

国立水俣病研究センター一年報

第 8 号
昭和62年度

環境庁
国立水俣病研究センター

昭和62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な医学研究の実施を目的とする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9年半が経過しました。

周知の如く、水俣病は発生以来、未曾有の公害疾患として、また公害の原点として内外の深い関心を集め、本病発生のメカニズム、有機水銀による環境汚染と地域住民への健康影響、その予防と対策に関する調査研究が、わが国においては勿論、国際機関をはじめ、諸外国の大学、研究機関等においても精力的に実施されてきました。

今日までに、本病および有機水銀の健康影響に関して実施された調査、研究、収集されたデータ、関連情報は極めて膨大なものとなっており、これらの研究成果についても既に各種の施策に反映されております。しかし、未解決の問題が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、組織及び定員の強化と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造、水俣病研究の現状と問題点を踏まえ、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、研究計画の策定と実施に努めてきました。また、研究の成果及び調査資料については定期的に評価と検討を行い、研究計画の適正と効率化を図ってきました。

本年度には、懸案のアイソトープ実験棟が完成し、動物実験棟整備計画に基づき昨年度までに完成をみたSPF動物実験棟、中大動物実験棟とともに、各種実験的研究の一層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に進捗しており、それらの成果については、内外の学会に発表しております。

本年度も例年の如く、内外の見学者、研修者の受入れ、外部講師によるセミナー、研究員による研究集会、「水俣病に関する総合的研究班」との共催による第4回合同ワークショップ等を開催いたしました。

また、当研究センターは61年9月、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、有機水銀の健康影響に関する各種の情報、専門的、技術的助言の提供、研修コースの開催、国際プロジェクトへの参加が要望さ

れております。

水俣病はその発生から既に30年を越えましたが、本病をめぐる問題は依然として極めて深刻な情勢にあり、センターをとりまく状況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図り、水俣病の本質の解明に資するとともに被害者の方々と各方面の御要望に応え、また国際協力の実践に努力する所存です。

この年報は、62年度における当研究センターの業務、調査及び研究活動の概要を第8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63年 5月

国立水俣病研究センター

所長 黒 子 武 道

目 次

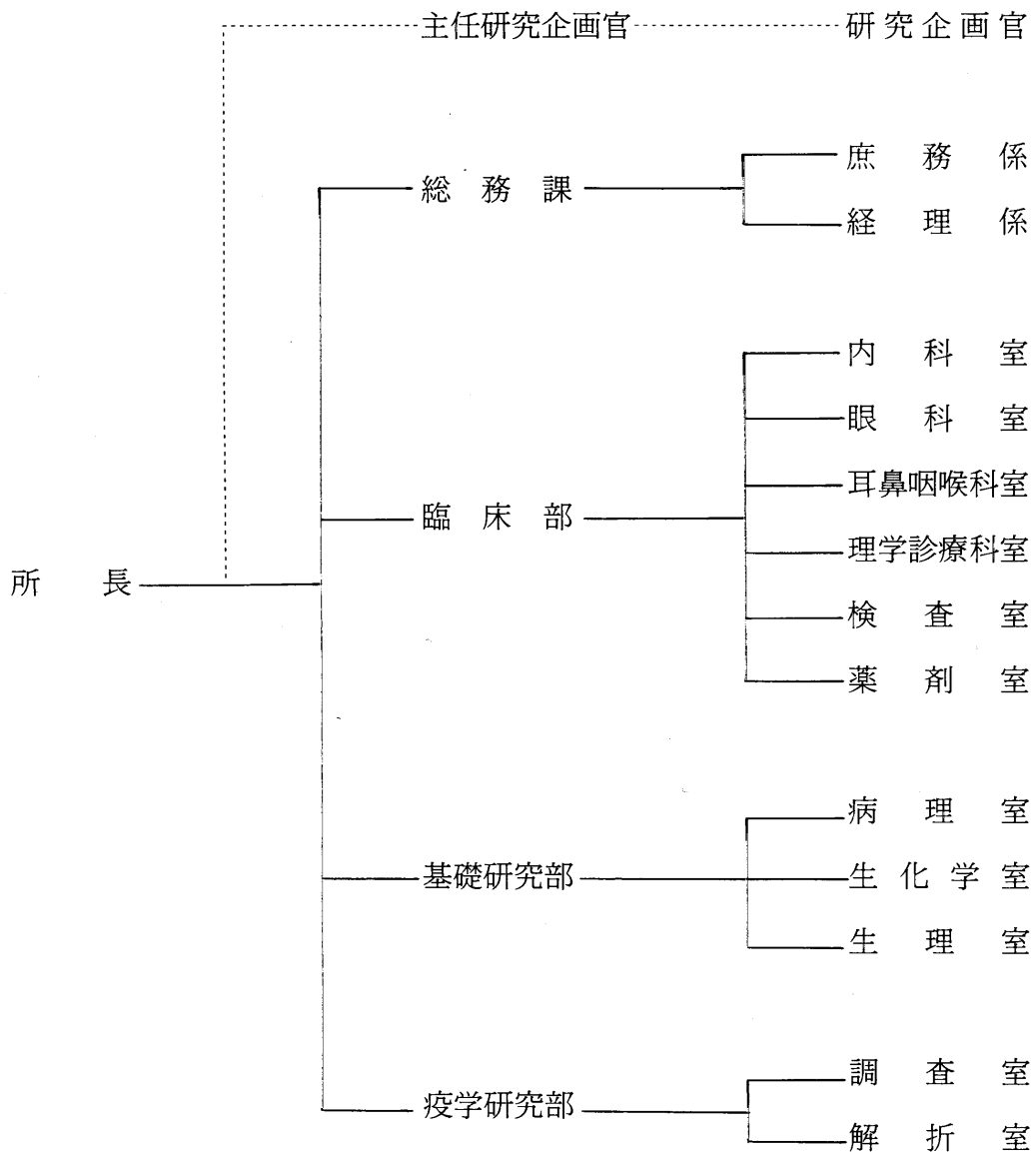
1. 組織構成	1
1. 組 織	1
2. 職員構成	2
2. 調査研究	3
1. 臨 床 部	3
2. 基礎研究部	12
3. 疫学研究部	18
3. 所内セミナー記録	21
4. 水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター 第4回合同ワークショップ記録	33
5. 研究発表一覧	35
1. 臨 床 部	35
2. 基礎研究部	40
3. 疫学研究部	44
6. 委員会報告	47
7. 国立水俣病研究センターの概要	49
1. 予 算	49
2. 定 員	49
3. 主要施設整備状況	50
4. 主要機器整備状況	51
5. 図書および文献等の整備状況	52
6. 施設配置図	53
附1. 人事異動	54
附2. 主な来訪者	55

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62年度末の定員は28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63年2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 剂 室	
同	(併) 同	二 塚 信	研 究 員	技 官 村 尾 光 治
同	(併) 同	衛 藤 光 明		事 務 員 大 和 紀 恵 子 補 佐
○ 総 務 課			○ 基礎研究部	
課 長	事 務 官	菅 原 三 夫	基礎研究部長	技 官 藤 崎 正
庶務係長	同	藤 本 隆	病 理 室 長	同 井 上 稔
	技 官	山 内 義 雄	研 究 員	同 梶 原 裕 二
経 理 係 長	事 務 官	猪 俣 和 也	生 化 学 室 長	同 平 山 紀 美 子
	同	柳 田 敏 久	主 任 研 究 員	同 安 武 章
	事 務 員	岩 坂 美 秋	生 理 室 長	同 赤 木 洋 勝
	補 佐	古 里 富 子	主 任 研 究 員	同 中 村 邦 彦
	同	原 野 広 子		事 務 員 小 嶋 茂 子 補 佐
	同	齐 藤 和 代		同 上 村 尚 子
	同	竹 田 恵 理		同 金 城 ま な み
○ 臨 床 部			○ 疫学研究部	
臨 床 部 長	技 官 (事務取扱)	黒 子 武 道	疫学研究部長	技 官 (事務取扱) 黒 子 武 道
内 科 室 長	技 官	野 元 正 弘	調 査 室	
研 究 員	同	後 藤 孝 史	主 任 研 究 員	同 中 野 篤 浩
研 究 員	同	有 村 祐 子	研 究 員	同 金 城 芳 秀
眼 科 室			解 析 室 長	同 渡 邊 正 夫
研 究 員	同	松 村 明	情 報 解 析 係	事 務 官 坂 本 峰 至
耳鼻咽喉科室				
研 究 員	技 官	神 崎 順 徳		
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		
研 究 員	同	本 田 美 由 紀		

(定員28名 現員27名 欠員1名)

2. 調査研究

1. 臨床部

研究の概況

臨床部は水俣病の経過観察を含めた症候学的研究およ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
5. 水俣病と他の神経中毒疾患との比較研究

現在、水俣病は劇症型や急性型はみられなくなっており慢性型のみとなっている。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。また水俣病の病像として自律神経や他臓器の障害が生じるか否かが研究の課題となっている。さらに現在、諸外国において水銀による環境汚染がしばしば発生しており当センターの研究協力が期待されている。このような観点より臨床部は研究を行い、今年度も大きな成果が得られた。

野元は胎児性水俣病の神経症候を詳細に検討し、運動障害の主因となるものは感覚障害や小脳症状ではなく、全身のジストニーと痙性であることを明らかにした。さらにこのジストニーに対して trihexyphenidyl の効果を検討し、有効例のみられることを報告した。このことは本症の今後の治療の一助となろう。また過去の有機水銀汚染が現在の健康に与える影響の有無を調べるため、汚染の強かった地域と軽かった地域の住民の神経症状を検討したところ、他覚的運動神経症状の出現頻度に差はみられなかった。また赤木とともにフィリピンのミンダナオ島における水銀による環境汚染および人の暴露の調査研究に協力した。後藤はメチル水銀のミトコンドリア電子伝達系に対する作用を検討し、Complex I から Complex III が障害されやすいこと、および中枢神経系のミトコンドリアは肝および骨格筋に比較して障害されやすいことを明らかにした。また水俣病における自律神経障害の有無を検討するため、心電図の R-R interval を検討したところ、水俣病では異常の認められない可能性が高いことを確認した。さらに水俣周辺地区の住民における手指振戦を検討し、海辺部と山村部に頻度が高く、中間部で低いことを報告した。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、在宅患者では入院患者に比べ自立傾向の強いことを確認した。松村はメチル水銀中毒ラットの眼球内組織を検索し、水晶体に水銀が蓄積されることを確認した。また調節核である Edinger-Westphal 核を組織学的に検討しその異常を明らかにした。神崎はメチル水銀の内耳に対する影響をラットで検討し、メチル水銀は内耳にも比較的高濃度に分布するものの、形態学的には変化は認められなかったこと

を確認した。若宮は昨年ひき続き水俣病と動脈硬化の関係の有無を検討した。長峰、本田は往診をとり入れたユニークな活動を行い、リハビリテーションの技術開発を行った。宮本は水俣病における液性および細胞性免疫能の異常の有無を検討したが、対照例との間に差の認められなかったことを報告した。村尾は藤崎とともに有機水銀による行動異常を検討し、メチル水銀の脳室内投与によりラットの攻撃行動が誘発され、同時に脳内アセチルコリン濃度の低下、ドパミン、セロトニンの代謝亢進がみられることを報告した。また比較的少量のメチル水銀の投与は一時的にマウスの迷路学習の習得を亢進させることを明らかにした。

この他、医師、理学・作業療法士、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

胎児性水俣病の神経症状と抗コリン剤による治療

野元正弘

成人の水俣病に比べ、胎児性水俣病では脳障害が広範なことが知られている。この胎児性水俣病例についてその神経症状を検討したところ、小脳症状や感覚障害は軽度あるいはほとんどみられず、全身のジストニーと痙性が強く、これが運動障害の主因となっていた。このため長期に治療観察が可能であった4例について抗コリン剤 (trihexyphenidyl) によるジストニーの治療を漸増法で行った。その最高投与量は、7~14mg/day で本態性ジストニーと比べると低く、副作用が出現しやすかった。しかし4例中2例において運動が速くなり、3例において異常筋放電の減少がみられた。この結果は抗コリン剤が胎児性水俣病のジストニーに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（昭和62年11月、熊本）において発表した。

水銀汚染地区における神経症候の頻度

野元正弘 若宮純司 後藤孝史 有村公良

水俣病は中枢および末梢神経が障害される有機水銀中毒疾患であり、以前の水銀汚染が現在の住民の健康に与える影響の有無の検討は重要な課題である。この為有機水銀汚染地区住民を対象として神経症候の有無を検討し、住民の健康についての調査を行った。有機水銀汚染地区住民1,326名（男性474名、女性852名）を対象として住民の健康審査を行い、一般健康審査とともに一部の神経症候についても記録した。記録した神経症候は、言語障害、運動失調、麻痺あるいは脱力、歩行障害、手指振戦の有無および下肢の腱反射とした。解析方法は、地区間の比較では各地

区で安定した受診率の得られた40歳以上、70歳未満の住民（水俣病認定患者を除く）を用いて、山間地区住民229名を対照とし、海辺地区住民518名について検討した。また水俣病認定患者40名（男性21名、女性19名、40歳—84歳）については、年齢・性を一致させた120名を対照として検討した。海辺地区と山間地区の比較では言語障害、運動失調、麻痺、歩行障害、手指振戦の出現頻度に有意の差はみられなかった。また腱反射（左アキレス腱反射）についても2地区間で差はみられなかった。水俣病認定患者の case control study ではこれらの神経症候のうち言語障害、運動失調、麻痺、歩行障害、手指振戦、腱反射（左アキレス腱反射の亢進）の出現頻度が水俣病認定患者で高かった。この地域は、海辺地区と山間地区およびその間に位置する中間地区に分けられる。この海辺地区住民と山間地区住民の神経症候の頻度を検討したところ両地区間に差はみられず、居住地区が現在の住民のこれらの神経症候の出現頻度に関与することを示唆する結果は得られなかった。

この研究は「水俣病に係る調査研究合同討議」（昭和63年2月、東京）に於て報告した。

有機水銀によるミトコンドリア電子伝達系の阻害について

後藤孝史 山野 隆 中川正法

実験的有機水銀中毒症においては著名なATP産生低下が認められるが、近年そのエネルギー産生系に対する阻害部位をTCAサイクル以降とする報告が相次いでいる。我々はミトコンドリア電子伝達系に対する有機水銀（MMC）の阻害部位をより明確にする目的で、電子伝達系を構成する一連の酵素活性（NADH dehydrogenase, NADH CoQ1 reductase, NADH cytochrome C reductase, Succinate dehydrogenase, Succinate CoQ2 reductase, Succinate cytochrome C reductase, Cytochrome C oxidase, Glutamate dehydrogenase）を大脳、小脳、肝、骨格筋において測定した。

雄性 Wistar 系ラット（9週齢）に、MMC 5 mg/kg B. W. を隔日に経口投与し、総投与量60 mg/kg と40mg/kg の2群を作成した。60mg/kg 投与群では全例に後肢交叉を認めたが症状は比較的軽度で、小脳虫部の組織学的検索でも明らかな変化は認められなかった。40mg/kg 投与群では全例に後肢交叉を認めず、また症状も極めて軽微であった。酵素活性は、小脳では60mg/kg 投与群で NADH CoQ1 reductase が低下し、この低下は総水銀濃度と若干の負の相関を認めた。大脳では NADH CoQ1 reductase の明らかな低下は認められなかったが、NADH CoQ1 reductase を含む NADH cytochrome C reductase が有意に低下していた。40mg/kg 投与群ではいずれも平均値においてやや高値を示したが、有意差は認められなかった。一方肝及び骨格筋ミトコンドリアでは、中枢神経系に比較して総水銀濃度は高値であるにも関わらず、測定した限りで変化を認めなかった。

即ち電子伝達系においては特に Complex I から Complex III が障害されやすいこと、また中枢神経系のミトコンドリアは肝及び骨格筋に比較して障害されやすいことが示唆された。

本研究は鹿児島大学第3内科と共同で行い、水俣病に係る調査研究合同討議（昭和63年2月、東京）において発表した。

有機水銀汚染地区住民の振戦について

後藤孝史 野元正弘

有機水銀汚染地区の住民健診において、姿勢時に恒常的に振戦を認める者の頻度及び周波数、振幅を調査し、主に居住地区別の比較から有機水銀の影響を検討した。なおパーキンソン病や肝障害など、種々の疾患に伴う振戦は除外した。

振戦の頻度は40歳台で0.85%であり、加齢とともに増加し70歳台で13.1%とピークに達した。また男女差は認められなかった。周波数の分布から幾つかの集団を分離することは困難であった。また周波数は加齢とともに低下し、逆に振幅は増大する傾向が認められた。居住地区別にみると、頻度は受診者数の多い中高年齢層では漁村部、山村部、中間部の順であり、また周波数や振幅には明らかな差は認められなかった。

居住地区別比較で漁村部や山村部に頻度が高いことは、有機水銀の暴露より労働の内容など他の因子の関与が推定される。

本研究は第4回合同ワークショップ（1987年11月、熊本）にて発表した。

自宅療養と施設入園における水俣病認定患者の 日常生活動作および介護状況の比較検討

有村祐子 長峰美喜子

一般に水俣病患者は自宅療養中の患者が多いが、入院、入園による療養も増加してきている。このためわれわれは今回、自宅療養および施設入園における水俣病認定患者の日常生活動作（ADL）および介護状況を調査・検討し、それぞれの場で患者にとってどのような援助が必要か、また介護者にとって看護者のどのような援助が必要かを検討した。

対象は自宅療養中の水俣病認定患者59名（男性25名、女性34名、平均年齢63歳）およびその介護者44名（男性9名、女性35名、平均年齢61歳）と水俣病患者施設に入園中の患者60名（男性21名、女性39名、平均年齢72歳）と施設の介護者9名（平均年齢50歳）である。今回は胎児性・小児性水俣病患者を除く50歳以上の患者で、自宅療養患者30名、施設入園患者35名の部分介助の患者を比較・検討の対象とした。

結果および考察として、介護状況は自宅療養患者59名のうち全介助12%、部分介助68%、介助なし20%であった。また施設入園患者においては60名のうち全介助30%、部分介助65%、介助不要な患者が5%であった。今回比較・検討した部分介助の患者はほぼ同数であったが、日常生活動作においては全項目とも施設入園の方が低下していた。施設入園患者では、果物の皮むき、魚の骨むしり、爪切り、ファスナーの開閉、シャツのボタン止め、ひも結びなどの巧緻動作の低下に加え車椅子や歩行器、杖などの使用者が多いため、ベッドより移動して行うADLすなわち洗

面のための水道栓の開閉、トイレに入る、浴槽への出入り、階段昇降などに時間がかかる傾向がみられた。また患者も自宅療養患者に比べ介護者に依存する傾向が強くみられた。看護者は介護者に訓練対象患者に対しては全てのADLが訓練につながることを念頭におくよう指導しながら、ともに患者の日常生活の自立が少しでも拡大されるよう努力していく必要がある。自宅療養患者においても巧緻動作の低下が認められたが、自宅療養患者の場合は、常に介護者が一緒にいるとは限らず困難な部分は工夫などで自分なりの日常生活を送っていた。介護者については嫁が介護する例が最も多かったが、患者が姑の場合、患者と介護者との人間関係に問題がある例がみられた。このような場合、患者の精神面での療養に大きな影響を及ぼすと考えられるため、介護者を含めた援助が重要と考えられる。介護者自身が抱えているさまざまな悩みが聞けるような人間関係づくりに努力し、介護者への精神面での援助にも力を入れていく必要があると考えられた。また夫婦が互いに介護者の場合はいずれも高齢で介護が不十分になりやすいため、看護者のより明確な指導、援助および家族への指導が重要と考えられた。

今回自宅療養と施設入園の水俣病認定患者のADLと介護状況を調査し、比較・検討したが、いずれにおいても患者のADLの拡大がはかれるよう介護者とともに援助していくことが重要と考えられた。施設入園患者については患者を中心に施設の職員、患者家族、関係者のより綿密な連携体制作りが望まれる。

以上は第18回日本看護学会 ― 地域看護 ― (昭和62年11月、岡山市)において発表した。

水俣病患者の調節に関する研究

松村 明 岡村良一

私共は、先に水俣病患者の中に近見障害がみられることを知り、調節検査を行った結果正常者と比較して調節力・調節速度が有意に低下しており、水俣病の眼症状に調節障害があることを報告した。その責任病巣を検索するため、まず調節の皮質下中枢と推定される脳幹のEdinger Westphal核(EW核)について水俣病患者剖検例を病理組織学的に検討した。

水俣病と病理組織学的に診断された2例のうち1例は、水俣病と否定された2例に比べて病理組織学的に異常が認められた。今後症例をふやし詳細に検討し、そらに調節の末梢の重要な部位である眼内の毛様体についても組織学的に研究を行う予定である。

有機水銀中毒ラット内耳の水銀分布

神崎順徳 宮村健一郎

水俣病の耳鼻咽喉科的症状として、難聴や平衡機能障害が上げられており、これらは主として、中枢性病変によるものと考えられているが、内耳性病変も否定出来ない。今回、塩化メチル水銀を投与し、有機水銀中毒ラットを作製して、水銀の内耳への移行を検討した。8週齢のWistar系

ラット雄を用いて、MMC 5 mg/kg を連日、12日間 (60mg/kg/animal) 投与し、約1週後に後肢交叉の出現を確認した後、ネンブタール50mg/kg 腹腔内投与し、生理食塩水にて還流した後、2.5%グルタルアルデヒドにて還流固定した。今回は、蝸牛を中心に測定した。蝸牛は、血管条、蝸牛神経、蝸牛神経を含む蝸牛回転の3群に分けて計測した。測定には、リガクマーキュリーSP3 (酸化燃焼金アマルガム法) にて行った。その結果、蝸牛神経を含む蝸牛回転に、0.76—0.83ppm、血管条に0.82ppm、蝸牛神経に1.16ppmの水銀分布をみた。今まで、中枢性病変による難聴といわれてきたが、今回の実験で蝸牛に水銀の分布を認めたことは、内耳性病変の可能性も否定出来ないとおもわれる。

水俣病患者における脳血管特性について

若宮純司 宮本謙一郎

我々は数年来、有機水銀により動脈硬化が促進されるか否かについて検索を行ってきたが、本年度は脳血管特性を解析、脳血管自体の動脈硬化について検討を行った。

水俣病患者20名 (60歳代3名、70歳代8名、80歳代9名) およびコントロールとして神経学的に正常な者28名 (60歳代12名、70歳代9名、80歳代7名) について脳血管特性装置QFM-2000XA (林電気製) を用いて頸動脈の平均血管径、平均血流量、平均流速および頸・脳動脈径循環抵抗、脳末梢循環抵抗値を左右の頸動脈で計測し、比較した。その結果、頸動脈の平均血管径は各年代とも水俣病患者に大きく、また、頸動脈の平均血流量、平均流速は水俣病患者に小さく、さらに、頸・脳動脈径循環抵抗、脳末梢循環抵抗値は、各年代とも水俣病患者に大きい傾向が観察されたが、いずれにも有意差を認めなかった。

以上の点から、脳動脈については水俣病患者とコントロール群との間には動脈硬化の出現傾向に有意差はないものと推測された。しかし、60歳以上の脳血管特性についてはコントロール群においても各年代ではほとんど差はなく、ほぼ同値を示した。したがって、脳血管特性値は各個人がどの程度の年代の特性値に相当するかによって決めた方がよいと考えられる。これによると、水俣病患者の頸・脳動脈径循環抵抗、脳末梢循環抵抗値は自分の年齢より10歳ないし20歳上の年齢群の特性値を示しており、脳動脈硬化は水俣病患者の方が強いと考えられた。この原因としては有機水銀、塩分や脂質の摂取量などが考えられ、今後この点の検討が必要と考えられた。さらに、他症状との相関関係の有無を検討を要するといった点からも今後、検討の必要があろう。

有機水銀の間脳下垂体副腎系に及ぼす影響について

若宮純司 宮本謙一郎

有機水銀の間脳下垂体副腎系におよぼす影響についてはいまだ詳細な検討はされていない。そこで、我々は今回、水俣病患者13名 (平均年齢76歳) について A.M. 6:00、P.M. 6:00、A.M.

0 : 00の ACTH を RIA 二抗体法による計測から ACTH 日内リズムを検討するとともに rapid ACTH test, Dexamethazone suppression test を行い副腎皮質の予備能について検討を行った。

その結果、A. M. 6 : 00の cortisol 値の低値を示したもの 1 名、高値を示したもの 6 名、正常者 6 名であった。また、rapid ACTH test による反応が 2 倍を超えたもの 6 名、2 倍に満たないもの 7 名であった。さらに 2 倍に満たないもののうち 5 名は前値も高かった。つぎに、ACTH 日内リズムでリズムが消失していたものは 8 名で、正常なリズムをもっていたものは 5 名であった。また、ACTH が低値を示したのは 2 名、高値を示したのが 2 名であった。つぎに、Dexamethazone で正常の抑制がかからなかったものが 1 名あった。

以上を総合すると健康者と比較した場合、正常反応をしたもの 1 名、間脳下垂体系機能低下が疑われたもの 7 名、下垂体機能低下が疑われたもの 1 名、副腎皮質機能低下が疑われたもの 3 名、クッシング病が疑われたもの 1 名であった。すなわち、程度は軽いが、予備能が低下していると考えられた。しかし、症例数が少ないこと、患者は対照者と比較して高齢であること、他症状との相関関係の有無を見る必要があることなどから今後の検討が必要と考えられた。

在宅水俣病患者の状況

長峰美喜子 有村祐子

水俣病患者の現在の生活状況を把握するために、水俣病認定患者の中の一部である約 80 名を対象に在宅訪問を行った。数回の戸別訪問による聞きとり調査と、項目によっては実際に患者に行ってもらった。そしてそれらの結果をまとめて、患者の現在おかれている状況を検討し、在宅リハを施行するための参考資料とした。

以下の項目について調査を実施した。①患者の治療状況、②家族構成と介護状況、③日常生活動作（以下 ADL と略）の自立度と巧緻応用動作の障害程度、④現在における水俣病の症状の有無、⑤身体的または精神的な機能障害および訴えと悩み、⑥職歴と現在の家庭内での仕事または役割、⑦趣味と生きがい、⑧経済状態、⑨患者の居住する地理的な問題点等。

対象患者の多くが加齢に伴い二次的な合併症に罹患しており、各々主治医による薬物療法を中心とした様々な治療を試みている。ADL では、自分の身のまわり動作は一応自立しているものの、巧緻応用動作に障害を持つ人の割合が多く占めていた。また、視力障害や頭痛、腰背部痛、ふらつき等の身体機能上の訴えだけでなく、社会的に家族間の人間関係に問題をかかえており精神的な訴えも多い。介護面や経済面にも問題のある例が多く、水俣病は多面に亘り問題をおよぼしていることがわかった。

水俣病患者における体液性免疫能およびリンパ球サブセットの解析

宮本謙一郎 若宮純司 野元正弘

有機水銀中毒症である水俣病の神経系以外の臓器障害は軽度とされている。しかし、病理学的に水俣病患者の脾臓の萎縮やリンパ球数の減少が報告され、有機水銀中毒症における免疫機能に何らかの影響が認められる可能性も考えられる。そこで慢性期の成人水俣病患者および胎児性水俣病患者における体液性免疫能およびリンパ球サブセットの解析を試みた。

対象は明水園に入園している成人水俣病患者20名(平均年齢 78.4 ± 9.4 歳)および胎児性水俣病患者7名(平均年齢 30.1 ± 1.1 歳)である。また対照として非汚染地区老人ホーム入園者28名(平均年齢 74.2 ± 6.4 歳)および当研究センター職員4名(平均年齢 28.3 ± 2.6 歳)を選び、体液性免疫能として、免疫グロブリン IgG・IgA・IgM、補体蛋白 C3c・C4 をネフェロメーターアナライザーで測定した。またリンパ球サブセットの解析は、モノクローナル抗体を用いた Two color flowcytometry 法で suppressor/cytotoxic T 細胞・helper/inducer T 細胞の陽性細胞率および比、また T 細胞、B 細胞、NK 細胞の陽性細胞率を測定した。

その結果、成人水俣病患者と対照の免疫グロブリン IgG・IgA・IgM および補体蛋白 C3c・C4 はいずれも正常範囲であり、両者間に有意差も認められなかった。また成人水俣病患者と対照のリンパ球サブセットの解析結果において、suppressor/cytotoxic T 細胞・helper/inducer T 細胞の陽性細胞率および比、また T 細胞、B 細胞、NK 細胞の陽性細胞率はいずれも正常範囲で、T 細胞のみ両者間に有意差が認められた($P < 0.05$)。また胎児性水俣病患者と対照のリンパ球サブセットの解析結果において、suppressor/cytotoxic T 細胞・helper/inducer T 細胞の陽性細胞率および比、また T 細胞、B 細胞、NK 細胞の陽性細胞率はいずれも正常範囲で両者間に有意差は認められなかった。

これらの結果から今回の検討では、成人水俣病の体液性免疫能およびリンパ球サブセットの解析、また胎児性水俣病患者のリンパ球サブセットの解析による免疫応答調節能には異常は認められなかった。以上の結果から有機水銀の免疫機構に及ぼす影響を直ちに結論する事はできないが、現在生存する有機水銀中毒症の症例では、体液性免疫能、免疫応答調節能に対する有機水銀の影響はない可能性の高い事が示唆された。

本論は第20回熊本臨床衛生検査学会(昭和63年2月、熊本)において発表した。

塩化メチル水銀誘発攻撃行動に関する研究

村尾光治 藤崎

メチル水銀の急性中毒における中枢作用を検討するために、メチル水銀をラットの両側脳室内に注入し、行動薬理的、神経化学的検索を行った。

ラット脳固定装置を用い、G. Paxinos & C. Watson の脳地図に従い、塩化メチル水銀250~300

$\mu\text{g/head}$ を両側脳室内に投与すると、24時間後には正常ではみられないマウスを噛み殺す行動 (Muricide behavior) が出現した。このような Muricide ラットの脳内における神経伝達物質の変動は、アセチルコリンが海馬、間脳、中脳で増加しており、ドーパミンは大脳皮質で低下、ドーパミンの代謝物であるドパックおよびホモバニリン酸の上昇、セロトニンが線条体、大脳皮質で低下、その代謝物である5ヒドロキシインドール酢酸が脳内各部位で上昇しているのがみられた。このような Muricide behavior への薬物の影響は、ノルアドレナリン作動神経遮断薬のクロニジンおよびドーパミン神経遮断薬のハロペリドールが Muricide を抑制し、抗アセチルコリン薬のアトロピン・ペントリニウムで Muricide behavior が増強されたのに対し、コリン作動薬のフィゾスチグミンは Muricide を抑制した。この他、嗅球摘出ラットで誘発される Muricide を抑制する抗不安薬のディアゼパム、抗うつ薬のデシプラミンも塩化メチル水銀誘発 Muricide を同様に抑制した。

以上のことから、塩化メチル水銀のラット脳内注入により誘発される攻撃行動は脳内コリン作動ニューロンの機能低下、ドーパミンおよびセロトニンニューロンの代謝亢進の結果であると推定された。

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における水銀の動態を中心に中毒発現の機序の解明、より人の水俣病の病像に類似した実験モデルの作成、解毒、治療、予防を目的に病理学的、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. メチル水銀が発生、発育に及ぼす影響に関する実験的研究
 - 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) 胎芽に対する水銀化合物の影響
2. 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
 - 1) メチル水銀の感受性に影響を与える要因の検討
 - 2) メチル水銀キレート剤の合成的研究
3. 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
4. 生体試料中水銀の分析化学的研究
5. 水銀による環境汚染調査

病理室では胎児性および小児性水俣病の本体を明らかにするため検討をかさねているが、本年度は、脳の発達段階がヒトに良く対応したモルモットを用い、妊娠前期および後期のメチル水銀暴露により前者では大脳外套の低形性、側脳室の拡大などの発達障害、後者では海綿様変性などの特性があることを確認した。また、催奇形成作用について、マウスにおける唇裂と口蓋裂の発生について検討すると共に、マイトマイシンCの催奇形性作用がメチル水銀により増強されることを認めた。一方、妊娠初期胚に対し水銀化合物が高い感受性を示すことをこれまで明らかにしてきたが、本年度は器官形成期における水銀の影響を詳細に検討するため、胚の試験管内培養法、更には培養細胞の胎児への導入法を確立した。

生化学室では従来、メチル水銀の生体内動態を明らかにするため、種差、系統差、性差によるグルタチオンおよびヘモグロビンの関与を明らかにしてきた。本年度は腎におけるこれらの要因について検討し、メチル水銀は腎血管腔よりシステインおよびシステニルグリシン抱合体として取り込まれると共にメチル水銀として尿細管腔へ分泌、抱合体として再吸収の存在を明らかにした。一方、水銀の排泄を目標とした研究で、本年度は2-メルカプトオピオニルグリシンをSH基盤として、これにD-およびL-アラニンが付加した化合物を合成、メチル水銀の尿中排泄効果があることをみとめ、特に、D-体では糞中排泄が増大することが示された。

生理室では水銀化合物の海洋細菌への影響について、これまで無機水銀及びメチル水銀耐性菌の存在、発現機構を明らかにしてきたが、本年度は水俣湾泥土中に棲息するこれら耐性菌の性質を更に詳細に検討するため、環境汚染の少ないフルオレッセン酢酸水銀に対する耐性菌の存在を確認、またその機序としてメチル水銀等と同様、 Hg^0 化反応によることを確認した。この他、水槽内で飼育した魚、海老の腸内細菌相への水銀化合物の影響を観察、水銀の存在により耐性菌の割

合ぎ増大することを認めた。

更に、生体および環境試料中、形状別水銀の分析法に関する研究では、これまで毛髪、組織、魚介類、水棲微生物試料の前処理法を中心に検討してきたが、本年度は水試料を対象に海水中の超微量メチル水銀測定法を検討した。

この他、臨床部、村尾研究員との共同研究ではメチル水銀中毒マウスに対する GM₁ ガングリオシド誘導体およびピリミジン誘導体の T-迷路学習効果を検討し、メチル水銀の適当量は一時的に学習の習得を亢進させること、一方、多量投与下の学習低下が GM₁ 誘導体およびピリミジン誘導体化合物の幾つかにより阻止された。一方、急性中毒実験として、多量のメチル水銀のラット脳室内投与により、攻撃行動が誘発されること、また、この機序として、海馬および間脳における Ach の機能低下、脳各部位での DA、5-HT の代謝亢進が関係している結果を得た。

藤崎 正

メチル水銀の胎児に対する多様な影響

井上 稔 梶原裕二

メチル水銀の生体に対する作用は多様である。メチル水銀は生命活動に必要な各種酵素の機能を低下させたり阻害するので、生体反応のあらゆる場面で影響を現すことになる。胎児に対する影響も、次の項で述べるような極めて発生の早い時期から、昨年度年報に報告したような脳の形成の時期、そしていったん形成された神経細胞に対する影響まで、さまざまな発生段階で多様なかたちで現れる。また、その影響は脳ばかりでなく、からだ全体に及ぶものと考えられる。このようなメチル水銀の胎児に対する多様な影響について、ひとつひとつ明らかにしようと、一連の実験的研究をおこなってきたが、本年度は、ヒトの集団が多様な遺伝的背景をもっていること、さらに、環境の汚染は単に水銀に限らず、いわゆる複合汚染であることを考慮して、以下のような実験をおこなった。

まず、遺伝的に唇裂・口蓋裂が多数発現する CL/Fr という系統のマウスをもちいた。この異常は一つの遺伝子によって発現するのでないが、選別と近交交配を重ねることによって高い頻度で自然発生するようになる。このようにして作られた系統が CL/Fr である。このマウスの妊娠10日の母体に 5~20mg/kg の塩化メチル水銀を 1 回経口投与し、妊娠末期に胎児をとりだして実体顕微鏡で観察した。その結果、15mg/kg 以上の量を投与したとき、唇裂の出現頻度が減少した。しかし口蓋裂の頻度は増加したので、正常胎児の数はむしろ減少した。唇裂にだけ注目すれば、メチル水銀がこの異常の発現を抑制したことになり、口蓋裂に注目すれば、自然に発現する以上に発現を増強したことになる。メチル水銀が顔面の発生に影響を及ぼしたことは明らかであるが、結果として現れてくる表現形は、このように多様なものであった。

つぎに、メチル水銀と他の毒物を同時に作用させる実験をおこなった。純系の C3H/He マウスの妊娠 9 日に、まず 0~10mg/kg の塩化メチル水銀を経口投与し、つぎの妊娠10日に 4 mg/kg のマイトマイシン C を腹腔内注射した。マイトマイシン C は核酸に傷害をあたえることによって胎児の細胞を壊し、奇形をつくることが知られている薬物である。メチル水銀は胎児の体内に高

い濃度で数日留どまるので、これら二つの薬物は同時に作用したとみてよい。対照として、水だけ投与したもの、メチル水銀だけ投与したもの、マイトマイシンCだけ注射したもの、そしてマイトマイシンCだけの注射でその時期を早めたものを用意した。その結果、マイトマイシンCでひきおこされる指の奇形と尾の奇形の発現頻度がメチル水銀によって増加した。メチル水銀は大量もちいてもこのような奇形をつくらないことが知られている。また、二つの薬物ともこの量ではひきおこさない口蓋裂が、二つの薬物を同時に作用させることによって発現した。このように、メチル水銀が他の毒物と同時に作用すると、単独では起こらないようなことも起こる可能性があり、こういった視点からも環境を監視していく必要がある。

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

胎児への毒性評価に関する研究の一環として、妊娠の極めて早い時期の胚に対する水銀化合物の影響を検討している。昨年度までに、着床前の初期胚は母親体内で塩化メチル水銀や塩化第二水銀に暴露されると発生の遅滞や発生の異常をひきおこし、成体や妊娠後期の胎児に比べ高い感受性をもつこと（昭和60年度年報）や、その後の発生において異常な着床や着床自体の失敗、あるいは妊娠中期での死亡が高い頻度で生じること（昭和61年度年報）を報告した。これらの研究により着床前の胚に対する水銀化合物の毒性が明らかとなった。

さらに着床以後での水銀化合物の暴露によってどのような発生異常が生じるのか、あるいはどのような機構によってその毒性が発現されるのかは重要な研究課題である。C3H系統やICR系統のマウスを用いて妊娠の中期に塩化メチル水銀を15mg/kgから30mg/kg投与した予備的な実験から、胎児の体重の減少、口蓋裂の発生、胎内死亡の増加が観察された。これらの現象は塩化メチル水銀による胎児毒性として既に報告されているが、その詳細な機構に関しては検討されていない。詳細な研究が困難である原因としては、第一に着床後の胚や胎児が極めて小さいこととともに母親の胎内で発生、成長するので水銀化合物の直接的な暴露が不可能であることが挙げられ、そのために胚や胎児を直接取り扱える特別な実験手法が必要とされる。第二として、胚や胎児を構成する細胞が着床を境にして極めて多種多様になり、それぞれの種類の細胞はその役割や性質が異なり、水銀化合物に対する感受性や影響も異なることが挙げられる。このような理由により、本年度は上記の研究課題を遂行するための基礎的な実験手法の開発、(1)胎児の試験管内での培養方法の確立、(2)胎児を構成する細胞の試験管内での培養方法の確立と毒性の評価方法の確立、(3)毒性評価を行うための細胞種の選定とその取り扱い方法の確立をめざして努力した。その結果、(1)に関しては妊娠7日と妊娠10日の胚や胎児を約2日培養することができた。(2)に関しては、予備実験の段階であるが、塩化メチル水銀は試験管内で培養された胚細胞に対して細胞膜の変性（細胞膜の粘性の変化）をひきおこすことが明らかとなった。(3)に関しては生殖細胞を選定した。生殖細胞は胎児期の早い時期に分化する細胞種であり、将来の精子や卵のもとになる細胞なので、毒性の評価を行う重要な細胞と思われる。

メチル水銀の腎臓への取り込みの機序について

平山紀美子 安武 章

これまでに、メチル水銀 (MM) 動態の種差、系統差、性差を利用して、グルタチオン (G S H) の臓器内および臓器間代謝やヘモグロビンの構造上の違いなどがMMの組織移行、排泄といった生体内動態に影響を与える主な宿主要因であることを示唆する結果を得た。G S Hは生体内における重金属や生体異物の代謝に関する重要な還元剤の一つであり、主に肝臓で合成され、腎臓で分解される。つまり肝臓で合成されたG S Hは血流中に分泌され、分解酵素活性の高い腎臓に運ばれて、そこでシステイン (CySH) を始めとする構成アミノ酸に加水分解されるわけである。MMはチオール化合物に対して強い親和性をもつため、G S Hとも安定な複合体を形成する。したがって肝臓から腎臓に至るG S Hの流れがMMの動態に無関係と考えることは不自然であり、肝臓からのG S Hの流出量がMMの腎臓への移行量、さらには尿への排泄量に密接に関連していると考えられる。今回、生体内におけるMMの動態の中での腎臓の役割を明らかにする目的で、MMをG S H、CySHあるいはシステイニルグリシン (CysGly) との複合体としてマウス静脈内に注入し、MMの腎臓における取り込みの機序を検討した。

G S H複合体を投与した場合、MMの腎臓への取り込みは、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -G T P) の阻害剤を負荷することにより大きく抑制されたのに対して、CySH、CysGly 複合体の場合はこの阻害が顕著ではなかった。血漿中MMのほとんどはアルブミンに結合しているものの、ごくわずかではあるがG S H複合体も検出されていることを考え併せると、以上の結果から、MMの循環系から腎臓への取り込みに際しては、血漿内の微量のG S H-MMが腎細胞の血管腔側に存在する γ -G T Pにより加水分解された後、CySH-あるいは CysGly-MMとして細胞内に取り込まれていることが推察できる。

メチル水銀動態の修飾因子について— γ -G T Pの役割

安武 章 平山紀美子

メチル水銀 (MM) は各種チオール化合物に対して強い親和性を持ち、かつ可逆的な相互作用をするため、生体内の各組織におけるその形態は一様でない。これまで、近交系マウス (C57B L/6N) を用いて、腸管より吸収されたMMが速やかに循環系に入り、血漿中をアルブミンに結合した形で各組織へと運ばれ、腎臓ではグルタチオン (G S H) と組織蛋白質に結合した形で蓄積し、そして最終的にシステイン (CySH) 抱合体として尿中に排泄されることを確認してきた。

今回、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -G T P) の特異的阻害剤であるアシピシン処理によってMMの代謝がどのように変化するかを観察した。

マウスの腹腔内にアシピシン (1 mmol/kg) を投与すると、3時間後には腎臓の γ -G T P活性の97~98%が抑制され、血漿中のG S Hレベルが約2倍に上昇する。このとき尿中のG S H濃

度は対象群の1,000倍もの高値を示すいわゆるグルタチオン尿症を呈するが、CySH も約40倍に上昇する。これは残存する γ -GTP によってGSHの一部が加水分解されたものと考えられる。また対照群では、投与後尿中にMMが認められるまでに9時間という長時間を必要としたのに対し、このように γ -GTP 活性を阻害した状態でMMを投与すると、腎臓におけるMMの蓄積量の低下とともに、投与後わずか3時間の間に投与量の6%にあたるMMの排泄が観察される。これは腎尿細管腔における γ -GTP によるGSH-MMの加水分解が抑制されたために、MM-代謝産物が再吸収されずにそのまま尿中に到ったものと考えられる。確かにこのときの尿中のMMの約1/3はGSHに結合した状態で検出されるが、大半は依然としてCySH 抱合体として同定される。このことは、アシビシン処理したマウス尿中のGSH/CySH 比が10/1であることと一見矛盾するように思われるが、チオレートアニオンへのイオン化傾向がCySH のほうがGSHよりもはるかに大きいことを考えると説明できる。

以上のことから、MMの腎臓への取り込み、また尿中への排泄に γ -GTP が大きく関与していることが明らかにされた。

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

これまで水銀に汚染されている水俣湾では、他の海域に比べて塩化第二水銀耐性細菌の割合が高く、これら水銀耐性菌は塩化第二水銀や塩化メチル水銀を分解・気化することを明らかにしてきた。本年度は、この様な状況下にある水俣湾において、汚染の知られていない水銀化合物、酢酸フルオレセイン水銀に対する耐性菌の存在について研究をおこなった。酢酸フルオレセイン水銀は米国で殺菌剤として使用され、その耐性機構は塩化第二水銀や塩化メチル水銀の分解・気化反応と異なり、水銀の沈澱化により行われていることが報告されている。水俣湾の海水及び泥土から156株の海洋細菌を分離し、酢酸フルオレセイン水銀に対するこれらの菌の耐性を検討した結果、Pseudomonas 属で耐性の高い細菌の割合が大で、Moraxella 属、Bacillus 属などの細菌でも耐性度の高い菌が存在することが明らかになった。更に、耐性度の高い Moraxella 属、Bacillus 属および Pseudomonas 属の3株を用いて、酢酸フルオレセイン水銀耐性機構について検討した結果、これら細菌は、水銀の沈澱化反応によらない水銀の揮発化反応によることが判明した。また、水俣湾より分離した Micrococcus、Corynebacterium、Staphylococcus、Pseudomonas、Moraxella、Bacillus、Vibrio、Enterobacter および Flavobacterium 属の細菌322株について揮発化反応の有無を検討した結果、全ての細菌属で、43.9%の細菌がこの反応により耐性を有することが明らかになった。

生体および環境試料中水銀の分析化学的研究

赤木洋勝 金城芳秀

本研究は人体の各組織、魚介類、水生生物、水質、底質等に含まれる水銀について、その化学形別濃度を把握しうる簡便かつ精度の高い分離分析法を確立し、とくに生物濃縮に係わるメチル水銀の生体および環境内動態を明らかにすることを目的としている。我々はこれまで、メチル水銀のジチゾネート錯体が通常の電子捕獲型ガスクロマトグラフィーによるメチル水銀分析条件下において注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ことを見出し、底質、魚介類、水質等の環境試料中メチル水銀につき、そのジチゾン抽出—ガスクロマトグラフィーによる分離分析手法の検討を行ってきた。環境試料は底質にどのような固形試料から水試料に至るまでその形態は様々であり、当然のことながら分析における前処理法が異なる。底質、浮遊物質、魚介類、生体組織等の固形あるいは蛋白性の試料についてはアルカリ—エタノール溶液による処理法を用い、水試料については硫酸々性下に少量の過マンガン酸カリウムにより処理を施すことにより、各試料からメチル水銀が遊離し、容易にジチゾン—ベンゼン溶液に抽出されることが明らかになった。ジチゾン—ベンゼン溶液による抽出物についての後のクリーンアップ法は共通してアルカリ性硫化ナトリウム溶液を用いて逆抽出し、これを弱酸性にして窒素ガスを通じながら過剰のイオウ分を除去することにより再びメチル水銀がジチゾン—ベンゼン溶液に抽出されるようになり、さらにこのジチゾン抽出物を水酸化ナトリウムで洗浄し過剰のジチゾン除去すると、ガスクロマトグラム上妨害ピークのない単一ピークとして検出されることが判明し、試料により前処理法は異なるものの、その後の試料からのメチル水銀の分離、クリーンアップ法が共通して適用できる手法を一応確立することができた。しかしながら、総水銀としてわずか mg/l しか含まれていない水試料中メチル水銀の分析を可能にするには少なくとも 10,000 倍の濃縮が必要である。これまで逆抽出—再抽出のクリーンアップ操作を繰り返すことにより濃縮していたが、操作が繁雑であったこともあって、現在ではクリーンアップ操作過程を短縮して行えるよう改良するなど、手法全体についてさらに簡便性をもたせるべく改良法の検討を進めている。

3. 疫学研究部

研究の概況

有機水銀の環境汚染と、それに起因する地域住民の健康影響について、ヒト及び環境の両面から把握することを目的として、各種の疫学資料の収集・解析を進めている。

疫学研究部の主な研究課題は次の通りである。

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

水俣病の疫学的特性に関する研究の一環として、水俣病における水銀摂取の量—反応関係を明らかにするため、鹿児島県における水銀汚染地域住民の毛髪中水銀量の継時的変化について検討し、個々の住民の毛髪水銀量の減衰傾向が、他地域のそれと差のあることを認めた。また、汚染地域住民の死亡状況、死因構造を解明するため、熊本・鹿児島両県の対象地域及び対照地域住民について、昭和59～60年度の死亡診断書を収集、MT化を行った。なお、これら地域の死亡診断書については、昭和28年以降ひきつづき収集している。また剖検診断資料を用い、水俣病症例および非水俣病症例間の各種病理所見の頻度についても比較検討した。

不知火海沿岸及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、前年度にひきつづき当該地域で実施されている老人健康診査結果を収集、MT化を行っており、これらデータの総合的な解析を通じて、汚染地域住民に対する健康影響について、検討を進めている。

また汚染地域における水俣病在宅患者の公害被害健康管理カード61年度分を収集、MT化した。これは58年度より継続実施しており、在宅療養患者の健康状況の追跡調査の資料としている。

なお、胎児性水俣病の発生機構を解明するため、一般健常者の水銀及び各種微量元素等を測定し、これら元素濃度の組織内及び他組織間の相関関係を観察した結果、有機水銀濃度は、臍帯血が最も高く、容易に胎盤に移行し、胎児濃縮を起こすことが認められた。また無機水銀濃度は、胎盤で最も高く、胎盤の関門機能が示唆された。

環境中の水銀の動態を明らかにするため、環境試料中の水銀、特に底泥中の水銀の測定法について検討し、試料中の硫化物を除去し、定量的分離分析が可能な測定方法を確立した。

渡邊 正夫

水銀など環境中微量元素の経胎盤移行

中野篤浩

妊娠母体に対するメチル水銀暴露による胎児性水俣病、PCB暴露による胎児性PCB中毒症、及び原爆被爆による原爆小頭症の発症など、胎生期は諸種環境因子に非常に敏感である。そこで、人における水銀を始めとする環境中諸種微量元素の経胎盤胎児移行の様式を明らかにすることを目的として、一般健常者の出産時に母体血、臍帯血および胎盤を採取し、水銀、カドミウム、鉛等の有害元素、カルシウム、マグネシウム、リン、鉄、銅、亜鉛、マンガン、クロム、セレン等の必須元素を測定し、これら元素濃度の組織内組織間の相関関係を検討した。

水銀は Magos 法で無機水銀と有機水銀に分別定量した。母体血、臍帯血、及び胎盤の間において、有機水銀濃度は臍帯血が最も高く容易に経胎盤移行し胎児濃縮を起こしていることを示唆した。また無機水銀濃度は胎盤で最も高く胎盤の関門機能が有効に働いていることを示唆した。カドミウムは臍帯血でも検出され明らかな胎児移行は示したが、臍帯血中濃度が母体血より明らかに低く、難胎児移行性であることを示した。また、胎盤のカドミウム濃度が両血液より極端に高く胎盤のカドミウムに対する関門機能が有効に働いていることを示唆した。鉛はカドミウムと同様に、母体血の濃度が臍帯血より有意に高く難胎児移行性の傾向は示した。しかしながら、胎盤の鉛濃度は両血液より有意に低く、胎盤の鉛に対する関門機能は評価できなかった。

不知火海沿岸住民の毛髪中水銀濃度と健康状態との関連

坂本峰至

昭和35年から昭和50年の間、出水市を中心とする不知火海沿岸地区住民の毛髪中水銀濃度を継続的に観察した。昭和35年当時に見られた高値毛髪中水銀濃度は、昭和37年にかけて急激に減少し、10年後には一般住民と変わらない位の値まで低下していた。しかし、昭和35年から2年間における毛髪中水銀濃度の半減期は新潟、イラクの有機水銀中毒事件やトレーサー実験で報告された約70日という値よりも約3.5倍長い約250日であった。

更に、昭和35年から2年の間に50ppm以上の毛髪中水銀濃度を示した住民を高度水銀暴露者群として、昭和46年に行われた不知火海沿岸住民一斉健康調査の第1次アンケート調査の結果を用い、水銀暴露と健康状態との量・反応関係について検討を行ったところ、60歳以上80歳未満の高齢者の群のみで4項目の自覚症状で有意の関係が認められた。

環境中水銀のモニタリング方式に関する疫学的調査研究

金城芳秀 赤木洋勝

生体および環境試料中水銀の分析化学的研究と関連させ、水俣湾近郊海域の表層底泥中に含まれる水銀について、その化学形態別分布の評価を試みた。方法はジチゾンベンゼン抽出—ガスクロマトグラフィー（菅野淳 他、衛生化学、1985）を応用した。その結果、嫌気性の強い底泥試料の場合、従来の測定方法あるいは菅野らの方法においても、底質中メチル水銀の量的把握が困難であった。これは嫌気的条件下での底質は発酵により生じた硫化物を多量に含んでいるためと考えられる。したがって、底質中メチル水銀をより効果的に分離するにはジチゾンベンゼン抽出前に硫化物を除去する処理が必要である。そこで、試料中に含まれるフミン質等有機物の可溶化を促進するために、アルカリ処理に際して加熱処理を加えるとともに、ジチゾンベンゼン抽出に先だって、塩酸酸性とした試料に窒素ガスを通じ、硫化物を H_2S として除去することでこの問題の解決を試みた。この前処理法により、底泥中メチル水銀の定量的分離分析が可能であることが確かめられた。今後さらにこの方法の有効性を確認するとともに、底質の性状ならびに総水銀、メチル水銀量を評価する予定である。

3. 所内セミナー記録

(1) ファイブロネクチンとその遺伝子解析

産業医科大学医学部生化学 平野英保

最近の科学の進歩には、目をみはるものが有り、宇宙からの生命の科学及び有機水銀中毒に至るまで、盛んに研究が成され、多くの成果が上げられている。細胞集合体としての生命の研究が、発生、分化、老化、癌化等の方向より追求され始めてより、にわかに細胞間物質の機能蛋白としての役割が報告されるようになってきた。

この中の一つに、Large External Transformation Sensitive Protein (LETS protein) とも呼ばれた事があるファイブロネクチンがある。通常2量体で存在していて、単量体分子量23万の高分子量粘着性糖蛋白である。その機能は、細胞の形態の保持、走化性、細胞と細胞ないし細胞間隙物質との結合、創傷治癒、Transglutaminaseとの結合等々と、多彩に亘っている。

又、細胞表面糖蛋白ファイブロネクチンは癌化に伴い減少ないし消失してしまう事が知られていた。これはDNAからメッセンジャーRNAに成るところ、即ち、発現ないし翻訳が抑制されて減少してしまう。この事は、ラウスサルコーマウイルス(RSV)でトランスフォームしたニワトリの繊維芽細胞を使い明らかにしてきた。又、このファイブロネクチンの遺伝子は、当初よりかなり大きい事が予想され、ニワトリの遺伝子 Library から拾い上げた時、全長約48kbの長さが有り、電子顕微鏡によるR-loop analysisから、約48個のエクソンが有る事が分かった。更に、最初と最後の2~3個の例外を除けば、エクソンの長さはほぼ一定で、繰り返し構造である可能性が示唆された。

事実ファイブロネクチンの遺伝子解析及びmRNAより作られたcDNAの一次構造解析結果から、Pertersenが提唱した、牛の血漿ファイブロネクチンのType I repeatの各々が、それぞれのエクソンと対応した形でのドメインと成っている事が分かった。

Type III repeatも繰り返し構造として認められたが、少々異なっているところは、2個のエクソンが蛋白における一つの繰り返し構造のドメインと成っている様に考えられた事である。このType III repeatの一つが細胞結合ドメインであり、ニワトリのエクソン30には、-Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-の、細胞結合 site と成り得るペプチドが存在した。この様な配列は、細菌から人間に至るまでほぼ同じものが認められるため、遺伝子進化の側面から見た場合、生物において極めて重要な役割を担って来たものと考えられる。

それ故、この遺伝子の発現の制御方法を、分化、癌化、発生、細胞の走化性、細胞社会の形成等の立場から研究して行く事は、複雑な生命体の動的解析にとって必要欠く可からざる事と考えられ、今後盛んにやっけて行かねばならないと考えている。

(2) セレン毒性のメチル水銀による修飾

国立公害研究所環境生理部 米 元 純 三

メチル水銀とセレンとの相互毒性軽減作用はよく知られている。ところが妊娠マウスにおいては、セレンの作用は成熟動物におけるように一様ではなく、doseの組み合わせによって胎仔への影響は増強または軽減された(信永ら、1979)。この妊娠マウスでみられたメチル水銀-セレンの相互作用においてはセレンの毒性が重要な役割を果たしていることが示唆された。そこで妊娠マウスにおけるセレンの毒性を調べ、メチル水銀-セレンの相互作用をセレン毒性のメチル水銀による修飾という観点から検討を加えた。

セレンの母体および胎仔への毒性は、dose-dependentであり流産誘発作用が特徴的であった。この流産は胎盤への傷害によるものと考えられ、胎盤が妊娠マウスにおけるセレンのtarget organと考えられた。セレンの妊娠マウスにおける毒性はGSH(グルタチオン)の前投与によって増強された。また、セレンの生体内でのGSHとの第一次の代謝産物であるGSSeSGは等モルの亜セレン酸ナトリウムより強い毒性を示し、亜セレン酸ナトリウムのproximal toxinはGSSeSGまたはその代謝産物であることが示唆された。

妊娠マウスでのセレンの毒性の作用点と考えられた胎盤あるいは胎仔におけるセレン分布へのメチル水銀、GSHの影響をしらべた。GSHの前投与により胎仔でのセレンの蓄積がみられたが、GSHと同様にセレンの流産誘発作用を増強したメチル水銀では特に変化は認められず、target organへのセレンの蓄積だけでは毒性の増強は説明されない。

セレン代謝へのメチル水銀の影響を非妊娠ラットを用いてしらべたところ、呼気中揮発性セレンの著しい排泄増加が認められた。従来、呼気中への揮発性セレン(ジメチルセレンナイド)の排泄は解毒的代謝と考えられていたが、ジメチルセレンナイドの排泄増加に伴ってセレン毒性の増強もみられた。ジメチルセレンナイドの生成にはS-adenosyl methionine(SAM)がメチル供与基として関与しており、急速な呼気中セレン排泄によるSAMの減少、肝上清中のGSHの減少がメチル水銀によるセレン毒性の増強に関わっているものと推察された。

(3) オゾン層の破壊について

国立公害研究所大気環境部 村 野 健太郎

人工衛星NIMBUS-7の観測によって南極上空のオゾン量が春季(9、10月)に著しく減少していることが確認され、オゾン層の破壊が現実となってきた。オゾン層破壊の原因はまだ明

らかにはなっていないが、産業活動、人間生活によって地上から放出された各種のクロロフルオロカーボンが成層圏へ侵入した後、成層圏の強い紫外線によって光化学的に分解、反応してオゾン層を破壊するのが大きな要因であろうと考えられている。クロロフルオロカーボン（CFC11、12、113、114、115など）は冷凍機やエアロンの冷媒、エアゾール製品の噴射剤、電子部品等の洗浄剤、発泡剤などとして、現代の高度化社会を支える広い分野で活用されている。これらは対流圏内では極めて安定で、それ自身環境中に存在して毒性もないことから、それまで同様の用途で用いられていた他の化学物質の代替品としてシェアを広めてきている。

クロロフルオロカーボンが成層圏オゾンを減少させ、地球規模の環境（気候変動）に影響を及ぼす恐れのあることを指摘したのは1974年 Nature 誌に掲載されたカリフォルニア大学の Rowland 教授の論文からである。これを契機に各方面で数多くの研究が行われている。国連環境計画（UNEP）においては、オゾン層調整委員会（CCOL）を設置して、本格的な検討が進められている。

わが国においても、各省庁で検討が行われているが、環境庁では「成層圏オゾン層保護に関する検討会」を設置して、検討を進めている。

(4) 水銀分析法について

国立公害研究所計測技術部 溝口次夫

水銀の分析法は、古くはアマルガムや硫化物、メタルとしての重量法、ヨウ素滴定、シアノ錯体法、Volhard 法や Rupp 法などの滴定法があり、実際の現場使用に関しては Nordlander の硫化セレン法が知られていた。

比色法、ことにジチゾンによる比色分析は1925年に Fischer が提唱して以来、微量水銀の分析法として一般に用いられ、フレームレス原子吸光法が登場する1970年代初めまでは水銀分析法として最も広く利用されていた。

現在多くの微量金属元素の分析に用いられているフレーム原子吸光法は、水銀に関しては高感度を得ることができない。その理由はフレームの中で水銀が熱的に安定な酸化水銀を生成するためと考えられている。そこで、水銀の原子吸光分析ではフレームを必要とせず試料溶液に塩化第一スズを加えて還元し、発生するガスをセルに導いて水銀原子の吸光度を測定する還元気化-冷原子吸光法、すなわちフレームレス原子吸光分析法が提案された。その後、数々の研究が行われ超微量の水銀分析計が開発されている。

(5) 環境汚染物質と細胞遺伝毒性 — 姉妹染色分体交換分析法について —

国立公害研究所環境生理部 白石 不二雄

姉妹染色分体交換 (Sister chromatid exchange; SCE) 分析は動物、植物の有核細胞全般で遺伝学的研究対象として広く試みられている。特に、培養細胞による環境変異原物質の短期検索系として感度のよい、容易な試験法として注目されている。さらに近年、環境汚染物質暴露による人体へのDNA傷害の Human monitoring system としても使用されるようになってきている。

1) ガス状大気汚染物質の培養細胞による細胞遺伝毒性の検索

ガス状大気汚染物質は不安定であり、調製がむずかしいために細胞への暴露は容易でない。そこで、まずガス状物質をガスのまま、培養細胞に暴露するシステムを開発した。代表的なガス状大気汚染物質である二酸化窒素 (NO_2) とオゾン (O_3) はわずかに SCE 頻度を誘発する。一方、大気中の炭化水素と NO_2 は太陽光により、光化学スモッグを生成するが、実験的に作成した光化学スモッグシミュレートガスは、 NO_2 や O_3 に比べて強く SCE 頻度を誘発し、強い細胞遺伝毒性を示す。

2) In vivo/in vitro 法としての末梢血リンパ球の SCE 分析

実験動物による“ヒトへの外挿”実験の一環として、ラットの末梢血リンパ球による SCE 分析法の開発を試みた。 NO_2 や O_3 の単独あるいは複合暴露では、ラットリンパ球の基底 SCE 頻度は誘発されなかった。

環境汚染暴露モデルという低濃度、長期暴露の in vivo 実験の細胞遺伝毒性の検索には、動物種差あるいは系統差の検討、負荷実験など、さらにより鋭敏な検索系を開発する必要がある。

ヒト末梢血リンパ球の SCE 分析は、遺伝病、生活環境、職場環境、癌患者などの monitoring system として注目されており、今後データが蓄積され、解析法が確立されれば公衆衛生学的にも有効な指針になるとと思われる。

(6) MPTP-Induced Parkinsonism : Behavioral and Biochemical Effects

P. Jenner

M.R.C. Movement Disorder Research Group,
University Department of Neurology and
Parkinson's Disease Society Research
Centre, Institute of Psychiatry and
King's College Hospital Medical School,
Denmark Hill, London SE5, United Kingdom

The cause of neuronal cell death and Lewy bodies in idiopathic Parkinson's disease is a mystery. The discovery that 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) causes persistent parkinsonism in humans and other primate species has provided a key tool in Parkinson's disease research. MPTP administration to primates results in a relatively selective destruction of the dopamine containing cells of zona compacta of substantia nigra. The neurotoxic effects of MPTP appear to be mediated by its metabolic product 1-methyl-4-phenylpyrimidine (MPP^+) formed by the actions of monoamine oxidase B. Thus, both the formation of MPP^+ and the neurotoxicity of MPTP are prevented by the selective monoamine oxidase B inhibitor deprenyl. MPP^+ is actively taken up into dopamine neurons by the transmitter reuptake system and the neurotoxic effects of MPTP consequently are blocked by the actions of dopamine reuptake blockers such as mazindol and benztropine. Most experiments in primates have employed rhesus or squirrel monkeys. We showed that a readily available laboratory bred primate, namely the common marmoset, was susceptible to the effects of MPTP and this model was suitable for the detection of novel antiparkinsonian drugs.

(7) 水銀汚染海域の指標としての動物プランクトン

熊本大学理学部附属臨海実験所 弘 田 禮一郎

動物プランクトンは海域の指標として有効な生物群である。八代海における海域を動物プランクトン（特に橈脚類）の分布によって区別すれば、橈島のやや北方を境にして、北と南の二つの海域に大別出来る。さらに北部は湾奥部と八代以南、南部は九州本土と御所浦島や獅子島などの島々に囲まれた広い海域と、島嶼と天草下島間の海峡域に細分される。それぞれの海域にみられる動物プランクトン群集は、その海域で優勢に出現する橈脚類の代表種によって指標することができる。このような橈脚類指標種の分布と海域の環境条件との相互関係は、これまでにかなり詳しく解析されていて、橈脚類の分布を知ることによって、時間的経過を含めた環境条件を推定することが出来る。また水塊（例えば水銀に汚染された）の流動や拡散についても或る程度の推定が可能である。

一方、海域における水銀汚染の状態を的確に把握する方法としても、動物プランクトンの利用

が有効である。水銀汚染の恐れのある海域では、人間が食用とする魚介類について、水銀の蓄積量を測定することが最も大切ではあるが、遊泳力のある魚類を対象とした場合、汚染の事実はつかめても、汚染海域の限定が困難である。また寿命の長い魚介類については、汚染の時期を的確に決めることも難しい。プランクトンはその寿命の短いこと、分布が潮流による水塊の移動範囲に限られていることなどから、その水銀蓄積量を測定することによって、汚染海域を地理的、時間的に限定してつきとめることが出来る。ただその形が小さいため、特定の種類を分析に必要な量だけ調製するのに、大きな労力を払わなければならない。

(8) 在宅身体障害者の生活指導

筑波大学社会医学系 福屋靖子

I. 在宅身体障害者のニーズ

世界保健機関（WHO）では、身障者のリハビリテーション（以下リハと略）を考える場合に、障害の三つのレベル、すなわち、impairment（機能障害）、disability（能力障害）、handicap（社会的不利）について考慮しなければならない、と提唱している。

在宅身障者の抱えている問題点の中から、リハの観点から解決に導かなければならない問題点をニーズととらえ、10年間のねたきり老人の訪問指導の経験からまとめた。

1. impairment レベルのニーズについて

身障者は容易に廃用症候群にとりつかれやすく、そのため残存機能も更に低下し impairment を重度化してしまい、ねたきり状態もそのような背景から発生している。機能低下は日常生活動作（以下ADLと略）の自立度の低い人に起こりやすく、屋外歩行自立者と屋内歩行自立以下要介助者との間で比べてみると有意の差がみられている。

運動不足による廃用症候群には、関節拘縮、筋萎縮、骨組鬆症等の骨関節機能、呼吸循環器等の全身の体力から精神機能低下まで多岐に亘っている。

2. disability レベルのニーズについて

ほとんどの身障者はADLに何らかの障害を持っている。自立者でも補助具や生活環境に左右されたり、速度、方法、回数等の動作の質的・量的制限が強い。ADLの自立度の低下は廃用症候群による impairment の進行と相俟って気付かぬ内に進行し、ささいな出来事がきっかけとなり、できない動作がふえてくる。

周囲の人も、生活者としてではなく病人として特殊視する傾向が強く、移動能力障害と相俟って生活の場が制約され、家族との団欒、役割から隔離されるのみではなく、起きて坐位をとっている必然性もなくなり、日中の臥位時間の延長をもたらす。臥位時間の延長は、夜間の不眠を惹起し、日中もうろうとするという生活のリズムが生理的に乱れた状態をもたらす。

3. handicap レベルのニーズについて

移動能力や伝達能力の障害は職業を失うのみではなく、生活圏がせばめられ、対人交流や社会

参加を困難にし孤立化へと進む。また機能障害による余暇活動の極度の制約は孤立化と相俟って楽しみや生きがいも奪ってしまう。要介護者は家族に負担をかけることの苦痛からのがれたく、死にたいと訴える人も少なくない。

II. リハ目標設定と生活指導のポイント

在宅身障者のリハ目標は、現状の生活に即したQOL (Quality of life: 生活の質) に置かなければならない。すなわち impairment は持ちながら廃用症候群にとりつかれない生きがいのある生活が目標となる。

在宅身障者の生活指導は、問題を惹き起こしている既存の習慣化された生活を望ましい生活に変革していくことにある。

以上の視点から生活の中に溶け込んだ生活指導目標として、生活構成要素の分析から選定した12項目について紹介する。すなわち、本人の生活構成要素として、I. ADLの自立度、II. 総臥位時間、III. 生活のリズム、IV. 生活圏、V. 対人交流、VI. 余暇活動、VII. 障害の受容、VIII. 家庭内社会的役割、環境要素として、IX. 周囲の理解協力、X. 介護の充足度、XI. 物理的生活環境、XII. 社会資源の充足度の改善である。この12の要素は、リハ援助の効果判定にも活用できるようにそれぞれグレード基準を定めてある。

尚、以上の大前提として、リハ援助者に求められる基盤は、“リハ理念”と、援助のよりどころとなる“人間観”、“障害者観”であろう。

(9) ALS/Parkinsonism-Dementia

-A Long-Latency Neurotoxic Disorders Caused by "Slow Toxin(s)" in Food?-

Peter S. Spencer
Institute of Neurology
Albert Einstein College of Medicine
New York, U.S.A.

The decline in the high incidence of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and Alzheimer-type dementia among the Chamorro population of the western Pacific islands of Guam and Rota, coupled with the absence of demonstrable viral and heritable factors in this disease, suggests the gradual disappearance of an environmental factor selectively associated with this culture. One candidate is seed of the neurotoxic plant *Cycas circinalis* L., a traditional source of food and medicine which has been used less with the Americanization of the Chamorro people after World War II. Maca-

ques were fed the Cycas amino acid beta-N-methylamino-L-alanine, a low-potency convulsant that has excitotoxic activity in mouse brain, which is attenuated by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. These animals developed cortico-motoneuronal dysfunction, parkinsonian features, and behavioral anomalies, with chromatolytic and degenerative changes of motor neurons in cerebral cortex and spinal cord. In concert with existing epidemiological and animal data, these findings support the hypothesis that cycad exposure plays an important role in the etiology of the Guam disease.

(10) 訪問看護婦の役割と課題

新宿区立区民健康センター 新津 ふみ子

「訪問看護」という言葉が看護職の口にのぼりだしたのは、ここ10年にすぎない。かつて在宅療養者に対する医療的ケアは、医師の往診が中心であり、看護が提供されるということはほとんどなかった。

しかし、高齢化社会の到来とねたきり老人の増加、核家族化、老人医療費の急増など、福祉、医療面にわたる諸問題が顕在化する中で、昭和58年に老人保健法が施行され、訪問看護（指導）事業が保健医療システムの中に初めて位置づけられた。それ以後、多くの自治体が訪問看護（指導）を事業化し、さらに病院をベースにした訪問看護の実施も広がりを見せ、最近では民間企業が訪問看護を一つの商品として売り出すなど、訪問看護の多様化のきざしがみられている。

このようにさまざまなシステムで訪問看護は実施されており、そのシステムにより提供する看護に違いがみられている。たとえば、医療的な処置の実施から、ターミナルケアまで行う所、保清や療養相談など日常生活に関するケアを中心に行う所などであり、訪問頻度についても、制限を設けてない所から、月2回と決めている所、さらには雇用型体においても常勤者が行っている所から非常勤者のみで行っている所などとさまざまである。

今後の課題を考えると、医療的処置のあるケース、重症者、多問題ケース（老夫婦、単身所帯など）のニーズをどう解決してゆくのか。そのために、公的・私的、無料・有料サービスをどのように組み合わせ活用してゆくのか、医療、保健、福祉のネットワークづくりが第一に問われてこよう。

在宅ケアを推進する中で、訪問看護婦は看護の担い手であると同時にコーディネーターの役割が求められている。臨床的看護技術、健康教育技術、心理・社会的な側面を評価しながらのコミュニケーション技術、社会資源に周知し、それらを効果的に活用し、チーム員と協同で活動をすすめるための技術、さらには、豊かな常識に支えられたマナーなどが訪問看護婦の資質として要求されている。

在宅ケアの充実を叫び、今、訪問看護の有効性を人々に示すことが急務だと考えている。

(11) “しびれ”の電気生理学的機序

名古屋大学環境医学研究所第6部門 間野忠明

神経病患者がしばしば訴える“しびれ”は運動麻痺から異常知覚に至る広範囲な症候を含むが、本講演では、話題を“しびれ感”とも呼ばれる異常知覚に限定し、その発現機序に関する次の3つの問題について述べた。

1. 異常知覚の末梢神経性機序

皮膚感覚は主に触・圧・振動感覚に関与する大径 ($A \alpha \cdot \beta$) 線維と、主に侵害・温度感覚に関与する小径 ($A \delta \cdot C$) 線維により末梢神経内を伝えられ脊髄内に入力するが、両入力間にはいわゆる閾門制御のような相互干渉作用がある。“しびれ感”のモデルの一つとしての、虚血後の異常知覚の発現時には末梢神経線維に異常インパルスの発生することが明らかにされている。末梢神経性の異常知覚 (“しびれ感”) は主に小径線維に発生する異常インパルスによると思われるが、大径線維の病変により、閾門制御が障害され、このインパルスの脊髄内への伝達が促進される機序も異常知覚の発現に関係すると推定される。

2. 異常知覚の脊髄内経路

脊髄の虚血時に、下肢に始まる上行性の異常知覚 (“しびれ感”) と上肢に始まる下行性の運動障害を同時に呈した症例についての臨床・電気生理学的検討から、異常知覚 (“しびれ感”) の発現に、脊髄内の上行性経路のうち、主に外側脊髄視床路の関与することが強く示唆された。しかし、スモンにみられるような後索病変の異常知覚への関与も否定できない。

3. 異常知覚と交感神経

異常知覚の一種とされる灼熱痛 (causalgia) は感覚神経線維と交感神経線維の誤接合によるという考えがあるが、皮膚支配の交感神経線維が皮膚血管・汗腺などを支配するほか、侵害受容器などの皮膚の感覚受容器をも支配し、異常知覚の発現に関係し得ると推定されている。この場合、交感神経活動の亢進が支配下の皮膚血流や代謝を変化させると共に、感覚受容器の活動性にも影響を及ぼし、異常知覚の発現に関与すると思われる。

(12) 有機水銀中毒の NMR

新潟大学脳研究所神経内科 桑原武夫

核磁気共鳴 (NMR) 法とは次に述べる原理の上に行われている方法論である。

すなわち、少なくとも陽子、あるいは中性子のいずれか一方、あるいは両者が奇数の原子核(例

えば ^1H 、 ^{19}F 、 ^{31}P 、 ^{23}Na 、 ^{39}K 、 ^{13}C 、 ^{35}Cl 、etc.) は、原子核の自転により周囲に誘導磁場を生じ、小磁石の性質を帯びる。これらの原子核はそれぞれ不特定の方向を向いているが、静磁場のなかでは磁場に平行に整列し正味の時期モーメントを生ずる(定常状態)。そこで、あらかじめ試料あるいは生体を静磁場中におき、磁場と直行する方向に特定の周波数の回転磁場(励起パルス)をかけると原子核は回転磁場の影響で“コマ”のように歳差運動をする(共鳴=核時期共鳴減少: NMR)。そして一定時間後に回転磁場を消去すると歳差運動をしていた原子核は電磁波を放出しながら定常状態に復帰する(緩和)。この電磁波のスペクトル分析によって構造解析をする方法論はすでに分析化学の分野で確立している。

われわれは過去7年間にわたってこの方法論を生体に応用すべく表面コイル(surface coil)法の開発を行ってきた。

この方法を用いて我々は生きたラットの脳におけるATPのシグナルの変化をin vivoにおいて観察を行って来た。また骨格筋においてもこの方法を応用し、有機水銀中毒ラットのミトコンドリアのエネルギー代謝の破綻を報告し、種々のミトコンドリア病の治療法の開発に応用できる可能性について示した。

一方、臨床医学の分野においては画像診断法としてのMRI(magnetic resonance imaging)の重要性が認識されている。MRIとは、生体情報を反映しているNMR信号の各種パラメーターを画像化する方法であり現在 ^1H 画像が臨床において実用化されている。

我々はMRIに緩和薬Gd-DTPAを用い、有機水銀中毒ラット脳におけるBBB(血液脳関門)の破綻を示した。

以上、我々が行ってきたin vivo NMRによる有機水銀中毒症の研究を中心に報告した。

(13) コンピュータによる医学診断支援システムの開発

鹿児島大学医学部第三内科 熊本一朗

近年、医学の急激な発展により医学をめぐる知識は質的にも量的にも急速に増加し、医学情報の氾濫をきたしており、これらの複雑多岐で膨大な情報をうまく処理し、診療のみならず医学教育・研究に役立てる必要に迫られている。また、人工知能の応用というべき知識工学の近年の発展により、コンピュータにて対象とした問題領域の専門知識を利用して推論を行い、十分に複雑な問題を専門家と同程度の能力にて解決することを目標とするエキスパートシステムの作成が可能となって来た。

そこで、神経疾患の中でも特に診断に際し専門知識を必要とする筋肉疾患を対象として、今までのコンピュータ診断に用いられた確率論的手法とは異なり、人工知能言語を用いた知識工学的手法による新しい診断支援システムの作成を試み、医学知識のコンピュータ上への知識表現とこれを利用した診断支援を実現させた。

すなわち、コンピュータにより知識そのものを処理できるように人工知能言語LISPを使用

し、専門的医学知識を知識ベースに直接記述し、知識工学的手法による診断支援システムを作成した。知識ベースの作成には、フレーム型知識表現とルール型知識表現の二つの方法を用い、筋肉疾患に関する医学知識をコンピュータ上に表現した。各疾患毎に性別、進行性、遺伝性、発症時期、血清C P K値、各部位の筋肉の障害の有無などの知識をフレーム型知識により、さらに、随伴・合併症状、検査所見、筋電図所見、筋生検所見に関する知識をルール型知識によりそれぞれ記述した。

その結果、この診断支援システムでは、最初にフレーム型知識により鑑別すべき疾患仮説が形成され、この仮説に疾患毎に特有なルール型知識を適用させ検証し、演繹的に診断への推論を行うことが可能となった。すなわち、従来のベイズの定理に基づく確率論的手法による診断支援システムに比べ、実際の医師の診断思考過程に類似した診断過程が実現できた。また、フレーム型知識表現とルール型知識表現の利用により、医学知識を数値に置き換えることなく理解しやすい形にてコンピュータに表現することができたため、医学知識の知識ベース化が促進され、その後の知識の更新が容易となった。診断に至った過程や質問の理由を十分に説明できるため、診断結果への高い信頼性が得られた。

初期の人工知能研究は、ゲームや定理の証明などの単純かつ汎用な推論の研究に重点が置かれ、実用的な応用には程遠いものであった。しかし、その後のコンピュータ技術のめざましい進歩とともに、人工知能を応用し、より複雑な現実の問題を解決するエキスパートシステムが作られるようになってきた。医学への応用の最初としては、Shortliffeら(1976)が、敗血症および髄膜炎の診断と病原菌同定、治療法に関するコンサルテーションシステムMYCINを、プロダクションルールシステムにより作成した。その後もいくつかのシステムが作られたが、研究的側面が強く、実際に実用化されたシステムの例は少ない。そこで、この診断支援システムは、鹿児島大学総合病院情報システムTHINKのホストコンピュータACOS630にて起動させるため、日常使用されている病院情報システムの外来・病棟の端末装置より利用でき、実用的なシステムとした。

医学の専門分野の細分化が急速に進んでいる状況の下で、コンピュータを利用し診断や治療法などの判断を加え、高度の情報・知識の提供が、今後ますます必要になってくるものと考えられる。

(14) カドミウムによる腎機能障害の早期スクリーニングのための指標について

国立公害研究所環境保健部 遠山千春

カドミウム(Cd)によって生じる腎機能障害は、尿細管における再吸収低下として発現し、特徴的所見の一つとして低分子蛋白尿が観察される。今日のセミナーではまず、Cd取扱作業者とCa土壌汚染地域住民におけるCd暴露レベルの状況と、低分子蛋白尿の一般的指標として用いられている尿中 β -ミクログロブリンと α -ミクログロブリンとの関係について論じた。

これらの蛋白質は、腎機能障害の一般的指標であり、Cd暴露に特異的な指標ではない。そこ

で、Cd等重金属暴露によって主として肝・腎等で誘導合成される低分子蛋白質であるメタロチオネイン(MT)に着目し、演者らが過去10年程の間に行った研究について紹介した。その主な内容は、MTのラジオイムノアッセイ系の確立とこの方法のCd中毒の疫学及び毒性学への応用についてである。前者については、MTの物理・化学的性質、抗原としてのMTの分離・精製、特異抗体の作製及びアッセイ系の確立を論じた。後者については、Cd土壌汚染地域住民及びCd取扱作業員ならびにCd投与ラットを対象とした研究から、尿中MTがCd暴露程度及びCdによる腎障害の良い指標であること、ならびに血漿及び尿中MTの毒性学的意義に論及した。

(15) 生体の毒性指標としての過酸化脂質、フリーラジカル

国立公害研究所環境生理部 嵯峨井 勝

過酸化脂質とは生体内脂質成分、特に細胞内の膜成分として重要な不飽和脂肪酸(RH)が1分子の酸素と反応して生ずる過酸化物(ROOH)である。この過酸化物はフリーラジカル反応によって生じる。生体内で生じた過酸化脂質は老化や動脈硬化、肝臓病、糖尿病、脳卒中あるいは癌など様々な疾患の場合に増加することが知られており、最近基礎および臨床医学上から大変注目されている。

この過酸化脂質は生体内で細胞膜、蛋白質、酵素、核酸あるいはさまざまな生理活性物質などの多くの生体構成成分に作用し、細胞変性や機能障害を起こし体に多様な変化を引き起こす。

私は、様々な環境汚染物質が生体に取り込まれた時、この過酸化脂質がどのようなメカニズムで生成し、それによって生体内の抗酸化性酵素とビタミンEやグルタチオンのような抗酸化性物質がどのような変化を受けるかについて、重金属と二酸化窒素の例を中心に紹介する。特に二酸化窒素については私達の急性、亜急性および慢性実験のいずれの実験においても過酸化脂質が増加し、それが肺の線維化に結びつく結果について詳しく報告する。

一方、これまで過酸化脂質は発癌と関連するという可能性が指摘されている。また、近年の癌による死亡率のうち、肺癌による死亡率は著しく増加しており、西暦2000年には肺癌が死因の第1位になると予想されている。このような状況の中で二酸化窒素やオゾン暴露による過酸化脂質あるいはフリーラジカルの生成増加が発癌に対してプロモーション(促進)作用をする可能性が考えられる。その予備的実験結果と文献的事実について紹介する。

4. 合同ワークショップ記録

第4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は、テーマに「水俣病の現在」を掲げ、昭和62年11月13日に熊本ニュースカイホテルに於て開催された。

水俣病は公式発見から約30年が経過しているが、臨床系（午前）のセッションでは水俣病患者の神経内科的及び神経眼科的所見の推移や現在における問題点、胎児性水俣病の臨床的特徴と治療の試み、有機水銀汚染地区における住民健診の成績など、最新のデータを駆使した報告がなされ、活発に討論が行われた。

基礎系（午後）のセッションでは、「水俣地区の水銀汚染の推移」、「環境中水銀の動態」、「環境中水銀の変換」と題し、長く水俣病研究に携わっておられる方々の総括的な講演が行われた。水俣病と新潟水俣病の疫学的相違点、また広い視野からみた水銀の動態や変換について豊富で精密なデータに基づいた極めて示唆に富む報告がなされ、今後の研究に資すること大であった。

プログラムは以下の通りである。

合同ワークショップ・プログラム

[午前の部]

Clinical aspects

(1) 内科の立場から

座長 荒木 淑 郎

慢性期水俣病の諸問題 10:10~10:40

熊本大学医学部第1内科講師 内野 誠

胎児性水俣病の治療

ジストニー症状について 10:40~11:00

国立水俣病研究センター臨床部 野元 正 弘

— 地域住民健診のデータから —

動脈硬化について 11:00~11:20

国立水俣病研究センター臨床部 若宮 純 司

振戦及び心電図R-R間隔変動を中心に 11:20~11:40

国立水俣病研究センター臨床部 後藤 孝 史

(2) 眼科の立場から

座長 岩田 和 雄

有機水銀中毒症における眼症状の推移 11:40~12:20

佐賀医科大学眼科助教授 皆良田 研 介

[午後の部]

Biochemical aspects

座長 高橋 等、井村伸正

(1)水俣地方における水銀汚染の推移 14:00~15:00

筑波大学医学専門学群社会医学系教授 藤 木 素 士

(2)環境中水銀の動態 15:00~16:00

秋田大学医学部公衆衛生学教授 滝 沢 行 雄

(3)環境中水銀の交換 16:00~17:00

国立水俣病研究センター基礎研究部 赤 木 洋 勝

5. 研究発表一覧

1. 臨床部

(1) 学術研究会による発表

- (1) Fine, A., Hunt, S.P., Nomoto, M., Ryatt, J., Jenner, P., Dunnet, S. and Marsden, C.D.

Transplantation of fetal marmoset neuron to the corpus striatum of MPTP-treated marmosets. Schmitt Neurological Science Symposium, June, 1987 (Rochester, NY, U.S.A.)

- (2) Nomoto, M.

MPTP-induced dystonia in the common marmoset. 5th Symposium on Developmental Neurobiology, November, 1987 (Tokyo)

- (3) Nomoto, M.

Parkinson's disease and DOPA-responsive dystonia in one family. 5th Symposium on Developmental Neurobiology, November, 1987 (Tokyo)

- (4) Nomoto, M., Gotoh, T. and Kuwano, Y.

Effects of taurine on the tremor. 10th Sulfer Amino Acids Symposium, September, 1987 (Osaka)

- (5) Nomoto, M., Jenner, P., Marsden, C.D. and Igata, A.

The D_1 -dopamine agonist SKF 38393 will not help the effects of the D_2 -dopamine agonist LY 171555 on the parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the common marmoset. 7th Asia Oceanian Congress of Neurology, September, 1987 (Bali, Indonesia)

- (6) Ueki, A., Chong, P.N., Albanese, A., Nomoto, M., Rose, S., Gibb, W.R., Jenner, P. and Marsden, C.D.

Brain dopamine function and responses to MPTP in common marmosets treated with MPTP up to 18 months previously. British Pharmacological Society Meeting, September, 1987 (Oxford, U.K.)

- (7) 有村祐子、長峰美喜子

自宅療養と施設入園における水俣病認定患者の日常生活動作および介護状況の比較検討。第18回日本看護学会 ― 地域看護 ― 昭和62年11月（岡山）

- (8) 福田健夫、村尾光治、藤崎 正
塩化メチル水銀誘発攻撃行動に関する研究。昭和62年度水俣病に係る調査研究合同討議 昭和63年2月（東京）
- (9) 後藤孝史
有機水銀汚染地区における振戦及び心電図R-R間隔変動について。第4回合同ワークショップ 昭和62年11月（熊本）
- (10) 後藤孝史、黒子武道、山野 隆、中川正法、納 光弘、井形昭弘
有機水銀中毒ラットのミトコンドリア酵素に関する研究。昭和62年度水俣病に係る調査研究合同討議 昭和62年2月（東京）
- (11) 後藤孝史、野元正弘
脳血管障害のリスクファクターと耳朶皺襞。第28回日本神経学会総会 昭和62年5月（東京）
- (12) 神崎順徳、宮村健一郎、福田洋典、石川 哮
内耳1型アレルギーの電気生理学的研究。第39回日本基礎耳科学会 昭和63年2月（東京）
- (13) 神崎順徳、宮村健一郎、須古和之、石川 哮
有機水銀中毒ラット内耳における水銀分布。昭和62年度水俣病に係る調査研究合同討議 昭和63年2月（東京）
- (14) 松村 明、古賀一郎、布田龍佑
Terrien's marginal corneal degeneration の1例。第500回熊眼集 昭和62年10月（熊本）
- (15) 宮本謙一郎
水俣病患者における体液性免疫能およびリンパ球サブセットの解析。第20回熊本県臨床衛生検査学会 昭和63年2月（熊本）
- (16) 野元正弘
胎児性水俣病の治療 ―ジストニー症状について―。第4回合同ワークショップ（水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター） 昭和62年11月（熊本）
- (17) 野元正弘、井形昭弘
D-dopamine receptor と抗パーキンソン病作用。第28回日本神経学会総会 昭和62年5月（東京）

- (18) 野元正弘、村尾光治、納 光弘、P. Jenner、C. D. Marsden
MPTPにより誘発されるジストニア。第61回日本薬理学会総会 昭和63年3月(福岡)
- (19) 野元正弘、若宮純司、後藤孝史、坂本峰至、黒子武道、二塚 信、有村公良、上土橋浩、納
光弘、井形昭弘
水銀汚染地区住民の神経症候の頻度。水俣病に係る調査研究合同討議 昭和63年2月(東京)
- (20) Raymond L. Rosales、出雲周二、樋口逸郎、有村公良、納 光弘、後藤孝史、井形昭弘
有機水銀中毒ラットにおける筋内神経の組織定量的検討。昭和62年度水俣病に係る調査研究
合同討議 昭和63年2月(東京)
- (21) 若宮純司
有機水銀汚染地区住民の動脈硬化について。第4回合同ワークショップ 昭和62年11月(熊
本)
- (22) 若宮純司、市川秀夫、有村公良、井形昭弘
水俣病のサーモグラフィー診断の試み。日本サーモグラフィー学会第4回大会 昭和62年6
月(東京)
- (23) 若宮純司、井形昭弘
神経内科におけるサーモグラフィーについて。日本サーモグラフィー学会第4回大会 昭和
62年6月(東京)
- (24) 若宮純司、桑野麗雄、井形昭弘
水俣病における自律神経障害のサーモグラフィー診断。ノイロトロピン投与前後での振動負
荷の皮膚温の検討。日本サーモグラフィー学会第4回大会 昭和62年6月(東京)
- (2) 講演による発表
- (1) 野元正弘
脳の話。早蕨幼稚園PTA 昭和62年11月(水俣)
- (2) 野元正弘
異常運動の臨床。湯ノ見病院セミナー 昭和63年1月(水俣)
- (3) 野元正弘
環境と健康。水俣第一小学校4年生全体会 昭和63年1月(水俣)

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Nomoto, M., Murao, K., Osame, M., Igata, A., Jenner, P. and Marsden, C.D.
MPTP-induced dystonia in the common marmoset (Abstract). Japan. J. Pharmacol., 46: 80, 1988
- (2) Nomoto, M., Thompson, P. D., Sheehy, M. P., Quinn, N. P. and Marsden, C.D.
Anticholinergic-induced chorea in the treatment of focal dystonia. Movement Disorders, 2: 53-56, 1987
- (3) Okamura, R., Yasutake, T. and Matsumura, A.
Neuro-ophthalmological and neuro-pathological study of Minamata disease. In: Highlights in Neuro-Ophthalmology. Proceedings of Sixth Meeting of the International Neuro-Ophthalmology Society (INOS), p. 221-224, Aeolus Press, Amsterdam, 1987
- (4) 有村祐子、長峰美喜子
自宅療養と施設入園における水俣病認定患者の日常生活動作および介護状況の比較検討。第18回日本看護学会集録集、pp 52~54、1987
- (5) 福田健夫、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。水俣病に係る総合的研究（昭和61年度）、pp 49~51
- (6) 後藤孝史、猪瀬 優、松本秀也、大勝洋祐
頭部CTスキャンに異常が認められた成人型 Chiari I 型奇型。神経内科。28: 83~84、1988、1988
- (7) 後藤孝史、松本秀也、猪瀬 優、大勝洋祐
誤嚥性肺炎が発見の契機となった Chiari I 型奇形の1例（抄）。日本内科学会雑誌、76: 768、1987
- (8) 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（抄）。臨床神経学、27: 529、1987
- (9) 後藤孝史、宮本謙一郎、長峰美喜子、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 (抄), 日本内科学会雑誌, 77: 454, 1988

- (10) 後藤孝史、野元正弘
脳血管障害のリスクファクターと耳朶皺襞 (抄), 臨床神経学, 27: 1607, 1987
- (11) 鎌田龍二、松村 明、岡村良一
0.3%ノルフロキサシー (Norfloxacin) 点眼液 1 滴 2 回点眼による外眼部細菌感染症に対する治療効果, 新しい眼科, 5: 419~430, 1988
- (12) 松本秀也、後藤孝史、猪瀬 優、大勝洋祐
耳鳴が初発症状であった脳幹出血の 1 例 (抄), 日本内科学会誌, 76: 475, 1987
- (13) 宮本謙一郎
水俣病患者における体液性免疫能およびリンパ球サブセットの解析, 第20回熊本県臨床衛生検査学会 (抄), pp 16, 1988
- (14) 野元正弘
パーキンソン病, 医科学大事典 補遺第 5 巻, 講談社 (東京), pp 179~181
- (15) 野元正弘、井形昭弘、D. Jenner、C. D. Marsden
D₁ dopamine receptor と抗パーキンソン病作用 (抄), 臨床神経学, 27: 1635, 1987
- (16) 若宮純司、市川秀夫、井形昭弘
水俣病のサーモグラフィー診断の試み, Biomedical Thermography, 7: 276~278, 1987
- (17) 若宮純司、桑野麗雄、井形昭弘
水俣病における自律神経障害のサーモグラフィー診断, ノイロトロピン投与前後での振動負荷後の皮膚温の検討, Biomedical Thermography, 7: 270~275, 1987

2. 基礎研究部

(1) 学術研究会による発表

- (1) Akagi, H., Kinjo, Y. and Nishimura, H.
Determination of total and methylmercury in natural waters at nanogram per liter level. Japan-United States Congress of Pharmaceutical Sciences, December, 1987 (Honolulu, HI, U.S.A.)
- (2) Hirayama, K., Yasutake, A. and Inoue, M.
Role of interorgan metabolism and transport of glutathione in the fate of methylmercury. 10th Sulfer Amino Acids Symposium, September, 1987 (Osaka)
- (3) Inouye, M. and Kajiwara, Y.
Teratogenic interactions between methylmercuric chloride and mitomycin-C in mice. The Teratology Society Twenty-Seventh Annual Meeting, June, 1987 (Rancho Mirage, CA, U.S.A.)
- (4) 赤木洋勝、金城芳秀、西村 肇
各種生物試料中総水銀の迅速分析法。第46回日本公衆衛生学会総会、昭和62年11月（長崎）
- (5) 福田健夫、村尾光治、藤崎 正
塩化メチル水銀誘発攻撃行動に関する研究。昭和62年度水俣病に係る調査研究合同討議、昭和63年2月（東京）
- (6) 平山紀美子、安武 章、井上正康
グルタチオン代謝とメチル水銀動態の関連について。日本生化学会九州支部例会、昭和62年5月（長崎）
- (7) 平山紀美子、安武 章、井上正康
種々の動物種におけるメチル水銀とグルタチオン動態の関連性。第60回日本生化学会大会、昭和62年10月（金沢）
- (8) 井上 稔、梶原裕二
マウス小脳未分化神経系細胞に対するメチル水銀とX線の影響。日本放射線影響学会第30回大会、昭和62年11月（東京）
- (9) 梶原裕二、井上 稔、藤本十四秋

マウス着床胚にマイクロインジェクションされた細胞の動き。第40回日本動物学会九州地方会、昭和62年5月（大分）

- (10) 梶原裕二、井上 稔、藤本十四秋
着床胚への細胞導入法によるキメラマウスの作製。第27回日本先天異常学会学術集会、昭和62年7月（東京）
- (11) 梶原裕二、井上 稔、藤本十四秋
着床マウス胚への全胚解離細胞の導入—色素形成細胞のキメラの観察。第43回日本解剖学会九州地方会、昭和62年10月（鹿児島）
- (12) 金城芳秀、赤木洋勝、西村 肇
水俣湾周辺における海水中水銀について。第46回日本公衆衛生学会総会、昭和62年11月（長崎）
- (13) 松尾直仁、鈴木継美、赤木洋勝
日本人の主要臓器中水銀の化学形態別濃度について。環境科学シンポジウム、昭和62年11月（東京）
- (14) 中村邦彦、坂田泰造
水俣湾のフルオレセイン酢酸水銀耐菌について。昭和62年度日本水産学会秋季大会、昭和62年10月（函館）
- (15) 安武 章、平山紀美子、井上正康
血清アルブミンとメチル水銀複合体との相互作用。日本生化学会九州支部例会、昭和62年5月（長崎）
- (16) 安武 章、平山紀美子、井上正康
血清アルブミンとグルタチオン関連化合物との相互作用。第60回日本生化学会大会、昭和62年10月（金沢）

(2) 学術刊行物による発表

- (1) Akagi, H., Kinjo, Y. and Nishimura, H.
Determination of total and methylmercury in natural waters at nanogram per liter level (Abstract). JUC Pharm. Sci., S135, 1987
- (2) Ando, S., Yasutake, A., Waki, M., Nishino, N., Kato, T. and Izumiya, N.

- Anti-chymotrypsin and anti-elastase activities of a synthetic bicyclic fragment containing a chymotrypsin-reactive site of soybean Bowman-Birk inhibitor. *Biochim. Biophys. Acta*, 916: 527-531, 1987
- (3) Hirayama, K., Yasutake, A. and Inoue, M.
Effect of sex hormones on the fate of methylmercury and on glutathione metabolism in mice. *Biochem. Pharmacol.*, 36: 1919-1924, 1987
- (4) Inouye, M. and Kajiwara, Y.
Teratogenic interactions between methylmercury and mitomycin-C in mice. *Arch. Toxicol.*, 61: 192-195, 1988
- (5) Inouye, M. and Kajiwara, Y.
Teratogenic interactions between methylmercuric chloride and mitomycin-C in mice (Abstract). *Teratology*, 35: 60A, 1987
- (6) Kajiwara, Y. and Inouye, M.
Effect of maternal treatment with methylmercury on the manifestation of cleft lip in CL/Fr mice. *Cong. Anom.*, 27: 17-22, 1987
- (7) Kajiwara, Y., Inouye, M. and Fujimoto, T.
Production of chimaeric mice by microinjection of cells into postimplantation embryos (Abstract). *Teratology*, 36: 464, 1987
- (8) Tamaki, Y. and Inouye, M.
Go/no-go discriminated avoidance learning in prenatally x-irradiated rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, 10: 35-38, 1988
- (9) 赤木洋勝、金城芳秀、西村 肇
各種生物試料中総水銀の迅速分析法 (抄). *日本公衆衛生雑誌*, 34: 893, 1987
- (10) 福田健夫、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. 水俣病に関する総合的研究、61年度環境庁公害防止等調査研究委託費による報告書、日本公衆衛生協会、1987
- (11) 平山紀美子、安武 章、井上正康
種々の動物種におけるメチル水銀とグルタチオン動態の関連性(抄). *生化学*, 59: 890, 1987

- (12) 平山紀美子、安武 章、井上正康
グルタチオン代謝とメチル水銀動態の関連について (抄). 生化学、59：1986、1987
- (13) 井上正康、安東由紀雄、井上啓子、荻野哲也、斉藤祐一、谷口己沙子、平田悦子、平山紀美子、広田昌彦、安武 章、渡辺信和
活性酸素と疾患 — 分子論的背景と生物の防衛戦略 — (Oxidative Stress, H. Sies ed.). 井上正康 監訳、学会出版センター、1987
- (14) 金城芳秀、赤木洋勝、西村 肇
水俣湾周辺における海水中水銀について (抄). 日本公衆衛生雑誌、34：894、1987
- (15) 安武 章、平山紀美子、井上正康
血清アルブミンとグルタチオン関連化合物との相互作用 (抄). 生化学、59：891、1987
- (16) 安武 章、平山紀美子、井上正康
血清アルブミンとメチル水銀複合体との相互作用 (抄). 生化学、59：1085、1987

3. 疫学研究部

(1) 学術研究会による発表

- (1) Akagi, H., Kinjo, Y. and Nishimura, H.
Determination of total and methylmercury in natural waters at nanogram per liter level. Japan-United States Congress of Pharmaceutical Sciences, December, 1987 (Honolulu, HI, U.S.A.)
- (2) 縣 俊彦、中江公裕、金城芳秀、松村康弘、中井里史、水島 裕、青木国雄
ベーチェット病患者の眼症状 — 有症率の変遷とその要因に関する検討. 第46回日本公衆衛生学会総会、昭和62年11月 (長崎)
- (3) 赤木洋勝、金城芳秀、西村 肇
各種生物試料中総水銀の迅速分析法. 第46回日本公衆衛生学会総会、昭和62年11月 (長崎)
- (4) 二塚 信、金城芳秀、柴田義貞
水俣病の病理所見に関する疫学的解析. 第46回日本公衆衛生学会総会、昭和62年11月 (長崎)
- (5) 井形昭弘、野元正弘、若宮純司、後藤孝史、坂本峰至、黒子武道、二塚 信、有村公良、上土橋浩、納 光弘
水銀汚染地区住民の神経症候の頻度. 昭和62年度水俣病に係る調査研究合同討議、昭和63年2月 (東京)
- (6) 金城芳秀
水俣湾底泥中の水銀について. 第52回日本民族衛生学会総会、昭和62年11月 (高山)
- (7) 金城芳秀、赤木洋勝、西村 肇
水俣湾周辺における海水中水銀について. 第46回日本公衆衛生学会総会、昭和62年11月 (長崎)
- (8) 中野篤浩、小野雅司
水銀の経胎盤移行. 第58回日本衛生学会総会、昭和63年3月 (岡山)
- (9) 坂井秀章、池田高士、守山正樹、斉藤 寛、中野篤浩
Cd 環境汚染改善後の住民の腎機能変化. 第58回日本衛生学会総会、昭和63年3月 (岡山)
- (10) 坂本峰至、富永浩明、安藤哲夫、泊 惇、脇坂一郎
ラットの組織における脂質過酸化及び水銀の蓄積に及ぼす食餌性多価不飽和脂肪酸の影響.

(2) 学術刊行物による発表

- (1) Akagi, H., Kinjo, Y. and Nishimura, H.
Determination of total and methylmercury in natural waters at nanogram per liter level (Abstract). JUC Pharm. Sci., S135, 1987
- (2) Ando, T., Sakamoto, M. and Yanagihashi, T.
Effect of methylmercury on the lipid components in rats. Acta Med. Univ. Kagoshima., 29: 67-74, 1987
- (3) Nakano, A., Ando, T., Yanagihashi, T. and Tomari, T.
Effect of selenium on the bodily distribution of mercury in rats. Acta Med. Univ. Kagoshima., 29: 55- 65, 1987
- (4) 縣 俊彦、中江公裕、金城芳秀、松村康弘、中井里史、水島 裕、青木国雄
ベーチェット病患者の眼症状 — 有症率の変遷とその要因に関する検討 (抄)。日本公衆衛生雑誌、34 : 246、1987
- (5) 赤木洋勝、金城芳秀、西村 肇
各種生物試料中総水銀の迅速分析法 (抄)。日本公衆衛生雑誌、34 : 893、1987
- (6) 二塚 信、金城芳秀、柴田義貞
水俣病の病理所見に関する疫学的解析 (抄)。日本公衆衛生雑誌、34 : 1、1987
- (7) 金城芳秀
水俣湾底泥中の水銀について (抄)。民族衛生、53 (附) : 196~197、1987
- (8) 金城芳秀、赤木洋勝、西村 肇
水俣湾周辺における海水中水銀について (抄)。日本公衆衛生雑誌、34 : 894、1987
- (9) 金城芳秀、前田和甫
多発性硬化症の疫学。現代医学、34 : 371~375、1987
- (10) 中野篤浩、小野雅司
水銀の経胎盤移行 (抄)。日本衛生学雑誌、43 : 161、1988
- (11) 坂井秀章、池田高士、守山正樹、斉藤 寛、中野篤浩

Cd 環境汚染改善後の住民の腎機能変化 (抄)。日本衛生学雑誌、43：131、1988

- (12) 坂本峰至、富永浩明、安藤哲夫、泊 惇、脇阪一郎
ラットの組織における脂質過酸化及び水銀の蓄積に及ぼす食餌性多価不飽和脂肪酸の影響
(抄)。日本公衆衛生雑誌、34：810、1987

6. 委員会報告

(1) 学術委員会

委員長 平山紀美子

委員 後藤 孝史 金城 芳秀 藤本 隆

本委員会の業務は昭和61年度年報の編集、所内セミナー（別掲）の企画、および第4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（別掲）の企画であった。第4回合同ワークショップは、11月13日熊本市ニュースカイホテルで開催され、多数の参加者をして、活発な討議が行われた。

(2) 図書委員会

委員長 赤木 洋勝

委員 金城 芳秀 長峰喜美子 山内 義雄

前年度までに水銀関連文献の収集・分類部門が図書委員会から分離し、水銀関連文献委員会として発足し、さらに図書管理のためのコンピューターシステムが導入されたことにより、図書管理業務が簡素化され軌道に乗りつつある。本年度は前年度に引き続き、資料管理システムにより単行本の入力作業を完了し、現在では雑誌の入力に着手している。委員会では増大している図書について、将来にわたって整理しうる分類リストの見直しを行うとともに、それに基づいて当面の図書分類を完了した。また、本年度6月、昭和61年度購入分の雑誌を製本したが、製本雑誌の収容スペースが次第に狭まりつつあり、数年先には限界に達することは疑いない。なお、本年度の購入図書は洋雑誌113種類、和雑誌39種類および単行本18冊であった。

(3) 機器整備委員会

委員長 井上 稔

委員 猪俣 和也 坂本 峰至 野元 正弘

本委員会は、年度当初に各部・委員会より提出された研究機器購入要求に基づき、購入機器(50万円以上)の選定をおこなった。要求書の提出にさいしては、研究計画との関連性、機器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。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、十分なヒアリングを行った。また本年はラジオアイソトープ(RI)使用施設が建設されたことに伴い、RI関連の機器整備に努めた。機器購入計画および四半期ごとの見直しは部長会に報告し承認を得た。

本年度取得した機器は、一般研究用機器8点：卓上型分離用超遠心機、試料自動注入装置付クリーンエレクトロンキャプチャーガスクロマトグラフ、高速液体クロマトグラフシステム、液体クロマトグラフ用全自動サンプルプロセッサ、水銀測定専用装置、マイクロプレッシャーシステム、硬質試料用マイクロトーム、大型三次元フォースプレイ用ソフト、計28,393千円であり、RI関連の機器9点：液体シンチレーションシステム、フローモニター、オートウェルガンマーシ

システム、有機廃液焼却装置、動物乾燥装置、ホモジナイザー、冷却遠心機、恒温振とう機、セルハーベスター、計26,845千円である。これらの総額は55,238千円であった。

(4) 動物実験施設委員会

委員長 野元 正弘

委員 藤崎 正 安武 章 後藤 孝史 坂本 峰至

倉庫の改造から始まった動物実験棟も昨年度には中大動物実験棟が完成し、SPF実験棟を含む合計3棟の動物実験棟が準備され、本格的な実験が可能となった。これに伴い動物を使用した研究も毎年増加しており、現在の飼育動物数はマウス1,800頭、ラット550頭、モルモット37頭、マーモゼット18頭で、動物を使用する研究者も9名となっている。また中大動物実験棟の完成に伴い、エビ、タイなどの海洋動物とマーモゼットの飼育が始められた。マーモゼットは当センターで初めての霊長類であったが、順調に飼育され既に5頭が生まれ実験に用いられている。

(5) RI 実験施設設置促進委員会

委員長 藤崎 正

委員 梶原 裕二 宮本謙一郎 坂本 峰至 菅原 三夫

当センター設立以来、長年の懸案となっていたRI研究施設(2階建、305m²)が本年3月完成、今後、水銀中毒研究の実験手技の一環として重要な役割を担うものとする。

設立に至るまでの間、関係された多数の方々に深く感謝すると共に、本施設が十分に活用され、本センターの研究促進に寄与するところを期待する。

(6) 水銀関連文献委員会

委員長 若宮 純司

委員 渡邊 正夫 中村 邦彦 柳田 敏久

水銀関連文献委員会は昭和62年4月に発足して以来、有機・無機の別を問わず内外の水銀に関連した文献を収集し、大型コンピュータを使用してデータベース化を行ってきた。現在までに国外文献については1966年から1984年までのデータを約90,000件、国内文献については1930年から1986年までのデータを8,597件収集し、国内文献全件について一部の項目のデータベース化を完了した。また、国内文献のデータベースに関しては文献検索に関する予備調査を行った。

7. 国立水俣病研究センターの概要

1. 予 算

(過去4ケ年)
(当初予算 単位：千円)

区 分	59年度	60年度	61年度	62年度	62年度 決算額
運 営 費	380,172	394,083	388,308	389,760	414,128
人 件 費	125,833	139,468	139,416	139,661	143,589
事 務 処 理 費	95,792	95,501	92,748	91,780	88,975
試 験 研 究 費	158,547	159,114	156,144	158,319	181,564
施 設 整 備 費	30,520	30,520	29,891	0	0

2. 定 員

(過去5ケ年)

区 分	58年度	59年度	60年度	61年度	62年度
総 務 課	5	5	5	5	5
臨 床 部	9	9	9	9	10
基 礎 研 究 部	6	7	7	7	7
疫 学 研 究 部	5	5	6	6	6
計	25	26	27	27	28

3. 主要施設整備状況

施設名	面積	備考
本館	3,497.14m ²	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
R I 実験棟	152.90	昭和63年3月竣工

4. 主要機器整備状況

昭和62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 ACL/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）
- 超マイクローム（LKB-2088）
- 電気泳動装置（LKB-2138）
- 酸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（BASLC340DE）
- 誘発反応測定装置（AHSJ CA5200-2P）
- プラズマ発光分光分析装置（SMI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（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）
- 動物用X線装置（ソフロン）

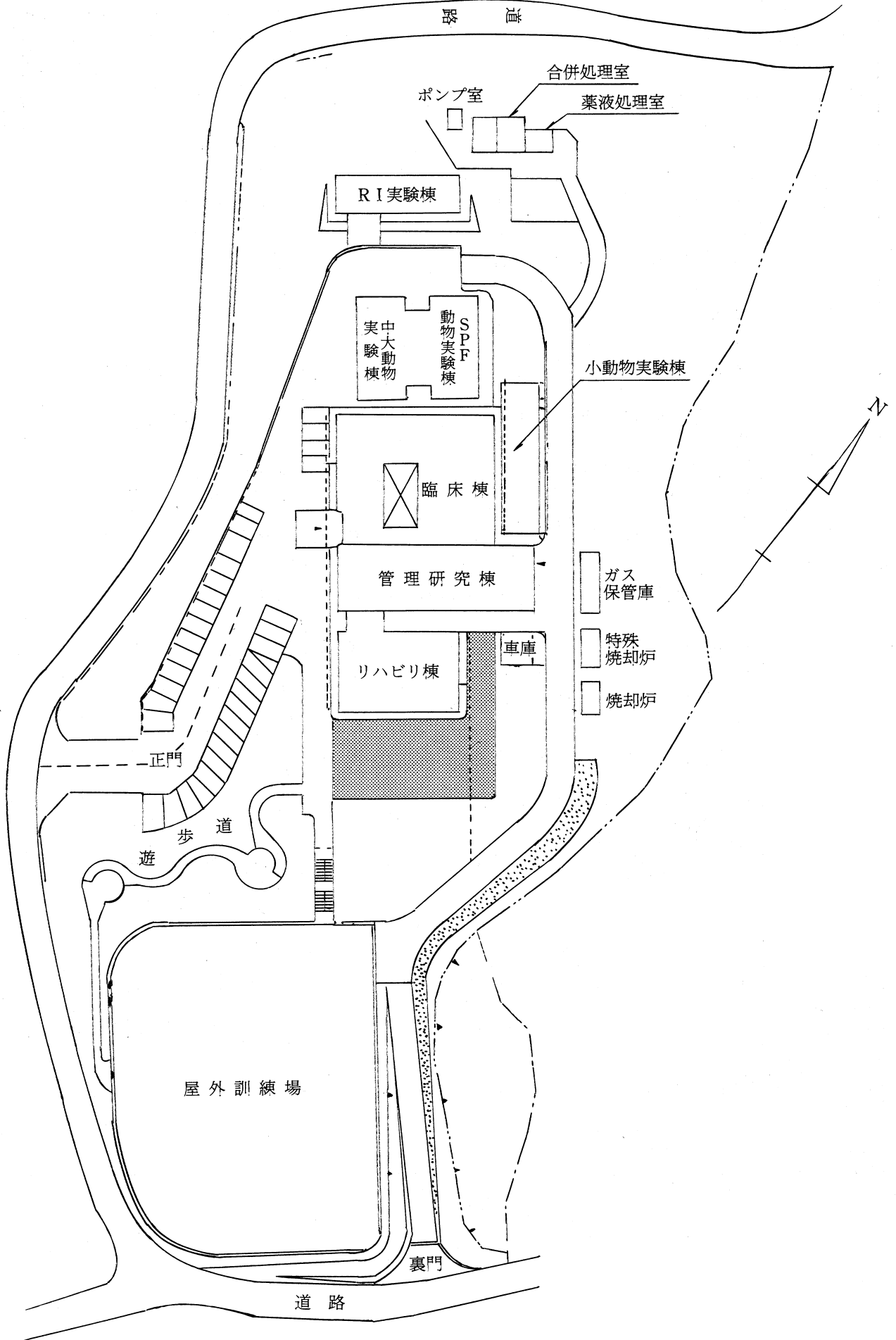
- 電動マニピュレーター (ライツ)
- シグナルプロセッサ (日本三栄)
- 卓上型分離用超遠心機 (米国ベックマン TL-100)
- 水銀測定専用装置 (日本インスツルメント)
- 回転式マイクローム (ケンブリッジ)
- カテコールアミン分析装置 (ウォーターズ)
- マイクロプレッサシステム (WPI社)
- ガスクロマトグラフ (柳本製作)

5. 図書および文献等の整備状況

当図書室は、昭和63年3月現在、単行本2,289冊、和雑誌64種類、洋雑誌123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索システムとしての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 22.684m²)



附1. 人事異動

年月日	新 職 名	氏 名	異動事由	備 考
62. 4. 1	主任研究企画官	高橋 等	併 任	熊本大学医学部教授
〃	研究企画官	二塚 信	〃	熊本大学医学部教授
〃	研究企画官	衛藤光明	〃	熊本大学医学部講師
〃	臨床部理学診療科室長	有村公良	〃	鹿児島大学医学部助手
〃	疫学研究部長	黒子武道	事務取扱	所 長
〃	臨床部耳鼻咽喉科室	宮村健一郎	併 任	熊本大学医学部助手
〃	疫学研究部解析室情報解析係	坂本峰至	採 用	鹿児島大学医学部から
〃	基礎研究部生化学室主任研究員	安武 章	昇 任	基礎研究部生化学室研究員から
〃	環境庁長官官房総務課課長補佐	山本 浩	配置換	総務課総務課長から
〃	環境庁自然保護局保護管理課企画係	柴山弘彰	出 向	総務課経理係から
〃	総務課経理係	柳田敏久	配置換	疫学研究部解析室情報解析室から
〃	鹿屋体育大学体育学部助手	東 博文	出 向	疫学研究部調査室主任研究員から
〃	総務課長	菅原三夫	配置換	環境庁環境保健部特殊疾病対策室から
62. 5. 1	佐賀医科大学医学部眼科学助教授	皆良田研介	出 向	臨床部眼科室長から
62. 5. 1	疫学研究部解析室長	渡邊正夫	配置換	環境庁環境保健部保健企画課数理専門官から
62. 6. 1	臨床部眼科室	松村 明	採 用	熊本大学医学部医員から
62. 7. 1	臨床部耳鼻咽喉科室	神崎順徳	〃	山鹿市立病院から
62. 11. 1	疫学研究部調査室主任研究員	中野篤浩	配置換	国立公害研究所環境保健部主任研究員から
62. 12. 1	臨床部理学診療科室	本田美由紀	採 用	大勝病院から
63. 3. 1	国立熊本病院	神崎順徳	出 向	臨床部耳鼻咽喉科室

附2. 主な来訪者 (敬称は略させていただきました)

62年4月	水俣病検診センター次長 熊本県水俣保健所長 水俣市立明水園 名誉園長 熊本県公害部公害対策課 国立公害研究所 ベルギー政府景観検査官 産業医科大学	尾山 誠人 藤田 英介 三嶋 功 中原 盛敏 青木 陽二 ロジャー・デニーフ 平野 英保
5月	熊本県立済々黉高等学校 熊本県民主医療機関連合会 九州財務局 総務部長 熊本県水俣保健所次長 九州地方建設局熊本営繕工事事務所 国立公害研究所 イタリア 熊本県高等学校教育研究会生物学会 熊本市立高等学校長 熊本大学薬学部 韓国 全南大学 水俣市立病院長	中村 恭子 板井八重子 宮川 和雄 下山 克郎 波佐間 進 溝口 次夫 バレリオ・ペリザーリ 田中 作 児島 昭次 柳 柱容 北野 邦俊
6月	熊本県農業改良普及所 阿蘇くじゅう国立公園管理事務所 九州地方建設局熊本営繕工事事務所長 国立公害研究所 熊本大学医学部 鹿児島大学水産学部 東京法務局 総務部長 熊本県公害部	飯田真志子 中本袈娑光 久米 琢美 米元 純三 桑名 貴 坂田 泰造 大田黒昔生 緒方 剛
7月	タイ国マヒドール大学 東京医科歯科大学 津奈木町長 鹿児島大学医学部 公害対策特別委員会 水俣市百人委員会健康福祉分科会 中国 湘南医学院	マリーニ・ウォンファニッチ 川上 剛 六車 孝吉 脇坂 一郎 王 翔朴

8月	国立公害研究所 イギリス キングス・カレッジ医科大学 熊本大学理学部 鹿児島大学医学部 熊本大学医学部 帝京大学医学部 東京都神経科学総合研究所 老岐南小学校	白石不二雄 ピーター・ジェナー 弘田禮一郎 中川 正法 内藤 真 大井 玄 木下 安子
9月	鹿児島県垂水市老人会（明友会） 熊本大学文学部 タイ国環境庁試験研究課長 大勝病院（鹿児島） 秋田大学医学部	丸山 定巳 モンチップ・スラタナ 滝澤 行雄
10月	中国 中医学院 筑波大学 社会医学系 アメリカ アルバート・アインSTEIN大学 フィリピン サント・トーマス大学 西ドイツ スイス 東京都新宿区立区民健康センター 水俣市教育委員会 熊本県水俣病検診センター 中央大学理工学部 山梨医科大学 東京大学理工学部 熊本大学教養学部	侯 招棠 福屋 靖子 ピーター・スペンサー ホセ・ナバロ クラブ・ツインツ ゲーティエ・レフラー 新津ふみ子 加久 一正 小串 照宗 中原 英臣 西村 肇 日高 徹
11月	建設省官房官庁営繕部 熊本大学教養学部 宮之城町立盈進小学校 水俣市第二小学校社会教育学級 熊本県公害部公害保健課 産業医学集団研修コース研修員 中国 ハルビン医科大学	大久保光雄 鈴木 明郎 田中 力男 于 維漢
12月	名古屋大学環境医学研究所 新潟大学医学部	間野 忠明 桑原 武夫

63年1月	九州地方建設局営繕部課長 厚生省児童家庭局母子福祉課長 デンマーク 衆議院環境委員会主任調査官 建設省官房官庁営繕部	牧瀬 卷 柏崎 澄雄 ハンリック・カブフロイ 林 昌茂 長野 薫
2月	鹿児島大学医学部 大垣女子短期大学長 国立公害研修所 水俣第一小学校社会教育学級 鹿児島大学医学部 国立公害研究所	栗山 勝 吉田 三郎 渡辺 欣愛 熊本 一郎 遠山 千春
3月	大阪大学医学部 バイオメディカルセンター 東京大学医学部 国立公害研究所 福岡県漁婦連福岡粕屋支部 国立公害研究所 総務部長 岡山大学医学部 鹿児島大学医学部 // 国立公害研究所 技術部 厚生省大臣官房総務課 ライフサイエンス室 国立公害研究所長	立石 紀子 鈴木 継美 嵯峨井 勝 郡司 進 小川 紀雄 出雲 周二 納 光弘 藤田 和伸 村上 貴久 江上 信雄