

メチル水銀の胎児期曝露の生体指標としての臍帯水銀濃度の有用性の検討

村田 勝敬^{*1}、嶽石 美和子^{*1}、島田 美幸^{*2}、佐藤 洋^{*2}

^{*1} 秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野

^{*2} 東北大学大学院医学系研究科環境保健医学

Usefulness of Umbilical Cord Mercury Concentrations as Biomarkers of Fetal Exposure to Methylmercury

Katsuyuki MURATA^{*1}, Miwako DAKEISHI^{*1}, Miyuki SHIMADA^{*2} and Hiroshi SATOH^{*2}

^{*1} *Department of Environmental Health Sciences, Akita University School of Medicine*

^{*2} *Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine*

Abstract In epidemiological studies on the health effect of methylmercury (MeHg) exposure, maternal-hair mercury concentration has been used as an exposure biomarker because of its ease of collection and capability to recapture the exposure history. However, artificial hair-waving reduces the mercury concentration and there is little agreement about which part of the hair strand properly represents fetal exposure. We presented an overview of the studies addressing umbilical cord and mercury in PubMed and evaluated the usefulness of umbilical cord mercury concentrations as biomarkers of fetal exposure to MeHg. The mean total mercury (T-Hg) concentration in cord blood was between 0.5 and 35.6 µg/l, and the cord blood-to-maternal blood ratio of T-Hg concentrations was estimated to be approximately 1.5. MeHg concentrations in dried cord tissue did not exceed 0.4 µg/g in Japanese populations without particular exposure to MeHg. Dried cord tissue appeared to be better than wet tissue because the definition of wet weight of the umbilical cord is ambiguous. Both cord-blood and cord-tissue mercury concentrations seemed to correlate closely with maternal-hair and maternal-blood ones. Since cord mercury concentrations are a direct exposure biomarker of the fetus and the cord blood-to-maternal blood ratio of mercury differed markedly among mother-child pairs, mercury concentration in cord blood or dried cord tissue should therefore be used in assessing the possible effects of fetal exposure to MeHg on the susceptible brain. Further studies are required to clarify at which period of exposure during gestation the cord mercury concentration represents in relation to mercury concentrations in maternal segmental hair.

Key words: methylmercury (メチル水銀)、umbilical cord (臍帯)、exposure assessment (曝露評価)、fetal exposure (胎児期曝露)

I. 緒 言

メチル水銀の胎児期曝露影響に関する疫学研究において、出産時の母親毛髪水銀濃度が曝露指標としてこれまで使用されている(1-20)。特に、毛根部から1 cm毎に測定した水銀濃度は、頭髪が1ヶ月に1.1 cm伸びるとされるこ

とから、各々の妊娠時期も考慮した曝露指標として期待される(21)。しかしながら、フェロー出生コホート研究では出産直後の母親の毛根部から3~9 cmの毛髪(長さの不統一は毛の長さが異なることによる)の水銀濃度が測定されているし、セイシエル小児発達研究では9 cm長の毛髪が用いられた(1)。したがって、妊娠中の平均的な曝露レベルは推定できるものの、発達段階の脆弱性の高い脳・神経における特定時期の曝露レベルや特定時期の高濃度曝露レベルを必ずしも反映しない可能性がある。実際、フェロー出生コホート研究の神経行動・心理学的検査で有意な関連が見られたのは臍帯水銀濃度であり、一方神経生理学的検査と有意な

Reprint requests to: Hiroshi SATOH

Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine

2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8575, Japan

TEL +81(22)717-8101, FAX +81(22)717-8106

E-mail: h.satoh@ehs.med.tohoku.ac.jp

関連を示したのは出産時の母親毛髪水銀濃度であったと米国 National Research Council は指摘している (1)。そのうえ、パーマ処理が施されている毛髪の場合、水銀濃度が低下し、正確な曝露評価は難しくなる (22-26)。

胎盤や臍帯は、産科医にとって単なる医療廃棄物であるが、現在の倫理指針の下で同意なくしては得られない貴重な生体試料であると考えられる。特に、わが国では出産の記念として「臍の緒」を保存する習慣があることから、過去に遡って曝露評価を実施することが可能である。Nishigaki と Harada は、1925 年から 1970 年までに水俣の漁村地区で生まれた人々から「臍の緒」(以後、臍帯)を収集し、1950 年代に多発したメチル水銀中毒(水俣病)や水質汚染に関わるメチル水銀とセレン濃度を測定した (27)。この間、収集された臍帯組織中セレン濃度はほぼ一定であったが、メチル水銀濃度はチッソ水俣工場のアセトアルデヒド生産量の動向を反映していることが示された。これを讀んだ米国 National Cancer Institute の Miller 博士は“Dried human umbilical cords and study of pollutants”と題する短報を Lancet に寄稿し、「臍帯は容易に利用できるし、また費用も手間もかからずに保存できる。したがって、系統的に収集・保存された臍帯は、メチル水銀に限らず、汚染物質の曝露レベルを知る生物学的な線量計 (biological dosimeter) として利用できる」と絶賛した (28)。このように、臍帯は胎児の一部であるがゆえに、有害物質の胎内曝露あるいは動態を解明する指標として、臍帯血や臍帯組織に含まれる物質濃度が測定されるようになった (29-63)。本稿は、臍帯血水銀濃度および臍帯組織水銀濃度を扱った論文を PubMed (key words は “umbilical cord” と “mercury”) を用いて検索し、これらより得られるメチル水銀の胎児期曝露の生体指標としての臍帯水銀濃度の有用性と限界性を検討した。併せて、今後のメチル水銀の曝露影響に関する研究の方向性について考察した。

II. 臍帯血水銀濃度

各研究者によって報告された臍帯血総水銀濃度を Table 1 に示す。これらの平均値は 0.5 $\mu\text{g/l}$ (Istanbul, Turkey) から 35.6 $\mu\text{g/l}$ (Greenland, Denmark) までの範囲であり、報告年は 1974 年から 2007 年までの 33 年間であった。臍帯血総水銀濃度の研究ごとの平均値が約 70 倍も異なった理由として、主に魚介類摂食量や摂食魚種が対象集団間で異なることが挙げられるが (45)、各研究機関における水銀分析法(様々

な灰化方法後の cold vapor atomic absorption、Magos 法、Combustion 法、ICP-MS 法の他、有機ないしはメチル水銀測定法も、総水銀から無機水銀を差し引く方法、Westöö 法や ECD 付きガスクロ法など) や水銀分析の精度(精度管理に関する記述がないものも多数ある)が異なることも一因と考えられる。例えば、北極圏ではアザラシ肉やクジラ肉を食べる習慣があり、このため水銀濃度が幾分高目であったと解釈することができる (32, 48, 55, 56, 58, 64)。また、カナダ・ケベック州の北極圏にある Nunavik で 1994 年から 2001 年までに生まれたイヌイットの臍帯血 248 検体を調べた Dallaire らは、ポリ塩化ビフェニール (PCB) や鉛と同様に、この期間に臍帯血水銀濃度が毎年 8.3% ずつ有意に低下していることを報告したが、水銀濃度の経年的低下の理由は明らかでない (50)。

Table 1 に示した臍帯血および出産時母体血の総水銀濃度を比較すると、全ての研究で臍帯血水銀濃度の方が母体血濃度より高かった。Table 1 以外に臍帯血および母体血からメチル水銀および無機水銀を別々に分析している研究もある (35, 36, 43, 47, 49, 58, 60)。臍帯血中メチル水銀濃度の平均あるいは中央値は最低 0.39 $\mu\text{g/l}$ (54) から最高 19.3 $\mu\text{g/l}$ (36) であり、同一集団の母体血メチル水銀濃度のそれは 0.23~11.5 $\mu\text{g/l}$ であった (Table 2)。また、ヒト赤血球と血漿中に含まれる水銀比はおよそ 8 : 1 と推定されており (66)、水銀は圧倒的に赤血球中に多く存在する。森本が測定した 49 組の臍帯血の赤血球中メチル水銀濃度は $27 \pm 16 \mu\text{g/kg}$ (母体血 $15 \pm 8 \mu\text{g/kg}$) であり (37)、Sakamoto らが測定した臍帯血の赤血球中総水銀濃度は $14.7 \pm 6.37 \mu\text{g/kg}$ (母体血 $9.12 \pm 3.63 \mu\text{g/kg}$) であった (18)。総水銀濃度の臍帯血/母体血比は個体間のバラツキがかなり大きいのであるが (18, 31)、これら集団平均値から算出すると、平均で 1.48 となり、その 95% 信頼区間は 1.30~1.67 と推定された。同様に、メチル水銀濃度の臍帯血/母体血比を算出すると平均は 1.82 (95% 信頼区間、1.44~2.01) であった。Stern と Smith は 10 編の論文から臍帯血/母体血比 (サンプル数加重計算値) が総水銀で 1.51、またメチル水銀で 1.89 と計算しており (65)、我々が今回算出した比率 (サンプル数非加重計算値) とほぼ同様である。これらの結果は、メチル水銀が胎盤を介して母体血より臍帯血に能動的に移行する (67, 68)、あるいは胎児性水俣病の子供を出産した母親が他の後天性水俣病患者と比べて臨床症状が軽度であった (69) ことを説明するかもしれない。鹿兒島市内の 30 歳未満の褥婦 41 名は妊娠

Table 1 Total mercury (T-Hg) concentrations in cord and maternal blood samples in study populations

Author[s], year (Ref No.)	No. of samples	Mean	Range	Mean maternal blood T-Hg	Cord/maternal blood ratio	Study site
Shinkawa, 1974 (31)	38*	22.3 µg/l	12 - 64 µg/l	15.5 µg/l	1.45	Kagoshima, Japan
Dennis & Fehr, 1975 (32)	43	26.7 µg/l	2 - 95 µg/l	15.0 µg/l	1.78	Northern Saskatchewan
	45	7.5 µg/l	1 - 22 µg/l	6.8 µg/l	1.10	Southern Saskatchewan
Lauwerys et al, 1978 (33)	497	14.2 µg/l	0.1 - 70.5 µg/l	12.6 µg/l	1.13	Belgium
Tsuchiya et al, 1984 (35)	231	30 µg/l	1 - 735 µg/l	19 µg/l	1.58	Nagoya, Japan
Nakano, 1985 (36)	41	21.1 µg/l		12.8 µg/l	1.65	Kagoshima, Japan
Deguchi & Ogata, 1990 (39)	81	11.8 µg/l	4.4 - 34.7 µg/l	6.8 µg/l	1.74	Hyogo, Japan
Soria et al, 1992 (40)	24	6.43 µg/l	2.00 - 15.1 µg/l	6.23 µg/l	1.03	Seville, Spain
Yang et al, 1997 (43)	9	10.4 µg/l		6.77 µg/l	1.54	China
Rhainds et al, 1999 (45)	1109	0.96 µg/l	0.2 - 13.4 µg/l			Quebec, Canada
Bjerregaard & Hansen, 2000 (48)	178	35.6 µg/l	2.4 - 181 µg/l	16.8 µg/l	2.12	Greenland
Morrisette et al, 2004 (54)	92	0.52 µg/l	0.0 - 1.60 µg/l	0.48 µg/l	1.08	Quebec, Canada
Lucas et al, 2004 (55)	439	14.1 µg/l				Arctic Canada
Grandjean et al, 2005 (56)	996	22.35 µg/l	0.90 - 351 µg/l			Faroe Islands
Vigeh et al, 2006 (57)	365	1.70 µg/l	0.0 - 13.1 µg/l	1.34 µg/l	1.27	Tehran, Iran
Walker et al, 2006 (58)	402	5.8 µg/l	0.2 - 75.8 µg/l	2.96 µg/l	1.96	Arctic Canada
Sakamoto et al, 2007 (60)	115	9.81 µg/l	6.96 - 13.6 µg/l (quartiles)	5.18 µg/l	1.89	Fukuoka, Japan
Unuvar et al, 2007 (62)	143	0.5 µg/l	0 - 2.3 µg/l	0.38 µg/l	1.32	Istanbul, Turkey
Hsu et al, 2007 (63)	65	10.0 µg/l	3.8 - 28 µg/l	9.1 µg/l	1.10	Taipei, Taiwan

* The sample number 21 was excluded for calculation because it was found to be an outlier by the Grubbs-Smirnov test.

Table 2 Methylmercury concentrations (MeHg) in cord and maternal blood samples in study populations^a

Author[s], year (Ref No.)	No. of samples	Mean (or median*)	Range	Mean maternal blood MeHg	Cord/maternal blood ratio	Study site
Tsuchiya et al, 1984 (35)	226	14 µg/l	1 - 76 µg/l	9 µg/l	1.56	Nagoya, Japan
Nakano, 1985 (36)	41	19.3 µg/l		11.5 µg/l	1.68	Kagoshima, Japan
Soria et al, 1992 (40)	17	5.25 µg/l	1.74 - 14.2 µg/l	4.97 µg/l	1.06	Seville, Spain
Yang et al, 1997 (43)	9	4.18 µg/l		2.50 µg/l	1.67	China
Vahter et al, 2000 (47, 49)	98	1.4 µg/l*	0.4 - 4.8 µg/l	0.73 µg/l*	1.92	Solna, Sweden
Morrisette et al, 2004 (54)	92	0.39 µg/l	0.0 - 1.30 µg/l	0.23 µg/l	1.70	Quebec, Canada
Walker et al, 2006 (58)	402	4.9 µg/l	0.2 - 70.2 µg/l	2.20 µg/l	2.23	Arctic Canada
Sakamoto et al, 2007 (60)	115	9.32 µg/l	6.56 - 13.4 µg/l (quartiles)	4.77 µg/l	1.95	Fukuoka, Japan

^a Analytical methods are various among studies; the difference between total and inorganic mercury or mercury in HCl extract was considered to be methylmercury in some studies and in the other studies extraction with an organic solvent followed by ECD-GC was applied.

Table 3 Total mercury (T-Hg) and methylmercury (MeHg) concentrations in umbilical cord tissue among study populations^a

Author[s], year (Ref No.)	No. of samples	Mean (or median*)	Range	Study site
Dry (or Freeze-dried) cord:				
Shinkawa, 1974 (30)	111	MeHg 0.089 µg/g		Miyanojyo, Kagoshima, Japan
	64	MeHg 0.092 µg/g		Oguchi, Kagoshima, Japan
Noda et al, 1983 (34)	39	T-Hg 0.072 µg/g	0.017 - 0.233 µg/g	Osaka, Japan
Murata et al, 2006 (59)	136	MeHg 0.089 µg/g*	0.017 - 0.367 µg/g	Akita and Tottori, Japan
Sakamoto et al, 2007 (60)	115	MeHg 0.083 µg/g	0.057 - 0.122 µg/g (quartiles)	Nagasaki, Fukuoka and Tokyo, Japan
	115	T-Hg 0.092 µg/g	0.064 - 0.127 µg/g (quartiles)	Nagasaki, Fukuoka and Tokyo, Japan
Dalgård et al, 1994 (41)	50	T-Hg 0.306 µg/g*	Max. 1.276 µg/g	Faroe Islands
Grandjean et al, 2005 (56)	447	T-Hg 0.210 µg/g	0.000 - 1.28 µg/g	Faroe Islands
Wet cord:				
Shinkawa, 1974 (31)	39	T-Hg 0.047 µg/g	0.005 - 0.332 µg/g	Kagoshima, Japan
Noda et al, 1983 (34)	39	T-Hg 0.0068 µg/g	0.0017 - 0.0214 µg/g	Osaka, Japan
Tsuchiya et al, 1984 (35)	215	MeHg 0.008 µg/g	0.001 - 0.028 µg/g	Nagoya, Japan
	215	T-Hg 0.047 µg/g	0.001 - 0.850 µg/g	Nagoya, Japan
Nakano, 1985 (36)	41	T-Hg 0.0198 µg/g		Kagoshima, Japan
Sugiyama et al, 1996 (42)	20	T-Hg 0.011 µg/g	0.001 - 0.038 µg/g	Osaka, Japan
Shaheen et al, 2004 (52)	1755	T-Hg 0.0000127 µg/g		Avon, England
	817	T-Hg 0.0000018 µg/g		Avon, England
Daniels et al, 2004 (53)	1054	T-Hg 0.01 µg/g	0.0076 - 0.022 µg/g (quartiles)	Avon, England
Marques et al, 2007 (61)	100	T-Hg 0.0074 µg/g*	0.00012 - 0.0437 µg/g	Amazon, Brazil

^a Analytical methods are various among studies; the difference between total and inorganic mercury or mercury in HCl extract was considered to be methylmercury in some studies and in the other studies extraction with an organic solvent followed by ECD-GC was applied.

Table 4 Methylmercury concentrations in dry umbilical cord tissue among population born in Minamata or near Minamata in 1950 - 1974^a

Author[s], year (Ref No.)	No. of samples	Mean (or median*)	Range	Study population
Fujiki et al, 1972 (29)	57	0.439 µg/g	0.00 - 2.258 µg/g	Subjects and patients
Shinkawa, 1974 (30)	64	0.168 µg/g		Subjects residing in Izumi (Kagoshima)
Akagi et al, 1998 (44)	23	1.63 µg/g*	0.15 - 4.7 µg/g	Patients with Minamata disease
	11	0.67 µg/g*	0.20 - 2.5 µg/g	Patients with mental retardation
	125	0.24 µg/g*	0.00 - 2.7 µg/g	Subjects without Minamata disease
Harada et al, 1999 (46)	25	1.60 µg/g	0.15 - 4.65 µg/g	Patients with fetal Minamata disease
	13	0.72 µg/g	0.04 - 1.81 µg/g	Patients with acquired Minamata disease
	20	0.74 µg/g	0.13 - 1.96 µg/g	Patients with mental retardation
	16	0.22 µg/g	0.02 - 0.57 µg/g	Patients without Minamata disease
	77	0.28 µg/g	0.02 - 0.95 µg/g	Subjects without Minamata disease

^a Analytical methods are various among studies (See Table 3).

中の魚介類摂食に関して「多食している」ないし「全く食べない」と回答する者はいなかったが、母体血の総水銀および有機水銀とも春（3月）の出産例（各々 $15.32 \pm 5.00 \mu\text{g/l}$ と $13.92 \pm 4.90 \mu\text{g/l}$ ）の方が秋（10月）の出産例（ $10.30 \pm 3.42 \mu\text{g/l}$ と $9.19 \pm 3.33 \mu\text{g/l}$ ）に比べて有意に高かった（36）。一方、臍帯血ではいずれの水銀濃度も春の出産例の方が高いが、統計的有意性は $P > 0.05$ であった。このように、同じ地域であっても季節差が認められることから、地域固有の旬の魚が存在し、これが血中水銀濃度に反映されると考えられる。

Buchet らは対象集団を妊娠中の喫煙者 109 名（平均 12.7 本/日）と非喫煙者 331 名に分けて検討し、喫煙群の母体血カドミウム濃度と母体血および臍帯血の一酸化炭素ヘモグロビン濃度（HbCO）は非喫煙群に比べ有意に高値であったが、母体血あるいは臍帯血の総水銀濃度には有意差が認められないと報じた（70）。Grandjean らの検討でも、妊娠中の喫煙の有無で臍帯血総水銀濃度が有意に異なることはなかった（5）。したがって、メチル水銀の小児神経発達影響を評価する場合には喫煙の有無が小児の発達そのものに影響することから交絡バイアスとして考慮する必要があるものの、妊娠中の喫煙は水銀濃度に直接影響することはないように思われる。

Ⅲ. 臍帯組織水銀濃度

これまでに報告されている臍帯組織の総水銀あるいはメチル水銀濃度を Table 3 および 4 に示す。海外では湿臍帯組織の水銀濃度を測定した研究が多いのに対し、日本では自然乾燥臍帯からメチル水銀濃度を測定した研究が多数報告されている（Table 3）。1950 年から 1973 年までに水俣市周辺地域で生まれた水俣病患者、精神遅滞者、疾病のない人々のメチル水銀濃度は Akagi ら（44）および Harada ら（46）とも似通っており、集団平均値は胎児性水俣病患者 > 後天性水俣病患者 > 精神遅滞者 > これら以外の者という順であった（Table 4）。しかしながら、いずれの集団においてもメチル水銀濃度のバラツキが大きくかつ重なり合う部分が多いため、患者群と対照者群とを鑑別診断する cutoff 値の設定は難しいように思われる。この理由の 1 つとして、胎児期の曝露レベルが低かったにもかかわらず汚染魚を幼児期に多食したため胎児性水俣病と診断された例、あるいは胎児期に高濃度曝露を受けていたにもかかわらず病状の発現が遅かったために後天性水俣病と診断された例——すなわち誤分類ある

いは選択バイアス——の混入が考えられる。何故なら、これらの対象者の診断の際に水銀曝露量が測定されておらず、このため臨床症状と病歴のみで診断された可能性が払拭できないからである。この他、メチル水銀に対する感受性が低かったために症状が発現しなかった例もあったかもしれない。

水俣地域以外の日本人で測定された乾燥臍帯組織の平均メチル水銀濃度は $0.083 \sim 0.092 \mu\text{g/g}$ （平均総水銀濃度、 $0.072 \sim 0.092 \mu\text{g/g}$ ）であった（30, 34, 59, 60）。Table 3 の中の Murata らの最大値 $0.367 \mu\text{g/g}$ は、Akagi らの換算式 [出生時母親毛髪水銀濃度 $\mu\text{g/g}$] = $25.24 \times$ [乾燥臍帯組織メチル水銀濃度 $\mu\text{g/g}$] を使用すると（44）、母親出産直後の毛髪水銀濃度で $9.3 \mu\text{g/g}$ と推定され（59）、まさに無症候性神経影響が現れ始める濃度（臨界濃度、critical concentration）付近であった（1, 71）。一方、フェロー出生コホート研究では、主に出産時の母親毛髪水銀濃度（ $0.2 \sim 39.1 \mu\text{g/g}$ 、中央値 $4.5 \mu\text{g/g}$ ）と臍帯血水銀濃度を用いて曝露影響を評価したが（7, 9, 11-13, 15, 16, 19）、凍結乾燥した臍帯から総水銀濃度も測定している（41, 56）。

Table 3 に示したように、湿臍帯組織の平均総水銀濃度はバラツキが大きいことから、単に民族間の魚摂食量の相違のみで説明することができないように思われる。この理由として、第一に湿臍帯の場合水分含有率によって水銀濃度が大きく変わりうることが挙げられよう。第二に臍帯内の赤血球残渣の問題があるかもしれない。これが臍帯に残ると、真の臍帯組織水銀濃度を示さない可能性がある。Table 3 の中には、生理的食塩水あるいは蒸留水で洗浄していることを明記しているものもあるが（31, 34-36, 42, 52, 53, 60）、そうでないものも幾つか見られる（41, 56, 61）。最後に、水銀濃度の測定法自体の問題もありうるかもしれない。例えば、英国の Avon Longitudinal Study of Parents and Children（52, 53）のうち、Shaheen らの研究（52）は水銀測定法が時期によって異なり、また単位表記に誤りがあったと推測される。

以上より、臍帯組織の水銀濃度の測定は、自然乾燥あるいは凍結乾燥であれ、乾燥組織片を用いて行われることが望ましいように思われる。これは、上述したように、臍帯組織中の水銀濃度における湿重量の定義が難しいことによる。また、過去の保存臍帯を用いる時はマーカークロム液（赤チン）を使用していた可能性も否定できないので、総水銀よりもメチル水銀濃度を測定することが推奨されよう。さらに、乾燥組織片に赤血球が付着しているとメチル水銀濃度に誤差が生じることから、測定の前処

理段階で血液の凝固片をピンセット等で取り除くとともに (59)、論文の Methods にその旨を明記しておくことが望まれる。なお、Shinkawa が測定した鹿児島県出水市(県境を挟んで水俣市と隣接) 出身者 64 名を含む乾燥臍帯組織 239 個のメチル水銀濃度の 95 パーセントイル値は、その度数分布表から 0.35 $\mu\text{g/g}$ と算出されるし (30)、Sakamoto らの散布図によると最大値は 0.4 $\mu\text{g/g}$ 付近と考えられる (60)。また、Murata らの最大値は 0.367 $\mu\text{g/g}$ であったことから (59)、日本人の乾燥臍帯組織中メチル水銀濃度の正常上限値は 0.4 $\mu\text{g/g}$ 近傍と推定される。もしこのような cutoff 値が設定されると、高い感度 sensitivity は期待できないものの、特異度 specificity は 100% となるであろう。この場合、cutoff 値を超えるメチル水銀濃度を示す対象者が発見されるなら、少なくとも通常状態では想定し難い“胎児期の曝露”を疑うことができよう。

IV. 母親の水銀濃度と臍帯水銀濃度の関係

Table 1 および 2 で示した研究の多くで臍帯血水銀濃度と出産時母体血水銀濃度との間に有意な相関が観察されている (31-33, 35, 36, 40, 58, 60, 62, 63)。Grandjean らは、前述した毛根部から 3~9 cm の頭髪を用いて測定した出産時母親毛髪水銀濃度が臍帯血総水銀濃度と有意な正の相関のあることをフェロー出生コホートの曝露評価研究の中で示し (5)、この関係は森本、Morrisette らおよび Sakamoto らの解析結果と一致する (37, 54, 60)。その上、出産時の母親毛髪水銀濃度が臍帯組織水銀濃度とも有意な正の相関を示すことが報告されている (60)。このように、出産時の母親の水銀曝露指標が高値であれば胎児 (生まれてくる子供) の水銀曝露量も当然高くなる。もっとも、Marques らは母親毛髪水銀濃度が出生児の毛髪水銀濃度や胎盤水銀濃度と有意に相関することを示したが、臍帯血水銀濃度との関連には触れなかった (61)。

Vahter らの研究によると、母体血のメチル水銀濃度は妊娠 11 週で 0.94 $\mu\text{g/l}$ (148 血液)、36 週で 0.73 $\mu\text{g/l}$ (112 血液)、そして出産後に 0.73 $\mu\text{g/l}$ (59 血液) であった (47)。Morrisette らの調査では、総水銀濃度が妊娠第 1 / 3 期の幾何平均で 0.85 $\mu\text{g/l}$ (メチル水銀 0.36 $\mu\text{g/l}$)、妊娠第 2 / 3 期で 0.56 $\mu\text{g/l}$ (メチル水銀 0.30 $\mu\text{g/l}$)、分娩時で 0.48 $\mu\text{g/l}$ (メチル水銀 0.23 $\mu\text{g/l}$) と、妊娠期間中に低下した (54)。この研究グループは妊婦の毛髪を 1 cm 毎に切断して総水銀濃度も測定した。妊娠 1 ヶ月に 0.165 $\mu\text{g/g}$ 付近で

あった平均毛髪水銀濃度が徐々に低下し、妊娠 9 ヶ月で 0.12 $\mu\text{g/g}$ となった。この水銀濃度の減少は、調査開始時の説明により、妊娠期間中の魚介類摂食を控えたと解釈することもできるが、魚摂食量が「多い」、「普通」、「殆ど食べない」の 3 小集団に分けて検討しても同様の減少傾向が認められている (54)。このように、毛髪を用いた妊娠期間中の平均的な曝露量 (全毛から測定される毛髪水銀濃度) は標的臓器の臨界期における濃度を必ずしも正確に反映しない可能性がある。何故なら、これまでに述べてきた摂食魚種の季節変化等によっても妊娠期間中の水銀濃度の変動し得るからである。

Budtz-Jørgensen らは、出産時の母親毛髪および臍帯血水銀濃度のデータに加え、同コホートの 7 歳児および 14 歳児の毛髪および血液から得られた毛髪-血液水銀濃度比 (hair-to-blood concentration ratio) を計算し、World Health Organization (72) や米国環境保護庁 (73) が算出した比率 (=250) と比較検討した (74)。この中で算出した出産時母親毛髪水銀 ($\mu\text{g/g}$) と臍帯血水銀濃度 ($\mu\text{g/ml}$) の比の中央値は 190 (95%信頼区間は 74~442) であったが、7 歳児 665 名の毛髪および血液から算出した毛髪-血液水銀濃度比は中央値が 370 (95%信頼区間、137~932)、14 歳児 780 名では 264 (同、67~632) であった。一方、Sakamoto らも同様の検討を行ったが (60)、母親の毛髪-血液水銀濃度比は約 350 とフェロー諸島の 7 歳児の値とほぼ同じであった。この理由として、妊娠中 (特に妊娠後期) の血漿量の増加に伴うヘマトクリット値の低下 (75) を挙げているが、このヘマトクリット値の相違がフェロー諸島の 7 歳児に当てはまるかどうか、今後の小児研究が待たれる。

V. 出生時曝露指標と影響指標との関係

Cox らは、イラクで発生したメチル水銀中毒禍で母親の毛髪中水銀濃度 (妊娠期間中の最大値) と 1.5 歳児の歩行遅延の頻度 (運動発達遅滞) の量-反応関係を多変量解析 (hockey-stick model と logit model) で検討し、胎児に対する推定最小影響レベルが毛髪水銀濃度 10~20 $\mu\text{g/g}$ であると結論した (3)。しかしながら、イラクのメチル水銀中毒は“事故”によるメチル水銀曝露であり自然の摂食状況で起こる曝露ではないことから、各種交絡要因を考慮した疫学調査の必要性が叫ばれた (72)。そして、後者の報告と相前後して、ニュージーランド、フェロー諸島、セイシェルでコホート研究が立ち上げられた (4-16, 19, 20)。このうち、フェロ

一出生コホート研究とセイシエル小児発達研究の成果は他の総説(1, 71)に詳述されている。

フェロー出生コホート研究の水銀曝露指標と影響指標に関する National Research Council (1) の記述は必ずしも正しくないので、主に出生時曝露指標に焦点を絞って整理すると以下ようになる。フェロー出生コホート7歳児においては、臍帯血水銀濃度が神経心理学的検査の幾つか(持続型パフォーマンステスト、小児用ウェクスラー知能検査の数字暗唱、ボストンネーミング検査、カリフォルニア言語学習検査)と有意な関連を示したが、ボストンネーミング検査および持続型パフォーマンステストのほか、フィンガータッピング検査は出産時母親毛髪水銀濃度とも有意な関連があった(9)。また、聴性脳幹誘発電位潜時は出産時母親毛髪水銀濃度および臍帯血水銀濃度と有意な関連を認めたが、測定当時の7歳児の毛髪水銀濃度とは有意な関連を示さなかった(12, 16)。一方、14歳児の心拍変動解析から投影される自律神経機能指標は臍帯血水銀濃度とのみ有意な関連を示したが、7歳児や14歳児の毛髪水銀濃度との有意な関係はなかった(15)。Murataらの研究でも、自律神経機能が臍帯組織メチル水銀濃度と有意に関連することが観察された(59)。したがって、個々の対象者の感受性(宿主要因)の相違はあるものの、妊娠期間中の平均的なメチル水銀曝露量(毛髪水銀濃度)と出産時のメチル水銀曝露量(臍帯血水銀濃度)は必ずしも一致せず、2つの曝露指標が反映する時期(あるいは濃度)の違いのためにメチル水銀の脳・神経影響が微妙に異なった(すなわち、相関あるいは回帰分析の統計的有意性が変化した)可能性が考えられる。

VI. 今後の研究に向けて

先進諸国においては、工場汚染や水銀農業禍のようなメチル水銀の大量曝露事例は近年ほとんどなく、むしろ地球温暖化が叫ばれる中での化石燃料の使用、金精錬時の水銀の使用、自然環境下での水銀ガスの噴出などから発生する水銀蒸気がメチル水銀の基本的な発生源となっている(1, 72, 76)。水銀蒸気は大気中および水中で酸化されて二価水銀になり、さらにメチル化された後に水中生物である魚介類に取り込まれる。そして、生態系食物連鎖によりメチル水銀の生物濃縮が起こり、大型魚(マグロ、メカジキなど)ほど高濃度になり、これらの魚介類を摂食することによってメチル水銀がヒト体内に入る。前述したように、NishigakiとHaradaは水俣病発生前後の臍帯組織中メチ

ル水銀濃度と当時の関心事であったアセトアルデヒド生産量の動向を図示したが(27)、これまでの水銀曝露に関する研究の多くは測定当時の水銀レベルの解析に留まっている。しかしながら、Dallaireらが北極圏に住む人々の臍帯血の分析で示したメチル水銀の体内取り込みの経年的減少傾向(50)が先進諸国の魚多食集団でも起こっているのかどうかは不明のままである。今後、保存臍帯を分析することにより、あるいは血液、母乳、尿、毛髪、爪などの生体試料の保存バンクを活用して経年変化および今後の水銀動向の予測などを検討することが必要となろう。何故なら、地球規模の水銀放出量は産業革命以後増加しており(76)、また地球温暖化によって陸の蛋白源が激減することになれば、人々が海の蛋白源に依存する可能性も高まり、メチル水銀濃度の推移は人類にとって大きな問題となりうるからである。

メチル水銀の標的臓器は神経系である。脳・神経は、胎児期から乳幼児期にメチル水銀、鉛、砒素などの有害化学物質に曝露されると、障害を受けやすかつその影響は生涯に及ぶ可能性がある(1, 71, 77-79)。これらの有害化学物質の神経系影響は、高濃度曝露の場合には精神遅滞や知能障害であることが稀でないが、無症候性レベルの曝露下では影響指標の検出力が余程高くないと見落とされてしまう可能性も高い。また曝露指標の選択に際しては、曝露濃度や曝露時期の問題も吟味される必要がある。例えば、メチル水銀の場合、これまで出産時母親毛髪水銀濃度が多くの疫学研究の中で曝露指標として用いられてきたが(1, 21, 72, 73)、この値が表しているのはあくまで母親のメチル水銀曝露量である。事実、臍帯血水銀濃度の方が出産時母体血水銀濃度より約1.5倍高く(65)、胎児の方が母親よりも高濃度のメチル水銀に曝露していることになる。母親の出産時毛髪水銀値を用いる時、フェロー出生コホート集団のように個々の対象者の曝露量の範囲(最小値と最大値)が大きければ妊娠期間中にメチル水銀の変動が多少あっても、それが量-反応関係に影響することは少ないであろう(80)。しかし、集団の曝露範囲が相対的に小さい場合には問題となりうる(すなわち、結果が過小評価されやすい)のである。それゆえ、曝露指標の正確な定義が重要となる。

臍帯血あるいは臍帯組織は、母体血と異なり、分娩時に非侵襲的に得られる生体試料である。この意味で、産科医の協力と母親のインフォームド・コンセントが得られるならば容易に収集することができる。また、臍帯血水銀濃度や臍帯組織メチル水銀濃度は、母親の血液や毛髪よ

りも、胎児の直接的曝露量を表す。そのうえ、前述したようにパーマ処理をすると毛髪水銀濃度は30%近く低下する(22-26)。このように、胎児期メチル水銀の曝露指標として、臍帯水銀濃度は母体血水銀濃度や毛髪水銀濃度よりも妥当性および有用性が高いかもしれない。

臍帯組織メチル水銀濃度あるいは臍帯血水銀濃度が妊娠期間中のどの時期の曝露を反映するのは未だ解決されていない問題点である。確かに、臍帯血水銀濃度と出産時母親毛髪水銀濃度との有意な関連は立証されている(5, 37, 60)。しかしながら、出産時の母体血水銀濃度に季節変動があることは報告されているし(36)、Grandjeanらは褥婦3名から得られた毛髪を頭皮より1.5 cm毎に切断して水銀濃度を測定し、その変動係数が20%以上であったことを述べている(80)。20%以上の変動は水銀測定の再現性基準(通常、変動係数で評価し、5%以下)をはるかに超える値であり、メチル水銀のリスク評価を行う際に無視できない変動と考えられる。このことは、胎児の脳・神経の最も感受性の高い発達段階に高濃度のメチル水銀曝露が重なれば、障害が発現し易くなることは容易に想像できるし、この時期を逸した曝露であればメチル水銀影響が観察されないことにも通ずる。したがって、今後の課題は、臍帯血水銀濃度と臍帯組織メチル水銀濃度を同時に測定するとともに、出産後の母親の1 cm毎の毛髪水銀濃度を分析し、前2者の濃度が毛髪水銀濃度のどの時期と最も関連が強いのか——すなわち、どの時期の曝露であるのか——を明らかにすることであろう。そのうえ、曝露を反映する期間に違いがあるのかどうかも知りうるかもしれない。何故なら、母体血水銀濃度は急激な曝露で大きく変わりうるが、一方の臍帯組織メチル水銀濃度は臍帯血から臍帯組織内に取り込まれるのに多少とも時間がかかるであろうし、一度取り込まれると臍帯組織からのメチル水銀の移動も容易でないかもしれない、換言すると、血液中と組織中でメチル水銀の生物学的半減期が異なる可能性も考えられるからである。

Miller博士の論文(28)がLancetに掲載されてから30年以上が経過している。この間に、臍帯血あるいは臍帯組織を生体試料として、水銀以外にも様々な物質が測定されている。例えば、臍帯血からはセレン(5, 39, 58)、鉛(5, 33, 35, 45, 55, 57, 58)、カドミウム(33, 35, 57, 58)、マンガン(35, 57)、アンチモン(57)、コバルト(57)、銅(35, 58)、亜鉛(35, 57, 58)、鉄(35)、PCB(13, 45, 55)、殺虫剤(45)が測定されているし、また臍帯組織からはセレン(52)、鉛

(34, 35, 42, 52)、カドミウム(34, 35, 42)、マンガン(34, 35, 52)、クロム(34)、銅(34, 35, 52)、マグネシウム(34, 52)、亜鉛(34, 35, 52)、鉄(35, 52)、カルシウム(34)、PCB(13)などが測定されている。この他、Sakamotoらはお産時の63組の臍帯血や母体血の血漿不飽和脂肪酸濃度(ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸など)と赤血球総水銀濃度が有意な正の相関を示すことを報告している(18)。また、セイシェル小児発達研究に携わっているStrainらも(81)、229組の母子ペアを用いた解析を行い、出産時の母体血のドコサヘキサエン酸濃度が子供の精神運動発達指標(psychomotor development index)と有意な正の関連を持つことを発表した。さらに母親毛髪水銀濃度を説明変数に加えると、この影響が増強されるとともに、毛髪水銀濃度が精神運動発達指標と負の関連を示すことを付している。

近年、臍帯血は骨髄バンクに集められ、骨髄移植用の造血幹細胞として利用されるようになってきている。一方、わが国には「臍の緒」を箆筒などの片隅に大切に保管するという習慣がある(82)。このような現状を踏まえ、医科学発展のために乾燥臍帯組織の有効活用に今後期待したい。明確な研究目的を定め、現在の健康影響指標(outcomes)を測定するとともに乾燥臍帯を収集すれば、後ろ向きコホート研究の実行が可能となる。

VII. 結 語

これまで胎児性メチル水銀曝露の研究に毛髪水銀濃度が用いられてきたが、近年臍帯が生体試料として注目され、臍帯水銀濃度が出生時のメチル水銀曝露指標として使用されるようになってきた。出生前後の曝露指標として、臍帯血水銀濃度や臍帯組織メチル水銀濃度はより胎児への直接的な曝露量を示すと考えられる。特に、臍帯血と母体血を測ると、臍帯血総水銀濃度は母体血より約1.5倍高くかつこの臍帯血/母体血比は個人差が大きいことから、妊娠後期の曝露—影響評価を行う場合には、臍帯水銀濃度の利用が推奨される。また、臍帯組織の分析に当たっては乾燥臍帯の水銀濃度を測定する方が精度管理の面で優れていると考えられた。このように、臍帯水銀濃度は胎児期メチル水銀曝露による小児健康影響の曝露指標として有用性が高いと考えられる。一方、臍帯試料から得られるこれら2種類の曝露指標が妊娠中期～後期のいずれの時期を反映するのかについては、今後の研究が待たれる。

文 献

- (1) National Research Council. Toxicological Effects of Methylmercury. Washington DC: National Academy Press, 2000.
- (2) Marsh DO, Clarkson TW, Cox C, Myers GJ, Amin-Zaki L, Al-Tikriti S. Fetal methylmercury poisoning: relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Arch Neurol.* 1987; 44: 1017-1022.
- (3) Cox C, Clarkson TW, Marsh DO, Amin-Zaki I, Tikriti S, Myers GG. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: an application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ Res.* 1989; 49: 318-332.
- (4) Kjellström T, Kennedy P, Wallis S. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. State 2, interviews and psychological tests at age 6 (Report 3642). Stockholm: National Swedish Environmental Protection Board, 1989.
- (5) Grandjean P, Weihe P, Jørgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Viderø T. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch Environ Health* 1992; 47: 185-195.
- (6) Myers GJ, Marsh DO, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Tanner M, Choi A, Cernichiari E, Choisy O, Clarkson TW. Main neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. *Neurotoxicology* 1995; 16: 653-664.
- (7) Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol.* 1997; 19: 417-428.
- (8) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, Berlin M, Clarkson TW. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. *JAMA* 1998; 280: 701-707.
- (9) Grandjean P, Budtz-Jørgensen E, White RF, Jørgensen PJ, Weihe P, Debes F, Keiding N. Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years. *Am J Epidemiol.* 1999; 150: 301-305.
- (10) Murata K, Weihe P, Renzoni A, Debes F, Vasconcelos R, Zino F, Araki S, Jørgensen PJ, White RF, Grandjean P. Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol.* 1999; 21: 343-348.
- (11) Sørensen N, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology* 1999; 10: 370-375.
- (12) Murata K, Weihe P, Araki S, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol.* 1999; 21: 471-472.
- (13) Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K, Simonsen H, Ellefsen P, Budtz-Jørgensen E, Keiding N, White RF. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol.* 2001; 23: 305-317.
- (14) Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, Sloane-Reeves J, Wilding GE, Kost J, Huang LS, Clarkson TW. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003; 361: 1686-1692.
- (15) Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr.* 2004; 144: 169-176.
- (16) Murata K, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr.* 2004; 144: 177-183.
- (17) Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Weihe P, Dakeishi M, Iwata T, Liu X-J, Ohno T, Kurosawa T, Kamiya K, Satoh H. Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to the Madeiran study. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 571-579.
- (18) Sakamoto M, Kubota M, Liu XJ, Murata K, Nakai K, Satoh H. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environ Sci Technol.* 2004; 38: 3860-3863.
- (19) Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol.* 2006; 28: 363-375.
- (20) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Wilding GE, Shamlaye CF, Huang LS, Cernichiari E, Sloane-Reeves J, Palumbo D, Clarkson TW. Methylmercury and neurodevelopment: longitudinal analysis of the Seychelles child development cohort. *Neurotoxicol Teratol.* 2006; 28: 529-535.
- (21) Mergler D, Anderson HA, Chan LHM, Mahaffey KR, Murray M, Sakamoto M, Stern AH. Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern. *Ambio* 2007; 36: 3-11.
- (22) Yamamoto R, Suzuki T. Effects of artificial hair-waving on hair mercury values. *Int Arch Occup Environ Health* 1978; 42: 1-9.
- (23) Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hachiya N. Current hair mercury levels in Japanese: survey in five districts. *Tohoku J Exp Med.* 2003; 199: 161-169.
- (24) Iwasaki Y, Sakamoto M, Nakai K, Oka T, Dakeishi M, Iwata T, Satoh H, Murata K. Estimation of daily mercury intake from seafood in Japanese women: Akita cross-sectional study. *Tohoku J Exp Med.* 2003; 200: 67-73.
- (25) Dakeishi M, Nakai K, Sakamoto M, Iwata T, Suzuki K, Liu X-J, Ohno T, Kurosawa T, Satoh H, Murata K. Effects of hair treatment on hair mercury – the best biomarker of methylmercury exposure. *Environ Health*

- Prev Med. 2005; 10: 208-212.
- (26) Ohno T, Sakamoto M, Kurosawa T, Dakeishi M, Iwata T, Murata K. Total mercury levels in hair, toenail, and urine among women free from occupational exposure and their relations to renal tubular function. *Environ Res.* 2007; 103: 191-197.
- (27) Nishigaki S, Harada M. Methylmercury and selenium in umbilical cords of inhabitants of the Minamata area. *Nature* 1975; 258: 324-325.
- (28) Miller RW. Dried human umbilical cords and study of pollutants. *Lancet* 1976; 1(7954): 315-316.
- (29) 藤木素士, 田島静子, 大森昭子. 水俣地方の水銀による汚染の推移. *日衛誌* 1972; 27: 115.
- (30) Shinkawa Y. Mercury in dry umbilical cord: long-term observation on methylmercury content of dry umbilical cord. *Acta Obstet Gynaecol Jpn.* 1974; 21: 176-184.
- (31) Shinkawa Y. Mercury in raw umbilical cord: comparative study of mercury content in maternal blood, placenta, umbilical cord and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynaecol Jpn.* 1974; 21: 185-191.
- (32) Dennis CA, Fehr F. The relationship between mercury levels in maternal and cord blood. *Sci Total Environ.* 1975; 3: 275-277.
- (33) Lauwerys R, Buchet JP, Roels H, Hubermont G. Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women: I. comparison of the frequency distributions of the biological indices in maternal and umbilical cord blood. *Environ Res.* 1978; 15: 278-289.
- (34) 野田裕司, 山口真由, 山田正. 1980年に出生したヒト胎盤中の金属濃度について. *近畿大学医学雑誌* 1983; 8: 409-417.
- (35) Tsuchiya H, Mitani K, Kodama K, Nakata T. Placental transfer of heavy metals in normal pregnant Japanese women. *Arch Environ Health* 1984; 39: 11-17.
- (36) 中野篤浩. 妊産婦における水銀の経胎盤移行に関する研究. *日衛誌* 1985; 40: 685-694.
- (37) 森本敬三. 母体と新生児における水銀の蓄積とその相互関係に関する研究. *東邦医学会雑誌* 1988; 35: 318-332.
- (38) Truska P, Rosival L, Balazova G, Hinst J, Rippel A, Palusova O, Grunt J. Blood and placental concentrations of cadmium, lead, and mercury in mothers and their newborns. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1989; 33: 141-147.
- (39) 出口洋二, 緒方昭. 出産時の母体血と臍帯血中のセレン水銀の濃度相関. *医学と生物学* 1990; 121: 153-155.
- (40) Soria ML, Sanz P, Martinez D, Lopez- Artiguez M, Garrido R, Grilo A, Repetto M. Total mercury and methylmercury in hair maternal and umbilical blood, and placenta from women in the Seville area. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1992; 48: 494- 501.
- (41) Dalgård C, Grandjean P, Jørgensen PJ, Weihe P. Mercury in the umbilical cord: implications for risk assessment for Minamata disease. *Environ Health Perspect.* 1994; 102: 548-550.
- (42) Sugiyama S, Noda H, Tatsumi S, Yamaguchi M, Furutani A, Yasui M, Yoshimura M. Comparison of heavy metal concentrations in human umbilical cord in 1980 and 1990. *Nihon Hoigaku Zasshi* 1996; 50: 412-415.
- (43) Yang J, Jiang Z, Wang Y, Qureshi IA, Wu XD. Maternal-fetal transfer of metallic mercury via the placenta and milk. *Ann Clin Lab Sci.* 1997; 27: 135-141.
- (44) Akagi H, Grandjean P, Takizawa Y, Weihe P. Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease. *Environ Res.* 1998; 77: 98-103.
- (45) Rhainds M, Levallois P, Dewailly E, Ayotte P. Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Quebec, Canada. *Arch Environ Health* 1999; 54: 40-47.
- (46) Harada M, Akagi H, Tsuda T, Kizaki T, Ohno H. Methylmercury level in umbilical cords from patients with congenital Minamata disease. *Sci Total Environ.* 1999; 234: 59-62.
- (47) Vahter M, Åkesson A, Lind B, Björs U, Schözt A, Berglund M. Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environ Res.* 2000; 84: 186-194.
- (48) Bjerregaard P, Hansen JC. Organochlorines and heavy metals in pregnant women from the Disko Bay area in Greenland. *Sci Total Environ.* 2000; 245: 195-202.
- (49) Ask K, Åkesson A, Berglund M, Vahter M. Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women. *Environ Health Perspect.* 2002; 110: 523-526.
- (50) Dallaire F, Dewailly E, Muckle G, Ayotte P. Time trends of persistent organic pollutants and heavy metals in umbilical cord blood of Inuit infants born in Nunavik (Quebec, Canada) between 1994 and 2001. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1660-1664.
- (51) Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Saito Y, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. The Tohoku Study of Child Development: a cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med.* 2004; 202: 227-237.
- (52) Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Emmett PM, Sherriff A, Cooke M, ALSPAC Study Team. Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema. *Eur Respir J.* 2004; 24: 292-297.
- (53) Daniels JL, Longnecker MP, Rowland AS, Golding J, ALSPAC Study Team. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology* 2004; 15: 394-402.
- (54) Morrissette J, Takser L, St-Amour G, Smargiassi A, Lafond J, Mergler D. Temporal variation of blood and hair mercury levels in pregnancy in relation to fish consumption history in a population living along the St. Lawrence River. *Environ Res.* 2004; 95: 363-374.
- (55) Lucas M, Dewailly E, Muckle G, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, Rhainds M, Holub BJ. Gestational age and birth weight in Relation to n-3 fatty acids among Inuit (Canada). *Lipids* 2004; 39: 617-626.
- (56) Grandjean P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Weihe P. Umbilical cord mercury concentration as biomarker of

- prenatal exposure to methylmercury. *Environ Health Perspect.* 2005; 113: 905-908.
- (57) Vigh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Sakai T, Morita Y, Kitamura F, Sato H, Kobayashi Y. Lead and other trace metals in preeclampsia: a case-control study in Tehran, Iran. *Environ Res.* 2006; 100: 268-275.
- (58) Walker JB, Houseman J, Seddon L, McMullen E, Tofflemire K, Mills C, Corriveau A, Weber J-P, BeBlanc A, Walker M, Donaldson SG, Oostdam JV. Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, lead, cadmium, and essential trace elements in Arctic Canada. *Environ Res.* 2006; 100: 295-318.
- (59) Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Dakeishi M, Iwata T, Liu X-J, Satoh H. Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 379-386.
- (60) Sakamoto M, Kaneoka T, Murata K, Nakai K, Satoh H, Akagi H. Correlations between mercury concentrations in umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environ Res.* 2007; 103: 106-111.
- (61) Marques RC, Dorea JG, Bastos WR, Rebelo MF, Fonseca MF, Malm O. Maternal mercury exposure and neuro-motor development in breastfed infants from Porto Velho (Amazon), Brazil. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210: 51-60.
- (62) Unuvar E, Ahmadov H, Kiziler AR, Aydemir B, Toprak S, Ulker V, Ark C. Mercury levels in cord blood and meconium of healthy newborns and venous blood of their mothers: clinical, prospective cohort study. *Sci Total Environ.* 2007; 374: 60-70.
- (63) Hsu C, Liu P, Chien L, Chou S, Han B. Mercury concentration and fish consumption in Taiwanese pregnant women. *BJOG* 2007; 114: 81-85.
- (64) Weihe P, Hansen JC, Murata K, Debes F, Jørgensen PJ, Steuerwald U, White RF, Grandjean P. Neurobehavioral performance of Inuit children with increased prenatal exposure to methylmercury. *Int J Circumpolar Health* 2002; 61: 41-49.
- (65) Stern AH, Smith AE. An assessment of the cord blood: maternal blood methylmercury ratio: implications for risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1465-1470.
- (66) Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, Nakano A, Akagi H. Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environ Res.* 2002; 90: 185-189.
- (67) Aschner M, Clarkson TW. Distribution of mercury 203 in pregnant rats and their fetuses following systemic infusions with thiol-containing amino acids and glutathione during late gestation. *Teratology* 1988; 38: 144-155.
- (68) Kajiwara Y, Yasutake A, Adachi T, Hirayama K. Methylmercury transport across the placenta via neutral amino acid carrier. *Arch Toxicol.* 1996; 70: 310-314.
- (69) 有馬澄雄(編). 水俣病—20年の研究と今日の課題—. 東京: 青林舎, 1979.
- (70) Buchet JP, Roels H, Hubermont G, Lauwerys R. Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women: II. Influence of some epidemiological factors on the frequency distributions of the biological indices in maternal and umbilical cord blood. *Environ Res.* 1978; 15: 494-503.
- (71) 村田勝敬, 嶽石美和子. 胎児性メチル水銀曝露の小児発達影響と臨界濃度—セイシエルおよびフェロー諸島の研究を中心に—. *日衛誌* 2005; 60: 4-14.
- (72) World Health Organization (WHO). *Environmental Health Criteria 101, Methylmercury*. Geneva: WHO, 1990.
- (73) US Environmental Protection Agency. *Water Quality Criterion for the Protection of Human Health: Methylmercury*, Final. EPA-823-R-01-001. Washington, DC: <http://www.epa.gov/waterscience/criteria/methylmercury/document.html>, 2001.
- (74) Budtz-Jørgensen E, Grandjean P, Jørgensen PJ, Weihe P, Keiding N. Association between mercury concentrations in blood and hair in methylmercury-exposed subjects at different ages. *Environ Res.* 2004; 95: 385-393.
- (75) Bollini A, Hernandez G, Bravo Luna, M, Cinara L, Rasia M. Study of intrinsic flow properties at the normal pregnancy second trimester. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2005; 33: 155-161.
- (76) United Nations Environment Programme (UNEP) Chemicals. *Global Mercury Assessment*. Geneva: UNEP Chemicals, 2002.
- (77) Dakeishi M, Murata K, Grandjean P. Long-term consequences of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk powder. *Environ Health* 2006; 5: 31.
- (78) Landrigan P, Nordberg M, Lucchini R, Nordberg G, Grandjean P, Iregren A, Alessio L. The Declaration of Brescia on Prevention of the Neurotoxicity of Metals. *Am J Ind Med.* 2007; 50: 712-719.
- (79) Murata K, Grandjean P, Dakeishi M. Neurophysiological evidence of methylmercury neurotoxicity. *Am J Ind Med.* 2007; 50: 765-771.
- (80) Grandjean P, White RF, Weihe P, Jørgensen PJ. Neurotoxic risk caused by stable and variable exposure to methylmercury from seafood. *Ambul Pediatr.* 2003; 3: 18-23.
- (81) Strain JJ, Bonham MP, Davidson PW, Myers GJ, Thurston SW, Clarkson TW, Stokes-Riner A, Janciusas J, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Shamlaye CF, Duffy EM, Robson PJ, Wallace JMW. Long-chain polyunsaturated fatty acids and mercury. In: Abstracts of PPTOX International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity. Tórshavn, Faroe Islands, 20-24, May, 2007; p.54.
- (82) Watanabe C, Satoh H. Evolution of our understanding of methylmercury as a health threat. *Environ Health Perspect.* 1996; 104 (Suppl 2): 367-379.