

# 重金属による環境汚染（そのI）

## SH 化合物による水銀の体外排泄

奥村 重雄, 奥村 勉雄

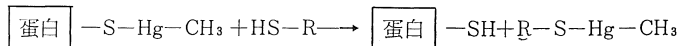
### On the Environmental Pollution by Heavy Metal (I) Influences of Various SH—Compounds on the Excretion of Mercury Metal

Shigeo OKUMURA, Michio OKUMURA

概要 水銀による生体汚染として注目を浴びた水俣病の原因物質メチル水銀がアセトアルデヒド製造触媒である無機水銀からの生成について述べる。メチル水銀は生体内にあって蛋白分子の遊離 SH 基と結合して存在するものと考えられる。



従って SH 化合物の投与による次式に従ってのメチル水銀の体外排泄について述べる。



#### 緒 言

##### 水俣病発生と有毒元素の無為体内蓄積

水銀は常温で液体という神秘的な金属として人類の関心をそそり古くから利用されてきた。西暦前15～16世紀ごろエジプトではミイラの製作に防腐剤として使用されており、紀元前400年ごろ医学の祖父といわれるヒポクラテスによって既に医薬品として使われている。

辰砂から金属水銀が分離されたのは西暦50年のことであり、錬金術師によりアマルガムとして金や銀の抽出に用いられたことは有名である。有機水銀化合物が登場したのは19世紀後半であり殺菌剤、利尿剤、殺精子剤等として最近に至っている。

わが国でも東大寺の大仏建立のとき、大仏の全身に金メッキを施すのに、なんと金1万4千兩、水銀はその約5倍の5万8千兩が使われたという。徳川幕府が開いた佐渡金山では17世紀にキリシタンによって伝えられた水銀精錬法が使われている。

その後科学技術の発達により水銀は軽工業から重工業、化学工業、さらに農医薬品工業へと広く利用され今日に至っている。

一方このような人間と水銀との長い接媒の歴史の中で

数多くの犠牲者を出している。19世紀の有名な童話「不思議な国のアリス」の中で「帽子屋のように気が狂った」という話が出てくるが<sup>1)</sup>、これは帽子屋がフェルト加工に水銀を使っていたからと考えられる。わが国でも有名な北海道の水銀鉱山「イトムカ」の鉱夫の間に古くから「ヨロケ」という水銀中毒を意味する言葉が使われていたそうである。

このような水銀と人間の不思議な縁は今もなお続いているが、しかし水銀の毒性については全く関心が払われていなかったといえる。

水俣病が発生したのは昭和28年（1953～1960年）であり、その3年後の昭和31年8月に水俣病原因調査班が結成され、さらに水銀が発生の原因であることが確認されるまで実に3年半の年月を経過している。

その理由として水銀が強力な蛋白毒であって人間に有毒な程多量の水銀が魚類の体内に蓄積するとは考えられなかったといわれている。

しかもメチル水銀という有機水銀化合物には吾々に知られなかった異常性質があって、これが水俣病発生の原因となった訳である。

尚水銀と確認される前に金属ゼレンSeが検討され水俣病発症猫や死亡患者の臓器中にゼレン中毒量を遙かに上

廻る多量のゼレンが常に検出されたため——ゼレンこそ水俣病の原因物質である——と推定された。しかしゼレンと確定の直前、水俣病に全く関係のない猫の臓器中にも異常に高いゼレンが検出されたことからゼレン原因説が放棄された結果、最終的に水銀の検討が始められた。

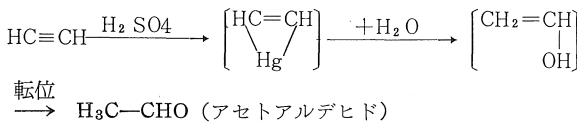
吾々はゼレンという「有毒元素の無為蓄積」という事実注目する必要がある。年々高感度の分析器械が開発された結果、食品その他色んな試料中に微量の有毒物質が検出されて人間の健康障害が云々されているが、上のゼレンの無為蓄積の事実から神戸大学の喜田村教授<sup>2)</sup>が「中毒とは生体側の問題であって毒物側の問題でない。重要なことは分析の結果ではなく、その結果の解析である」と述べられていることに注目すべきであろう。

〔II〕メチル水銀の生成

水俣病は水俣湾域で漁獲された魚介類を連続飽食することによって発病する致命率の高い(40%)中枢神経疾患であり、原因物質のメチル水銀は最初水俣工場から排出される無機水銀が魚介類の体内に取り込まれた後、微生物等によりメチル化されて生成したものと推定されたが、その後工場排水中に既にメチル水銀として存在していることが見出された。

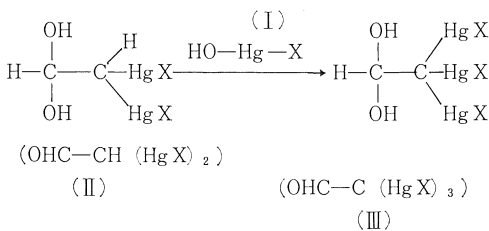
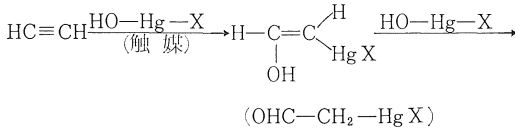
a) アセチレンからメチル水銀の生成

アセチレンからアセトアルデヒド生成工程において触媒である無機水銀からどうして有機水銀が生成したのであろうか？



この問題は神戸大喜田村教授一門の研究<sup>3)</sup>により次の機構により副生されるものであり、水俣並びに新潟の特定工場にのみ生産される偶然の産物でないことが明らかになった。

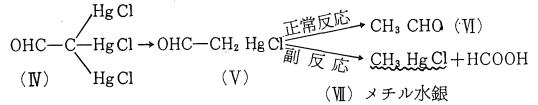
i) Mercuration 水銀化反応



Trimercurated acetaldehyde

(I), (II)は反応生成物中より分離されていないが、(III)は例えば(IV)の形で分離されている。

ii) Demercuration 脱水銀化反応



(IV)は強酸の存在下に容易にHgを分離してアセトアルデヒド(VI)に変化する。

実際喜多村等は Monochloromercurio-acetaldehyde (V) を無機酸と加熱する時、完全に脱水銀してアセトアルデヒドに変化すると共に一部メチル水銀(V)と蟻酸を傍生することを確認している。

b) 自然界におけるメチル化 Biological Methylation

スエーデンの化学者達は野鳥の水銀汚染に端を發し組織的研究の結果、自然界に無機水銀からメチル水銀を生産する何らかの機構の存在することを予想したのである。<sup>4)</sup>

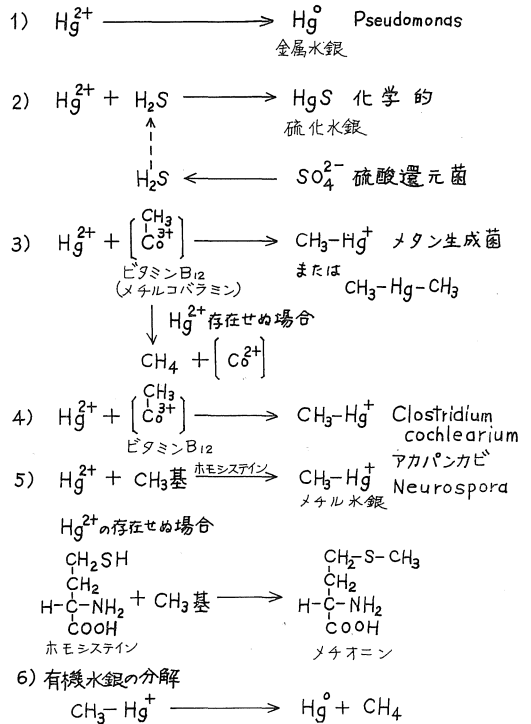


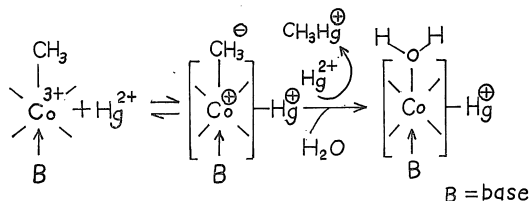
Fig. 1

河川に排出される水銀化合物の殆んどが無機水銀で、有機水銀であってもごく微量のメチル水銀に過ぎないので魚介中の水銀の殆んどがメチル水銀の形であることが明らかにされている。<sup>4)</sup>

自然界に流れ出した水銀はどのような運命を辿るのであるだろうか？

その主役は微生物であり、各種水銀化合物の微生物的变化を Fig. 1 に示す。<sup>5) 6) a)</sup>

浮田教授はビタミン B12 と HgCl<sub>2</sub> の混合物を pH6.0, 37°C で暗所で反応させたところ 2 時間で 80%, 24 時間で 100% のメチル基が水銀に移ることを見出している。<sup>6b)</sup>



Wood<sup>7)</sup> はこの際 1 つの水銀イオンがビタミン B12 に反応してカルバニオンを生成し、このものが第 2 の水銀イオンを攻撃してメチル水銀に変化するものと想定している。

浮田<sup>6b)</sup> はマグロ肝臓と HgCl<sub>2</sub> の混合物を前記の条件下に放置してメチル水銀の生成を確認している。しかも肝臓組織内のメチル化因子の活性は他の魚類や動物に比較して著しく活性度の高いことは group specific なものと考えられる。

実際遠洋航海で捕獲されたマグロにメチル水銀含有量の高いこと、マグロを多食するマグロ船長の頭髪中に水俣病患者のそれに匹敵する高い含有量を筆者自身が見出している。

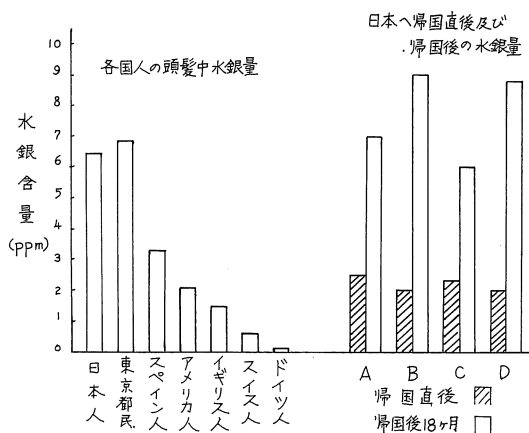
### 〔Ⅲ〕頭髪中のメチル水銀量

Fig. 3 に各国人の頭髪中の平均総水銀量を示す。

日本人の毛髪中の総水銀量は特に高い値を示しており、海外よりの帰国者も帰国後 10 数ヶ月で急増している。<sup>8)</sup>

その原因として次の 2 つが考慮される。

- 1) 日本人が魚肉を多食すること。
- 2) 水銀化合物は諸外国に於ては種子殺菌剤としてだけ利用されているのに、わが国では農薬として利用されていること。例えば水俣病の発生した昭和 28 年から 44 年に至る 17 年間に年間約 400 トンのフェニル水銀系の農薬が日本全土の田畑に散布されており、過去 12 年間に、水田 1ha 当たりどれだけの水銀が蓄積されているか？ オランダ 9g, 西ドイツ 6g, イギリス 6g, フランス 6g に対し

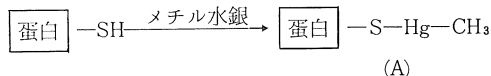


て日本は730gとなり、実に西ドイツの100倍以上という計算になっている。

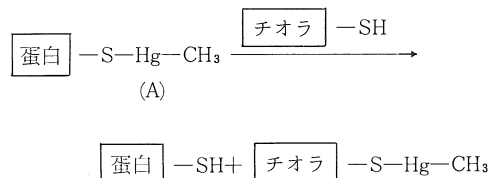
白米総水銀量を眺めてみると昭和20年の0.02ppmに対して、30年の0.06ppm, 40年の0.14ppmと激増している。

以上のことから白米、各種農産物、飲料水等を通して日本人の体内に高濃度の水銀が蓄積されたものと理解される。

頭髪中への水銀蓄積の意義はいうまでもなく水銀排泄作用の結果であって、特にメチル水銀の尿中への排泄は極めて微量であることから毛髪中の水銀量は体内蓄積量のバロメーターと考えられ、水銀は毛髪蛋白質の遊離SH基と結合して存在している。(A)



従って、水銀との結合力の強力な物質、例えばチオラが共存すると次式に従って水銀の交換が行われて

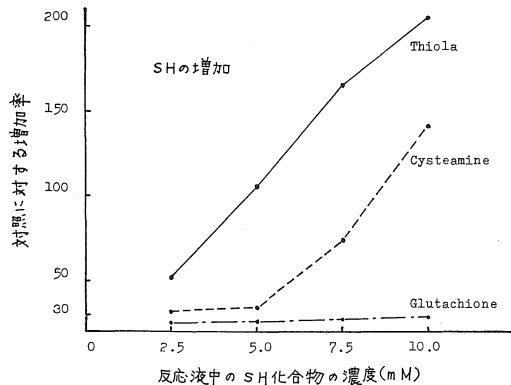


所謂「水銀解毒」が行われる可能性が期待される。

### 〔Ⅳ〕SH—化合物の生体細胞膜透過性

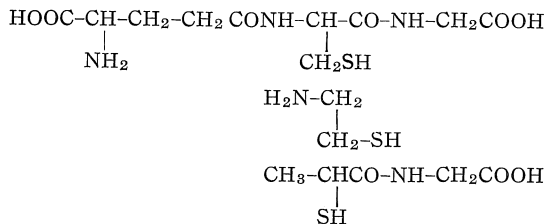
水銀との結合力が強力であっても生体膜透過性が弱く生体内へ侵入することが少なければ水銀解毒剤としての利用価値は乏しい。

Fig. 4 に代表的な SH 化合物として知られているグルタチオン、システアミン、チオラを選んでこれらが細胞膜を透過することにより生成すると考えられる非蛋白

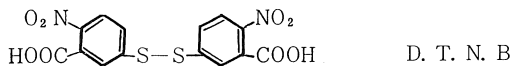


性 SH の増量を測定したわれわれの値を示す。すなわち非蛋白性 SH の増量はチオラが最も多く、このことからチオラの細胞膜透過性が抜群であることが理解される。

各種濃度のSH化合物中に細胞をincubateし、SHの基定量は D.T.N.B' 法 (5, 5'-Dithiobis - (2-nitrobenzoic Acid) を用い、その呈色を3分以内に 412mμ で比色定量した。



グルタチオン  
システアミン  
チオラ



〔V〕 Thiola (Thio-lactic Acid) の発見

Thiolaは前述の如くグルタチオンに近似の構造を有する所謂SH化合物であるが、グルタチオンよりも細胞膜の透過性が優秀で、しかも後述する如く水銀解毒作用も遙かに強力な理想的なSH化合物である。

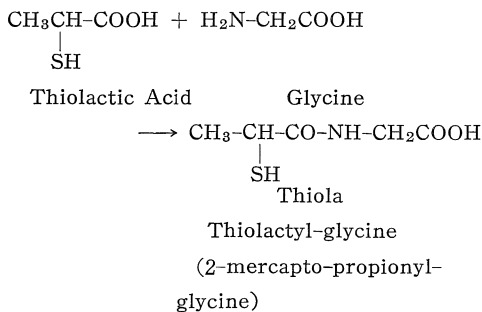
チオラの発見については次のような興味あるエピソードがある。筆者がかつて大阪大学理学部赤堀教授研究室にいた当時、(昭和20年)赤堀教授は解熱薬として古来から珍重されている「さいかく犀角」の有効成分がチオ乳酸  $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{COOH}$  であるとの袁博士の報文を



Zentralblatt 誌上に見つけられ、参天製薬株式会社研究部で合成されたが、袁博士の知見が誤りであることが確認された次第である。

その後このチオ乳酸が無為に過すこと数年、ようやくグルタチオン等のSH化合物が医薬品として脚光を帯び

て来るに及んで、チオ乳酸にアミノ酸の一つであるグリシンを結合させて、ペプチド化することによりチオ乳酸の毒性を低減さす? という岐阜大学医学部藤村教授の着想に基いて所謂チオラの登場となった次第である。<sup>9)</sup> 化学構造より眺めてSH化合物として具有すべき minimum な条件を備えた理想的なSH化合物と考えられる。発見の経緯からいって、或はチオラの発見は『棚からボタ餅』というべきであろう。



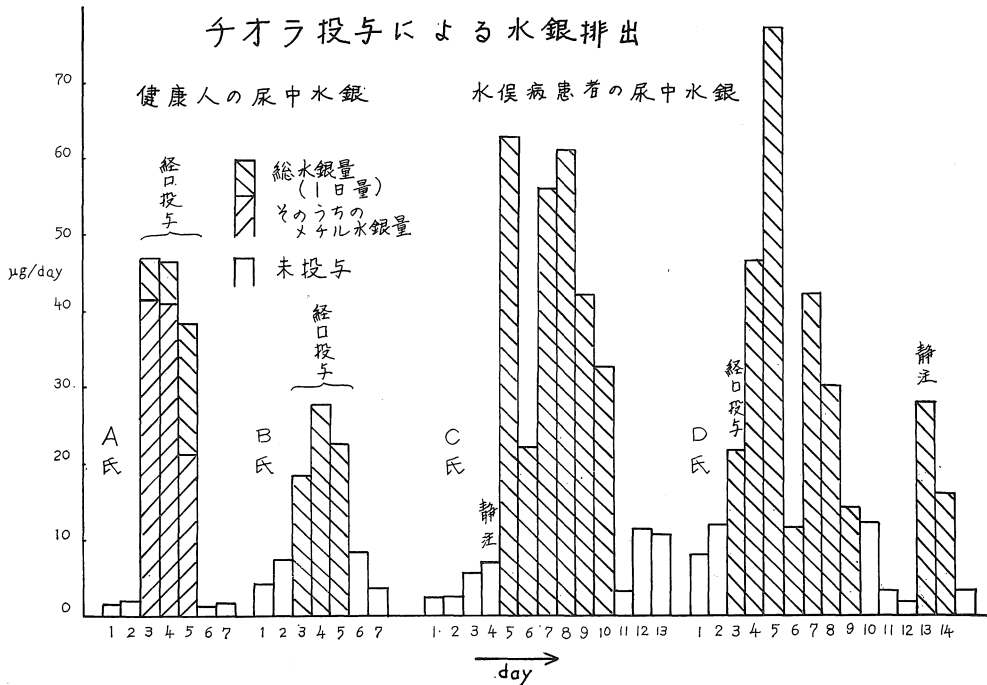
〔VI〕 SH—化合物による尿中への水銀排泄

メチル水銀は殆んど尿中には排出されず通常糞中に排泄されるものと考えられているが、われわれはSH化合物、たとえばチオラ投与により尿中に多量排泄されることを見出した。次表に筆者らの行った健康人及び水俣病患者へのチオラによる水銀排泄量の測定値を示す。SH—化合物投与前の尿中水銀量は何れの場合も 6μg/day 以下であったのが、投与により一挙に4~8倍の排泄増加が、(A) 氏の場合 38~47μg/day と著しい増加を示し、しかもその60~90%がメチル水銀という驚くべき結果を示している。しかも水銀汚染と関係のない都会の健康人が水俣病患者 (C及びD氏) のそれに匹敵する程の多量の水銀が蓄積されていることに驚かされる。

これも前に述べた喜田村教授のいう「有毒物質の無為蓄積」なのであろうか?

各種SH化合物によるメチル水銀の排出

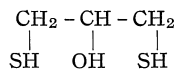
次表に<sup>203</sup>Hgラベルしたメチル水銀の体内蓄積に対する水銀排除効果について群馬大学小川教授によりなされた実験結果を示す (未発表)。<sup>10)</sup>



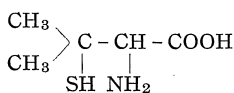
EFFECTS OF VARIOUS COMPOUNDS ON WHOLE-BODY RETENTION OF ME <sup>203</sup> Hg Cl

COMPOUNDS TESTED	DOSIS (MG × 3)	NO. OF MICE	WHOLE-BODY RETENTION		
			1	2	3 (DAYS)
CONTROL		30	(84.2%) 100	(71.3%) 100	(60.3%) 100
BAL	1 S.C.	5	94	90*	87*
D-PCL	1 "	5	92*	81*	72*
DL-PCL	1 "	5	89*	84*	79
N-AC-PCL	1 "	5	96	89*	83*
"	5 "	5	87*	80*	70*
"	10 P.O.	5	72*	61*	52*
D-CYSH	5 S.C.	5	93	90*	85*
DL-CYSH	5 "	5	97	97	95
L-CYSH	5 "	5	101	103	103
GSH	10 "	5	96	91*	85*
2-MPG	5 "	5	67	55*	47*
"	10 P.O.	5	58*	44*	36*
MAA	3 S.C.	5	90*	75*	65*
PYRID. -4SH	5 "	5	99	96	92
THIOETHANOL	1 "	5	100	102	101

註: BAL

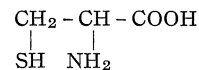


PCL



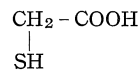
Penicillamine

CySH

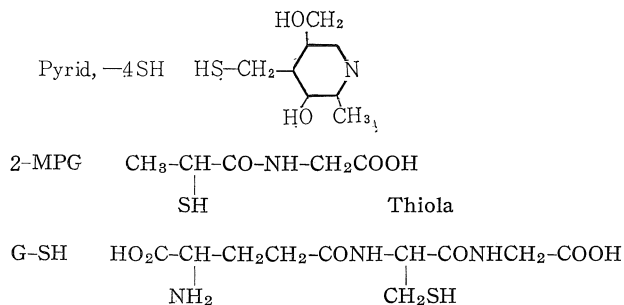


Cysteine

MAA



Mercapto-acetic acid



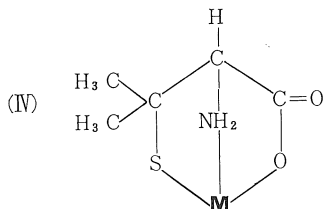
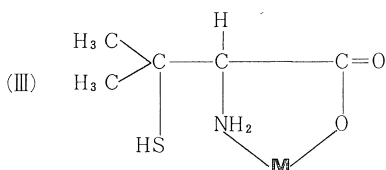
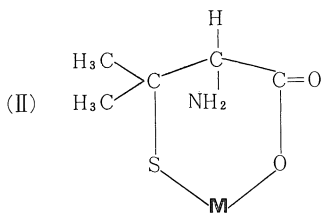
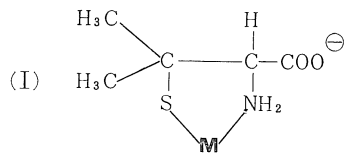
## Glutathione

上表より明らかな如く 2-MPG が最も強力な水銀排泄作用を有しグルタチオンは遙か弱力である。重金属排泄剤として従来から用いられたペニシラミンの水銀排泄作用は意外に微力であった。ペニシラミンの重金属除去効果は特異的であり L- 及び DL-ペニシラミンのみが一般に有効でL-ペニシラミンは無効といわれている。

L型が無効なことはキレート生成反応 からは説明不可能である。

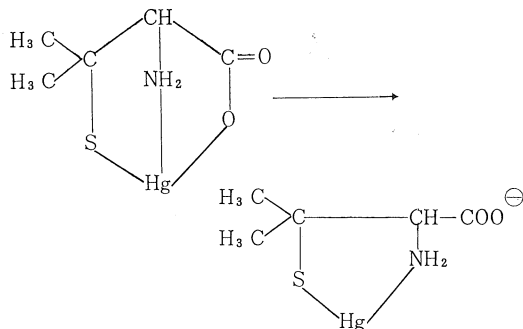
キレートという言葉は「蟹のハサミ」という意味のギリシャ語に由来するといわれており、蟹のハサミによって重金属を捕捉して錯体を形成することを意味する。従って重金属解毒剤の要件としては一分子中に金属に配位できる官能基を少なくとも 2 個有することが必要である。

ペニシラミン分子を錯化学的に眺めると、S-, N-, 及び O-の3種の配位原子を有しており、従って金属に対して S-N 配位 (I) S-O配位 (II), N-O配位 (III) 及び S-N-O 配位 (IV) の4種の配位型式が考えられる。



金属の種類により配位の型成が異り、Ni, Co, Znは (I) 型, Hg, Pb, Cdは (IV) 型を取ることが知られている。

(IV) 型は最も安定度が高く、錯体の電荷が中和されており、解毒剤として最も重要な生体膜を通過する時の静電的的反拗が他の3つの型式よりも最も少いと考えられる。しかも状況によっては (IV) → (I) への転換を容易に行い得る可能性もあり、錯化学の見地から見て重金属排泄に最も有利な型式であろう。



以上の見地を基として錯化学的により優秀な重金属解毒剤の開発が期待される。

しかしながら生体内におけるキレート生成反応は生体高分子の共存や反応環境等の影響があってもっと複雑なものと思われる。

## (VII) メチル水銀以外のアルキル水銀の毒性

メチル水銀のみが水俣病発生の原因物質とは考えられない。アルキル基の炭素数の増加と共に親脂性が強まり、神経親和性即ち水俣病発症性は親脂性に平行するものと思われたが、実際はこれに反し炭素数の小さいもの程、神経に対する親和性が大で toxic であるといわれている。<sup>11)</sup>

アルキル水銀の炭素数と水俣病毒性の関係について次のことが知られている。<sup>12)</sup>

- i) 水俣麻痺を発症するもの : R-HgX  
R = CH<sub>3</sub>-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-, nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-n-Pro.
- ii) 発症せぬもの :  
R = C<sub>4</sub> 以上のもの  
および i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>- CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  
フェニール, チクロヘキシル

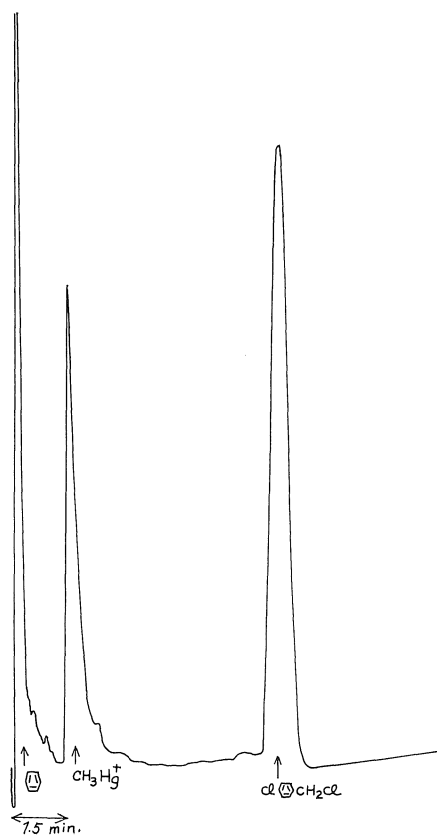
以上要約すればアルキル水銀の急性毒性 ( $LD_{50}$ ) は炭素数の増加と共に増大するに反し対中枢神経毒性である水俣麻痺性は逆に炭素数の増加につれて減少し  $C_4$  では麻痺性は消失している。

尚炭素数3ケのプロピルにおける  $n-C_3$  と  $isoC_3$  間の毒性の差については理解困難である。

結局水俣性麻痺毒性は  $CH_3HgX$ ,  $C_2H_5HgX$ ,  $C_3H_7HgX$  の三化合物に於て出現することとなる。

#### メチル水銀の定量分析の梗概

試料水溶液例えば尿を塩酸性としてベンゼンと振盪してメチル水銀をベンゼン層に移行させた後システイン水溶液と振ってメチル水銀をシステインと結合させて水溶液に転溶させる。システイン溶液は再び塩酸性でベンゼンで抽出して得られるベンゼン溶液についてガスクロマトグラフ分析を行った。充填剤には通常の1.5% OV, 又は5% DEGS を使用し, 検出器には電子捕獲式を用いる。カラム温度 $160^{\circ}C$ 前校,  $N_2$ 気流中で行った。



#### (VIII) 結 語

水俣病とは食物連鎖により魚介類の体内に濃縮されたメチル水銀が経口的に人間の腸管から吸収されて脳の中樞神経系を冒すという世界に類例のない発症経路を持つ特異の病気であった。

筆者らはこのメチル水銀が各種のSH化合物の投与により糞中よりも尿中に特異的に多量排泄されることを見出した。

既に述べた如く自然界には無機水銀からメチル水銀生成の機構の存在することは環境科学的見地から極めて重要なことである。しかし一方において有毒なメチル水銀を分解して生体に毒性の少ない無機水銀化合物に変化する生物系も存在する訳である。

重要なことは環境汚染によりメチル化—脱メチル化のバランスを崩してメチル水銀が生体内に蓄積濃縮されることがあってはならない。しかるに前述の如く汚染に関係のない大都市在住の健康人の体内に多量の水銀が蓄積され, 中には水俣病に匹敵する程の多量が蓄積されている事実をどう解釈すべきであろうか?

ゼレン金属にその例を見る「毒物の無為蓄積」の特殊ケースであろうが。

さらに恐るべき現象は……母体に蓄積された水銀が胎盤を通して胎児に遺伝する悲惨な胎児性水俣病である。

以上のことを併せ考える時, われわれは祖先より受け継いだ大切なこの地球を美しく守って子孫に伝えることを現代に生きるわれわれの duty であろう。

(1950・2・23記)

#### 引 用 文 献

- 1) NHK 教育テレビ「水銀と人生」
- 2) 喜多村正次: フアルマシヤ: **6** (1970) 847
- 3) 日本薬理誌: **63** (1967) 228~260
- 4) G. Westoo; Acta Chem., Scand., **20** (1966) 2131, **21** (1967) 1790
- 5) J. M. Wood et al, Nature, **220** (1968) 173
- 6) a) 現代の化学, **5** (1971) 25, b) 浮田, 科学 **41** (1971) 586
- 7) Chem., & Eng. News, **1971** 24
- 8) 浮田, 科学**36** (1966) 254
- 9) 藤村一: 日本薬理誌: **60** (1964) 278
- 10) 小川栄一, 未発表
- 11) Hunter: Quart. J. Med. **9** (1940) 193
- 12) 渡辺恵鋳: 日新医学: **49** (1962) 607