベルにおいて90.0-99.2%の高収率が得られた。また、本法での海水中メチル水銀の検出限界はおおむね0.1ng/ℓ程度であった。

## 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

中村邦彦 藤崎 正

61年度までの研究で、水俣湾泥土中では、他の海域に比べて塩化第二水銀耐性細菌の割合が高く、この水俣湾の泥土中の水銀のほとんどは硫化水銀であることが判明した。また、これら水銀耐性の高い細菌が塩化第二水銀を分解・気化することをも明らかにした。水俣湾に生息する魚介類は、他の海域にくらべて、高いメチル水銀を含んでいることが報告されている。この様な状況下にある水俣湾泥土中で、メチル水銀を分解・気化する細菌が存在するか否か。もし、存在しているとすれば、どのような種類の細菌が、どの位の割合で存在し、どのような水銀化合物を分解・気化するかについて本年度は研究を行った。0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で塩化メチル水銀を含んだ人工海水寒天培地を用いて水俣湾泥土（総水銀量32.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ および23.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ ）より1068株の細菌を無作為に選択した。これらの細菌について、塩化メチル水銀の分解・気化反応について検討した結果、7.5%(80株)の細菌がこの反応を行うことが判明した。これらの細菌はBacillus属(60株)、Pseudomonas属(15株)、Moraxella属(3株)、未分類(2株)に属する細菌であった。これら塩化メチル水銀分解・気化する細菌は、塩化第二水銀、酢酸フェーニル水銀に対しては幅の狭い最小阻止濃度分布を示し、一方、塩化メチル水銀、塩化エチル水銀、塩プロピール水銀に対しては幅広い最小阻止濃度分布を示した。またこれらの細菌は、塩化メチル水銀のほかに、塩化第二水銀、塩化エチル水銀、塩化プロピール水銀および酢酸フェーニル水銀をも分解・気化し得ることが判明した。

### 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影響をヒトおよび環境の両面から把握することを目的として、種々の疫学資料の収集・解析を進めている。

##### 主な研究課題

1. 水俣病認定患者等の疫学的特性に関する研究
2. 水俣病患者および水銀汚染地域住民の死因等に関する疫学調査研究
3. 不知火海沿岸および周辺地域住民の健康状態追跡調査研究
4. 水俣病認定患者の健康状態追跡調査研究
5. 環境中水銀のモニタリング方式に関する疫学調査研究

水俣病患者は高齢化に伴って、その神経症状も多彩になりつつある。疫学的な特徴として、高齢になるにしたがって、男性が女性よりも水俣病患者が多い傾向が認められる。また、水銀汚染地域および対照地域住民の死因をSMR（標準化死亡比）を用いて比較した結果、基準人口および観察開始時点の設定などにかかわらず、男性では慢性肝炎、肝硬変、女性では腎炎・ネフローゼのSMRが高い傾向がみられている。なお分析に用いた死亡診断書資料のチェックを行い、原資料からの誤転記が少ないことも再確認した。さらには、これらの解析の一環として、剖検診断資料を用いて臨床診断と病理診断の整合性、主要死因別死亡割合についての解析も進めてきた。一方、不知火海沿岸および周辺地域住民の健康状態に関する調査研究においては、当該地域で実施されている老人健康診査結果を収集、磁気テープ化を図っており、今後とも継続して作業を行っていくとともに肝疾患、動脈硬化症などの疾患については、症例・対照研究に基づく検討を試みている。また、水俣病患者の健康状態の追跡研究については、その方法論を検討中である。従来水俣病の発生は有機水銀に汚染された魚介類を大量に摂取したことによると認識されているが、実際の環境中で水銀が魚介類に濃縮される化学形態とその分布は必ずしも明確にはされていない。したがって、水俣湾および周辺海域に棲息する水生生物および海水中の水銀の動態を把握する必要性があり、そのための調査研究に着手している。

二塚 信

#### 水俣病研究センターにおけるコンピューターシステム

金城芳秀

疫学、臨床および基礎研究における情報処理を支援するため、昭和57年にコンピューター・システムが導入された。しかし、その後のコンピューター界におけるハードおよびソフトの開発はめざましく、それらはよりパーソナルな方向へ発展してきている。このような状況を踏まえ、本研究センターにおいても昭和61年末に新システムへ入れ換えを行った。現システムは、各種資料

のデータベース化および統計処理を効率よくおこなえ、特にホストコンピューターとパーソナルコンピューター（端末として使用）間のデータ相互転送が容易であり、柔軟で多彩な処理環境となっている。現システムの機器構成は、中央処理装置（9 Mバイト）、コンソール（1台）、磁気テープ装置（2台）、磁気ディスク装置（2.5 Gバイト）、日本語ラインプリンター（1台）、インテリジェント端末（5台、内1台はグラフィック端末）、日本語端末（3台）である。またソフトウェア関係では、データベース作成ユーティリティー、統計パッケージ、ワードプロセッサ、グラフィックソフトなど研究上必要とされるソフトが用意されており、前コンピューター・システムに比べ、各種の処理機能を向上させたものとなっている。したがって、疫学調査資料、臨床資料、基礎実験データの解析の他、文献資料の検索などに即応できるシステムでもある。

### 3. 所内セミナー記録

#### (1) 血管内皮細胞の生化学的特性

鹿児島大学医学部第3内科 丸山 征郎

血管内皮細胞 (EC) はレニン・アンジオテンシン (R-A系)、血小板プロスタグランディン (PG)代謝、凝固線溶系などの生体システムの制御に深く関わる。例えばアンジオテンシン変換酵素を合成放出しR-A系と、PGI<sub>2</sub>を合成し血小板系と密接に関連している。凝固線溶系に関していうと最近内皮細胞上にスロンボジュリン(TM)という蛋白が発見された。TMはトロンビンの凝固活性を消失せしめ、プロテインCの活性化を著しく促進する。活性化プロテインC(APC)は凝固第V<sub>a</sub>、VIII<sub>a</sub>を水解し凝固にブレーキをかける。筆者はヒトTMの純化精製に世界ではじめて成功し、その性質を明らかにし、また多および単クローン性抗体を作成した。これらの抗体を用いTMの生体内分布を明らかにしえた。TMは、あらゆる臓器の動静脈、リンパ管の内皮細胞上に分布していた。血管の内皮細胞以外でTMが見いだされたのは胎盤の合胞体細胞であった。逆にTMが非常に少なくて注目されたのは、脳の小動静脈であった。このことは脳の血管には、blood-brain-barrier があり、tight Junction が発達していることと何らかの関連を有する可能性が考えられる。

TMは上述のごとくトロンビンを凝固酵素から抗凝固酵素へと変換せしめるユニークな血管内皮細胞特異蛋白であるが、トロンビンと結合したTMにはエンドサイトーシスがおこり、これによって流血中のトロンビンが除去されることが判明した。

このように血管内皮細胞はPGI<sub>2</sub>を合成し抗血小板、TMを合成し抗凝固的であり、両者が相そって円滑な循環が保持されているものと考えられる。

#### (2) 疫学データの評価について

東京大学医学部疫学 前田 和甫

今日の大気汚染の状況は、主要な汚染物の低減対策が効を奏して、例外的な事例を除き、いづれの汚染物も実験的研究によって観察し得る影響出現濃度以下に抑えこまれている。疫学研究の

目的の一つとして、Exposure-Response Relationship を追求する場合、その暴露の評価は慎重にならざるを得ない。大気汚染による健康影響を通して、疫学の問題点およびデータの評価方法について概説した。

現在、SO<sub>x</sub>、COは低減が徹底し、大気汚染物として今後の新たな対応を考えねばならぬ状況にはない。一方、NO<sub>x</sub>、SPM(浮遊粒子状物質)は環境基準未達成の地域もあり、なお継続的に監視と対応を続けていかなければならぬであろう。特にSPMは発生源が屋内、屋外ともにあり、しかもその組成、性状が異なるため、一様な低減対策は存在し得ない。

さて、空気の汚染物への暴露評価をするのには、人の生活行動のうち、経過する時間の長い場所について評価するのが妥当である。人の生活行動時間の85%は屋内である。従って、屋内の汚染物への暴露を評価することは必須の要件である。米国のデータでは、暖房、炊事の熱源としてガスを使用する家庭で、屋内NO<sub>2</sub>濃度が0.15~0.30ppm、継続2hrs程度のピークが記録されている。わが国のデータでは十分信頼できる多数を対象にしたものは末だないが、限られたデータでは0.1ppm程度のピークは記録されている。また、石油ファンヒーター使用時には0.4~0.5ppmに達することが確かめられている。

大気汚染の健康影響、例えば呼吸器への影響を観察する場合、その評価方法として大きく3つのアプローチが考えられる。第一は動物実験である。これは影響の病態像の発生の確認、病態生理的機序の推定、さらには量-反応関係の推定を目的とし、それに合致したデザインが可能だが、ヒトへの外挿の問題、呼吸器疾患の臨床診断に重要な症状や主訴等を把握することが困難となる。また、運動負荷によって呼吸の方式が変化するはずであるが、運動負荷を実験デザインに組み入れることが極めて困難でもある。第二には、ヒトの汚染物暴露による量-反応が直接観察可能である志願者暴露実験がある。考慮すべき様々な交絡要因を排除し得るが、実験対象の人数、暴露濃度が限定せざるを得ない。また実際に生活している状態での暴露の再現が困難で、いわゆる弱者-幼児、高齢者、病人-への暴露実験は許されない。

集団における疾病の発症、増悪、消長の動態を観察し、各事項が招来される理由を、環境諸要因との関連について探求するものが、疫学的研究であり、直接人の集団について観察し得る唯一の方法である。これが第三の方法であるが、交絡要因が多数あり、それらを全て訂正する(adjust)ことは困難であり、特に観察した関連状況を個人にそのまま適用し得ると速断しやすい面は注意すべきである。大気汚染物の吸入による呼吸器への影響は非特異的であり、いづれの研究方法によっても、低濃度長期暴露の影響を、原因と結果の関係で明確には断定し得ないものである。

### (3)粉じんの健康影響

帝京大学医学部公衆衛生学教室 矢野 栄二

最近欧米を中心に石綿の健康影響が問題になり、その使用が厳しく制限される方向にあるが、今や世界一の石綿消費国になった我が国では未だ関心が薄い。石綿は紀元前から用いられているが、今日、主にカナダや南アフリカ等で産出され、その9割がクリソタイル（白石綿）である。石綿の健康影響は、胸膜炎、肺線維症（石綿肺）などの呼吸器の炎症性の病変の他、肺がんや悪性中皮腫を引き起すことが知られている。1973, 4年Wagner らが実験動物で石綿が悪性中皮腫をつくることを示し、Timbrell らが疫学データで、細いサイズの石綿に曝露する鉱夫の方が中皮腫の罹患率が高いことを明らかにした。その後 Stanton はガラス繊維を用いた実験で鉱物繊維の発がん（中皮腫）性はまず繊維サイズ（細さ）に依存するとする Stanton の仮説をまとめた。一方 Yano らは石綿が補体を活性化し、白血球遊走因子を産生して炎症を引き起すことを示した。

1970年代半ばトルコ中央部の農村で悪性中皮腫が住民の中に多発し、当初土壤中の石綿が疑われたが、環境調査により現地に多い柔らかい凝灰石のエリオナイトが原因であることがわかった。その後の疫学調査や動物実験で、エリオナイトは石綿より発がん性が強く、in vitro の試験でも変異原性を示すことが明らかになった。このエリオナイトによる悪性中皮腫の発生は、石綿に限らず他の鉱物繊維も発がんの危険性があることを示すとともに、比較的エリトナイトが太いことから、Stanton の仮説の再検討の必要性を示した。

粉じんの健康影響の他の例として桜島火山灰がある。疫学調査、環境調査、実験的な研究を過去数年間行ってきたが、今の所明らかな呼吸器障害等は認めていない。ただし火山灰に曝露する住民の数は膨大なものであり、今後も注意して調べる必要がある。



(4)

Oxidative stress in dust-induced fibrotic and carcinogenic lung disease : nutritional and therapeutic aspects

Dr. Peter H. Evans

Medical Research Council Dunn Nutrition Unit.

Downhams Lane. Milton Road, Cambridge, England CB4 1XJ.

Studies into the levels and reactivities of serum sulphhydryl groups in rheumatoid and related inflammatory pneumoconiotic lung disease in coalworkers have revealed significant decreases, primarily associated with quantitative and qualitative alterations in serum albumin, mercaptalbumin and mixed disulphide components, indicative of oxidative stress. Administration of the thiol anti-rheumatic drug penicillamine produced a consequent increase and normalization of serum protein sulphhydryl reactivity. Subsequent in vitro chemiluminescent investigations into possible cellular mechanisms involved in oxidative interactions in pulmonary dust diseases using purified human blood polymorphonuclear leukocytes, have demonstrated an activation of the phagocytic respiratory burst and production of free radical oxygen-derived metabolites by toxic fibrogenic and carcinogenic silica, asbestos, erionite and nickeliferous mineral dusts. The possible therapeutic use of thiol drugs e.g. acetyl cysteine, and anti-oxidant micronutrients e.g. vitamins A, C and E, and trace elements e.g. zinc and selenium, to counteract reactive oxygen species mediated tissue injury, requires further consideration in the light of the proposed hypothetical rationale for the roles of such potentially damaging agents in the pathogenesis of fibrotic and tumourigenic dust induced lung-diseases.

## (5) 化学物質の Behavioral Teratology

近畿大学医学部解剖学教室 谷村 孝

Behavioral teratology (通常行動奇形学と訳されるが、必ずしも妥当ではない)とは、行動の発達異常を研究する学問である。とりわけ、実験動物を用いて化学物質など環境因子により誘発される仔の行動異常を対象にすることが多い。Behavioral teratology は、形態の発生異常(先天奇形)が研究の中心であった今迄の先天異常学の拡大、すなわち従来の催奇形性から新しい発生毒性という概念の確立に伴い、機能の発生異常の一つとして重要視されてきた。

Behavioral teratology は、動物心理学的方法が薬理、毒性学領域に取こまれ、さらに発生学(奇形学)と結びついたものといえる。現在、化学物質の安全性評価の立場から医薬品の生殖試験においてこのような生後の行動発達の検索を義務付けている国は、日本の他にイギリス、フランスがある。

哺乳動物を用いる形態的異常(奇形)の誘発実験は、20世紀の初頭より行われてきたが、behavioral teratology の動物実験はそれよりかなり遅れて、1940年 Harned らが臭化ナトリウムによるラット仔の学習能力の低下を報告したのが最初であろう。Behavioral teratology という術語は1963年に Werboff と Gottlieb により提唱された。日本先天異常学会では、1980年に behavioral teratology のシンポジウムがもたれ、その後 Behavioral Teratology 懇話会として毎年活発な討論がなされている。

このように、behavioral teratology は表面的には実験奇形学の延長として発展してきたものであるが、常にヒトの臨床例との対比において研究が進められることが要望される。最近の胎児アルコール症候群の研究では、動物とヒトとの関連を求める方向に研究が進展していることがうかがわれる。

行動とは、生物が全体として外界に対して示す活動であり、動物にあっては運動(movement)としてのみとらえることができる。したがって、総合的に把握されるべきものである。しかも、生体のまま繰り返し観察し、同じ動物を長期間(一生を通じて)追跡しうることが行動発達検索の最大の特徴である。その他に、形態的異常よりも低い量で異常を誘発しうるとは安全性評価の上で極めて重要であり、また奇形の臨界期よりも行動発達の異常の危険期はずっと広いことも重要である。

歴史的には、成体で中枢神経系に作用する化学物質は胎児の脳にも障害をきたしうるのであるということから、最初は向精神薬について多く研究がなされた。ついで古典的な形態的異常をきたす催奇形因子で、奇形をきたさないような少量でも行動発達が障害されることが検索され、さらに環境汚染物質の発生毒性評価の立場から多くの環境化学物質が検討されてきた。今日では、behavioral teratogens は、形態異常をきたす催奇形因子とほぼ同じ位幅広いスペクトルを示している。そのなかで、最近とくに盛んに研究されているものは鉛とアルコールである。

胎児性水俣病はヒトにおける行動発達毒性の典型的な例であり、有機水銀を妊娠動物に投与し

て行動異常を検索した動物試験も演者の報告も含めかなりみられる（総説として Shimai と Satoh, J. Toxicol. Sci.、1985がある）。米国 F D A の共同研究では、C D ラットにメチル水銀を妊娠 6 - 9 日に 2 または 6 mg/kg 経口投与し、出生仔の体重増加抑制、切歯萌出促進、聴覚驚がく反応順応の低下、自発活動促進、学習能力低下などが示された。

Behavioral teratology の方法論の基本理念は研究者によってまちまちで、検索すべき項目も多様である。離乳前の検査としては、各種反射（例えば立ち直り反射、断崖回避反射、背地走性など）、水泳能力、視聴覚機能、また離乳後においては、自発運動（オープンフィールド、回転車、8 字迷路）、神経筋協調性（回転棒）や学習試験が一般によく行われている。オープンフィールド試験は、情動性の試験ともされているが、これには問題があるとの指摘もある。精神遅滞や脳障害とも関連して、behavioral teratology で最も強調されているのは学習試験である。複合水 T 迷路、シャトル箱による往復式回避学習がよく用いられているが、スキナー箱を用いる弁別条件回避反応も価値があると考えられる。

行動の評価は、中枢神経系の個々の機能を分析するのではない。しかし行動の多様性から、多項目の試験を行動の発達時期に従って順次組み合わせる試験 battery tests が提唱されている（例；Cincinnati psychoteratogenicity test system）。このような組み合わせ試験では、先行する試験そのものが 1 つの生後環境要因で、それが後続の試験に影響する可能性について留意しなければならない。そのために仔にストレスの少ないものから試験していくなどの試みがなされている。

Behavioral teratology はなお急速に発展中の若い学問領域であり、多くの問題点を有している。信頼性があり、感度が高く、完全で、有用かつ経済的な組み合わせ試験の確立が強く望まれる。そのためには、米国で行われているような同一計画書に基く共同研究による標準化の試みが多くなされる必要があろう。我が国の Behavioral Teratology 懇話会でも 3 年にわたって種々の共同研究を行ってきた。

行動発達異常の作用機序の研究は、まだ深く探究されてはいない。中枢神経系の電顕を含む組織学的検索や神経伝達物質などの生化学検索、行動異常や遺伝的に決定されているミュータントを用いる研究の発展も望まれる。さらに behavioral teratology の評価に、形態的奇形と同様の毒動学的アプローチが有意義であろう。

## (6) 脳内在性脂環状アミンおよび脂環状アミノ酸の生理的意義

熊本大学薬学部薬物活性学講座学 教授 宮 田 健

脳内在性物質に関する研究は、その成果の波及領域が広く波及効果も大きいことから年々隆盛を極め、今日では化学的範疇を異にする幾多の脳内在性物質が、神経伝達物質など重要な生理的

役割を営んでいることが判明している。本研究で採り上げた piperidine (Pip) および pipecolic acid (PA) は、脂環状構造をもつという点で化学的に新しい脳内在性物質である。Pip については、薬理的、神経化学的および生化学知見に基づいて神経伝達機構および神経・内分泌機構における役割が推定されていた。一方、PA については、必須アミノ酸 lysine の脳内主要代謝産物であるという知見と、従来の神経伝達物質に類似した神経化学的挙動を示すという数少ない実験成績に基づいて、神経伝達機構との生理的な関わりが予想されていた。しかし、情報伝達系の一つの要素である神経細胞の働きとの関係を知る上で不可欠の、神経細胞自体に対する作用については、ほとんど不明であり、PA に至っては薬理作用についても全く検討されておらず、このことが、両物質の脳内における生理的役割を追究する上での障碍になっていた。

そこで、本研究では Pip および PA の脳単一神経細胞レベルでの作用を電気生理学的手法を用いて調べ、PA については薬理作用についても検討を加えることにより、両物質の脳内における生理的役割を解明する手掛りを得ようと試みた。その結果、以下の結論を得た。

## 1. Piperidine

1) 麻酔したラットに Pip を静注すると、0.25-5.0mg/kg で大脳皮質および海馬錐体細胞層の単一神経活動を興奮させ、10mg/kg 以上の大量では抑制した。興奮作用には脱感作現象が認められた。上記の作用は、nicotine の作用に類似していることがわかった。

2) Pip による呼吸興奮、血圧上昇および脳血管拡張作用を遮断しても上記の作用に変化はなく、中枢神経細胞に対する作用は呼吸および循環器系を介したものではない。

3) 麻酔ラットの大脳皮質、尾状核の神経細胞および同定した海馬錐体細胞に電気泳動法で投与すると主に単一神経細胞の興奮を、一部では抑制を示し、残りのものでは作用がなかった。3 部位における作用に違いはなく、興奮作用には脱感作現象が観察された。Pip の作用は ACh の作用にはほぼ類似したが、異なっている点も見られた。

4) 無麻酔下のラットの脳単一神経細胞に対しても Pip は興奮ならびに抑制作用を示し、一部においては作用がなかったが、無麻酔下では麻酔下に比べて抑制される細胞の比率が増加した。一方、ACh の作用は閾値が若干低下した点を除いて、麻酔下の場合と変わらなかった。

5) 上記細胞における Pip の興奮ならびに抑制作用は、電気泳動により同時に投与した Sco. では影響を受けにくく、TEA でよく遮断された。

6) ラット海馬 slice において、苔状線維あるいは海馬采刺激によりそれぞれ CA<sub>3</sub>、CA<sub>1</sub>-CA<sub>2</sub> 領域の錐体細胞層から記録される細胞外誘発電位に対して、 $3 \times 10^{-4}$  M 程度で誘発電位の増強傾向ならびに活動電位数の増加傾向を、 $10^{-3}$  M 以上の濃度で抑制作用を示した。海馬采刺激による誘発電位に対する作用は、無 Ca<sup>2+</sup> 高 Mg<sup>2+</sup> 栄養液中ではわずかに減弱し、Pip の作用は一部ある物質の遊離を介していることが示唆された。

7) Nicotine 類似作用の発現には onium head をもつことが必要とされるが、Pip もまた onium head をもつ。

8) 上記の成績、および Pip は nicotine のように脳内の各種アミンやホルモンの動態に影響を与えるという知見から Pip は、脳内在性の nicotine 様物質 (endogenous nicotine like

substance) であろうと結論した。また、この結論と、最近当教室で見出した、Pip は種々の時間経過あるいはサイクルをもって種々の生理的変動を示すという知見から、Pip は情動および錐体外路系機能の変化、覚醒と睡眠のような生理的状態の変化および種々の環境の変化などに際して、それらの変化に対応し脳の活動を統禦するために特定の神経細胞に直接作用すると共に nicotine 類似作用を介して種々の物質を動員し、言わば脳の活動の 'controller' としての役割をもつ可能性があることが推定された。

## 2. Pipecolic Acid

1) 1-100mg/kg の腹腔内投与で、マウスの一般症状、自発運動量、協調運動 (rota-rod 法) に対して影響なく、筋弛緩作用 (傾斜板法)、鎮痛作用 (Haffner 法)、抗けいれん作用 (最大電撃けいれん法、pentylenetetrazol けいれん法) 体温上昇あるいは下降作用も認められなかった。また、1-10mg/kg の静注で、イヌの呼吸、血圧、心拍数、心電図、およびネコの自発脳波に対して影響がなかった。

2) 慢性電極とカニューレを植え込んだネコの海馬、扁桃核、尾状核に少量 (50 $\mu$ g) を直接に投与すると、海馬注入でのみ脳波上抑制作用、行動上温和化から傾眠状態が観察され、中等量から大量 (100-500 $\mu$ g) では、いずれの部位に注入しても作用が発現した。すなわち、注入後一時期、脳波上覚醒波、行動上注入部位の機構が賦活された症状を呈したが、2-7分以内に抑制状態に転じ、以後、脳波の著明な低電位化 (flattening) が60-120分間程持続した。この間、ネコは、うずくまり勝ちであった。これらの成績から、PA は脳内では薬理活性をもつことが判明した。

3) ラットの脳皮質ならびに海馬錐体細胞に電気泳動法で投与すると、検討したほとんどの神経細胞において単一神経活動を抑制した。作用の経過は一過性で GABA や glycine に類似し、作用する神経細胞の分布は GABA に類似し glycine とは異なった。作用強度は GABA より弱く、glycine と同程度であった。

4) 脳皮質あるいは海馬錐体細胞の発火頻度に影響しない量の PA を投与しながら GABA を投与すると、GABA の作用は増強され、この効果は PA の投与停止後も数分間持続した。しかし、glycine の作用は PA によってほとんど影響を受けず、PA は脳内の GABA 系と関連をもつことが示唆された。

5) 単一神経活動に対する抑制作用は、脳皮質および海馬錐体細胞の双方において、Bic. によってよく拮抗され、Str. では影響を受けなかった。

6) PA 同族体の Pro. の脳単一神経活動抑制作用は、Bic. によってほとんど影響を受けず異性体の中で Nip. の作用は若干抑制されたが、i-Nip. の作用は影響を受けなかった。この成績から、脂環状アミノ酸が Bic. 感受性は PA 自身の構造上の特徴に基づくことが示唆された。

7) HGS 分子モデルを用いて検討した PA のアミノ・カルボキシル基間距離は 0.25nm で、Bic 感受性をもつ GABA のそれは 0.50 nm、Bic. 感受性のない i-Nip、trans-3-amino-cyclohexane carboxylic acid、trans-2-amino-cyclohexane carboxylic acid、cis-4-amino crotonic acid、Pro. glycine の場合は、それぞれ 0.36-0.44、0.45、0.35、0.35、

0.25、0.25 nm、弱い Bic. 感受性をもつ Pip は 0.3-0.38 nm で、PA のアミノ・カルボキシル基間距離は Bic. 感受性をもたないアミノ酸のそれに該当した。しかし、PA の立体構造は、Bic. の立体構造の一部にほぼ一致することを見出した。

8) ラット海馬 slice において海馬采刺激により CA<sub>1</sub>-CA<sub>2</sub> 領域の錐体細胞層から記録される誘発電位に対して、 $3 \times 10^{-4}$  M で抑制し始め、 $10^{-3}$  M 以上の濃度では完全抑制が見られた。無 Ca<sup>2+</sup> 高 Mg<sup>2+</sup> 栄養液中では、低濃度で同様に作用が発現したが、高濃度では正常栄養液中に比べて若干弱くなった。無 Cl<sup>-</sup> 栄養液中においては、作用はかなり減弱したが、減弱の程度は GABA ほど強くなかった。この成績から、誘発電位に対する抑制作用は、主に PA 自身の作用によるが一部伝達物質などの遊離を介していることが示唆された。またその作用は、一部、GABA と同様に Cl<sup>-</sup> conductance の変化を介していることが示唆された。

9) 以上の成績と、GABA 系との密接な関連を示唆する最近の神経化学的および薬理的知見から、PA は脳内の GABA 作働性伝達機構において、神経伝達調節物質 (neuromodulator) として、あるいは cotransmitter として働いている可能性が高いと結論した。

以上、脳内 lysine 活性代謝物の Pip および PA は、脂環状アミンおよび脂環状アミノ酸という構造上の特徴を発揮して、神経活動さらには脳の活動に対して、広い意味での調節を行なっているものと考えられる。

本研究で得られた知見は、新規中枢神経作用薬の開発に際して新しい観点からの情報を提供するものと考えられ、Pip が tardive dyskinesia の治療効果をもつ事、PA が抗けいれん薬の治療効果を増強する事などが指摘されている事は、これを裏付けるものである。

## (7) 環境と脳、行動の発達

愛知県コロニー発達障害研究所 清野茂博

脳のニューロンも筋細胞と同じように、環境からの働きかけによって太く、大きく発達するだろうというイタリヤの Tanzi の予測 (1893) は、アメリカの Rosenzweig 一門によるラットの豊環境条件での飼育によって実証された。

豊環境の条件としては、1) 大きいケージ、2) 8-12匹の集団生活、3) 遊具を与えることが必要と考えられている。逆の貧環境は、小さいケージに一匹だけ入れ、遊具を与えない条件であり、豊環境効果、貧環境効果の判定は標準環境 (ふつうのケージに3匹、遊具は与えない) 群との比較によっておこなう。

豊環境飼育 (たとえば、離乳から30日間) で、大脳皮質 (とくに後頭皮質) が厚く、重くなり、ニューロンとその核も大きくなり、樹状突起の枝分かれ、シナプス部位である棘が増える。

学習行動 (たとえば、Hebb-Williams 迷路テスト) の促進 (エラーの減少) がおこる。

われわれは妊娠中のラットにX線を照射（100R、150R、200R）して作出した小頭症ラットで、豊環境により学習障害を改善できることを示した。

出生前（妊娠中）の豊環境（20日間）により、出生仔の迷路学習でエラーの減少を認め、この効果が妊娠中にもおこりうることを示唆した。

## (8) 環境の中のカドミウムとヒトの健康

長崎大学医学部 齊 藤 寛

カドミウムが長期、過剰に体内に入ったときの健康影響としては蛋白尿、糖尿にはじまる尿細管障害がもっとも頻度が高く、尿細管障害がさらに進行するとファンコニー症候群を呈するにいたり、このなかに時に骨軟化症を併発するものが明らかにされている。従って、カドミウム環境汚染による健康影響を考えると、まず汚染地域住民に尿細管障害があるかに注目すべきであり、骨軟化症がないからといってカドミウムの健康影響がないなど決していえない。カドミウム汚染地域住民の今後の経過観察は非常に大切であり、汚染土壌の改良によるカドミウム負荷の減少で尿細管障害は改善するなどの検討が今後何十年もの長期にわたりなされねばならない。イタイタイ病を頂点とするカドミウム自然環境汚染による健康障害は人類が30年前からはじめて経験した病気である。その全容を明らかにするには少なくとも100年は必要と考えられる。石炭火力エネルギー再利用、活性汚泥の線農利用など環境中へのカドミウム放出が将来ますます増加することが不可避と考えられるが、このような状況のもとで人間へのカドミウム負荷量がどの様になるのだろうか。もしも将来われわれの（われわれの子孫の）カドミウム摂取量が、今後汚染地域の研究から明らかにされるであろうカドミウム摂取量に近づくようなことがあれば、大問題である。このような点で、今後われわれ人間のカドミウム摂取量が増加するか減少するかの研究がきわめて重要であると考えられる。

## (9) リハビリテーション医学における病態運動学の重要性

神戸大学医療技術短期大学部 嶋田 智明

1975年、Hislop は理学療法を実践するにあたり、病態運動学 (Patho-kinesiology) の重要性を強調した。というのも周知のごとく、リハビリテーション医学の中で理学療法の分野は、今までの物理療法中心の時代から運動療法中心の時代へと歴史的にも変遷してきたが、これはその対象となる患者の疾病構造が、単なる骨関節系の障害のみでなく、中枢神経系をも含む複雑な障害像を呈してきた結果による。病態運動学はもっとわかりやすくいえば臨床運動学とでもいい直せよう。いずれにしても、種々の疾病や外傷等によって引き起こされた肢体不自由という障害を、我々は impairment, disability, handicap という3つのレベルで捉え、効果的な治療対策を講じなければならない。そこでその純粋に基礎ともなるべき学問が運動学であり、これをさらにつっこみ臨床的に種々の障害を解釈・分析していくための学問が病態運動学である。運動学や病態運動学は運動の科学あるいは臨床からみた異常運動の科学と定義されるので、筋・関節・骨・神経のみが取り扱われると思われがちであるが、実際には運動に関係する全ての生理学的変化、すなわち血流、神経伝導、代謝なども含まれる。これに加え、biomechanics の知識も必要となる。何故なら運動の変化・大きさを討議する場合、加速度、速度、トルク・モーメントなどが重要となるからである。ただ残念なことに、我々は身体運動の障害を捉えようとする場合、肢位・速度・加速度・力・仕事・パワー、エネルギー代謝といった異常な運動の結果表わされた“運動の外への表現”としての要素の正常からの歪みのみを捉えざるを得ない。だからできる限りこれら身体運動の要素というパラメーターを多く捉えることで、これを包括的にしようと試みるのである。しかし外へ表現された運動は、それを作り出す筋、靭帯、神経、肺、心、血管などの内部諸器官の統合された機能の結果でもあるから、これらの点についても運動障害を考える場合注意を払わねばならないであろう。講演の中ではこれらの点を踏まえ、リハビリテーション医学における病態運動学の重要性について、脳卒中および脊柱、上肢、下肢の主な関節を例にとり概説させて頂いた。



## (10) 遺伝性発生障害のモデル動物

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 東海林 隆次郎

胚の発生過程で形態形成に影響する突然変異遺伝子に関しては、古くより多くの記載がある。これらの変異動物をモデルにして、発生遺伝学的解析を進めれば、ヒトの遺伝病や難治疾患などの解明に役立つ資料が得られるであろう。このような考え方で、著者らが手がけてきた変異動物の発見育成と、それらの発生遺伝学的研究への展開を目ざしている2、3の例を紹介する。

### 1) 神経管閉鎖障害

著者らが発見したMT/Hokldr系マウスの遺伝性外脳症の発現頻度は約6.5%で、主遺伝子は決定されていないが、その発生機序の追跡はなお継続されている。マウス胚では胎生9.0日、17体節期ころに前神経孔が閉鎖するといわれている。しかし、MT系マウス胚では体節が18以上形成されても、なお前神経孔の閉鎖が不完全である胚が約9%発見されている。また、それらの胚では神経管内壁に不規則な凹凸が生じ、正常胚ではみられない異常形態を形成している。異常形態形成の起点は、たしかに神経管閉鎖障害であることの確認を得たが、さらにその閉鎖障害がなにに起因するかはまだ不明である。いよいよ遺伝子と異常形態形成のかかわりの核心に直面し、その困難な解析方法を模索している。

### 2) 遺伝性白内障

眼の水晶体が混濁した状態を白内障とよんでいる。著者らが発見し、確立したミュータントラットCWS/Idr系の白内障は、常染色体性単純劣性の遺伝形質で、ホモ接合体では白内障の他に小眼球症、虹彩後癒着などを合併する。胎生末期にはすでに水晶体線維の変性、上皮組織の異常形成が明瞭となるが、その機序については、いまのところ線維細胞への分化障害があるのではないかと推測している段階である。

### 3) 中軸骨格の発生障害

脊柱異常の研究は広く行われてきているが、発生原因や機序に関する知見は乏しい。遺伝性脊柱異常はマウスでもっともよく研究されており、すでに50を越える突然変異遺伝子が知られている。われわれが育成中のミュータントマウスJsr系の中軸骨格異常は、常染色体性単純優性形質である。胎生13日には、すでに椎体原基の異常形態形成は明瞭となる。体節形成を追跡中であるが、分節過程の障害が考えられその研究方法を模索している。

以上3つの例をあげたが、他の多くの変異動物についても同程度の研究までで埋蔵されているのが現状と思われる。実際にはここからさきの、遺伝子による直接の形質発現が発生遺伝学的にはもっとも興味ある課題であり、解析されるべきところである。これらの埋もれたモデル動物の活用と、新しい研究技術や方法の開発はおおいに期待される場所である。

## (1) 生活由来の重金属発生量

島根大学農学部 森 忠 平

下水汚泥の緑農地利用は、有機物のリサイクルリングの1つとして注目され、最近では全国で30以上の自治体において実施されている。汚泥の緑農地利用に際して最も重要な課題は重金属対策である。法律（肥料取締法）としては汚泥肥料中の水銀、カドミウムおよびヒ素濃度に対して基準が設けられている。また、農用地の土壌中の亜鉛濃度に対しても最近通達（環境庁）が出された。

流入下水中の重金属は汚泥中に濃縮するので重金属対策を考える上でまず第1に重要なことは下水に重金属を排出しないことである。これまでは主として工場、病院および事業所に対して除害施設を設置するなどの対策がとられ、有害重金属に対してはかなり効果があがっている。しかしながら、亜鉛や銅などの必須元素は食物や水にも含まれているので生活排水を通して下水に流入する。現在のところ、このような排水中の必須重金属に対して有効な除去対策は無く、また、それが必須かどうかについては十分な議論がなされなければならない。

いずれにしても重金属に対する対策を考える上で基本的に重要なことは重金属の発生源、由来および発生量を正確に把握し、対策を考える際に、どのような重金属をどのように除去するかを検討できる基礎資料を作っておくことである。

このような考えから、本研究は横須賀、八戸および函館市の3市において4～5人のモニターをおき生活由来の重金属発生量を正確に求めることを試みた。

## (2) カドミウムの代謝と毒性に対するキレート剤の影響

熊本大学薬学部 児 島 昭 次

重金属中毒の治療法としては、一般に次のようなものをあげることができる

- 1) 重金属の体内吸収の防止
  - (1) 暴露からの退避
  - (2) 胃腸管吸収の抑制（胃腸管からの排除、胃腸管内での不活性化）
- 2) 一般的対症療法
  - (1) 呼吸と循環の維持
  - (2) 水と電解質平衡の維持

(3) 神経系作用のコントロール

3) 吸収された重金属の排泄促進

(1) 利尿 (2) 胆汁排泄 (3) 血液透析 (4) 交換輸血

4) 吸収された重金属の解毒剤 (キレート剤) による不活性化

生体内に取り込まれた有害性重金属は生体内の生理的機能に必須なリガンドに結合して有害作用を示す。キレート剤は生体内の有害性重金属と結合して弱毒性あるいは無毒性化合物を形成することによって毒性を抑制し、重金属の排泄を促進する。このように重金属中毒の治療に用いられるキレート剤の効果に関する要因としては、①キレート剤が目的の重金属と安定なキレートを生成すること、②生体必須金属との結合が比較的に小であること、③キレート剤が生体の重金属蓄積部位へ到達しうること、④生体液の pH でキレート生成能を維持しうること、⑤金属キレートが排泄されやすいこと、⑥キレート剤が代謝され難いこと、⑦遊離重金属イオンよりも低毒性の金属キレートを形成すること、などがあげられる。

本講演では、著者の研究室で行った研究を中心として、カドミウムの代謝と毒性に対するキレート剤の影響について紹介する。慢性カドミウム中毒の主な critical organ は腎臓である。従って、カドミウムの急性及び慢性暴露において、腎障害を起こすことなく生体からカドミウムを排泄させることができるキレート剤療法を確立することは重要である。

1) アミノポリカルボン酸 (ethylenediamine-tetraacetic acid, diethylenetriaminopentaacetic acid など)、アミノ酸 (D-cysteine, DL-penicillamine など)、脂肪族カルボン酸 (citric acid, dimercaptosuccinic acid など)

ラット、マウスなどの実験動物にカドミウムを投与直後、上記の水溶性キレート剤を投与するとカドミウムの排泄促進作用が認められるが、カドミウム投与後時間が経過するにつれて、これらのキレート剤のカドミウム排泄促進効果は減少または消失した。

2) 2, 3-Dimercaptopropanol (BAL)

カドミウムの投与直後または時間が経過しメタロチオネイン合成後に BAL を投与すると、いずれの場合にもカドミウムの胆汁排泄が増加し、肝、腎におけるカドミウム濃度は減少した。

3) Dithiocarbamate 系

著者らが新たに合成した N-benzyl-D-glucamine dithiocarbamate (NBG-DTC) は BAL や他の dithiocarbamate 系キレート剤 (dimethyldithiocarbamate, dicarbonylmethyldithiocarbamate など) よりもカドミウムの胆汁排泄促進作用が著しく大きかった。また、NBG-DTC は肝、腎などのカドミウム濃度を減少させ、脳、肺などへのカドミウムの再分布を起こさないことが明らかとなった。さらに、NBG-DTC は急性中毒性が小さく、必須金属の分布、排泄にもほとんど影響を及ぼさないことがわかった。これらの結果から、NBG-DTC はカドミウム中毒の解毒剤として他のキレート剤よりもすぐれていることが示唆された。

### (13) メチル水銀の周産期毒性の実験的研究

北海道大学医学部衛生学教室 佐藤 洋

メチル水銀化合物の毒性発現に対しては、性・年齢のような生物学的な要因をはじめとして、様々な因子が影響を及ぼしていると考えられている。そのなかでもセレン化合物については、Ganther の報告以来メチル水銀の毒性に対して防御的に作用するのではないかと考えられており、多くの研究がなされている。ここでは、特に周産期におけるメチル水銀の毒性に対してセレン化合物がどのような作用をおよぼすのかについて私どもの実験結果を中心に考察してみたい。あわせてメチル水銀と同様に、胎盤関門を容易に通過すると考えられている水銀蒸気曝露時の胎仔における水銀の代謝についても最近の知見を紹介する。

メチル水銀を餌に、亜セレン酸を飲料水に添加して、マウスに妊娠前から継続的に投与した実験では、メチル水銀による生存胎仔数やその体重の減少は、亜セレン酸の添加によって抑制されたものの、口蓋裂をもつ仔の割合が著しく増加した。この実験から得たマウスの臓器中の水銀濃度を測定し、在胎期の死亡率との間の関係 (Dose-response Relationship) を検討すると、メチル水銀単独投与の場合は、水銀濃度を測定したどの臓器でも高い相関係数が得られたが、メチル水銀に加えて亜セレン酸を投与した群では、そうではなかった。

妊娠の後期にメチル水銀と亜セレン酸を皮下注射した母マウスの胎仔では、投与1日後の脳中の水銀濃度がメチル水銀単独投与の場合より高くなる傾向がみられた。妊娠の中期に投与し出生後に水銀を測定した場合は、メチル水銀と亜セレン酸を両方投与した群の方が脳中の水銀濃度が低値であった。亜セレン酸の投与によってメチル水銀の代謝に影響があることは明らかであるが、その影響は、投与・測定の時期や胎仔の発育段階などの要因も考慮する必要があることが示唆された。

亜セレン酸は、出生後の発達に対するメチル水銀の毒性にも修飾作用をおよぼし、妊娠中にメチル水銀に加えて亜セレン酸を投与した母マウスから出生した仔のLocomotor activityやRighting Reflexの発達は、メチル水銀単独投与の場合より改善していた。しかしメチル水銀単独投与の場合にも生後日齢が増加するにつれて回復の傾向が見られ、この問題は単純でないことをうかがわせた。

水銀蒸気は、胎盤関門を容易に通過するので胎仔においてもその毒性が懸念される。しかしながら、妊娠モルモットを水銀蒸気に曝露させた実験では、Target Organ であると考えられる脳などでは、胎仔の水銀濃度は母親に比べて低値であり、肝臓では逆に高値であった。これは、胎盤関門を通過した水銀蒸気が胎仔の肝臓において酸化・蓄積され、さらにその先のDistributonを抑制するためと考えられた。胎仔の肝臓上清のゲル濾過は、大量の水銀がMetallothionein様蛋白とともに存在していることを示した。

周産期の毒性の実験は多くの要因が複雑に交絡しており、実験そのものも容易ではないが、胎児・幼弱時にうけた侵襲の影響の大きさを考えると、さらに多くの研究がなされる必要のある分野であると考えられる。

## (14) 酸性雨と環境

国立公害研究所 大喜多 敏 一

近年、酸性雨の問題がクローズアップされこれに関する研究が広く行なわれてきている。雨水の酸性化に寄与する因子として硫黄酸化物、窒素酸化物、塩化水素等があげられるが、これらは石炭系及び石油系燃料の消費に伴って生ずるもので、工場、事業所、ビル等の燃焼施設（固定発生源）のほか自動車、飛行機、船舶等の交通機関（移動発生源）が主な発生源となっている。

全地球的にみると、雨水の酸性化は欧米において著るしく、ヨーロッパ各国で発生した汚染物質が風によってスカンジナビア半島まで達し、スウェーデン、ノルウェーの湖の酸性化をもたらし、大きな被害を与えている。一方、米国でも近年雨水のpHが低下の一途を辿っており、それに伴って湖のpHが急速に低下しつつある。湖の酸性化はリン、窒素、クロロフィルの欠乏を来す一方、底質中の鉛、カドミウム、マンガン、アルミニウム、亜鉛、水銀等の重金属の溶出を促進することが知られている。また魚の生息数とpHとは正の相関があり、湖水のpHが4.5まで低下すると生息しなくなることが観測されており、スウェーデンではpH調整のため湖に石灰散布をせざるを得ない状態に至っている。酸性雨のもたらす被害は湖に限らず、農作物、森林にも及んでおり、とくに石灰岩の存在しない敏感地域ではその影響が大きい。酸性化した土壌は緩衝能力が低下し、土壌中の重金属溶出がおこる一方、微生物による枯葉等の分解が抑制され、物質循環しない系へと変化し、農作物、樹木の発育阻害をおこす。また、酸性雨によって植物に含まれるカルシウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ分が放出されることも明らかにされている。以上述べたように、酸性雨の環境に及ぼす影響ははかり知れないものがあり、今後さらにその被害が拡大することが懸念される。大気汚染に強い樹木を植えることよりも環境保全に対する努力が肝要である。

## 4. 合同ワークショップ記録

水俣病に関する第3回合同ワークショップ（水俣病に関する総合研究班との合同ワークショップ）は、本年度は、International Workshop on Minamata Diseaseとして昭和61年8月1日、熊本市ニュースカイホテルにおいて開催された。プログラムは下記の通りである。

10:00 to 10:10 am	Opening Remarks Welcome Remarks
10:10 to 10:50 am	Toru Okajima Third Department of Internal Medicine., Medical College of Oita  "Minamata Disease—Past and Present—"
10:50 to 11:30 am	Makoto Futatsuka Department of Public Health, Kumamoto Univ. Medical School, and Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease  "Epidemiological Aspects of Methylmercury Poisoning in Minamata"
11:30 am to 12:20 pm	Thomas W. Clarkson Environmental Health Sciences Center, University of Rochester School of Medicine  "Human Exposure to Methyl Mercury in Iraq and Canada"
12:20 to 1:50 pm	Lunch

1:50 to 2:30 pm                    Kimiko Hirayama  
Biochemistry Section, Department of Biomedical Sciences,  
National Institute for Minamata, Disease

  "Modifying Factors in Methylmercury Distribution  
and Excretion"

2:30 to 3:10 pm                    Ikuo Suda, Shinji Totoki, Tetsuro Konishi and Hitoshi Takahashi  
Department of Pharmacology Institute for Medical Immunology,  
Kumamoto University Medical School

  "Biotransformation of Alkylmercury by Active  
Oxygen Producing Systems"

3:10 to 3:40 pm                    Coffee Break

3:40 to 4:30 pm                    Gunnar Nordberg  
Department of Environmental Medicine,  
University of Umeå

  "Combustion Effluents and Risks of Adverse  
Health Effects from Methyl Mercury Exposure  
in Sweden"

4:30 to 4:35 pm                    Closing Remarks

5:00 pm                                Party, Sky Hall (24F)

## 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  
水俣病認定患者の訪問看護一介護状況を中心として一. 昭和61年度九州地区看護研究学会, 昭和61年9月(長崎), 集録集, 1986. pp141~145
- (2) 後藤孝史, 猪瀬 優, 松本秀也, 大勝洋祐, 岩田真一, 中村尚人, 丸山征郎  
短期間に頻発し容易に出血性梗塞を生じた多発性脳塞栓の1例. 第95回日本神経学会九州地方会, 昭和61年9月(久留米)
- (3) 後藤孝史, 猪瀬 優, 松本秀也, 大勝洋祐, 田原 稔, 園田 健  
脳卒中様症状で発症し胸部症状が極めて軽微な解離性大動脈瘤の1例. 第194回日本内科学会九州地方会, 昭和61年9月(熊本)
- (4) 後藤孝史, 猪瀬 優, 松本秀也, 大勝洋祐, 岩田真一, 中村尚人, 丸山征郎  
短期間に頻発し容易に出血性梗塞を生じた多発性脳塞栓の1例—出血性梗塞の機序と抗凝固療法の問題点について—. 第2回鹿児島血栓研究会, 昭和61年11月(鹿児島)
- (5) 後藤孝史, 宮本謙一郎, 堤美喜子, 有村祐子, 大和紀恵子, 若宮純司, 野元正弘  
耳朶皺襞と動脈硬化について. 第195回日本内科学会九州地方会, 昭和61年12月(鹿児島)
- (6) 後藤孝史, 松本秀也, 猪瀬 優, 竹永 智, 大勝洋祐, 若宮純司, 野元正弘  
臨床的に高度な皮質下病変の重要性が示唆される周期性異常波の2例. 第196回日本内科学会九州地方会, 昭和62年2月(福岡)
- (7) 花牟禮 豊, 大山 勝  
有機水銀中毒ラットにおける嗅上皮および嗅球の形態学的研究, 昭和61年度水俣病に係わる調査研究合同会議, 昭和62年2月(東京)
- (8) 松本秀也, 後藤孝史, 猪瀬 優, 大勝洋祐  
周期性局在性異常脳波(PLEDs)の2例. 鹿児島てんかん懇話会, 昭和61年7月(鹿児島)



- (9) 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  
有機水銀汚染地区におけるHbA<sub>1c</sub>の検討. 第22回日本臨床衛生検査九州学会, 昭和61年11月  
(大分)
- (10) 宮本謙一郎, 若宮純司, 野元正弘  
有機水銀汚染地区住民における動脈硬化について(第2報). 昭和61年度水俣病に関する総合  
的研究班総会. 昭和62年2月(東京)
- (11) 村尾光治, 藤崎 正  
脳内アセチルコリン系に及ぼす塩化メチル水銀の影響. 第39回日本薬理学会西南部会, 昭和  
61年11月(大分)
- (12) 村尾光治, 藤崎 正  
塩化メチル水銀による脳内アセチルコリンの変動. 昭和61年度水俣病に関する総合的研究班.  
昭和62年2月(東京)
- (13) 野元正弘, 福永秀敏, 井形昭弘, C. D. Marsden  
D<sub>1</sub>-dopamine receptorと抗パーキンソン病作用. 厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研  
究班総会, 昭和62年2月(東京)
- (14) 野元正弘, 井形昭弘, 出水千二, 福田健夫  
遅発性ジスキネジア及び本態性振戦に対するタウリンの効果. 神経ペプチドによる精神神経  
障害治療薬の開発研究班(厚生省)総会, 昭和62年3月(東京)
- (15) 野元正弘, P. JENNER, C. D. MARSDEN  
D<sub>1</sub>-dopamine receptor agonistと D<sub>2</sub>-dopamine receptor agonistの併用効果.  
第60回日本薬理学会総会, 昭和62年3月(千葉)
- (16) 堤美喜子, 有村祐子  
成人性水俣病患者の日常生活動作に及ぼす関節可動域の影響. 第8回九州地区理学療法士作  
業療法士合同研修学会, 学会誌, 1986. pp72~76

## (2) 講演による発表

- (1) 野元正弘  
神経疾患の治療と神経薬理学, 湯之見病院, 昭和61年11月(水俣)

- (2) 野元正弘  
中毒と神経疾患。国立公害研究所セミナー，昭和61年12月（筑波）
- (3) 野元正弘  
MPTP-induced Parkinsonism 鹿児島大学第3内科セミナー，昭和62年3月（鹿児島）
- (4) 若宮純司  
神経疾患におけるサーモグラフィーの有用性について 水俣・芦北郡医師会学術講演会，  
昭和61年8月（水俣）

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Jenner, P., Rose, S., Nomoto, M. and Marsden, C.D.  
MPTP-induced parkinsonism in the common marmoset : Behavioural and  
biochemical effects.  
Advances in Neurology, vol.45, edited by M.D.Yahr and K.J.Bergmann  
Raven Press, New York, pp.183-186, 1986
- (2) Kairada, K., Ozaki, M. and Okamura, R.  
Conjugate horizontal eye movement : from a view of the anatomical  
study.  
Neuro-Ophthalmology Japan, 3: 464-468, 1986
- (3) Kairada, K.  
Afferent and efferent connections of the cat abducens nucleus : a study  
by injection of wheat germ agglutinin conjugated with horseradish  
peroxidase.  
Japanese Journal of Ophthalmology, 30: 216-227, 1986
- (4) Nomoto, M., Jenner, P. and Marsden, C.D.  
Alterations in motor behaviour produced by the isomers of 3-PPP in  
the MPTP-treated marmoset.  
Europ. J. Pharmacol, 121: 123-128, 1986

- (5) Nomoto, M., Stahl, S., Jenner, P. and Marsdan, C.D.  
Antiparkinsonian activity of (+)-PHNO in the MPTP-treated common marmoset.  
Movement Disorders, 2: 37-45, 1987.
- (6) 井上洋一, 皆良田研介, 越智利行, 井上トヨ子  
Dysthyroid ophthalmopathy における眼球突出の病態. 眼科臨床医報, 80: 680~684, 1986
- (7) 皆良田研介, 井上洋一  
低眼圧緑内障と辺縁疾患, あたらしい眼科, 3: 637~647, 1986
- (8) 皆良田研介, 井上洋一  
複視のとらえ方について. 日本の眼科, 57: 55~57, 1986
- (9) 皆良田研介, 井上洋一  
結膜: 特に red eye について. 日本の眼科, 57: 163~165, 1986
- (10) 皆良田研介, 井上洋一  
眼裂開大と眼瞼下垂. 日本の眼科, 57: 267~269, 1986
- (11) 皆良田研介, 井上洋一  
眼瞼内反と眼瞼外反. 日本の眼科, 57: 403~405, 1986
- (12) 皆良田研介, 井上洋一  
眼球運動の呼称. 日本の眼科, 57: 489~491, 1986
- (13) 皆良田研介  
甲状腺眼症にみられる複視について. 神経眼科, 3: 201~203, 1986
- (14) 皆良田研介, 井上洋一  
涙液分泌量検査法. 日本の眼科, 57: 641~642, 1986
- (15) 皆良田研介, 井上洋一  
眼球突出. 日本の眼科, 57: 773~774, 1986
- (16) 皆良田研介, 井上洋一  
瞳孔. 日本の眼科, 57: 879~881, 1986

- (17) 皆良田研介  
眼球運動のみかたと解釈。福岡県眼科医会報 118：1～16, 1986
- (18) 皆良田研介, 井上洋一  
眼科からみためまい。日本の眼科, 57：1015～1016, 1986
- (19) 皆良田研介  
脳幹網様体と外転神経核との線維連絡に関する研究。日本眼科学会雑誌, 90：498～502, 1986
- (20) 野元正弘, 井形昭弘  
脳血管障害に伴う問題行動に対するチアプリドの使用経験。診療と新薬, 24：3502～505, 1986
- (21) 野元正弘, 井形昭弘  
MPTPとパーキンソニズム。医科学大事典 補遺第3巻, 講談社, 東京 pp11-13
- (22) 若宮純司  
末梢神経の疾患—サーモグラフィーの有用性—。医学のあゆみ, 140：446～449, 1986

## 2. 基礎研究部

### (1) 学術研究会による発表

- (1) Inouye, M., Kajiwara, Y. and Hirayama, K.

Dose- and sex-dependent responses of fetal mice in mercury distribution following methylmercury exposure. IV International Congress of Toxicology, July, 1986 (Tokyo)

- (2) Kajiwara, Y. and Inouye, M.

Differentiated appearance of cleft lip fetuses in response to maternal treatment with methylmercury in CL/Fr mice. IV International Congress of Toxicology, July, 1986 (Tokyo)

- (3) Kuwana, T., Miyayama, Y., Kajiwara, Y. and Fujimoto, T.

In vitro behavior of chick primordial germ cells from embryonic blood: Scanning electron microscopic study. The XIth International Congress on Electron Microscopy, Aug. 31-Sept. 7, 1986 (Kyoto)

- (4) Yasutake, A. and Hirayama, K.

Chromatographic identification of methylmercury-conjugates in the kidney and urine in methylmercury administered mice. IV International Congress of Toxicology, July, 1986 (Tokyo)

- (5) 赤木洋勝, 松居由美子, 西村肇

ジチゾン抽出ーガスクロマトグラフィーによる水中微量メチル水銀の分析法. 第13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61年10月(金沢)

- (6) 平山紀美子, 安武章, 井上正康

メチル水銀動態への生体S H化合物の関与. 第59回日本生化学会大会, 昭和61年9月(大阪)

- (7) 井上稔, 梶原裕二  
メチル水銀がモルモット胎児の脳に及ぼす影響。第26回日本先天異常学会学術集会, 昭和61年7月(名古屋)
- (8) 井上稔  
哺乳類中枢神経の発生障害。  
日本動物学会・植物学会・生態学会合同第296回例会, 昭和61年11月(熊本)
- (9) 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2報)  
第26回日本先天異常学会学術集会, 昭和61年7月(名古屋)
- (10) 桑名貴, 藤本十四秋, 宮山幸彦, 梶原裕二  
ニワトリ始原生殖細胞の *in vitro* 培養系における動態 三次元的解析。  
第19回日本解剖学会学術集会, 昭和61年4月(東京)
- (11) 中村邦彦, 坂田泰造, 米倉郁美, 中原英臣  
水俣湾の水銀耐性による各種水銀化合物の揮発化反応  
昭和61年度日本水産学会秋期大会, 昭和61年10月(高知)
- (12) 安武章, 平山紀美子, 井上正康  
マウスにおける尿中および腎臓中メチル水銀の分子形の検索。日本生化学会九州支部例会,  
昭和61年5月(福岡)
- (13) 安武章, 平山紀美子, 井上正康  
マウスにおけるメチル水銀の排泄形態の検索。第59回日本生化学会大会, 昭和61年9月  
(大阪)

## (2) 講演による発表

- (1) 井上稔  
メチル水銀の発生毒性  
国立公害研究所セミナー, 昭和62年3月

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Akagi, H., Matsui, Y. and Nishimura, H.  
A method for the determination of trace amounts of methylmercury in natural water by combined dithizone extraction and ECD-Gas chromatography. J. Hyg. Chem. 33:11, 1987
- (2) Hirayama, K. and Yasutake, A.  
Sex and age differences in mercury distribution and excretion in methylmercury-administered mice. J. Toxicol. Environ. Health, 18: 49-60, 1986
- (3) Inouye, M., Kajiwara, Y. and Hirayama, K.  
Dose- and sex-dependent alterations in mercury distribution in fetal mice following methylmercury exposure. J. Toxicol. Environ. Health, 19: 425-435, 1986
- (4) Inouye, M., Kiyono, S., Seo, M. L. and Shibagaki, M.  
Effects of prenatal environments upon dendritic spines in rat offspring. Neurosciences, 12: 239-243, 1986
- (5) Inouye, M. and Kameyama, Y.  
Long-term neuropathological consequences of low-dose X-irradiation on the developing rat cerebellum. J. Radiat. Res. 27: 240-246, 1986
- (6) Kajiwara, Y. and Inouye, M.  
Effects of methylmercury and mercuric chloride on preimplantation mouse embryos in vivo. Teratology, 33: 231-237, 1986
- (7) Nakamura, K., Fujisaki, T. and Tamashiro, H.  
Characteristics of Hg-resistant bacteria isolated from Minamata Bay sediment. Environ. Res. 40: 58-67, 1986

- (8) Yasutake, A. and Hirayama, K.  
Strain difference in mercury excretion in methylmercury-treated mice.  
Arch. Toxicol. 59: 99-102, 1986
- (9) 井上正康, 信国好俊, 安東由喜雄, 平田悦子, 広田昌彦, 森野能昌, 平山紀美子, 安武章,  
グルタチオン代謝輸送の臓器相関と生体防御機構  
代謝, 23: 3-13, 1986
- (10) 井上正康, 信国好俊, 安東由喜雄, 平田悦子, 広田昌彦, 森野能昌, 平山紀美子,  
安武章, 谷口巳佐子  
グルタチオン代謝輸送の臓器相関と酸化的ストレスの抑制. 含硫アミノ酸, 9: 183-192,  
1986



### 3. 疫学 研究 部

#### (1) 学術研究会による発表

- (1) 東 博文, 鈴木猛郎  
殺虫剤 (N A C) の健康影響について, 日本公衆衛生雑誌, 33, 10, 826, 1986 (仙台)
- (2) 東 博文, 鈴木猛郎  
C M I 応答の一致性について, 民族衛生, 52, 66-67, 1986. (沖縄)
- (3) 金城芳秀, 前田和甫, 井形昭弘  
日本人多発性硬化症患者の長期予後, 民族衛生, 52, 202-203, 1986 (沖縄)
- (4) 金城芳秀, 柴田義貞, 二塚 信  
水俣病認定患者の死因について, 日本公衆衛生雑誌, 33, 10, 38, 1986. (仙台)
- (5) 柴田義貞, 金城芳秀  
Isotonic Regression を用いた年齢階級別死亡率の推定, 日本公衆衛生雑誌, 33, 10, 6, 1986. (仙台)

#### (2) 学術刊行物による発表

- (1) Nomura,S., Futatsuka,M., Tamashiro,M., Arakaki,M. and Shibata,A.  
Mortality and life table in Minamata Disease. (Recent advances in Minamata Disease Studies., edited by Tsubaki,T. and Takahashi,H. )  
Kodansha LTD, Tokyo, 1-24, 1986.
- (2) Tamashiro,H., Arakaki,M., Futatsuka,M. and Lee,E.S.  
Methylmercury exposure and mortality in southern Japan : a close look at causes of death. J.Epidemiol.& Communit.Health., 40:181-185, 1986.
- (3) Tamashiro, H., Arakaki, M., Akagi, H., Murao, K., Hirayama, K. and Smolensky, M. H.  
Effects of ethanol on methyl mercury toxicity in rats. J. Toxicol Environ. Health, 18: 596-605, 1986

- (4) Tamashiro, H., Arakaki, M., Akagi, H., Hirayama, K. and Smolensky, M. H.  
Methylmercury toxicity in spontaneously hypertensive rats (SHR). Bull. Environ. Contam. Toxicol. 36: 668-673, 1986
- (5) Tamashiro, H., Arakaki, M., Akagi, H., Hirayama, K., Murao, K. and Smolensky, M. H.  
Sex differential of methylmercury toxicity in spontaneously hypertensive rats (SHR). Bull. Environ. Contam. Toxicol. 37: 916-924, 1986
- (6) 東 博文, 銅谷 伸, 相良 徹  
農薬中毒予防のためのChE 活性値によるスクリーニングの検討, 民族衛生, 52(3), 142-145, 1986.
- (7) 東 博文, 坂本眞一郎, 相良 徹, 銅谷 伸  
児童体位の年次観察による地域評価, 民族衛生, 52(3), 146-153, 1986.
- (8) 西井俊治, 矢野栄二, 小泉 明, 横山泰彦, 東 博文  
火山灰中浮遊粒子状物質の挙動に関する研究, 日本公衆衛生雑誌, 33(8), 398-402, 1986
- (9) 安武直子, 安武 律, 上田 厚, 上田忠子, 二塚 信, 上野達郎, 長野 恵, 有松徳樹, 野村 茂, 柴田義貞, 城田知子, 木場富喜  
最近10年間における婦人農業従事者の貧血の動向とその要因に関する考察, 日本公衆衛生雑誌, 33(9), 569-576, 1986
- (10) 西井俊治, 矢野栄二, 小泉 明, 東 博文, 横山泰彦  
桜島火山灰の挙動と健康影響(2)-可吸入径粒子の挙動-, 日本衛生学雑誌, 41(1), 178, 1986.
- (11) 坂本眞一郎, 坂本雅昭, 銅谷 伸, 東 博文, 相良 徹  
成人男子における肥満傾向者の出現, 民族衛生, 52, 156-157, 1986. (沖繩)
- (12) 矢野栄二, 東 博文, 西井俊治, 小泉 明, 横山泰彦  
桜島火山灰の挙動と健康影響(1)-LANDSATデータを使った解析-, 日本衛生学雑誌, 41, 1, 177, 1986.

- (13) 矢野栄二, 東 博文, 西井俊治, 小泉 明, 横山泰彦, 池田慎吾, 溝口 勲  
桜島火山灰降灰地区森林作業者の呼吸機能, 日本公衆衛生雑誌, 33, 10, 844, 1986.(仙台)
- (14) 上田 厚, 上田忠子, 安武直子, 二塚 信, 野村 茂, 有松徳樹, 安武 律, 城田知子, 柴田  
義貞  
最近10年間の農家世帯夫婦における食物摂取の変化に関する考察, 日本衛生学雑誌, 41, 1,  
405, 1986.

## 6. 委員会報告

### (1) 学術委員会

委員長 井上 稔

委員 有村祐子 金城芳秀 藤本 隆

委員会の業務は昭和60年度年報の編集、所内セミナー（別掲）の企画、水俣病に関する映画会の開催、および「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」（別掲）の企画であった。第3回ワークショップは、第4回国際毒科学学会大会（東京）の開催を機にThomas Clarkson 教授(米), Jaroslav Vostal 博士(米), D. M. Templeton 博士（カナダ）, Gunnar Nordberg 教授（スウェーデン）らを招聘し、水俣病に関する国際ワークショップ（International Workshop on Minamata Disease）として、10月1日熊本市ニュースカイホテルで開催され、多数の参加者をえて、活発な討議が行われた。

### (2) 図書委員会

委員長 柴田義貞 皆良田研介

委員 柴山弘彰 中村邦彦 東 博文 柳田敏久 若宮純司

本年度は、長年の懸案であった図書室へのコンピューターシステムの導入を行い、図書業務の簡素化を図った。図書室へのコンピューターシステムの導入は、図書室にコンピューターを配置し、資料管理システム(LIMS/PC)によって、利用者登録および単行本約120冊の入力を行った。また、6月に60年度購入雑誌の製本をし、図書の整理を行ったところ、4階の図書室の収容スペースが限界に達している事が判明したので、大半の製本雑誌を1階の書庫へ移動した。本年度の購入図書は、洋雑誌115種類、和雑誌39種類、単行本20冊であった。水銀関連文献の収集およびコンピューターシステム化については、CA, EM, Medline等のデータベースにより、外国文献約9万件のファイルの作成、日本語文献約7千件のファイルの作成およびコンピューターへの入力を行った。10月には、水銀関連文献の収集およびコンピューターシステム化の情報交換のために、図書委員3名を筑波大学情報処理センター、図書館情報大学、学術情報大学等へ派遣した。62年度より図書委員会から独立して、水銀関連文献委員会が発足することになった。

### (3) 機器整備委員会

委員長 赤木洋勝  
委員 猪俣和也 野元正弘 東 博文

本委員会は、年度当初に各部より提出された研究機器購入要求に基づき、購入機器の選定を行った。要求書の提出に際しては、研究計画との関連性、機種選定理由を含めた理由書のほか、カタログ、性能比較表、見積書等の提出を求めた。その結果50万円以上の研究機器は10点、総額3,738.2万円であった。審査にあたっては、提出資料の検討を行うとともに、その緊急性、共用性、使用頻度等に重点を置き、研究部に対し十分なヒアリングを行い、要求順位を決定し部長会議に報告した。本年度取得した機器は、実験用X線装置、超低温フリーザー、シグナルプロセッサー、マイクロマン્યピューレーターシステム、アルミブロック恒温槽、恒温振盪機の6品目で、総額19,294千円である。

### (4) 動物実験施設委員会

委員長 平山紀美子  
委員 井上 稔 安武 章 村尾光治 浜口敏博 猪俣和也

本年度は本委員会のメンバーにとって非常に感慨深い年であった。50年度より3年がかりで行われた動物実験施設増設の完成をみたからである。施設は精度の高い実験を行えることを前提に、動物を可及的にクリーン維持出来ること、水銀を用いた動物実験に適することなどが特に考慮されて建設が進められた。59年度にS P F棟、60、61年度にわたりサルを含めた中大動物の飼育実験の可能な中大動物棟が増設された。12月にはこれまで施設に関して色々とお世話になった浦野、佐藤、山内先生を招いて開設式を行った。先生方から講演をして頂いたが、そのなかに“どんな施設でもその施設を使う人々が如何に心を入れるかでその施設の良し悪しが決まる”というお話があり、なるほどと感じた。この施設に関してもまだ不備な点が多いかもしれないが使用者の気持ち次第で良い施設となり得ると信じている。早速、中大動物実験棟でのマーモセットの飼育も始まり、その他の飼育室、実験室も全て稼動している状況にある。

(5) R I 実験施設設置促進委員会

委員長 藤崎 正

委員 赤木洋勝 梶原裕二 鈴木猛郎 宮本謙一郎 山本 浩

当センター設立以来の懸案であるR I施設の設立に向け、昭和60年6月R I設立促進準備委員会を発足、6名の委員構成で各種資料の収集、第一種放射線取扱主任者免許の所得（梶原委員・鈴木委員）、R I施設の調査見学等を行ってきた。62年度官庁営繕費による予算要求を行い調査費を獲得、63年度設置に向け希望をつなぐことができた。R I委員会は当センター研究進展のためR I施設設置に向け、今年度も鋭意努力してゆく所存である。

## 7. 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	57年度	58年度	59年度	60年度	61年度
運 営 費	412,636	385,773	380,172	394,083	388,308
人 件 費	111,782	116,040	125,833	139,468	139,416
事務処理費	109,193	94,999	95,792	95,501	92,748
試験研究費	191,661	174,734	158,547	159,114	156,144
施設整備費	36,914	31,280	30,520	30,520	29,891

### 2. 定 員

(過去5ヶ年)

区 分	57年度	58年度	59年度	60年度	61年度
総 務 課	5	5	5	5	5
臨 床 部	9	9	9	9	9
基礎研究部	6	6	7	7	7
疫学研究部	5	5	5	6	6
計	25	25	26	27	27

### 3. 主要施設整備状況

施設名	面積	備考
本館	3,497.14m <sup>2</sup>	昭和53年3月竣工
小動物実験棟	196.98	〃
車庫	35.94	〃
特殊ガス・プロパン庫	20.32	〃
廃棄物焼却炉	15.00	〃
薬液処理機械室	21.56	〃
合併処理室	30.58	昭和56年3月竣工
特殊焼却炉	48.00	昭和59年2月竣工
S P F動物実験棟	146.38	昭和60年3月竣工
中大動物実験棟	231.65	昭和61年11月竣工



#### 4. 主要機器整備状況

昭和61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 M V 250 R・253 R）
- 多軌道断層撮影装置（島津製作所 H L - 31）
- 直接撮影装置（島津製作所 I D 150 G - 2）
- 多用途脳波計（三栄測器 I A - 58）
- モジュール式筋電計（三栄測器 M S - 6）
- 医用データ処理装置（三栄測器 7 T - 08）
- 多用途生体電気計測装置（日本光電 R M - 6000）
- 脳波スキャナ（日本光電 M C E - 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 635 A - M）（ウォーターズ A L C / G P C 209 D）
- 二波長分光光度計（日製産業 557）
- 炎光分光光度計（日製産業 M P F - 4）
- 分離用超遠心器（日製産業 80 P - 7）
- 原子吸光分光光度計（島津製作所 A A 640 - 13）
- 分析電子顕微鏡（日本電子 J E M - 200 C X）
- 超ミクロトーム（L K B - 2088）
- 電気泳動装置（L K B - 2138）
- 酵素反応速度測定装置（L K B - 2086 M K - II）
- ガスクロマトグラフ質量分析計（日本電子 J M S - D 300）
- 細胞膜超微流動性測定装置（セントラル科学 M V - 10）
- サーモビューアー（日本電子 J I G - M D）（日本電子 J T G - 3300）
- 上気道粘膜組織の分光解析装置（日製産業 R A - 1500）
- デジタルソナグラフ（K A Y - 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 J E S - F E I X G）
- 行動科学研究装置（B R S / L V E）
- コンピューター（F A C O M M 150 F）
- カテコールアミンアナライザー（B A S L C 304 D E）
- 誘発反応測定装置（A H S J C A 5200 - 2 P）
- プラズマ発光分光分析装置（S M I スペクトラパン III B 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（T E A C - 505）
- 走査顕微鏡（日本電子 J S M - T 300）及びクライオユニット（L G 3 C R U）
- 万能倒立顕微鏡（ニコン T M D - 2）

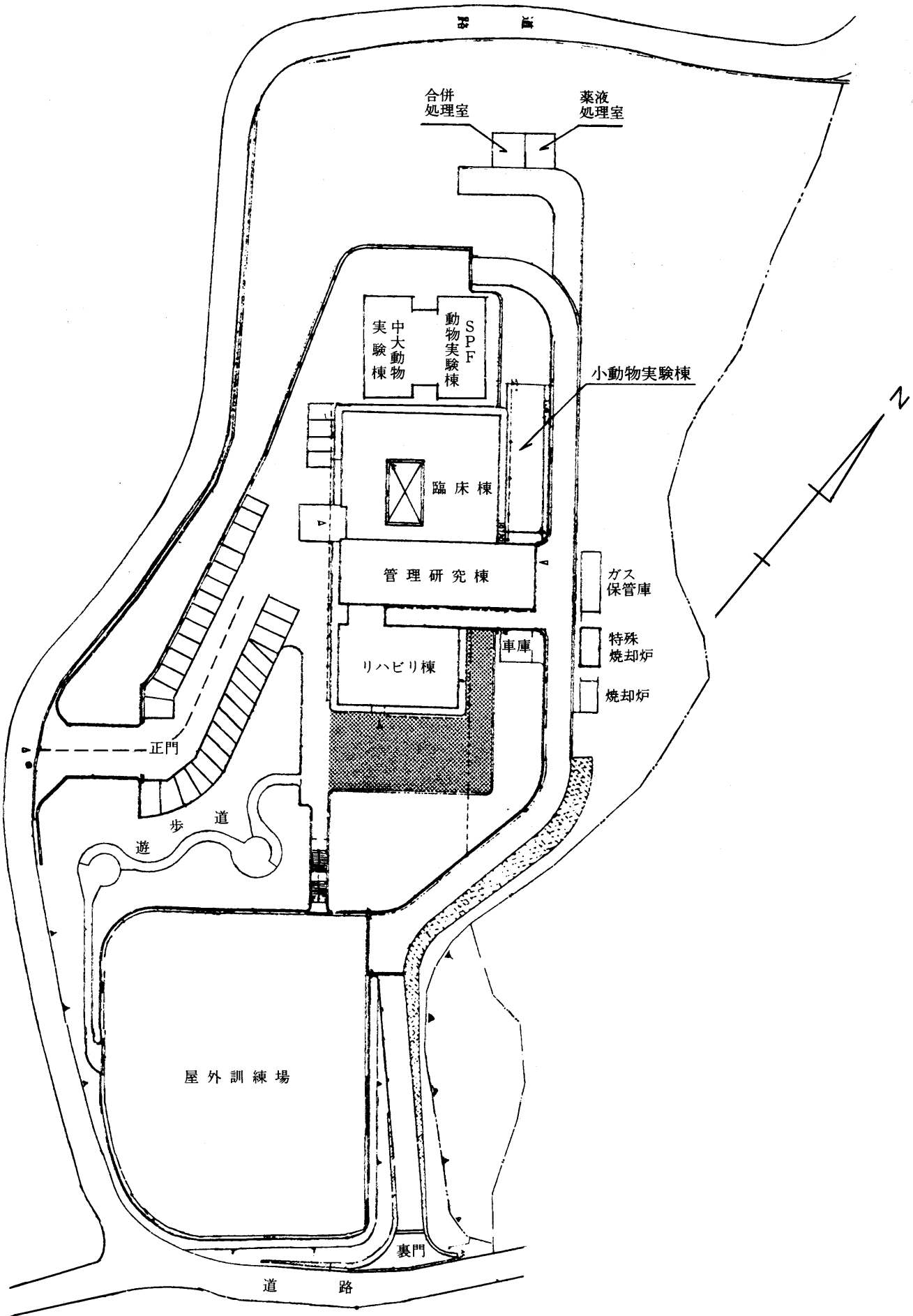
- 動物用X線装置（ソフロン）
- 電動マニピュレーター（ライツ）
- シグナルプロセッサ（日本三栄）

## 5. 図書および文献等の整備状況

当図書室は、昭和62年2月現在、単行本約2,661冊、和雑誌58種類、洋雑誌120種類、各種抄録誌のほか、1930年以降の国内及び国外の有機水銀関連文献集を蔵している。また、必要な情報が迅速に入手できるように最新の情報検策システムとしてのJOIS及びDIALOGなども導入されている。

# 6. 施設配置図

(敷地総面積 22.684m<sup>2</sup>)



附1.人事異動

年 月 日	新 職 名	氏 名	異動事由	備 考
61. 4. 1	鹿児島大学医学部助手	有村 公良	出 向	臨床部理学診療科室長から
61. 4. 1	国立久留米病院医事係長	谷口 孝一	出 向	総務課庶務係長から
61. 4. 1	疫学研究部調査室	金城 芳秀	転 任	東京大学医学部助手から
61. 4. 1	総務課庶務係長	藤本 隆	〃	九州地方医務局から
61. 4. 1	疫学研究部解折室 情報解折係	柳田 敏久	採 用	国鉄鹿児島鉄道管理局から
61. 4. 1	主任研究企画官	高橋 等	併 任	熊本大学医学部教授
61. 4. 1	研究企画官	衛藤 光明	〃	〃 講師
61. 4. 1	臨床部理学診療科室長	有村 公良	〃	鹿児島大学医学部助手
61. 4. 1	臨床部眼科室	尾崎 峯生	〃	熊本大学医学部
61. 4. 1	臨床部耳鼻咽喉科室	坂本 邦彦	〃	鹿児島大学医学部から
61. 4. 1	疫学研究部長	二塚 信	〃	熊本大学医学部助教授
61. 7. 1	臨床部理学診療科	若宮 純司	配置換	臨床部内科室から
61. 7. 1	臨床部内科室	後藤 孝史	採 用	大勝病院から
61. 7. 16	九州財務局管財部直轄 財産課	濱口 敏博	出 向	総務課経理係長から
61. 7. 16	総務課経理係長	猪俣 和也	転 任	九州財務局から
61. 8. 18	臨床部眼科室長	皆良田研介	採 用	東北沢病院から
61. 8. 31	放射線影響研究所 長崎支所	柴田 義貞	辞 職	疫学研究部調査室長から
61. 9. 1	臨床部内科室長	野元 正弘	採 用	キングスカレッジ附属病院 (イギリス)から
61. 9. 16	臨床部耳鼻咽喉科室	花车禮 豊	採 用	オハイオ大学(留学)から
61. 10. 1	疫学研究部長	二塚 信	併 任	熊本大学医学部助教授
61. 11. 1	研究企画官	関山 昌人	併 任	環境庁企画調整局環境保健 課特殊疾病対策室主査
61. 11. 16	厚生省保検局	鈴木 猛郎	出 向	疫学研究部解折室長から
62. 3. 16	鹿児島大学医学部助手	花车禮 豊	転 任	臨床部耳鼻咽喉科室から
62. 3. 28	環境庁自然保護局	柴山 弘彰	転 任	総務課から

## 附2. 主な来訪者

61年4月	熊本県公害部 // 明水園	松村敏人部長 中山靖之次長 三嶋 功園長 レイモン・ロザレス先生
5月	フィリピン生化学者 鹿児島大学水産学部 熊本大学医学部 金沢大学 鹿児島大学医学部 長崎大学医学部 北里大学薬学部	ノナ・ルズ・カロ女史 坂田泰造助教授 桑名 貴助手 キム・サングホー教授 出雲周二助手 兜 正徳助教授 姫野誠一郎助手
6月	中華人民共和国駐福岡総領事館 日本少林寺拳法熊本県連盟	金 吉松総領事他一同 福田正治理事長
7月	熊本県公害部公害保健課 桐生市立相生小学校 水俣市教育委員会 建設省九州地方建設局 東京大学工学部	三浦賢巳主幹 教諭3名 橋口指導主事 中嶋義治営繕監督官 他3名 西村 肇教授
8月	公害等調整委員会 建設省九州地方建設局 東京都杉並区議会	椎名正樹専門委員 他1名 石岡征也営繕部長 福士敬子議員 他1名
9月	国立公害研究所	内田会計課長
10月	WHO西太平洋地域事務局 公害等調整委員会 国際協力事業団沖縄国際センター 沖縄県公害衛生研究所	中嶋 宏局長 和田善一氏 他1名 栄野元昭夫研修監理員 新城安哲企画室員
11月	参議院 水俣青年会議所 産業医科大学	近藤忠孝議員 他4名 松本博幸副理事長 他6名 香山不二雄助手

61年12月	熊本大学医学部附属動物実験施設 長崎大学                    " 鹿児島大学                   " アメリカ  芦北教育事務所	浦野 徹助教授 佐藤 浩助教授 山内忠平助教授 ALAN HARRIS, MICHELE OLPMAN 小・中学校 公害教育担当教師45名
62年1月	東京都衛生局公害保健課 日中友好協会熊本県本部 中国科学院長春地理研究所 JAPAN JOURNAL 千葉YMCA学院 建設大臣官房 ワシントン・ポスト紙 環境問題担当 熊本県立芦北高等学校	新井実保子主事 森木 勇理事 フング スウハイ  工程師 グレン・デービス氏 ピーター・カーニィ氏 塚田 滋審議官 マイケル・ワイスコフ氏他1名 城本憲章教師 他2名
3月	熊本大学医学部 中国医師団 鹿児島大学 "      医学部 清泉女学院高等学校 福井大学教育学部 藤元病院 神経内科 建設省九州地方建設局営繕部計画課	石川 哮教授 張 義芳医師 他7名 井形昭弘学長 福田健夫教授 学生29名 首藤重幸助教授他学生16名 岡田明彦医師 奥田修一課長

### 附3. 主な行事

- 61年 4月18日 セミナー (鹿児島大学医学部 丸山征郎講師)
- 5月30日 セミナー (東京大学医学部 前田和甫教授)
- 7月16日 セミナー (東京大学医学部 藤正 巖助教授)
- 8月1日 合同ワークショップ (熊本市)
- 4日 セミナー (帝京大学医学部 矢野栄二助教授)
- ” ” (英国立医学研究機関、タン栄養学研究所)  
(Dr. Peter H. Evans)
- ” WHO研修員 Prof, Rachmadhi Purwana (Univ, of Indonesia) の受け入れ< 10月1日まで>
- 18日 津奈木健診 ~ 9/5
- 9月11日 セミナー (近畿大学医学部 谷村 孝教授)
- 19日 セミナー (熊本大学薬学部 宮田 健教授)
- 24日 WHO協力センター指定  
(有機水銀の健康影響に関するWHO研究センター)
- 10月12日 WHO協力センター開所式
- 20日 セミナー (愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所)  
(清野 茂博副所長)
- 21日 アセアン諸国研修員 Mr. Suara Murtjana 外4名
- 11月12日 セミナー (長崎大学医学部 齋藤 寛教授)
- 10日 メキシコ大学 田中道子教授外8名
- 28日 国際産業医学コース研修員 産業医科大学 香山不二雄助手外13名
- 12月12日 動物実験棟開所式
- 24日 セミナー (神戸大学医療技術短期大学 嶋田智明助教授)
- 62年 1月28日 セミナー (愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所)  
(東海林隆次郎部長)
- 2月12日 セミナー (島根大学農学部 森 忠平教授)
- 20日 セミナー (熊本大学薬学部 児島昭次教授)

62年3月2日	セミナー	(東京大学医学部附属医用電子施設 渥美和彦教授)
5日	セミナー	(国立公害研究所大気環境部 大喜多敏一部長)
17日	セミナー	(北海道大学医学部 佐藤 洋助教授)
23日	研究企画会議	