原 著

赤血球遊離プロトポルフィリン (FEP) 値の性差

Ⅲ. 鉛投与ラットのポルフィリン代謝異常, 特に FEP 値
に対する Estradiol の影響

大 森 昭 子*, 原 田 幸 一*, 田 島 朝 信**
三 浦 創*

SEX DIFFERENCE OF FREE ERYTHROCYTE PROTOPORPHYRIN
(FEP) LEVEL

Ⅲ. Effect of Estradiol on Porphyrin Metabolism, Especially
in FEP, in Lead Poisoned Rats

Shoko OHMORI,* Koichi HARADA,* Choshin TAJIMA**
and Hajime MIURA*

An experimental study of sex hormone on FEP level in rats was conducted to clarify sex difference of FEP level. A total of 42 male Donryu rats were divided into 7 groups; group I (control 1; olive oil injection without castration), group II (control 2; olive oil alone), group III (E_L; estradiol in olive oil, 50 µg/kg·BW), group IV (E_H; estradiol in olive oil, 250 µg/kg·BW), group II' (Pb; Pb 5 mg/kg·BW), group III' (PbE_L; Pb 5 mg/kg·BW+estradiol in olive oil, 50 µg/kg·BW) and group IV' (PbE_H; Pb 5 mg/kg·BW+estradiol in olive oil, 250 µg/kg·BW). Excluding group I, all rats of the 6 groups were castrated. After one week from castration, estradiol was subcutaneously injected 4 times a week, and lead was intraperitoneally injected once a week for 6 wk.

Estradiol suppressed growth, Ht, Hb value and liver function, but did not show any evident effect on FEP, ALA-U and CP-U. Erythrocyte ALA-D activity in group IV' (Pb+estradiol at high dose) showed a level higher than that in group II' (Pb-treatment alone).

Key words: free erythrocyte protoporphyrin; erythrocyte ALA-D; Ht; Hb; lead exposure; estradiol; castrated male rat; liver function

Ⅰ. は じ め に

鉛の慢性暴露指標である赤血球遊離プロトポルフィリン(FEP)値が, 男性よりも女性のほうで低鉛濃度から上昇し始めることが人について確認され¹⁾, 続いて, 成人女性鉛暴露作業員および一般健康女性が男性より高いFEP値を示すことが報告²⁾されて以来, 人³⁻⁷⁾および動

物実験⁸⁻¹¹⁾においてFEP値の性差に関する報告がいくつか見られる。この性差の原因はまだ明らかにされていないが, 去勢された雌雄ラットにおいて estradiol, progesterone 投与により FEP 値が有意に上昇すること⁹⁾, 去勢雄家兎への testosterone 投与により FEP 値上昇が抑えられること¹²⁾などが報告されている。われわれの以前の報告^{13,14)}で人およびラットにおける FEP 値性差の有無の検討の結果, 逆の性差 (人で♀>♂, ラットで♂>♀) が見られた。今回は, その原因解明の一手段として去勢雄ラットへの女性ホルモン estradiol 投与によるポルフィリン代謝への影響を見た。

* 熊本大学医学部衛生学教室

** 熊本大学医療技術短期大学看護科

平成4年2月10日受付

* Department of Hygiene, Kumamoto University
School of Medicine

** Department of Nursing, Kumamoto University
College of Medical Science

Received for publication, February 10, 1992

Table 1. Dose and number of times of lead and estradiol administration.

Group	n	Castration	Dose		Number of times of administration	
			Pb (mg/kg. BW)	Estradiol (μ g/kg. BW)	Pb*	Estradiol**
I : C ₁	6	(-)	(-)	(-)		
II : C ₂	6	(+)	(-)	(-)		
III : E _L	6	(+)	(-)	50		22
IV : E _H	6	(+)	(-)	250		22
II' : Pb	6	(+)	5	(-)	6	
III' : PbE _L	6	(+)	5	50	6	22
IV' : PbE _H	6	(+)	5	250	6	22

* Injected intraperitoneally once a week for 6 wk. ** Injected subcutaneously 4 times a week for 6 wk.

II. 実験方法

1. 実験動物飼育と手術および薬品投与

10日間予備飼育後、7週齢の雄 Donryu 系ラット 42匹を次のごとく、7群（各6匹）に分けた。すなわち、I群：C₁（対照1；去勢せず olive 油投与）、II群：C₂（対照2；去勢後 olive 油投与）、III群：E_L（去勢後 estradiol 50 μ g/kg·BW 投与）、IV群：E_H（去勢後 estradiol 250 μ g/kg·BW 投与）、II'群：Pb（去勢後 Pb 5 mg/kg·BW 投与）、III'群：PbE_L（去勢後 estradiol 50 μ g/kg·BW および Pb 5 mg/kg·BW 投与）、IV'群：PbE_H（去勢後 estradiol 250 μ g/kg·BW および Pb 5 mg/kg·BW 投与）。

飼育方法は各3匹ずつケージに入れ、合成固形飼料（日本クレア製、CE-2）を鉛投与群中での最少1日餌量を基準とした並行飼育法で与え、水は自由に摂取させた。ただし、採尿は2週に1回行い、その期間（24時間）は餌を与えず、水のみ与えた。

I群を除いた全群において8週齢で、エーテル麻酔後、精巣摘出手術を行い、約1週後より estradiol 投与を、さらに1週後より鉛投与を開始した。

II', III', IV'群の鉛投与は 0.92% 酢酸鉛・5% ブドウ糖溶液を Pb 5 mg/kg·BW の割合で、週1回、計6回腹腔内投与した。

Estradiol 投与は、III, III'群に estradiol benzoate 注射液（5 mg/ml）を olive 油で 100 倍希釈した液を estradiol 量として 50 μ g/kg·BW の割合で、また、IV, IV'群に同 20 倍希釈液、estradiol 量として 250 μ g/kg·BW の割合で、週4回、計 22 回、背部に皮下投与した（Table 1）。

2. 血液および尿採取

血液および尿は前報の動物実験¹⁴⁾と同様に2週間に1回ずつ、同一曜日に採取した。採血、採尿方法も前報¹⁴⁾と同様に行い、赤血球遊離プロトポルフィリン（FEP）、ヘマトクリット（Ht）、尿中コプロポルフィリン（CP-U）、尿中 δ -アミノレブリン酸（ALA-U）を測定した。実験終了後も、前報¹⁴⁾と同方法で、心臓より採血し、Ht、ヘモグロビン（Hb）、血中鉛（Pb-B）、赤血球中 δ -アミノレブリン酸脱水酵素（ALA-D）活性、血清中 glutamic oxaloacetic transaminase（GOT）、glutamic pyruvic transaminase（GPT）値を測定した。

3. 検査項目の測定方法

前報^{13,14)}の実験方法と同方法で測定した。

4. 統計検定

各群各測定項目の平均値間の検定では、一元配置分散分析を行い、Scheffé 法により多重比較を行った。

III. 実験結果

1. 体重曲線

II（C₂）群に対してIII（E_L）、IV（E_H）群は、おのこの estradiol 投与後3、2週目より、また、II'（Pb）群に対して III'（PbE_L）群は、estradiol 投与後の3週目後半より実験終期まで estradiol による有意な低下が、IV'（PbE_H）群は、4～6週の間に3回の有意な低下と3回の低下傾向が見られた（Fig.1）。

2. Ht

全群を多重比較すると、II群に対して、III群の4週目に Ht の減少傾向が、6週目に明らかな減少が、IV群の4、6週に同じく明らかな減少が見られた。II'群に対しては、III'群の6週目およびIV'群の2、4、6週目に Ht の明らかな減少が見られた。Estradiol 投与後6週目

Fig.1. Average weights of rats (BW, g) in each group during the experiment. The dose of estradiol and lead is shown in Table 1. Statistically significant by Scheffé test for multiple comparison in Groups II-IV or Groups II'-IV': † $0.05 < p < 0.1$ and * $p < 0.05$ (vs. II); ‡ $0.05 < p < 0.1$ and ★ $p < 0.05$ (vs. II'); a $p < 0.05$ from this week to the end of the experiment (vs. II or II').

では、対照群 (I, II) および Pb のみ投与群 (II') に比べて、すべての estradiol 投与群 (III, III', IV, IV') に Ht の明らかな低下が見られ、III', IV' 群間にも有意差が見られた (Fig. 2, Table 2).

3. Hb

実験終期の estradiol+Pb 投与群のみの結果を見ると、II' 群に比べて III' ($p < 0.05$) および IV' 群 ($p < 0.01$) に、III' 群に比べて IV' 群 ($p < 0.05$) に明らかな Hb の減少が見られた。なお、I 群に対して II' 群に鉛投与によると思われる Hb 値の低下の傾向が見られた (Table 2).

4. ALA-D 活性

実験終期の estradiol+Pb 投与群のみの結果を見ると、非鉛投与の I 群に比べて鉛投与の II'~IV' 群には、当然、明らかな活性低下が見られた。なお、II' 群および III' 群に比べて IV' 群の ALA-D に有意な活性の上昇が見られた (Table 2).

Fig.2. Average levels of hematocrit (Ht, %) in each group during the experiment. Statistically significant by Scheffé test for multiple comparison in all groups: † $0.05 < p < 0.1$ and ** $p < 0.01$ (vs. II); ★ $p < 0.05$ and ★★ $p < 0.01$ (vs. II').

Fig.3. Average levels of free erythrocyte protoporphyrin (FEP, µg/dl.pcv) in each group during the experiment. Statistically significant by Scheffé test for multiple comparison in all groups: * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ (vs. II); ☆ $p < 0.05$ (III' vs. III); φφ $p < 0.01$ (IV' vs. IV).

5. FEP

鉛投与群 (II'~IV') での FEP 値の明らかな上昇は II', III' 群では 6 週目に、IV' 群では 4, 6 週目に見られた。しかし、estradiol 投与の影響は鉛投与および非投与のいずれの群 (II 群に対して III, IV 群; II' 群に対して III', IV' 群) でも見られなかった (Fig. 3).

Table 2. Mean values of Ht, Hb and ALA-D in rats at the end of the experiment.

Group	n	Ht (%)		Hb (g/dl)		ALA-D ^{a)}	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
I : C ₁	6	47.0	1.67	14.6	0.63	0.094	0.026
II' : Pb	6	44.0	2.59	13.4†	0.89	0.014*	0.002
III' : PbE _L	6	39.4*★	2.58	12.1*★	0.83	0.017*	0.008
IV' : PbE _H	6	35.0*★*※	1.67	10.9*★*※	0.45	0.030*★*※ ²	0.005

Statistically significant by Scheffé test: † $0.05 < p < 0.1$ and * $p < 0.01$ (vs. I); ★ $p < 0.05$ and ★² $p < 0.01$ (vs. II'); ※ $p < 0.05$ and ※² $p < 0.01$ (vs. III'). ^{a)} formed PBG $\mu\text{mol/ml} \cdot \text{pcv/h}$.

Fig. 4. Average levels of urinary δ -aminolevulinic acid (ALA-U, mg/l) in each group during the experiment. Statistically significant by Scheffé test for multiple comparison in all groups: † $0.05 < p < 0.1$, * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ (vs. II); # $0.05 < p < 0.1$, ★ $p < 0.05$ and ★★ $p < 0.01$ (III' vs. III); † $0.05 < p < 0.1$ and † $p < 0.05$ (IV' vs. IV).

6. ALA-U

FEP と同様に鉛投与による影響は見られたが, estradiol 投与による影響は見られなかった (Fig. 4).

7. CP-U

FEP, ALA-U と同様に鉛投与による影響のみ見られ, estradiol 投与による影響は見られなかった (Fig. 5).

8. 血清中 GOT, GPT 値

実験終期において, estradiol 投与の影響を見ると, GOT 値の場合, II~IV群間ではII群に対してIII, IV群に有意差は見られなかったが, III群に対してIV群に増加の傾向が見られ, II'~IV'群間ではII'群に対してIII'群のみに有意な増加が見られた. 次に, GPT 値の場合, II~IV群間でII群に対してIV群に明らかな増加が, III群に対してIV群に増加の傾向が見られた. なお, Table 3 に表示していないが, 全群を比較すると, GOT 値では, II群に対してIII', IV'群に, またIII, IV群に対してそれぞれIII', IV'群に鉛投与によると思われる明らかな増加

Fig. 5. Average levels of urinary coproporphyrin (CP-U, $\mu\text{g/l}$) in each group during the experiment. Statistically significant by Scheffé test for multiple comparison in all groups: * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ (vs. II); † $p < 0.05$ and †† $p < 0.01$ (IV' vs. IV).

が見られた (Table 3).

IV. 考 察

人および動物に見られる FEP 値性差の原因については, まだ十分には解明されていない. はじめに述べたごとく去勢雄雄ラットへの estradiol, progesterone 投与による FEP 値の上昇⁹⁾, 去勢雄家兔への testosterone 投与による FEP 値上昇の抑制¹²⁾が報告されている. また, ゴールデン・ハムスターの Harderian 腺の ポルフィリン量が, 雄に比べ雌に著しく高い性差を示す^{11, 15-17)}. 雄の同腺でのポルフィリン生合成が androgen により抑

Table 3. Mean value of serum GOT and GPT in rats at the end of the experiment.

	n	GOT ^{a)}		GPT ^{a)}	
		Mean	SD	Mean	SD
I : C ₁	6	144.7	28.4	22.8	3.4
II : C ₂	6	94.3	35.7	30.0	7.9
III : E _L	6	76.2	27.7	41.3	9.7
IV : E _H	6	117.3 [#]	23.5	56.3 ^{*#}	13.6
II' : Pb	6	164.0	26.9	19.7	3.6
III' : PbE _L	6	299.3 [★]	117.6	88.8	89.5
IV' : PbE _H	6	237.3	42.6	44.8	5.8

^{a)} Karmen unit. Statistically significant by Scheffé test, in Groups II-IV:

* $p < 0.01$ (IV vs. II), # $0.05 < p < 0.1$ (IV vs. III), in Groups II'-IV':

★ $p < 0.05$ (III' vs. II').

制されているためともいわれ、去勢雄では同腺ポルフィリン量およびポルフィリン合成律速酵素の ALA-S 活性がほぼ雌のレベルまで増加するという報告がある¹⁷⁾。また、卵巣切除雌ハムスターでは同腺ポルフィリン量¹⁸⁾と ALA-S 活性¹⁷⁾ が正常雌より低下するが、血中プロトポルフィリンは高いという報告¹⁸⁾ などが、いずれも性ホルモンの影響が示唆されている。

われわれの前報^{13,14)} で、人とラットでは FEP 値に逆の性差が見られた。その原因解明の一つとして、本実験では、雄ラットに精巣摘出手術を施し男性ホルモンの影響を抑えた後、女性ホルモンの一つである estradiol の影響を見た。

Estradiol 投与により体重減少、Ht 値、Hb 値の減少が見られた (Fig. 1, 2, Table 2)。体重減少は estradiol 多量投与による胃腸障害などの副作用によるものと思われ、実際に、実験後期には estradiol 投与群に食欲不振が見られた。また、estradiol の大量投与により雌雄ラットに貧血を生じることは以前より確認されており¹⁹⁾、estrogen 投与ラットでの成長と Ht 値の著しい抑制も報告されている¹⁹⁾。

本実験では estradiol 投与により Ht 値と Hb 値が減少したが、FEP 値は上昇しなかった。この原因については明らかでない。今回は血清鉄を測定していないが、鉄欠乏性貧血では FEP 値が上昇するとされている^{20,21)} ので、Ht および Hb 値の低下はこれによるものではないと考えられる。

Estradiol の肝機能障害は知られているが、肝機能障害の指標として GOT, GPT 値を見ると、estradiol 投与によると思われる上昇の傾向が見られ、GOT 値には

鉛投与によると思われる上昇も見られた (Table 3)。

Estrogen 投与ラットで、骨髄の ALA-S 活性と骨髄および末梢血の ALA-D 活性が増加するという報告がある¹⁹⁾。本実験では II' 群に比べ IV' 群の ALA-D 活性に上昇が見られた (Table 2)。II ~ IV 群の ALA-D 活性は測定していないので、今回の IV' 群の ALA-D 活性上昇は estradiol による本酵素活性の増加なのか、それとも鉛による ALA-D 活性阻害への estradiol の防止効果なのか、明らかではない。今後、estradiol 投与のみの影響を見る必要があり、また、骨髄や肝での ALA-D および ALA-S の動向を見る必要もあると考える。

本実験の主目的である FEP 値への estradiol の影響は見られなかった。すなわち、本実験の条件では Buchet ら⁹⁾ が報告したような estradiol 投与による FEP 値の上昇は見られなかった。今回の estradiol 投与量は Buchet らの約 1/3 であるが、体重、Ht、Hb の減少や、GOT, GPT 値の上昇などから見て、十分に有効な濃度であると考ええる。

尿中 ALA は estrogen 投与ラットにおいて上昇する¹⁹⁾といわれているが、今回の ALA-U は、CP-U と同様に estradiol によって影響を受けなかった。

以上より、本実験では、estradiol 投与による FEP, ALA-U, CP-U 値の上昇は見られず、estradiol そのものによるポルフィリン代謝異常はないものと考えられる。

前報¹⁴⁾でのラットの FEP 値は、人の場合と異なり雌より雄のほうが高値を示したが、本実験では同じ系統の Donryu 系ラットにおいて、女性ホルモンの estradiol による FEP 値の上昇は見られなかった。このことは、前

報¹⁴⁾の結果と矛盾しない。一方、雄のほうが高値である原因については明らかにできなかったが、このラットでの逆の性差 ($\delta > \eta$) が非鉛暴露や低濃度鉛暴露に見られることから、本来の種族差や品種差によるのではないかと考えられる。

人においてもラットと同様に estradiol が FEP 値を上昇させないと考えるならば、前報¹³⁾の考察で述べたように、人に見られる FEP 値の性差 ($\eta > \delta$) は、生理による失血、妊娠や食生活の違いなどによる鉄欠乏性貧血の傾向等が原因ではないかと推論される。

今後さらに、Buchet ら⁹⁾の報告との精巣摘出手術時の週齢の違いや、種族差などの検討を行い、また、雌去勢ラットでの estradiol の影響、雄および雌去勢ラットで他の性ホルモン (testosterone, progesterone) の影響を見る予定である。

最近、鉛投与雌ラットの 15 日齢での血清中卵胞刺激ホルモン (FSH) の抑制²²⁾、また、発育中雌ラットでの副腎および血中 catecholamine と血清中 corticosterone の抑制²³⁾など、鉛の内分泌系に対する影響という面から見て、雌のほうが雄より鉛への感受性が高いという報告が見られるので、さらに、広範囲にわたる内分泌系の鉛への影響についても検討していきたいと考えている。

V. 要 約

雄去勢ラット (Donryu 系) を用い、鉛投与群および非鉛投与群におけるポルフィリン代謝 (主に FEP 値) への女性ホルモン estradiol の影響を見た。Estradiol は、成長、Ht および Hb 値、そして肝機能を抑制したが、FEP、ALA-U、CP-U に対しては明らかな影響を示さなかった。赤血球 ALA-D 活性は、鉛のみ投与群よりも鉛+高濃度 estradiol 投与群のほうがより高かった。

本論文の一部は、第 56 回日本衛生学会総会 (昭和 61 年 3 月、三重) にて発表した。また本研究の一部は、昭和 60~61 年度科学研究費補助金 (一般研究 C, 研究課題番号 60570244) を受けた。

文 献

- 1) Stuijk EJ. Biological response of male and female volunteers to inorganic lead. *Int Arch Arbeitsmed* 1974; 33: 83-97.
- 2) Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Vreust M-Th. Response of free erythrocyte porphyrin and urinary δ -aminolevulinic acid in men and women moderately exposed to lead. *Int Arch Arbeitsmed* 1975; 34: 97-108.
- 3) Wibowo AAE, Del Castilho P, Herber RFM, Zielhuis RL. Blood lead and serum iron levels in non-occupationally exposed males and females. *Int Arch Occup Environ Health* 1977; 39: 113-120.
- 4) Alessio L, Castoldi MR, Buratti M, Maroni M, Bertazzi PA. Behaviour of some indicators of biological effect in female lead workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1977; 40: 283-292.
- 5) 山田裕一, 城戸照彦, 岡田 晃, 能川浩二, 小林悦子. 低濃度鉛暴露の生体影響についての研究 (第 1 報) 職業的鉛暴露指標としての各種生化学検査の有用性の評価. *産業医学* 1981; 23: 260-269.
- 6) 山田裕一, 城戸照彦, 岡田 晃, 能川浩二, 小林悦子. 低濃度鉛暴露の生体影響についての研究 (第 2 報) 女性鉛作業における生化学反応と自覚症状. *産業医学* 1981; 23: 383-393.
- 7) Gobba FM, Besutti G, Giubbarelli G. Behaviour of selected indicators of biological effect in males and females moderately exposed to inorganic lead. *Med Lav* 1985; 76: 326-333.
- 8) Buchet JP, Roels H, Hubermont G, Lauwerys R. Effect of lead on some parameters of the heme biosynthetic pathway in rat tissues *in vivo*. *Toxicology* 1976; 6: 21-34.
- 9) Buchet JP, Roels H, Lauwerys R. Influence of sex hormones on free erythrocyte protoporphyrin response to lead in rats. *Toxicology* 1978; 9: 361-369.
- 10) Wibowo AAE, Zielhuis RL. Different effects on hemesynthesis in male and female rabbits treated with lead acetate. *Arch Toxicol* 1980; 45: 67-73.
- 11) Thompson GG, Hordovatz X, Moore MR, McGadey J, Payne A. Sex differences in haem biosynthesis and porphyrin content in the Harderian gland of the golden hamster. *Int J Biochem* 1984; 16: 849-852.
- 12) Wibowo AAE, Zielhuis RL. The effect of testosterone administration on lead induced zincprotoporphyrin in blood concentration in castrated male rabbits. *Arch Toxicol* 1981; 49: 65-71.
- 13) 大森昭子, 原田幸一, 三浦 創. 赤血球遊離プロトポルフィリン (FEP) 値の性差 I. 農村一般健康者における FEP 値の性差. *産業医学* 1992; 34: 342-348.
- 14) 大森昭子, 原田幸一, 三浦 創. 赤血球遊離プロトポルフィリン (FEP) 値の性差 II. 鉛投与ラットにおける FEP 値の性差. *産業医学* 1992; 34: 349-354.
- 15) Payne AP, McGadey J, Johnston HS, Moore MR, Thompson GG. Mast cells in the hamster Harderian gland: sex differences, hormonal control and relationship to porphyrin. *J Anat* 1982; 135: 451-461.
- 16) Payne AP, McGadey J, Johnston HS. The observation of interstitial porphyrin in the Harderian gland of normal and ovariectomised female hamsters. *J Anat* 1982; 135: 831-832.
- 17) Spike RC, Payne AP, Thompson GG, Moore MR. High-performance liquid chromatographic analyses of porphyrins in hamster Harderian glands. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1034: 1-3.
- 18) Piliero SJ, Medici PT, Haber C. The interrelationships of the endocrine and erythropoietic systems in the rat with special reference to the mechanism of action of estradiol and testosterone. *Ann NY Acad Sci* 1968; 149: 336-355.

- 19) Kondo M, Shimizu Y. The effects of ethanol, estrogen, and hexachlorobenzene on the activities of hepatic δ -aminolevulinate synthetase, δ -aminolevulinate dehydratase, and uroporphyrinogen decarboxylase in male rats. *Arch Toxicol* 1986; 59: 141-145.
- 20) Seggel KA. Über das vorkommen fluoreszierender Erythrocyten, II. Untersuchungen an Anämiefällen des Menschen. *Folia Haemat* 1934; 52: 250-259.
- 21) 金子兼三. 赤血球ポルフィリン代謝の研究 (第4編) 各種血液疾患におけるポルフィリン代謝の検討. *日本血液学会誌* 1970; 33: 135-145.
- 22) Petrusz P, Weaver CM, Grant LD, Mushak P, Krigman MR. Lead poisoning and reproduction: effects on pituitary and serum gonadotropins in neonatal rats. *Environ Res* 1979; 19: 383-391.
- 23) Vyskočil A, Fiala Z, Ettlerová E, Tenjnorová I. Influence of chronic lead exposure on hormone levels in developing rats. *J Appl Toxicol* 1990; 10: 301-302.

著者への通信先：大森昭子，〒860 熊本市本荘 2-2-1 熊本大学医学部衛生学教室 *Reprint requests to* Department of Hygiene, Kumamoto University School of Medicine, 2-2-1 Honjo, Kumamoto, 860 Japan (S. Ohmori)