

氏名（本籍）	た 渡	な べ	ひろ 博	かつ 且	（大阪府）
学位の種類	医	学	博	士	
学位記番号	博	甲	第	486	号
学位授与年月日	昭	和	62	年	3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当				
審査研究科	医学研究科				
学位論文題目	メチル水銀の側脳室内投与による水銀分布と行動学的側面から見た生体影響に関する研究				
主査	筑波大学教授	医学博士	三	澤	章 吾
副査	筑波大学教授	医学博士	澤	口	重 徳
副査	筑波大学教授	医学博士	浜	口	秀 夫
副査	筑波大学教授	医学博士	松	下	松 雄
副査	筑波大学助教授	医学博士	能	勢	忠 男

論 文 の 要 旨

<目 的>

メチル水銀の脳内での分布と動力的検討および行動毒性学的分析法の検討を目的とした。すなわちメチル水銀は、脂溶性のために血液脳関門を通過し易いというこれまでの考え方に疑問をもち、メチル水銀の脳への取込み機序と、従来メチル水銀中毒は大脳皮質視覚領域や小脳領域の障害が主要なものと考えられていることに対して脳内の水銀分布をも明らかにする。また従来の行動リズムの解析法の手法について検討を加えるとともに、自発行動量測定を中心とした行動学的手法の実用化をはかることをも目的とした。

<実験材料と方法>

1. 脳へのメチル水銀の取込み実験

10週令の Wistar 系雄ラットを5匹ずつ8群に分け、ラット側脳室内にカニューレを挿入し、マイクロシリンジを用いて次のような投与液を10 μ l注入した。

- (1) メチル水銀単独液（塩化メチル水銀）

- (2) メチル水銀+グルタチオン (1 : 1) 混合液
- (3) 〃 (1 : 10) 〃
- (4) 〃 (1 : 50) 〃

これらの液を投与後一定時間後に（5および12時間）血液，諸臓器を取り出し，脳は10部分に分割した後，総水銀量を測定した。

2. 自発行動量の日内リズムの解析

ASIMEX III A（島津製）を用いて有害物質投与後の実験動物の自発行動量を測定した。

一日全体（全日），明期，暗期のそれぞれにおける総行動量，一時間当りの平均行動量，相対平均行動量を算出した，また模擬データを用いて数種類のスペクトル推定法の実用性を検討した。

〈結 果〉

- 1) メチル水銀と還元型グルタチオンの側脳室への混合投与は，メチル水銀の脳への取込みを促進するが，還元型グルタチオンが過剰になると，逆に取込みを阻害する。
- 2) 混合液中のグルタチオンの比率が増加すると，脳内での水銀分布が均等化する傾向がある。
- 3) メチル水銀は還元型グルタチオンと結合した形態で脳まで運ばれ， γ -GTPによりメチル水銀-システインとなり脳内に取込まれる可能性が示された。
- 4) 高速フーリエ変換（FFT）によって自発行動量リズム変化の解析が可能であった。特に5.3月分および2.6月分のデータで十分解析可能であった。
- 5) 脳内水銀濃度が脳のどの部位でも低い場合，メチル水銀の影響は殆んど見られず，視床や視床下部，線条体などで高い水銀濃度が見られる場合は自発行動量の低下が見られた。

〈考 察〉

メチル水銀の脳に対する毒性を正確に調べるためには脳内に直接投与することが必要である。そのために正確に側脳室に投与されたことが確認されなければならない，本実験ではその正確さを期すと共に，脳の10部分割を行い，水銀分布を測定した。その結果，血液脳関門の通過は脂溶性では説明できず，脳の γ -GTPによりメチル水銀-システインとなり取込まれることがわかった。日内リズムの解析については，種々のスペクトル推定法を検討した結果，高速フーリエ変換により十分解析できることがわかり，実用化の道が開けた。

脳内の水銀分布と日内リズムの解析からメチル水銀中毒機序解明の糸口が見い出されたが，ヒトのメチル水銀中毒機序に直ちに適合させるにはなお種々の実験が必要とされる。

審 査 の 要 旨

本実験は実験動物の側脳室内へ直接メチル水銀あるいはメチル水銀・グルタチオン混合液を投与する方法を確立し，脳各部分の水銀分布とグルタチオンの影響，血液脳関門通過の機序を明ら

かにしたことは意義が大きい。また自発行動量を解析するために高速フーリエ変換を用いたことは、脳における水銀分布と行動への影響を評価し、メチル水銀中毒発症の研究に明るい道を開いたと思われ、価値ありと認められる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。