短 報

有機水銀化合物の培養脊髄に対する毒性

Toxic Effects of Organic Mercurials on the Spinal Cord in Culture

有機水銀化合物はとくに神経系に対して強い毒性を発揮するが、神経組織の部位によって障害される程度が異なることが知られている^{1,2)}。しかしこの相異が、神経組織それ自身が部位ごとに異なった感受性を有機水銀化合物に対して持っていることによるのか、あるいは有機水銀化合物の組織内濃度分布が異なることによるものなのかは必ずしも明確ではない。

この報告は、培養脊髄に対する methylmercuric chloride (MMC), ethylmercuric chloride (EMC), ethylmercuric phosphate (EMP) ならびに phenylmercuric chloride (PMC) の毒性を検討し、先に後根神経節について報告した値³⁾と比較しようとするものである。

方 法

神経組織は9~10日ふ卵のニワトリ胎児の脊髄を用いた。前報において³⁾後根神経節を摘出する際、脊椎を前後に半切したがこのとき得られた脊髄を細切して培養に供した。Table 1に示されている後根神経節の値と、脊髄についての値は、同一個体から摘出されたそれぞれの組織にもとづき、同一の培養液で、まったく同じ方法で同時に行なわれた培養実験の結果得られたものである。

組織培養、その他の方法は前報³⁾と同じである。すなわち各種の有機水銀化合物を含む培養液(Hanks 緩衝塩類溶液:牛血清:牛血清限外濾過液:ニワトリ胎児抽出液=1:1:1:1)中で、懸滴培養法により37°Cで3日間培養し、位相差顕微鏡で効果を観察した。

結果ならびに考察

脊髄の培養においては神経繊維が放射状によく伸びるのが観察され、その他円形の細胞もまた発育する(Fig. 1 A)。しかし培地に有機水銀化合物が存在していると、とくに神経繊維の発育が阻害され(顆粒形成ならびに断裂など)、その他の細胞もまた空胞形成、細胞の溶解等の変性をうける(Fig. 1 B)。さらに水銀化合物が高濃度となると、神経繊維とその他の細胞もまったく発育してこなくなる。移植片から神経繊維とすべての細胞が完全に伸展していないことを顕微鏡下に確認しこの濃度を最小完全阻害濃度(lowest dose for total inhibition)とし、この値を後根神経節のそれと比較した。

Table 1. Comparison of the sensitivity of spinal ganglia and spinal cord to organic mercury compounds.

Mercury compound	Tissue	Lowest dose for injury (M)	Lowest dose for total inhibition (M)
MMC	Spinal ganglia*	10^{-6}	5×10^{-6}
	Spinal cord	10^{-6}	2.5×10^{-6}
EMC	Spinal ganglia*	$<10^{-6}$	2.5×10^{-5}
	Spinal cord	10^{-6}	1×10^{-5}
EMP	Spinal ganglia*	10^{-6}	1×10^{-5}
	Spinal cord	$<10^{-6}$	5×10^{-6}
PMC	Spinal ganglia*	10^{-6}	2.5×10^{-5}
	Spinal cord	10^{-6}	2.5×10^{-6}

* Data from ref.³⁾

Fig. 1. The effect of ethylmercuric phosphate on the spinal cord from chick embryos in tissue culture. (3 days *in vitro*).

Phase contrast microscope, 10×10 .

A. Control culture.

B. 1×10^{-6} M ethylmercuric phosphate.

Table 1に示すように、MMCは 10^{-6} Mで脊髄の細胞に対する変性をもたらしはじめ、 2.5×10^{-6} Mで完全に発育を抑制した。後根神経節において得られた 5×10^{-6} Mなる値と比較すると、MMCは後根神経節より脊髄に対してより強い毒性をもつと考えられる。

EMC は 10^{-6}M で脊髄の培養に障害を与えはじめ 10^{-5}M で完全に発育を抑制した。EMC の最小完全阻害濃度もまた後根神経節に対するそれよりも低濃度なので、脊髄に対してより強い毒性をもつと考えられる。

EMP の脊髄に対する最小完全阻害濃度は $5 \times 10^{-6}\text{M}$ であり、後根神経節において得られた値よりかなり低濃度である。

PMC は $2.5 \times 10^{-6}\text{M}$ において脊髄細胞の発育を完全に抑制し、後根神経節において得られた値より一桁低濃度であるので、PMC もまた脊髄に対してより強い毒性を持っているものと考えられる。

武内ら^{1,2)} は、人の水俣病の病理解剖によって、脊髄ならびに神経節においては病変がきわめて軽いことを報告している。部位によって病変に軽重のあることについては、組織内分布の濃度差を考慮しなければならないが、これについてのくわしい報告は必ずしも多くはない。しかし、EMC は大脳、小脳の皮質、灰白質、ならびに脳幹の核などとともに脊髄の灰白質等にも多く分布するという報告⁴⁾ などから考えると、組織内濃度差と病変の軽重との関係を結びつけて考えるのは今のところ困難のようである。

しかしながら、ここに報告した結果から、少なくとも組織培養レベルでは、神経組織は部位によって有機水銀化合物に対する感受性を異にすることが示唆されよう。

結 論

Methylmercuric chloride, ethylmercuric chloride, ethylmercuric phosphate ならびに phenylmercuric

chloride をそれぞれ含む培養中でニワトリ胎児より摘出した脊髄を培養し最小完全阻害濃度を求め、同一個体からとりだした後根神経節について同時に同じ実験を行なって得られている値と比較した。その結果、これら4種類の有機水銀化合物は、いずれも、後根神経節由来細胞に対してよりも脊髄由来細胞に対してより高い毒性を持つことが示された。

数々ご教示いただいた岡田 晃教授（金沢大学医学部公衆衛生）ならびに三宅浩次教授に感謝します。

文 献

- 1) 熊本大学医学部水俣病研究班：水俣病——有機水銀中毒に関する研究，1966。
- 2) Takeuchi, T., Morikawa, N., Matsumoto, H. and Shiraishi, Y.: A pathological study of Minamata disease in Japan, *Acta Neuropath.*, 2: 40—57, 1962.
- 3) 加須屋実：各種水銀化合物の培養神経組織に対する影響，*産業医学*, 13: 515—524, 1971.
- 4) Ukita, T., Takeda, Y., Takahashi, T., Yoshikawa, M., Sato, Y. and Shiraki, H.: Distribution of ^{203}Hg -mercury compounds in monkey studied by whole body autoradiography, *Proceedings of 1st Symposium on Drug Metabolism and Action*, pp. 32—42, Nov. 14—15, 1969 in Chiba, Japan.

加須屋 実

札幌医科大学公衆衛生学教室

Minoru KASUYA

Department of Public Health, Sapporo Medical College, Sapporo

昭和49年1月28日受付