

平成 21 年 6 月 23 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2006～2008
課題番号：18510029
研究課題名 (和文) 胎児期に受けたメチル水銀が神経系及び生理的老化に及ぼす後影響に関する研究
研究課題名 (英文) Delayed effects of prenatal exposure to methylmercury on nervous system and physiological aging.
研究代表者 坂本 峰至 (SAKAMOTO MINESHI) 国立水俣病総合研究センター・疫学研究部・部長 研究者番号：60344420

## 研究成果の概要：

胎児期に受けたメチル水銀の加齢に伴って出現する後影響に関する研究は、重要な緊急課題である。そこで、我々は脳の発達時期にメチル水銀曝露を受けた患者における一定期間後において観察される影響について、疫学研究と動物実験により、神経生理学的、神経行動学的面から検討する。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	1,200,000	0	1,200,000
平成 19 年度	900,000	0	900,000
平成 20 年度	700,000	0	700,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	0	2,800,000

## 研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学、放射線・化学物質影響科学

キーワード：メチル水銀、神経系、胎児曝露

## 1. 研究開始当初の背景

水俣病の公式発見(1956年5月1日)以来、すでに約50年が経過した。しかし、最近メチル水銀汚染が激しかった時期に生まれた胎児性・小児性水俣病患者はすでに壮年層に入り、元来の運動障害が最近になって急激に悪化した例の報告が注目を集めた。すなわち、胎児期に曝露されたメチル水銀の影響が加

齢に伴って、生理的加齢とは異なった形で顕然化するいわゆる“後影響”の解明が急務となってきている。

## 2. 研究の目的

胎児性水俣病患者は、特に介護を負担してきた両親の高齢化も進み、将来の介護の問題が深刻に迫っている状態にある。また、典

型的な症状を持つ胎児性患者のみならず、現在それほど問題なく生活している胎児性患者でもメチル水銀の影響が加齢に伴って顕然化する可能性がある。そこで、胎児期に受けたメチル水銀の加齢に伴って出現する後影響に関する研究を疫学研究と動物実験により、神経生理学的、神経行動学的面から検討する。

### 3. 研究の方法

疫学研究：明水園に入所している胎児性水俣病患者さん 12 名（年齢 45～55、平均 49 歳）と、水俣市およびその周辺に住んでいる性・年齢がマッチした健常者 28 名（40～56、平均 50 歳）を研究対象として、メチル水銀曝露の神経運動機能（特に、手のふるえおよび身体重心動揺）に及ぼす影響を調べた。

ふるえおよび身体重心動揺の検査はデンマーク製神経行動検査システム（CATSYS 2000）を用いて、一人の検査者により行われた。ふるえは被験者に加速度センサー内蔵の検出器を 16.4 秒間把持してもらい、これにより平均ふるえ強度（m/s<sup>2</sup>）を算出し、同時にスペクトル解析することにより、ふれ周波数 1-6、6-10、10-14Hz の成分パワースペクトルを算出した。身体重心動揺検査では、被験者の身体重心を床面に置いた板（重心動揺計）に投影し、その前後方向および左右方向の移動距離や移動面積を計測した。

動物実験：ラットの脳の傷害部位は、ラットの各発達期別にメチル水銀を投与することによって異なってくる。ヒトの脳の発達のピーク期は出生の妊娠後期1/3で、その時にメチル水銀曝露の影響を最も受けやすい。ところが、ラットでは脳の発達のピーク期は出生後であり、出生後の新生仔ラットに我々が開発したメチル水銀投与法で大脳、脳幹部、小脳、末梢と脳広範に渡って傷害を生じる胎

児性水俣病モデル・ラットの作成を世界で初めて成功させた。そこで、末梢や小脳に傷害が出ず、大脳や脳幹部のみに有意に傷害を起こすモデル・ラットを完成させ、そのモデル・ラットを用いて脳の発達期に受けたメチル水銀の影響を35日齢の時点で、神経行動学的検査（ロータ・ロッド試験による筋協調運動の解析）及び脳高次機能検査（受動回避、水迷路、Y字迷路試験による解析）を行う。

具体的には、脳の発達時期に受けたメチル水銀の後影響として、脳の発達前期（出生1-10日）中期（14-23日）後期（35-44日）に 8 mg/kg/day のメチル水銀を投与し、6 週齢と 1 年後における神経行動学的検査を行なうことにより、胎児期に受けたメチル水銀の成人・成獣での影響を検討した。

### 4. 研究成果

疫学研究：性・年齢を共変量とした共分散分析を行うと、6-10Hz および 10-14Hz の手のふるえ強度は胎児性水俣病患者 12 名と対照群 28 名の間に有意な差を認めなかったが（ $P>0.1$ ）、患者群の 1-6Hz のふるえ強度は対照者 28 名と比べ有意に大きかった（ $P<0.05$ ）。特に、1-6Hz のふるえ強度の割合（右手 42.6%、左手 38.3%）は対照群（右手 30.7%、33.7%）より有意に高かった。この結果、患者群の平均中心周波数は対照群より有意に低い値であった。次に、開眼で直立姿勢をとることができる患者 5 名で身体重心動揺検査を行うと、0-1Hz と 2-4Hz の左右方向の動揺成分、1-2Hz と 2-4Hz の前後方向の動揺成分および身体重心移動面積は患者群の方が対照群 28 名より大きかった（ $P<0.05$ ）。

以上の結果より、胎児性水俣病患者の神経運動機能障害は低い周波数（6 Hz 未満）の振戦を特徴とすると考えられた。Yamanaga (1983)も成人型水俣病患者のふるえの中心周

波数が正常対照群よりも低いことを報告しており、ふるえの測定が胎児期のメチル水銀曝露者に特徴的である可能性が示唆された。

動物実験： 脳の発達時期に受けたメチル水銀の後影響として、脳の発達前期（出生1-10日）中期（14-23日）後期（35-44日）に8mg/kg/dayのメチル水銀を投与し、6週齢に於ける、Y-maze、ローターロッド、受動回避、水迷路の成績と約1年後に於ける成績の比較を行なった結果、6週齢の時点で自発運動、ローターロッドの成績低下が後期メチル水銀投与群で顕著であった。学習関係の検査の検査である受動回避、水迷路でもこれらの群で成績が悪かったが、これは学習能力自体より四肢（特に後肢）の麻痺によるパフォーマンスの低下が成績に影響している可能性が否定できなかった。一年後の検査結果では、メチル水銀後期投与群の自発運動の回復は見られたが、後肢の麻痺に伴う筋強調運動障害は強く残っておりローターロッドと受動回避の成績は6週齢の時点より改善が見られた。

これらのことから、かなり多量のメチル水銀投与であるにも拘わらず脳の発達の前期及び中期のメチル水銀投与の影響は、これらの神経行動学的検査では現れにくく、後期のメチル水銀投与の影響が強く現れ、その影響は一年後に一部改善されるが後肢の麻痺は強く残るという結果であった。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 4 件）

- ① Sakamoto M, Kubota M, Murata K, Nakai K, Sonoda I, Satoh H. Changes in mercury concentrations of segmental maternal hair during gestation and their correlations with other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese

population. *Enviro Res* 2008 (106) 207-276 査読あり

- ② Maria Rosaria Carratù, Addolorata Coluccia, Antonella M. E. Modafferi, Pietro Borracci, Sergio Scaccianoce, Mineshi Sakamoto and Vincenzo Cuomo, Prenatal Methylmercury Exposure: Effects on Stress Response During Active Learning, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 2008 (37) 3-8 査読あり

- ③ Teraoka H, Kumagai Y, Iwai H, Haraguchi K, Ohba T, Nakai K, Satoh H: Sakamoto M, Momose K, Masatomi H, Hiraga T Heavy metal contamination status of Japanese cranes (*Grus japonensis*) in east Hokkaido, Japan-extensive mercury pollution. *Environ Toxicol Chem* 2007 (26) 307-312 査読あり

- ④ 劉 曉潔, 坂本峰至, 加藤たけ子, 岡本美和, 有村公良胎児性水俣病患者の現在のActivity of Daily Living (ADL) 実態と15年前との比較およびコミュニケーション障害に関する研究, *日本衛生学会誌* 2007 (62) 905-910 査読あり

〔学会発表〕（計 5 件）

- ① Mineshi Sakamoto, Ricardo Oliveila et al. Effects of environmental enrichment on neurobehavioral deficits caused by methylmercury treatment during postnatal development of rats, 25th International Neurotoxicology

Conference, 2008.10.14 Rochester, USA

秋田大学・医学部・教授

研究者番号：80157776

- ② 坂本 峰至 “生殖次世代影響研究企画シンポジウム”「胎盤通過性・胎児移行と次世代影響」2008.8 東京
- ③ 坂本峰至 妊婦の魚介類を介したメチル水銀摂取が胎児に与える影響とその評価. 衛生薬学・環境トキシコロジー フォーラム 2007 金属をめぐる最近の話題 2007.11 大坂
- ④ 坂本峰至, Ricardo Oliveira 環境エンリッチがラットの脳発達期のメチル水銀投与で起こした神経行動学的障害に及ぼす効果に関する研究. 第78回日本衛生学会総会 2008.3. 熊本
- ⑤ Sakamoto M, Kubota M, Murata K, Nakai K, Satoh H Segmental hair mercury concentrations during gestation and correlations among baby hair, maternal blood and cord blood mercury levels at parturition. International Conference on Fetal Programming and Development Toxicity. 2007.May Torshavn, Faroe Islands.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂本 峰至 (SAKAMOTO MINESHI)

国立水俣病総合研究センター・疫学研究部・部長

研究者番号：60344420

### (2) 研究分担者

村田 勝敬 (MURATA KATSUYUKI)