

# メチル水銀曝露による健康障害に関する国際的レビューに関する研究

村田勝敬（秋田大学大学院医学系研究科環境保健学教授）  
吉田 稔（八戸大学人間健康学部教授）  
坂本峰至（国立水俣病総合研究センター疫学部長）  
荻田香苗（杏林大学医学部衛生学公衆衛生学准教授）  
岩田豊人（秋田大学医学部社会環境医学環境保健学助教）  
龍田 希（東北大学大学院医学系研究科発達環境医学助手）  
柳沼 梢（尚絅学院大学総合人間科学部健康栄養学科講師）  
岩井美幸（東北大学大学院薬学研究科生体防御薬学特別研究員）  
仲井邦彦（東北大学大学院医学系研究科発達環境医学教授）

## 研究要旨

水俣病が発生してから 50 年以上が経過し、日本での高濃度メチル水銀汚染はもはやないものの、自然界および産業界から水銀は排出されており、胎児や小児における低濃度水銀曝露の健康影響に関する問題は必ずしも全て解決している訳でない。また、ブラジル、東南アジア、アフリカなどの発展途上国における、特に金採掘による水銀汚染は世界的な問題になっている。このような観点から、低濃度曝露を含むメチル水銀および水銀由来の健康障害に関する、主に疫学研究の文献レビューを行った。

今年度の文献レビューにより、以下のことが示された。①2008 年以降、メチル水銀を扱った論文の中で疫学研究の割合は減少傾向にあったが、2011 年には増加した。②魚摂取による胎児期メチル水銀影響は、例え低濃度であっても、妊娠中の母親魚摂取量や PCB を調整すると小児神経発達に軽微な負の影響を及ぼしうるが、健康影響を評価したときの年齢で有害物質の影響の有無が異なるようであるので、年齢別に有害物質毎の影響を整理する必要がある。③セレンのメチル水銀の有害影響を抑制する作用については、ヒトや動物種により異なると考えられ、一定の作用を確定するに至らなかった。④小規模金鉱山での水銀の拡散は世界中の途上国で行われているが、金回収法に水銀を用いない別の新たな代替法を検討する必要がある。

キーワード： メチル水銀、低濃度曝露、小児発達影響、セレン、発展途上国、高血圧

## I. 研究目的

日本はメチル水銀汚染による重篤な健康被害を水俣病として経験し、これまでに様々な情報を発信してきた。しかし、近年発展途上国における金採掘に伴う水銀・メチル水銀汚染が問題となっている。このような状況を鑑み、本稿では、胎児期および成人期の低濃度メチル水銀曝露や途上国での水銀汚染の実態などを文献的に概観し、日本での健康被害との比較や、日本が行うべき情報の発信、国際協力のあり方について検討することを目的としている。また、わが国ではメチル水銀による健康被害を熟知する専門家の数が年々減少している。したがって、若い研究者にメチル水銀の問題を再認識してもらい、同時に学会やインターネットサイトに発表・掲載することにより、この種の研究の重要性を広く理解してもらうために情報発信する。

本年度は、①メチル水銀および水銀に関する疫学研究論文の最近の推移を示すとともに、②2012年に発表された海外と我が国の疫学研究論文の概要、③メチル水銀とセレンの相互作用に関する論文の概要、④発展途上国での水銀汚染の実態やメチル水銀（および水銀）曝露による健康影響の実態を文献レビューし、今後のメチル水銀研究の方向性を探った。

## II. 研究方法

文献データベース Medline (PubMed) を用いて、2012 年末までに報告された①メチル水銀・水銀に関する論文数の推移、②世界の疫学研究の概要、③途上国での水銀汚染の実態など、メチル水銀曝露に関連するヒト健康影響に関する文献レビューを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、公開された文献調査であるので、倫理的配慮は必要としない。

## III. 研究結果

### 1) メチル水銀（および水銀）のヒト研究の推移

メチル水銀 (methylmercury) がキーワードとなっている総論文数を 2001 年から 2012 年までを PubMed を用いて検索すると、124 編～334 編（全言語）であり、このうちヒトを対象とした論文数は 1 年当たり 55 編から 109 編であった（下表）。2001～2004 年までヒトを対象とした研究が 4 割以上を維持していたが、2005 年以降低調になった。特に 2008 年以降メチル水銀関連論文に占めるヒト研究は総数および率ともに減少ないし横ばい状態である。同様に、水銀 (mercury) をキーワードとする論文も、2005 年以降ヒトを対象とした論文数の割合が減少傾向にあり、2010 年にはメチル水銀および水銀の全論文数に占めるヒト研究は最低水準となった。2011 年の増加は 2010 年の減少分が上乗せされた形に見える。なお、2012 年分については、PubMed への掲載が遅れている雑誌もありうるので、集計途上の暫定的数値とみなすべきである。

メチル水銀を巡るフェロー諸島出生コホート研究とセイシェル小児発達研究の一大論争が 1998～2000 年にあり<sup>1-6)</sup>、それに伴いメチル水銀のヒト（特に小児）健康影響に関する論文が多数報告

された。また、同時期の2002年にNew England Journal of Medicine誌上でメチル水銀の冠動脈疾患リスクに関連する論争が始まり<sup>7-9)</sup>、メチル水銀の問題が世間を騒がせた。混迷の続く中、2008年にセイシェル小児発達栄養研究の成果が発表された<sup>10, 11)</sup>。これにより、フェロー諸島とセイシェルのメチル水銀論争に終止符が打たれ、メチル水銀に関する関心も薄れてきたように思われる<sup>12)</sup>。これは、疫学研究で検証できる主要仮説が減り、枝葉末節的な仮説しか残っていないことを暗示しているようにもみえる<sup>13)</sup>。ただ、ヒトにおけるメチル水銀・水銀の細胞・遺伝毒性の機序などについては明確な説明がされていないことから、今後この領域での新たな研究仮説が立てられ、検証されなくてはならない。

「メチル水銀」関連のPubMed上の論文数の推移

	西 暦 年											
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
“methylmercury” のに入った論文数	145	124	143	159	201	227	298	294	249	267	334	314
ヒトを対象とした 論文数	59	55	60	74	67	75	106	109	82	75	108	76
割合 (%)	40.7	44.4	42.0	46.5	33.3	33.0	35.6	37.1	32.9	28.0	32.3	24.2
“mercury”の入っ た論文数	834	931	897	980	1227	1320	1414	1479	1403	1464	1718	1657
ヒトを対象とした 論文数	351	366	361	374	398	440	453	493	422	349	518	321
割合 (%)	42.1	39.3	40.2	38.2	32.4	33.3	32.0	33.3	30.1	23.8	30.2	19.4

## 2) メチル水銀に関するコホート研究の国際動向

フェロー諸島とセイシェル共和国で行われたメチル水銀の胎児期曝露に関する先行研究は、2008年のセイシェル小児発達栄養研究の報告により<sup>11,12,14)</sup>、メチル水銀の発達神経影響は長鎖不飽和脂肪酸の影響を考慮すると存在するとの結論を得て、当初の役目は終えた。その後、2つの先行研究は方向を転換し、各々独自の研究を行っているように思える。

### ■ フェロー諸島出生コホート研究からの発信

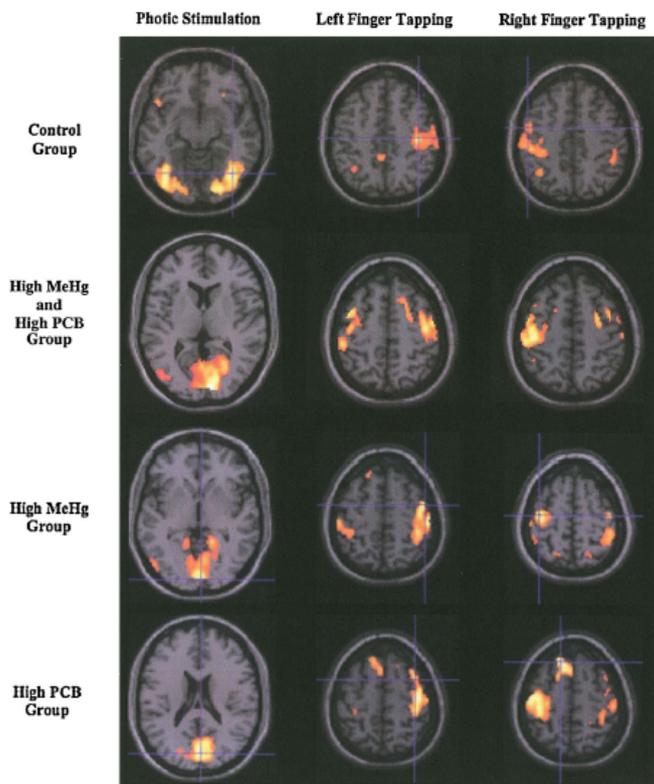
Grandjeanらの研究グループは、フェロー出生コホート研究を通して、メチル水銀の胎児性曝露の小児神経発達影響について多数報告してきたが、近年は有機塩素系<sup>15)</sup>、有機フッ素系化合物(perfluorinated compounds)<sup>16)</sup>、ポリ塩化ビフェニール(PCB)<sup>17,18)</sup>等の環境化学物質の曝露影響に研究テーマを移行している。昨年、Sakamotoら<sup>19)</sup>の母体血と臍帯血の胎盤経由の各種重金属の移行に関する研究を紹介したが、同様の仕事をGrandjeanらの研究グループも行った<sup>20)</sup>。この研究では環境化学物質が生まれてくる子どもにどの程度移行するのかを明らかにすることを目的とした。母体血、臍帯血、臍帯組織、胎盤、母乳の各生体試料でカドミウム、鉛、水銀、セレンが測定されたが、これら生体試料間で高い相関を示したのは水銀のみであった。また、有機ハロゲン化合物(organohalogen compounds)の他、ペンタクロロベンゼンやヘキサクロロシクロヘキサン( $\gamma$ -hexachlorocyclohexane)なども測定された。有機ハロゲン化合物は全ての生体試料で検出

され、母体血清の有機ハロゲン化合物は臍帯血清の 1.7 倍、臍帯・胎盤組織の 2.8 倍と高かったが、母乳中濃度の 0.7 倍であり、しかも母体血清中有機ハロゲン化合物は他の生体試料中濃度と高い相関を保っていた ( $r^2 > 0.5$ )。有機フッ素系化合物の母乳への移行は殆ど検出限界以下であり、その中の PFOA (perfluorooctanic acid) が僅かに検出された。

メチル水銀や PCB の胎児期から幼少期の曝露は神経行動学的検査で評価される認知障害、知覚障害、運動障害と関連する。共同研究者の White らはフェロー出生コホート研究で追跡中の 15 歳児を対象として、行動課題を与えている間に機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を撮ることにより、神経行動に関連する脳機能偏位が視覚化できるか否か検討した<sup>21)</sup>。視覚および運動課題の間、低濃度曝露者は正常対照者で示されるのと同じ fMRI 活動パターンを示したが、高濃度曝露者は、低フェローコホートの 15 歳児の 4 グループの臍帯水銀 ( $\mu\text{g/L}$ ) と臍帯組織中 PCB ( $\text{ng/g}$  湿重量) 濃度 (各グループは 3 名ずつの男子)

	臍帯水銀 ( $\mu\text{g/L}$ )	臍帯組織 PCB ( $\text{ng/g}$ 湿重量)
High mercury group	30.70 - 67.70	0.22 - 0.36
High PCB group	10.10 - 13.30	3.93 - 6.08
High mixed group	81.30 - 114.0	4.60 - 6.91
Low mixed group	4.30 - 13.80	0.40 - 0.53

濃度曝露者と比べ、脳のより大きな部分での活動や、また活動が異なる、ないしより広い活動パターンを示した。メチル水銀および PCB 曝露の増加に伴って観察される脳活動パターンはこれらの神経毒性に照らして意義深く、fMRI を用いた方法は曝露により起こる神経行動機能障害の視覚的心理測定に有用性を持つ可能性を示唆した。



Average activation by exposure group during tasks of photic stimulation and finger tapping. The control group refers to the 3 subjects with low methylmercury and low PCB exposure (left hemisphere is on left side of brain slices).

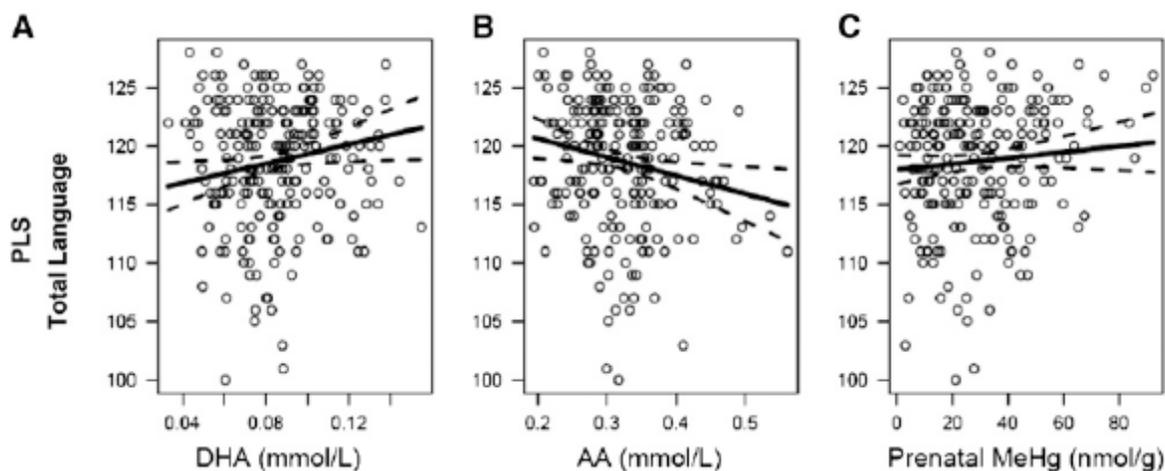
## ■ セイシェル小児発達栄養研究からの発信

セイシエルの小児発達研究 (Seychelles child development study) の成果として2編の論文が発表され<sup>22,23)</sup>、また小児発達栄養研究 (Seychelles Child Development and Nutrition Study) の成果が4編発表されている<sup>24-27)</sup>。

Davidson らは、セイシェル小児発達研究の対象者を17歳まで追跡し、小児のカリフォルニア言語学習検査 (CVLT)、Woodcock-Johnson 学力検査 (W-J-II) など27の検査を行った<sup>22)</sup>。その結果、現在のメチル水銀曝露量、母親の知能指数 (IQ)、社会経済状況指標 (SES)、測定時の年齢、性などを考慮して解析すると、Woodcock-Johnson 学力検査成績は出産時の母親毛髪水銀濃度と有意な正の関連があった。この研究の問題点は、従来より指摘されている、*n-3* 長鎖不飽和脂肪酸が考慮されていないことである。また、子どものIQを養育者のIQで調整する時、回帰モデルの中に各々を独立変数として入れたが、母子のIQの差分を1説明変数とする方が良いかもしれない。経時的にIQを測定し、有害物質曝露の前後でIQが低下するか否か検討する手法は理解可能である。

セイシエルの歯科用アマルガムには50%の金属水銀が含まれており、水銀蒸気として微量ではあるが口腔内に放出される。このため、妊娠中の母親にアマルガムが充填されているならば、これにより胎児期に小児が水銀曝露を受けていたことになる。Watson らは妊娠中の母親のアマルガム総数とアマルガム咬合面数を調べ、66ヶ月児の神経発達検査成績 (Woodcock-Johnson 学力検査) との関係を検討した<sup>23)</sup>。この研究では、母親のアマルガム充填が小児の神経行動学的結果に影響を及ぼしたという仮説を支持する証拠は提示できなかった。同様の研究は、セイシェル小児発達栄養研究の9ヶ月および30ヶ月児でベイリー乳幼児発達検査 (BSID) を行って検討された<sup>26)</sup>。交絡因子を調整した重回帰分析を用いて男女合計で解析すると、母親のアマルガム総数およびその咬合面数と検査得点との有意な関連はなかった。しかし、女兒のみで計算すると咬合面数と認知発達指標得点 (MDI) の間に有意な負の関連が認められた。

Strain らは、セイシェル小児発達栄養研究で5歳児に preschool language scale (就学前言語尺度、PLS) 検査を行い、母親出産時の毛髪総水銀濃度、多価不飽和脂肪酸、母親IQ、社会経済状況指標 (SES)、測定時年齢などの言語尺度得点に及ぼす影響を調べた<sup>25)</sup>。その結果、ドコサヘキサエン酸 (DHA) が高い程言語尺度得点は良くなり (図A)、一方アラキドン酸 (AA) が高いと悪くなるという結果を得たが (図B)、出産時の毛髪総水銀濃度とは有意な関連を示さなかった (図C)。



## ■ メチル水銀が米國小児 2,550 万人の IQ 得点損失に及ぼす影響の推定

環境化学物質の曝露と小児神経発達の関係性を評価しようとする時、影響の大きさ (effect size) やその確率 P 値 (例えば、 $P < 0.05$  であるかどうか) にのみ目が向けられる。影響の大きさとは、曝露群-非曝露群間の平均値の差、生体曝露指標の単位変化当たりの得点変化、あるいは生体影響指標値に対する相対リスクや Odds 比など様々な形で表される。臨床的に重要でないという理由で影響の大きさを無視することもあるが、そのような見方をすると、影響評価を公衆衛生の場に適切に置けなくなる。あるリスク要因に起因する集団負荷を見積もる場合、当該要因によるリスクの大きさや集団内での発生頻度を反映する測定基準が必要となる。大きな衝撃を有するリスク要因は患者に重篤な影響を及ぼすが、その発生頻度が稀であるなら集団負荷に影響する主要因と言えなくなる。逆に、発生に伴う衝撃は小さくとも発生頻度が高いならば集団に大きな負荷をかけることになる。Bellinger は、疾病の重篤さに重きを置くのではなく、リスク要因により集団全体にかかる負荷を推定する方法を考案した<sup>28)</sup>。

全米の 5 歳以下 2,550 万人の知能指数 (full-scale IQ) に降りかかる医学リスク、社会リスク、化学リスクに由来する IQ 損失を過去に報告された文献から算出し、そのリスクの大きさを評価する方法である。例えば、早期出産による IQ 損失は 34,031,025 点となるが、これは以下のように算出された。①米国では、小児の約 12.3% が在胎齢 37 週未満の早期出産と言われている。②Bhutta らは 15 の研究から症例群 1,556 名と対照群 1,720 名をメタ分析に用いた。メタ分析より算出される症例群の IQ 低下の平均値は 10.85 であった。③これを 2,550 万人の米國小児に当てはめると 34,031,025 点となる。

リスク要因	IQ の損失得点
<b>Medical condition</b>	
Congenital heart disease	104,805
Preterm birth	34,031,025
Type 1 diabetes	185,640
Acute lymphocytic leukemia	135,788
Brain tumors	37,288
Duchenne muscular dystrophy	68,850
<b>Neurodevelopmental disorders</b>	
Autism spectrum disorders	7,109,899
Pediatric bipolar disorder	8,164,080
Attention deficit hyperactivity disorder	16,799,400
Postnatal traumatic brain injury	5,827,300
<b>Socioeconomic, nutritional, psychosocial factors</b>	
Nonorganic failure to thrive	5,355,000
Iron deficiency	9,409,500
<b>Environmental chemical exposures</b>	
Methylmercury	284,580
Organophosphate pesticides	16,899,488
Lead	22,947,450

小児 IQ の損失得点に及ぼす環境化学物質 (本研究ではメチル水銀、有機リン系殺虫剤、鉛のみ) の影響は集団負荷としてみると、かなり大きい。なお、この表の算出では、胎児性水俣病のような“影響の大きさ”の大小というより、その発症および曝露頻度の高さが数値を決めてしまう。したがって、メチル水銀は毛髪水銀濃度が 1.11  $\mu\text{g/g}$  以上の米国女性 10% に当てはめて算出されたが、全レンジに当てはめると、1,875,017 点となると述べた。

## ■ 日本の出生コホート研究からの発信

日本の主たる出生コホート研究は「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」と「東北コ

ホート調査」であり、両者とも現在進行形の中で毎年研究発表を行っている。環境と子どもの健康に関する北海道スタディは札幌市内の1産院コホート（対象者514名）と、北海道全域での大規模コホート（妊婦の参加目標20,000名）の2つからなり、前者は母体血、臍帯血、毛髪、母乳のダイオキシン類、有機フッ素系化合物、水銀等の化学物質による小児の出生時体格、神経発達、アレルギー疾患などの健康影響を詳細に検討する目的で2002年に開始され、後者は先天異常発生と化学物質曝露の因果関係、化学物質代謝酵素等の遺伝子多型に基づく個人感受性素因の相違と先天異常との関連を解明する目的で2003年に立ち上げられた。2012年の研究成果は葉酸に関する論文2編と有機塩素系殺虫剤に関する論文1編が雑誌に掲載されている<sup>29-31</sup>）。

東北コホート調査は難分解性環境汚染物質（POPs）およびメチル水銀による胎児～新生児期曝露と児の成長・発達との関連性を明らかにするために計画され、2001年より登録を開始した。2012年には、このコホート（30ヶ月児）を用いてPCB、メチル水銀、鉛のいずれが小児の行動上の問題に影響を及ぼすのか検討した結果をEnvironmental Research誌に掲載した<sup>32</sup>）。対象者306名の臍帯血の総水銀の中央値は10.2（5～95 percentiles、4.1～24.5）ng/g、総PCBは48.3（18.6～116.3）ng/g 脂質、鉛は1.0（0.5～1.7）μg/dlであった。

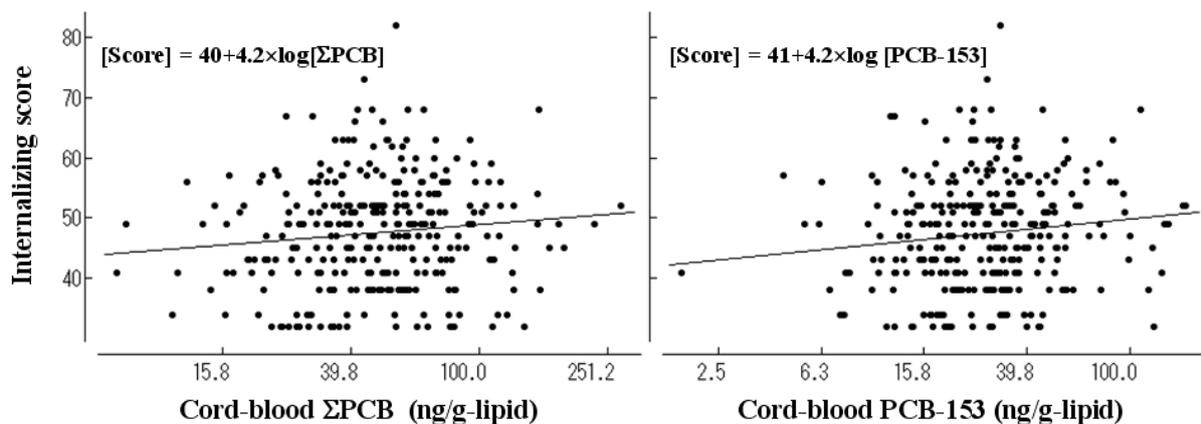
母子ペア306組の子どもの行動チェックリスト得点に対する曝露指標および交絡因子の関係  
—重回帰分析の結果（重相関係数と標準回帰係数）—

	(R)	Internalizing score		Externalizing score		Total score	
		Model 1	Model 2	Model 1	Model 2	Model 1	Model 2
Multiple correlation coefficient	(R)	0.418**	0.319**	0.320**	0.315**	0.376**	0.327**
log <sub>10</sub> [Cord-blood ΣPCB]		0.063	0.158*	0.067	0.085	0.048	0.114
log <sub>10</sub> [Cord-blood THg]		-0.005	-0.004	-0.033	-0.033	-0.038	-0.037
log <sub>10</sub> [Cord-blood lead]		-0.107	-0.070	-0.038	-0.032	-0.092	-0.066
Birth weight		0.025	0.048	0.014	0.019	0.016	0.031
Child gender		-0.001	-0.010	0.027	0.026	0.019	0.013
Maternal age at parturition		-0.077	-0.216**	-0.143*	-0.170**	-0.105	-0.200**
Birth order		-0.313**		-0.059		-0.216**	
Delivery type		-0.024	0.010	-0.067	-0.061	-0.052	-0.028
Drinking habit during pregnancy		0.016	0.027	0.035	0.037	0.023	0.031
Smoking habit during pregnancy		0.018	-0.004	0.057	0.055	0.057	0.047
log <sub>10</sub> [Maternal seafood intake]		-0.060	-0.076	-0.077	-0.080	-0.066	-0.077
Raven score		-0.116*	-0.074	-0.052	-0.044	-0.059	-0.030
Score of the EES at 18 months		-0.128*	-0.139*	-0.144*	-0.146*	-0.156**	-0.164**
Breastfeeding		-0.032	-0.038	-0.127*	-0.128	-0.089	-0.093

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  (THg, 総水銀).

子どもの行動チェックリスト（Child Behavior Checklist, CBCL）を神経発達指標として用い、その中の内向尺度得点（Internalizing 得点）は、総水銀や鉛濃度との間に有意な相関を示さなかったが、総PCBと有意な相関を示した。交絡因子を入れた重回帰分析（上表 Model 1）を行うと総PCBの有意な相関は消失した。そこで出生順序の変数を交絡因子から取除くと（上表 Model 2）、再び内向尺度得点と総PCBの間に有意な関係が見られた。第1子の行動チェックリスト得点および総PCB濃度は、第2子またはそれ以上と比べ、有意に高いので、第1子とそれ以外で別々に検討すべきと考えられた。第2子またはそれ以上の群で、出生順序を除く交絡因子の影響を調整した偏

相関係数を算出すると、有意な正の相関が認められた。以上より、小児の内向的な行動上の問題は PCB の胎児期低濃度曝露により影響されることが示唆された。



### 3) 日本から発信しているヒト水銀研究の概要

2012年にわが国の研究者から発信されたヒトの水銀に関する論文は4編あった<sup>33-36)</sup>。

#### ■ 妊娠期間中の母親血および臍帯血メチル水銀とドコサヘキサエン酸 (DHA)

魚は、発達段階の脳に対して有害影響をもたらすメチル水銀とともに、有益な DHA を多く含んでいる。Sakamoto らは、54 名の出産後の母親頭髪 1 cm 間隔の水銀濃度とともに、その妊娠早期および出産時の母体血と臍帯血からメチル水銀および DHA を測定した<sup>33)</sup>。出産時の母体血水銀濃度は妊娠早期と比べて幾分低値であり、臍帯血水銀濃度は出産時の母親血と比べて 1.9 倍高かった。一方、出産時母体血漿 DHA レベルは、妊娠早期および臍帯血と比べ、2.3 および 1.6 倍高かった。この時、胎児循環中の水銀および DHA は有意な正の相関 ( $r=0.40, P<0.01$ ) が見られた。

母体 1 cm 毎頭髪水銀濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	Pearson 積率相関係数		
	臍帯血水銀 7.64 $\pm$ 2.64 (ng/g)	母体血漿 DHA 136 $\pm$ 38 (mg/L)	臍帯血漿 DHA 60 $\pm$ 15 (mg/L)
0-1 cm (n=54)	1.43 $\pm$ 0.57	0.87**	0.33*
1-2 cm (n=54)	1.36 $\pm$ 0.55	0.82**	0.24
2-3 cm (n=54)	1.34 $\pm$ 0.35	0.79**	0.21
3-4 cm (n=54)	1.38 $\pm$ 0.66	0.61**	0.23
4-5 cm (n=54)	1.34 $\pm$ 0.81	0.68**	0.41**
5-6 cm (n=54)	1.33 $\pm$ 0.48	0.62**	0.43**
6-7 cm (n=54)	1.38 $\pm$ 0.50	0.55**	0.35*
7-8 cm (n=54)	1.39 $\pm$ 0.53	0.50**	0.38*
8-9 cm (n=54)	1.45 $\pm$ 0.62	0.26	0.24
9-10 cm (n=52)	1.45 $\pm$ 0.67	0.20	0.21

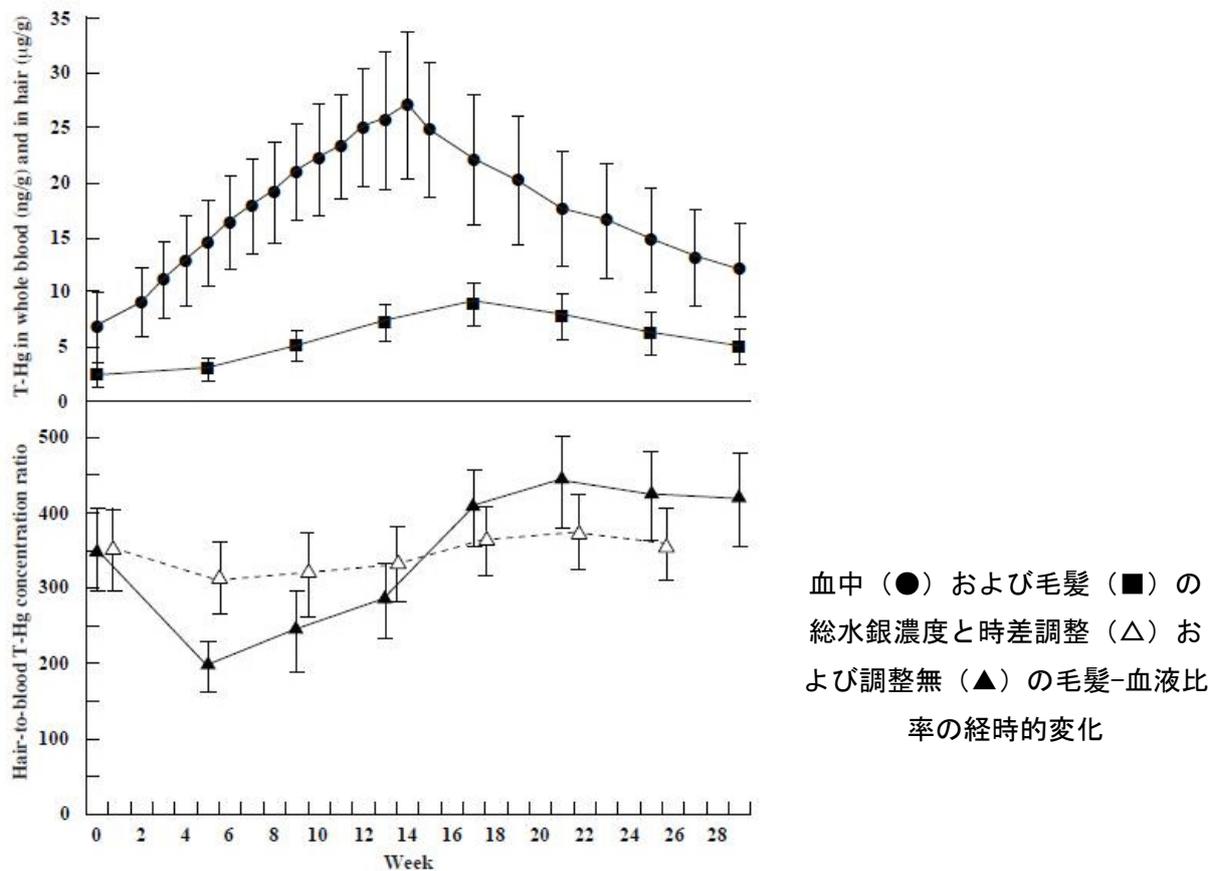
\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ . 濃度は Mean  $\pm$  SD で表示.

臍帯血水銀は出産時頭皮から最初の 1 cm の母体頭髪水銀と最も高い相関があった (上表)。また、出産時母体および臍帯の血漿 DHA 濃度は頭髪根元から 4~6 cm の毛髪水銀濃度と最も強い相関を示した。以上より、著者らは胎児メチル水銀は妊娠後期の母体メチル水銀曝露を反映すること、また母体および胎児の血漿 DHA レベルは妊娠中期の魚摂取を反映すると考えた。

#### ■ メチル水銀の毛髪-血液比率と生物学的半減期

One-compartment モデルにおけるメチル水銀の毛髪-血液比率と生物学的半減期は過去と現在で

異なっているように思われることから、Yaginuma らは健康対象者 27 名にマグロの摂食によるメチル水銀曝露 (3.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週の 14 週間摂食) 実験を行い、毛髪総水銀および血中総水銀濃度を各々 4 週毎、1-2 週毎に測定した<sup>34)</sup>。



血液および毛髪の水銀は経時的に有意に変化し、14週までに血中総水銀は6.7から26.9 ng/gへ、毛髪総水銀は2.3から8.8  $\mu\text{g}/\text{g}$ へと増加した。血液から毛髪への時間差を調整した後の毛髪-血液比率は全期間で $344 \pm 54$ であった。また、生データから算出される総水銀の生物学的半減期は血液で $94 \pm 23$ 日、毛髪で $102 \pm 31$ 日であったが、バックグラウンド値を引いた値から算出する半減期は各々 $57 \pm 18$ 日および $64 \pm 22$ 日であった。以上より、過去の研究から算出されたメチル水銀の毛髪-血液比率は、今回の研究に照らすと、過小評価されているように思われた。実用性とともバックグラウンド値の不確かさを考慮すると、生データから算出される生物学的半減期の方が、バックグラウンド値を引いて算出した値（この値の方が従来の値に近い）よりも、好ましいと考えられると著者らは結んでいる。どちらの算出法が採用されるべきかは今後の課題である。

### ■ 母体血、臍帯血、乳幼児血中の金属濃度の変化

胎児および幼児の発達途上の脳は環境化学物質の汚染に影響を受け易いが、乳児期の母乳摂取が体内の金属にどれほど影響するのか明らかでない。そこで、Sakamoto らは3ヶ月の母乳摂取期間前後のメチル水銀、鉛、ヒ素、カドミウムおよびセレンの体内変化を検討した<sup>35)</sup>。母子16組から得られた出産時の母体血、臍帯血および3ヶ月児の乳児血から赤血球分画を集め、金属濃度が測定された。なお、赤血球の水銀の大半はメチル水銀として存在するので、赤血球中の総水銀濃度はメチル水銀曝露を反映することになる。

母体、臍帯、3ヶ月児の赤血球水銀、鉛、ヒ素、カドミウム、セレン濃度(中央値 ng/g と 25-75 パーセントイル値)と母体、臍帯、3ヶ月児の赤血球濃度間の Spearman 順位相関係数(r)

n=16	水銀	鉛	ヒ素	カドミウム	セレン
母体赤血球	7.87 (5.88-10.34)	24.5 (16.7-32.4)	6.28 (4.53-7.41)	2.81 (2.30-3.16)	238 (229-276)
臍帯赤血球 <sup>a</sup>	11.76 (9.9-18.0)**	14.8 (9.9-18.0)**	3.84 (2.99-4.51)*	0.57 (0.50-0.62)**	280 (259-306)
3ヶ月児赤血球 <sup>b</sup>	7.37 (4.31-8.54)**	15.3 (13.4-17.4)	1.89 (1.43-2.46)	0.63 (0.54-0.70)	207 (194-226)**
相関係数(r)					
母体 vs 臍帯血	0.81**	0.79**	0.48	0.08	0.61**
臍帯 vs 3ヶ月児血	0.69**	0.69*	0.12	0.56*	0.68**

<sup>a</sup> 母体と臍帯赤血球の間、<sup>b</sup> 臍帯と3ヶ月児赤血球の間の差は Friedman 検定後の Dunn の多重比較法で解析

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ .

臍帯血赤血球中の総水銀濃度は母親と比べて 1.5 倍高いが、3ヶ月の母乳摂取の間に約 60%まで減少した。臍帯血セレン濃度は母体レベルとほぼ同じであるが、乳児においては3ヶ月の間に約 75%まで減少した。臍帯赤血球中の鉛およびヒ素濃度は母体の約 60%位であり、その後殆ど変わらなかった。臍帯赤血球中カドミウム濃度は母体赤血球中の約 20%程度であり、3ヶ月後も同様のレベルのままであった。以上より、妊婦は高いメチル水銀曝露に特別の注意を払う必要があるが、今回の対象者にとって、母乳摂取による金属曝露を問題視することはないと考えた。

#### ■ 水俣市における高血圧死亡に及ぼしたメチル水銀の影響

近年メチル水銀曝露が心筋梗塞や高血圧症に悪影響を及ぼすことが示唆されているが、その証拠は限られている。そこで、Inoue らは過去にメチル水銀中毒の発生した水俣において標準化死亡比 (SMR) を用いてこの関係を調べた<sup>36)</sup>。水俣市民の高血圧症と粥状動脈硬化性心疾患の死亡率を熊本県の当該死亡率と比較した。1953年から1970年までの粥状動脈硬化性心疾患の SMR と 95%信頼区間を推定すると、1953~1967年は絶えず低かった。逆に1963~1967年の高血圧症 SMR は有意に高く (SMR 1.38、95%信頼区間 1.06~1.79)、その後低下した。

#### 水俣市民の粥状動脈硬化性心疾患、高血圧症、その他の心疾患による死亡者数と年齢調整標準化死亡比およびその 95%信頼区間 (熊本県民死亡率を基準)

期間 \ 疾患名	変性心疾患を含む			前記 3 疾患の合計
	粥状動脈硬化性心疾患	高血圧症	他の心疾患	
1953-1957 年の水俣市民の死亡数	84	17	13	114
年齢調整死亡比と 95%信頼区間	0.77 (0.62-0.95)	0.96 (0.59-1.54)	0.67 (0.46-1.32)	0.79 (0.66-0.95)
1958-1962 年の水俣市民の死亡数	73	23	47	143
年齢調整死亡比と 95%信頼区間	0.79 (0.63-0.99)	1.09 (0.72-1.64)	0.99 (0.74-1.31)	0.88 (0.75-1.04)
1963-1967 年の水俣市民の死亡数	107	56	32	195
年齢調整死亡比と 95%信頼区間	0.76 (0.63-0.92)	1.38 (1.06-1.79)	0.91 (0.64-1.29)	0.89 (0.77-1.02)
1969-1970 年の水俣市民の死亡数	不算出	23	不算出	不算出
年齢調整死亡比と 95%信頼区間		1.07 (0.71-1.61)		

この結果を、著者らはメチル水銀曝露が高血圧を引き起こしたと考えた。しかし、当時不知火海や水俣湾で獲れる魚を食べていたことは事実としても、魚摂食時に相応の塩分を使用していた可能性は否定できず、この結果のみでメチル水銀のせいとするには無理があろう。

#### 4) 水銀とセレンの関係

メチル水銀毒性へのセレン及びセレン化合物による修飾影響に関する研究は 1970 年代から報告されており、近年においても水銀曝露による各種疾患の発症に共存するセレンが影響を及ぼす

か検討を行った報告が散見される。

魚中水銀レベルに着目した各国の魚摂取に関する規制

対象魚種 国名・対象者 (実施機関)	マ カ ジ キ	メ カ ジ キ	サ メ	マ グ ロ 類	ツ ナ 缶	そ の 他	注 意 事 項 要 点	実施年
日本 ① (厚生労働省)		○	●			○*	○: ≤60~80g/週 2回、●: ≤60~80g/週 1回 *その他: パンドライカ ≤60~80g/2ヶ月に1回	2003
米 国 ①②⑤ (FDA, EPA)		○	○	△	●		○: 摂取を避けるべき (他にカラ、アマダイ)、●: ≤12 オンス(340g)/週 (他にエビ、サケ、タラ、ナマズ) ・個人が捕獲した魚については各地域の勧告を優先、 幼児の場合は勧告に従いかつ量を減らす	2001 2004
E U ①②⑤ (保健・消費者保護総局)	○	○	○	●		○	○: 大型の捕食性の魚≤1食(100g未満)/週 ●: マグロは週2回まで	2004
オーストラリア ③ <sup>注)</sup> (豪州・ニュージーランド食品基準局)	○	○	○			○*	注) ①④: ≤1食 150g/月 2~3回 (6歳以下の小児、1食 75g 以下/月 2~3回)、サメ(フルク)又はカジキ類は2週間に1食、それ以外の魚をその2週間摂取しない。 ①④以外: サメ、カジキ類は週1食、それ以外の魚は週2~3食 *その他: オレンジラフィー(シーパーチ), ナマズ	2001 2004
ニュージーランド <sup>①</sup> (豪州・ニュージーランド食品基準局)	○	○	○	○		○*	①≤1食約150g/週4回 *その他: エイ、バラマンディ、ギンサワラ、オレンジラフィー、リング、地熱水域で漁獲される魚	2001
ノルウェー ①② (食品衛生監視局)	○	○	○	○		○*	①②はクジラを食べるべきではない。特に①はクジラ以外に左記の魚も食べるべきではない。 *その他: クジラ、カワカマス、パーチ(25cm以上)、マス及びイワナ(1kg以上)、エイ	2003
英 国 ①④ (FSA/英国食品基準庁)	○	○	○	○	○		①: サメ、メカジキ、マカジキの摂取を避ける、マグロ缶詰≤4個(560g)/週、又はマグロステーキ≤2枚(280g)/週。 ④: サメ、メカジキ、マカジキの摂取を避ける。	2002 2003 2004
カナダ ①③④ (カナダ保健省)		○	○	○			左記の魚の摂取は1食/週、また①⑤は1食/月	2002
アイルランド ③ <sup>注)</sup> (アイルランド食品安全庁)	○	○	○	○	○		注) ①②⑤: サメ、メカジキ、マカジキの摂取を避ける、マグロステーキ≤1枚(8オンス、約230g)/週、又はマグロ缶詰≤2缶(1缶=8オンス、約230g)/週を限度とする。 それ以外: サメ、メカジキ、マカジキの摂取は週1食まで、マグロは摂食制限なし。	2004
デンマーク ①②④ (デンマーク家畜・食品管理局)		○	○	○		○*	週に100g未満 *その他: スズキ、カレイ、バラムツ、ニシラクダザメ、カマス、パーチ	2004

①: 妊娠・妊娠する可能性のある女性 ②: 授乳中の母親 ③: 全ての人 ④: 小児 ⑤: 幼児

メチル水銀とセレンの2つのキーワードで検索された2012年発行の原著論文は14編あり、内訳は疫学研究1編<sup>37)</sup>、ヒトの血中レベル分析1編<sup>35)</sup>、動物における投与実験5編<sup>38-42)</sup>、海洋生物の含有レベル分析5編<sup>43-47)</sup>、*in vivo* 実験1編であった。セレンと水銀に関する疫学調査やヒト対象の研究は2011年より更に減少しており、魚など海洋産物に含有される水銀やセレン関連指標に着目した研究報告が近年増加している。これは、高濃度メチル水銀を含む魚の長期摂取により、胎盤経由で小児神経発達に悪影響が及んだり、循環器疾患等の潜在的リスクが上昇することが知られるようになったことと、水銀濃度の高い魚の摂食基準について欧米諸国やわが国で指針を公表したことに関連するかもしれない(各国の水銀規制の要約表)。海洋産物類の食用リスクに対する関心が高まり、魚含有のセレン化合物がメチル水銀毒性を軽減するメカニズムや生物種による差異を明らかにしようとする研究が増えていると言えよう。

## ■ 高血圧疾患への影響

Mozaffarian らは、米国大規模コホートで収集した対象者の足の爪を保存し、冠動脈疾患や心筋梗塞を発症した 3,427 人と年齢、性、人種、喫煙習慣をマッチさせた対照群の足爪中水銀とセレン濃度を分析し、魚摂取由来の水銀が冠動脈疾患や心筋梗塞発作の発症に影響を及ぼす証拠は得られなかったと 2011 年の New England Journal of Medicine 誌に掲載したが<sup>12)</sup>、2021 年には高血圧発症リスクについて発表した<sup>37)</sup>。

水銀曝露レベル毎の高血圧発症の多変量調整相対危険（ハザード比）  
—2 つの前向きコホート研究における米国男女 6,045 名を対象として—

Cohort	Quintiles of Toenail Mercury Concentration*					P for Trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
<b>Men (HPFS)</b>						
Mercury median, $\mu\text{g/g}$	0.10	0.18	0.30	0.46	0.92	
Geometric mean, $\mu\text{g/g}$	0.08	0.18	0.30	0.46	1.00	
No. of events	144	152	155	149	138	
<b>Hazard ratio (95% CI)</b>						
Age and sex-adjusted	1.00 (reference)	1.07 (0.85–1.34)	1.05 (0.84–1.32)	1.04 (0.82–1.30)	0.88 (0.70–1.11)	0.12
Multivariable†	1.00 (reference)	1.06 (0.84–1.34)	1.07 (0.84–1.36)	1.01 (0.79–1.30)	0.86 (0.66–1.12)	0.10
Multivariable + diet‡	1.00 (reference)	1.02 (0.81–1.30)	1.03 (0.81–1.32)	0.97 (0.75–1.25)	0.82 (0.62–1.08)	0.06
<b>Women (NHS)</b>						
Mercury median, $\mu\text{g/g}$	0.09	0.15	0.21	0.31	0.55	
Geometric mean, $\mu\text{g/g}$	0.08	0.15	0.21	0.31	0.64	
No. of events	578	558	561	553	552	
<b>Hazard ratio (95% CI)</b>						
Age and sex-adjusted	1.00 (reference)	0.95 (0.84–1.07)	0.96 (0.85–1.08)	0.93 (0.83–1.05)	0.89 (0.79–1.00)	0.06
Multivariable†	1.00 (reference)	0.99 (0.88–1.12)	1.02 (0.90–1.15)	1.00 (0.88–1.13)	0.94 (0.83–1.07)	0.29
Multivariable + diet‡	1.00 (reference)	0.99 (0.88–1.12)	1.01 (0.90–1.14)	1.00 (0.89–1.14)	0.96 (0.84–1.09)	0.46

健康な男女 6,045 名の平均 14.9 年追跡後の高血圧発症者は 3,540 名であった。この集団を爪水銀濃度で 5 分位に分割し、最も低い集団（表 Q1）を対照群とした。集団全体の水銀曝露レベルは概して低く、最も高い Q5 集団が毛髪水銀濃度換算値で 2.0  $\mu\text{g/g}$  以上に相当したが、米国の基準レベル（reference level）の 2.5 倍を超えない集団であった。爪水銀濃度の最も高い Q5 集団の交絡因子調整後高血圧症に対するハザード比は女性で 0.96（95%信頼区間 0.84~1.09）、男性で 0.82（同、0.62~1.08）、男女合計で 0.94（同、0.84~1.06）であった。水銀濃度の分割カテゴリーを変えたり、魚や n-3 系脂肪酸、セレンの摂取量、BMI、年齢で層別化しても結果は変わらず、水銀曝露の増加による高血圧症のリスク上昇は認められなかった。

## ■ 動物における投与実験研究

Jin らは、ラットに食餌 1 kg 当りにセレン 1 mg または 3 mg とビタミン E 250 mg または 750 mg を単独または両方混合したものを各々 28 日間与え、メチル水銀（3 mg メチル水銀/kg 体重）を 2 週間経口投与する実験を行った<sup>38)</sup>。メチル水銀投与が心臓血管系に毒性作用を及ぼしたことを示す証拠、すなわち、パラオキシナーゼ活性の低下、血清酸化 LDL の増加および全身性炎症と血管内皮炎症の徴候などが観察された。事前にセレンとビタミン E を投与した群では毒性指標の軽減影響が認められたが、種類・投与量の組み合わせによっては増悪傾向が見られる実験群もあり、セレンやビタミン E が水銀毒性を修飾する機序は未だ解明されていない点が多いと考えられた。

同じくラットの投与実験として、Joshi らが 10mg/kg 体重 のジメチル水銀と同時に N-アセチル

システイン、亜鉛あるいはセレンを投与し、毒性軽減影響を調べた。その結果、混合投与により血液・組織中酸化ストレス指標の改善やDNA損傷による分子構造変化を修復する効果が見られたことを報告している<sup>39)</sup>。

Bourdineaudらはマウスにメチル水銀含有の食用魚成分、あるいはそれと同等の精製品の塩化メチル水銀を各々2か月間食餌に混ぜて摂食させる実験を行った<sup>40)</sup>。2か月後のopen fieldの迷路実験で、魚由来の水銀投与群でも塩化メチル水銀投与群と同じように認知行動機能の低下が認められ、脳海馬でのドーパミン代謝のタンオーバーが増加していることが観察された。魚含有の栄養素である多価飽和脂肪酸やセレンが水銀毒性を緩和する効果は本研究では明らかにされなかった。

Huangらはシロチョウザメ10匹に経口挿管でセレノメチオニンとメチル水銀を投与する実験を行い<sup>41)</sup>、同時投与した群の方が単独投与群より血中セレン・水銀濃度および組織中セレン濃度が低くなったと報告した。

Heinzらは、マガモ、ニワトリ、ミミヒメウの有精卵への塩化メチル水銀とセレノLメチオニンの注入実験を行った<sup>42)</sup>。その結果、メチル水銀単独投与(0.2 µg水銀/g)よりセレノメチオニン単独投与群(0.1 µgセレン/g)の方がどの種でも(特にマガモで)奇形例が多く発生し、セレンと水銀の同時投与群で明らかな毒性軽減あるいは交互作用はみられず、同時投与時のみ特異的にみられる奇形(脊椎破裂、頭蓋脊椎破裂)も観察された。鳥の卵への水銀やセレン投与は少量でも奇形をもたらすこと、セレノメチオニンの毒性をメチル水銀が修飾する可能性があるとして述べている。

## ■ 海洋生物の分析研究

Lailson-Britoらは、ギアナイルカ19匹(胎児から30年まで、オス11匹とメス8匹)の肝組織中の総水銀、メチル水銀、有機水銀、セレン濃度を分析した<sup>43)</sup>。いずれのレベルも年齢群間で有意差が見られ、また水銀とセレンの含有モル濃度に高い正の相関がみられた。X線分析により微細構造分析を行うと、組織中に鉱物(無定形結晶)化したセレン化水銀の存在が確認され、メチル水銀の脱メチル化による解毒プロセスにセレンが介在する知見が支持された。

Hongらは、食用魚中とバルチモア国立水族館で飼育された7匹のバンドウイルカの血液および組織中のセレン、水銀、モノメチル水銀濃度を分析した<sup>44)</sup>。食用魚の総水銀量の85~91%がモノメチル水銀であり、魚中セレンは水銀に対して十分過剰なモル濃度で存在していた。飼育イルカの血中水銀濃度はフロリダや南カリフォルニア海域にいる野生イルカの水銀濃度報告値より一桁低く、大気沈降物の水銀レベルの差異によると考察されている。また飼育イルカでは、血中のモル構成比が野生イルカに比べ、より低水銀・高セレン傾向になっており、水銀による神経毒性影響を潜在的に受けにくくなっているであろうと述べた。

Burgerらはアラスカ産魚類と水鳥のセレンおよび水銀濃度の分析を行い、セレン/水銀モル比は種間や種内で有意差があるものの、全てが平均1以上で水銀よりセレンのモル濃度が過剰であると報告した<sup>45)</sup>。セレン/水銀モル比はカラフトイワナ種を除く全ての海水魚で体長と負に相関しており、カラフトイワナやマダラなど一部の魚種の個体ではモル比が1未満のものもあったが、水鳥ではモル比が1未満(すなわち水銀が過剰)の種はみられなかった。モル比にかなりのバラツキがあったため、魚摂取のリスク評価にセレン/水銀モル比の見積りを入れて毒性防御効果を考慮するのは困難であると考察した。

Mulder らはノルウェー産マスの血清甲状腺ホルモン濃度を分析し、筋肉と肝組織中のセレン/水銀のモル比が最もホルモンレベルとの相関性が高いこと、さらに過剰な水銀レベルが活性型甲状腺ホルモンである T3 濃度を低下させることを示した<sup>46)</sup>。甲状腺ホルモン T4 を T3 に変換するにはセレン酵素である脱ヨード化酵素が必須であるため、水銀の解毒化にセレン-水銀化合物が合成・消費されると、セレン酵素の活性阻害に続いて甲状腺ホルモンの機能低下が引き起こされ、魚の成長や生殖、発達の妨げになると述べた。

Bjerregaard らは、小型茶色エビの海産 *Crangon crangon* の食餌に各種セレン化合物を混入・投与し、水銀の排出変化について観察を行った<sup>47)</sup>。その結果、亜セレン酸ナトリウムとセレンシステイン、セレンメチオニンを投与した場合にはメチル水銀の排泄量が増加したが、セレン酸二ナトリウムの投与では変化がなかったと報告した。

### ■ 上記以外のセレンの研究

メチル水銀毒性に対するセレンの防御作用について、*in vivo* で検討を行った Branco らの実験では、グルタチオンパーオキシダーゼ活性を指標とした際、鯛の脳・腎組織では毒性軽減作用がみられたが、筋肉組織では認められなかったと報告している<sup>48)</sup>。

また *in vitro* の実験として、塩化第二水銀とメチル水銀の投与によるグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ pi 1 への影響を Goodrich らが検査したところ、非同義単一ヌクレオチド多型 (GSTP1; Ile/Val 105, Ala/Val 114) の違いによって、酵素反応速度や阻害影響に有意な差異がみられたと報告した<sup>49)</sup>。

---

以上、メチル水銀とセレンをキーワードに最近の文献を概観すると、これまでの研究を踏襲・進展させ、疫学また実験的観点からも方向性に広がりのある種々の研究が報告されている。

## 5) 発展途上国における水銀の健康問題

南米、アフリカ、東アジア諸国における小規模金鉱山における水銀による金抽出および中国の水銀鉱山における鉱石採掘はそれら周辺的环境汚染と地域住民への健康影響を引き起こし、社会的な問題となっている。近年は金鉱山周辺の河川の水銀汚染による魚介類へのメチル水銀の蓄積に加え、水銀鉱山周辺の土壌汚染に由来する穀物へのメチル水銀の蓄積が新たな問題となりつつある。この章は PubMed で “mercury gold mining” あるいは “mercury mining” を入力し、2012 年に発表された論文を検索し、その中から小規模金鉱山や水銀鉱山における水銀による健康影響と環境汚染に関する報告を紹介する。

### ■ 小規模金鉱山における作業員および周辺住民の水銀曝露評価と健康影響

南米では今なお伝統的な水銀-金アマルガム化法による金抽出が手掘り金鉱山で使用されている。Harari らはエクアドルの海岸沿岸の 3 つ金鉱山の金鉱夫 (220 名)、金売買人 (37 名)、対照群 (72 名) を対象として水銀曝露量と神経運動機能について調査した<sup>50)</sup>。尿中水銀濃度は、金鉱夫で平均 3.3 (範囲、0.23~170)  $\mu\text{g/g}$  Creatinine (Cr)、粗金に残存している水銀を再び燃焼して精製した後に金を販売する金売買人で 37.0 (3.2~420)  $\mu\text{g/g}$  Cr、対照群で 1.6 (0.2~13)  $\mu\text{g/g}$  Cr であった。全血中の平均水銀濃度は各々 5.2、30.0、5.0  $\mu\text{g/l}$  であり、金売買人の尿および血液水銀濃度がともに高値を示した。しかし、金売買人が水銀-金アマルガム燃焼を中止すると、尿中水銀濃度が低下

することも報告している。神経運動機能の手のふるえは、3 群間に有意な差を認めなかったが、手のふるえの中心周波数は尿や血液中水銀濃度の増加とともに有意に高くなった。同様に、反応時間も3 群間に有意差を認めなかったが、尿および血液中水銀濃度の増加に伴い、有意に延長した。身体重心動揺も、3 群間に有意差を認めなかったが、尿や血液中水銀濃度と有意な負の関連があった。

CounterらはNambija 金鉱山地区の子ども22名と成人29名を対象に脳幹経由の音響性アブミ骨筋反射に及ぼす水銀影響を検討した<sup>51)</sup>。血中水銀濃度は子どもで $15.6 \pm 21.3$  (範囲 2.0~89)  $\mu\text{g/L}$ 、成人で $8.5 \pm 7.1$  (2.0~32)  $\mu\text{g/L}$ であった。2,000Hzのスクリーニング用周波数に対する対側アブミ骨筋反射閾値は、子どもで $92.9 \pm 6.1$  (80~105) dB HLであり、成人で $90.0 \pm 6.4$  (65~105) dB HLであった。子どものアブミ骨筋反射閾値は血中水銀濃度の増加に伴い有意に高くなった。このことは、水銀に関連する聴性脳幹障害を示唆すると考えられた。

ペルーのMadre de Dios 地区の手掘り金鉱山でも水銀-金アマルガム化法による金抽出が行われ、30,000人以上の人が従事している。Yardらはペルー内陸にあるMadre de Diosの鉱山地区の居住者103名を対象として、水銀のリスク評価を行った<sup>52)</sup>。居住者の1/3が金鉱夫で、居住者の尿中水銀濃度は幾何平均で $5.5$  (0.7~151)  $\mu\text{g/g Cr}$ 、91%に血中メチル水銀 (幾何平均 $2.7$   $\mu\text{g/L}$ 、0.6~10  $\mu\text{g/L}$ ) が検出され、しかも13名に腎機能障害または神経障害が認められた。特に、水銀-金アマルガム燃焼者の尿中水銀濃度は非燃焼者に比べて有意に高値であった。また、メチル水銀濃度は魚摂食者の方が非魚摂食者よりも有意に高かった。著者らは、水銀曝露はMadre de Dios川を經由して、Huaypetueにまで広範囲に広がっているかもしれないと推測した。

AsheはペルーのMadre de Dios 地域の中心にあるPuerto Maldonado市の金鉱山近郊の住民204名の魚摂取量、性・年齢、居住地域と毛髪水銀濃度を調査した<sup>53)</sup>。毛髪水銀濃度は、居住期間や性との間に関係は認められないが、月当たりの魚摂取量が多くなるにつれ毛髪水銀濃度も高くなった。また、毛髪水銀濃度は金鉱山地域に住む住民の方が市部に住んでいる人々より有意に高く、金鉱山地域では男子(3.39  $\mu\text{g/g}$ )が女子(2.23  $\mu\text{g/g}$ )より有意に高かった。

コロンビアではマクダレナ川やカウカ川流域で金採掘が行われている。Olivero-Verbelらはマクダレナ川やカウカ川流域住民1,328名の毛髪総水銀濃度測定と自覚症状を行った<sup>54)</sup>。毛髪水銀濃度は、金鉱近くに位置するラ・ラーヤ地区で $5.27 \pm 0.32$   $\mu\text{g/g}$ 、アチ地区で $2.44 \pm 0.22$   $\mu\text{g/g}$ 、モンテ・クリスト地区で $2.20 \pm 0.20$   $\mu\text{g/g}$ と、金鉱山からの距離が遠くなるにつれ低値となった。男子は女子より水銀濃度は有意に高いが、魚摂取頻度との間には有意な相関は認められなかった。また、これらの地区住民には水銀曝露に起因する自・他覚症状は見られなかった。しかしながら、今後の健康調査の継続は必要である。

フランス領ギアナのMaroni川に沿って金鉱山があり、長年の採掘によって陸生・水生動植物が水銀汚染に晒されている。Fujimuraらは、2004~2009年の間にUpper Moroni地区に住むアメリカ原住民387名(男性153名、女性234名)の毛髪水銀を測定し、環境汚染による住民の水銀曝露の評価を行った<sup>55)</sup>。毛髪水銀濃度の平均値は男性で9.4 ppm、女性で9.9 ppmといずれも高値であった。原住民37名の魚介類摂取量と毛髪水銀の関係を調べると、相関係数は $r^2 = 0.373$  ( $P < 0.05$ )であった。またMaroni川上流の魚肉水銀濃度を測定すると、高濃度(0.18~0.40 ppm)であり、アメリカ原住民の高い毛髪水銀濃度は水銀に汚染された魚介類摂取に起因していると考えられた。

アフリカでも多くの国々で小規模手掘り金採掘が行われているため、水銀による周辺住民の健康影響が懸念されている。西アフリカにあるブルキナファソにおいても6地区に8金鉱山が存在する。Tomicicらはこれら金鉱山で水銀-金アマルガムの燃焼などに携わる作業員93名に水銀曝露評価とその影響について調査した<sup>56)</sup>。尿中水銀濃度は作業員の16%が350 µg/g Crを上回り、作業員の69%がACGIHの生物学的許容値35 µg/g Crを越えていた。自覚症状では頭痛(53.3%)、眩暈(53.8%)、胸痛(34.1%)、疲労(33%)、震え(31.9%)などの愁訴率が高く、作業員の1/3には自覚症状に加え、蛋白尿が認められた。

#### ■ 小規模水銀鉱山作業員およびその周辺住民の健康影響

中国の貴州省には多くの水銀鉱山が点在しており、水銀鉱山作業員や周辺住民の健康調査および採掘活動による環境汚染調査が実施されている。Liらは湖南省西部に位置する茶田水銀鉱山周辺にある茶田町民54名と鶏心町民47名(対照群)の血中水銀濃度測定と腎機能検査(血清のクレアチニンと尿素窒素値)を行い、性・年齢別(子ども18歳未満、成人18~60歳、高齢者60歳以上)の潜在性の水銀影響を評価した<sup>57)</sup>。茶田町民の血中水銀(平均6.09 µg/L、範囲1.29~15.07 µg/L)は対照群(3.67 µg/L、0.97~5.06 µg/L)と比べ有意に高かった。また、血清クレアチニンおよび血清尿素窒素は茶田町民の平均値で74.24 µmol/Lと13.26 mmol/L、対照群で各々62.02 µmol/Lと11.65 mmol/Lであり、茶田町民の方が有意に高かった。茶田町民における血中水銀と腎機能検査値との相関係数は、血清クレアチニンで $r=0.45$  ( $P<0.01$ )、血清尿素窒素で $r=0.20$  ( $P<0.05$ )であり、水銀曝露量が高くなるにつれ腎機能が悪くなることを示した。女性の血中水銀、血清クレアチニン、血清尿素窒素は男性よりいずれも高く、また高齢者が若年者よりも高値であったことから、女性と高齢者が水銀曝露による影響を受けやすいと考えられた。

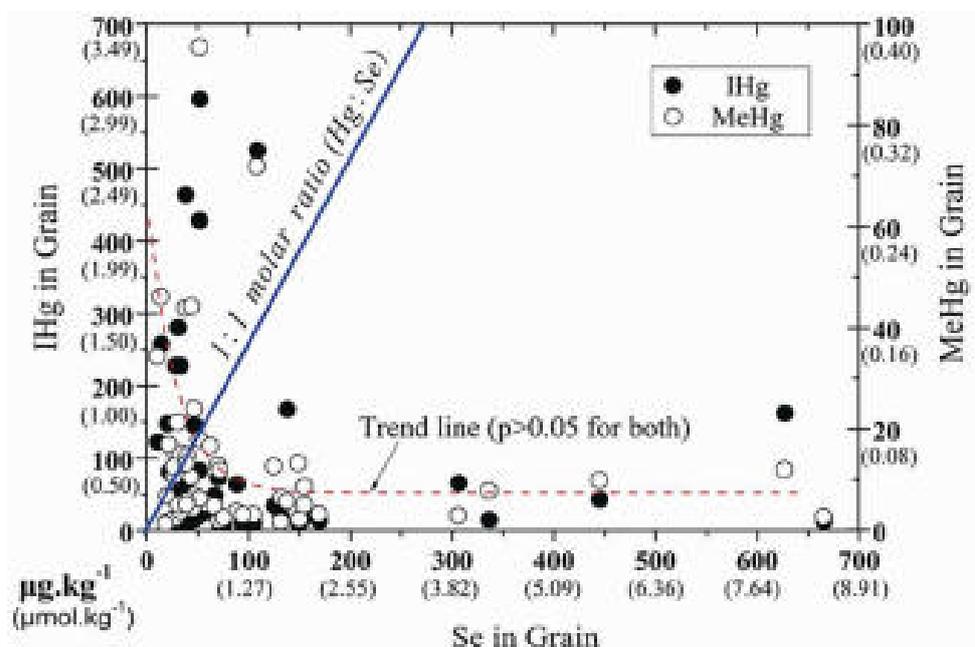
中国万山地域では、長年にわたる水銀採掘により地元住民は高濃度の水銀蒸気に曝露され、健康影響に悩まされている。Liらは万山地域で住民103名のボランティアを募り、うち50名に有機セレン含有(100 µg)酵母を3ヶ月間サプリメントとして与え、その効果を検討した<sup>58)</sup>。セレンサプリメント投与群は尿中への水銀排泄の増加と酸化ストレスのマーカーであるマロンズアルデヒドや8-ヒドロキシ-2-デオキシグアニンの尿中排泄の減少が観察された。以上より、この地域住民へのセレンサプリメントの投与は、安易ではあるが、健康状態の回復や改善に実用的な方法であると報告した。

#### ■ 小規模金鉱山および水銀鉱山周辺の環境汚染

インドネシアには手掘りの小規模金鉱山が点在し、金採掘に伴う水銀の環境汚染が生じている。KrisnayantiらはLombok島やSumbawa島における小規模金鉱山における水銀の環境中への排出について述べた<sup>59)</sup>。金の抽出はアマルガム化法とシアン化法の2つの工程を経て行われ、その尾鉱は直接、陸地や海洋に廃棄される。アマルガム化法の尾鉱には水銀が平均3,000 mg/kg、シアン化法の尾鉱には1,600 mg/kg含まれていた。シアン化法の尾鉱が廃棄されている沼近くの水稲米のメチル水銀濃度は100 ng/g以上を示し、この濃度は中国の国内許容濃度の5倍以上であった。Lombok島の小規模金鉱山作業員40名の毛髪総水銀濃度は平均7.7 µg/gであり、非曝露群40名の平均2.5 µg/gと比べ高値であったが、メチル水銀濃度に有意差はなく、作業員の水銀曝露は大気からの曝露であると考えられた。しかし、シアン化法の尾鉱が今後も廃棄され続けるならばメチル水銀による汚染米の摂取による健康影響が懸念されるので、尾鉱管理の必要性を提言している。

ガーナの西にある Bibiani-Anwiaso-Bekwai 地区の金鉱山廃鉱からの採鉱廃棄物が堆積した土壌中の水銀汚染を Nartey らが調査した<sup>60)</sup>。総水銀濃度は表層土で 0.067~0.876 mg/kg あり、同じ土壌の深さ 20cm で 0.102~1.066 mg/kg、深さ 40cm で 0.037~4.037 mg/kg、深さ 60cm で 0.191~4.998 mg/kg であった。有機水銀濃度は表層で 0.012~0.260 mg/kg、深さ 20cm で 0.016~0.653 mg/kg、深さ 40cm で 0.041~1.093 mg/kg、深さ 60cm で 0.101~2.546 mg/kg であった。特に galamsey と呼ばれる金鉱夫が廃棄した尾鉱の土壌は他の地区に比べて高く、総水銀、有機水銀とも土壌の深さに伴って増加する傾向を示した。一方、シアン化法で金抽出を行っている地区では水銀濃度は低値であった。

中国の水銀鉱山周辺では収穫された穀物に比較的高い濃度のメチル水銀が検出され、地域住民に対する健康影響が問題となっている。Zhang らは水銀化合物の毒性に対するセレンの拮抗作用を利用し、米-土壌系における無機水銀やメチル水銀の取り込みや移行に対するセレンの影響を調査した<sup>61)</sup>。米穀中セレン濃度は無機水銀やメチル水銀濃度と逆相関関係にあり、土壌中ではセレン濃度との無機水銀濃度やメチル水銀濃度との間に相関関係が認められ、土壌中のセレン濃度の増加は若芽への無機水銀やメチル水銀の移行を抑制することが観察された(図)。根でもセレン濃度と無機水銀濃度との間に相関が見られ、セレンは稲への無機水銀やメチル水銀の吸収、移行、蓄積の抑制に重要な役割を果すことを示唆している。



小規模金鉱山地区周辺に住む小児に水銀による神経系への影響が報告され、水銀曝露による健康影響が大人から小児まで及んでいること明らかになってきた。加えて、水銀に対する感受性は高齢者や女性に高いことが示されている。金鉱山あるいは水銀鉱山周辺の住民にとって、大気のみならず食物（魚介類や米穀）からの水銀曝露問題へと深刻化しつつある。小規模金鉱山周辺の水銀による環境汚染および健康被害に対策には、金の回収法に水銀を使用しない別の新たな代替法への転換が早急の課題となってきている。なお、シアン化法は規模が大きい所で使用されており、環境への負荷（環境汚染問題）は水銀-金アマルガム化法より小さいように思えるが、シアン化法も有害物質を扱うので健康問題の点では水銀-金アマルガム化法と大差ない可能性がある。

#### IV. 考察

重化学工業化政策期に排出された水銀、鉛、カドミウム、ヒ素などの重金属の環境汚染により、人類は様々な健康問題に遭遇した。今日、先進諸国ではこれらの化学物質に対して厳しい規制を行い、また 2009 年にナイロビで開催された第 25 回国連環境計画 (UNEP) 管理理事会では水銀によるリスク削減のための法的拘束力のある「水銀条約」制定に向けた議論が交わされ、2013 年には「水俣条約」として採択・署名される見通しになっている。一方で、発展途上国における水銀鉱山付近では嘗ての水俣湾の水質汚染に似た環境汚染が継続的に起こっており、環境科学雑誌のトピックスになっている<sup>50-61</sup>。環境科学者は対岸の火事を傍観するのではなく、当該地域に積極的に出かけ、第三、第四の水俣病が発生しないような具体的な予防策を講じなければならない<sup>62,63</sup>。然もなくば、「知っている」が「何もしない」空想科学者の誹りを免れないのである。年を重ねる中で人は経験を積むと言う。その経験がかけがいのない地球を守るために役に立たないならば、環境科学者とは名ばかりとみなされ、将来失墜する。

小児の神経発達に及ぼすメチル水銀の有害影響は、高濃度曝露だけでなく、低濃度曝露でも起こり得る<sup>12</sup>。高濃度曝露時の曝露評価の場合には毛髪水銀濃度を測定すれば完璧であった。しかしながら、低濃度曝露で対象者が小児の場合、妊婦が食べた魚に対してメチル水銀や PCB に注意を払うとともに多価不飽和脂肪酸 (DHA など) やセレンの含有量にも目を向けなくてはならず<sup>14</sup>、しかもメチル水銀の胎盤経由の移行は母子間で大きく異なるので<sup>64</sup>、代用指標で健康影響を推定することは難しいかもしれない。このような研究では、間接的な指標を用いると誤った結論を引き出してしまう可能性のあることを肝に銘じておかねばならない。換言すると、低濃度曝露の場合、より直接的な曝露物質 (例えば、臍帯血中のメチル水銀や DHA) を測定し、解釈・検討すべきであると考えられる。

Davidson らはセイシェル小児発達研究の 17 歳児の Woodcock-Johnson 学力検査の結果を 2011 年に発表した<sup>22</sup>。その中では母親毛髪水銀濃度とその学力検査成績との間に有意な正の関連があり、メチル水銀の増加はむしろ神経発達にとって有益であると、過去の論文と同じような結論を出した。昨年度までの本報告書に記したように、セイシェル小児発達研究の曝露指標には多価不飽和脂肪酸に関連するデータは一切含まれていない<sup>2,6</sup>。一方、2000 年より彼等が新たに始めたセイシェル小児発達栄養研究では、魚を多食することによりメチル水銀も増加するが多価不飽和脂肪酸 (特に、DHA) も増加し、しかもメチル水銀と DHA の間には強い正の相関があった<sup>11</sup>。すなわち、測定された毛髪水銀濃度値はメチル水銀の曝露指標であるとともに、魚摂取による DHA の指標であると考えられた。それにもかかわらず、毛髪水銀濃度値はメチル水銀の曝露指標であると主張し続けているのである。誤解されないよう一言付け加えると、我々は魚の有害性を強調するつもりは全くない。魚に含まれる DHA 等の有益な物質について触れないで、魚摂食によって高くなったメチル水銀が小児の神経発達に有益であると述べたことに対し異議を唱えるのである。

セレンがメチル水銀の毒性を減弱させることは動物実験で示された<sup>61,65-69</sup>。また、ヒトを対象とした介入研究で有機セレン含有 (100 µg) 酵母の 3 ヶ月間のサプリメントの投与により、尿への水銀排泄の増加と酸化ストレスのマーカーであるマロンズアルデヒドや 8-ヒドロキシ-2-デオキシグアニンの尿中排泄量の減少が観察された<sup>58</sup>。これに対し、他の疫学研究では必ずしもセレン

の影響は明らかでなく<sup>70-72)</sup>、今回紹介した Mozaffarian らの高血圧発症に関する研究でもセレンの作用は確認できなかった<sup>37)</sup>。低濃度メチル水銀曝露の影響を明らかにする際に微妙に問題となるメチル水銀とセレンの相互作用や、メチル水銀と多価不飽和脂肪酸の相互作用について、今後もさらに情報を収集し、一定の結論を共有することが求められよう。

水俣病患者の死亡原因が Tamashiro らによって調べられ、1984年にその結果が発表された<sup>73)</sup>。熊本県における水俣病患者 1,422 名のうち、1980 年末までに 378 名が死亡した。このうち、1954 年に最初の死亡が確認され、水俣病が公式に認められた 1956 年に最初のピークを迎えた。死亡数が急速に増加したのは 1972 年以降であり、そのピークは 1976 年であった。1970 年以降の死亡原因の筆頭は脳血管疾患 (18.0%) で、悪性新生物 (14.7%)、心血管疾患 (14.1%)、水俣病 (14.1%) が続いたが、対照群との比較では、悪性新生物や高血圧疾患は低い傾向にあったとされる。メチル水銀の高血圧症に及ぼす影響に関する論文が 2012 年に 2 編発表された。水銀曝露レベルが極めて低い対象集団を扱った Mozaffarian らはメチル水銀の増加による高血圧症のリスク上昇を認めなかった<sup>37)</sup>。一方、Inoue らは水俣市民の 1963~1967 年の高血圧症の死亡率は有意に高く、水俣湾で汚染された魚の摂食によるメチル水銀のせいであろうと推定した<sup>36)</sup>。両者の研究背景(対象者、曝露指標・曝露レベル、交絡因子)は全く異なるのでここで安易に結論を出すに至らなかったが、後者で高血圧症死亡率が高いという事実は揺るがないとしても、それがメチル水銀曝露のせいなのか否かについては推測の域を出ていないと考えられる。今後、これらの議論を含め、メチル水銀・水銀の臓器別影響を整理していく必要がある。

本研究はメチル水銀のヒト健康影響に関する論文を主として扱っているが、環境中のメチル水銀の移動・蓄積に関する研究も歴大である。わが国の水銀研究に多大なる貢献をされた故鈴木継美教授は嘗て「マグロ筋肉中のメチル水銀は全て無機水銀のメチル化によるのか？」との疑問を懐いておられたそうである。マグロの筋肉中のメチル水銀濃度は高く、またマグロの筋肉中には無機水銀をメチル化する活性のあることが示唆された頃の話である。Ishihara らは、この問いに答えるため、青森県大間で捕獲されたクロマグロのホルマリン固定された胃内容物を水銀分別定量し、毒性学関連の雑誌に投稿した。しかし、当時何れの雑誌にも受理されなかったそうである。その後原稿は行方知れずとなったが、数年前に最終原稿の写しが見つかり、文献等を更新して 2009 年に公表された<sup>74)</sup>。この論文の結論は「マグロ胃内容物(餌)中のメチル水銀濃度はかなり高く、メチル化機構の存在は否定しないものの、マグロ筋肉中のメチル水銀は餌由来であると考えられる」であった。現在であれば、厚生労働省の「妊婦への魚介類の摂食と水銀に関する注意事項の見直し」を閲覧すれば<sup>75)</sup>、魚類、クジラ、貝類、水産動物の総水銀およびメチル水銀濃度 ( $\mu\text{g/g}$ ) は「魚介類に含まれる水銀の調査結果」の中に公表されており<sup>76)</sup>、マグロがどのような餌を食べるのかさえわかれば疑問に答えられよう。因みに、マグロの胃内容物 21 試料(魚)のうち最も多かったのはカタクチイワシであり、その総水銀中のメチル水銀割合は 73.6~100%であった<sup>74)</sup>。

## V. 結論

今年度の文献レビューにより、以下のことが示された。①2008 年以降、メチル水銀を扱った論文の中で疫学研究の割合は減少傾向にあったが、2011 年には増加した。②魚摂取による胎児期メ

チル水銀影響は、例え低濃度であっても、妊娠中の母親魚摂取量や PCB を調整すると小児神経発達に軽微な負の影響を及ぼしうるが、健康影響を評価したときの年齢で有害物質の影響の有無が異なるようであるので、年齢別に有害物質毎の影響を整理する必要がある。③セレンのメチル水銀の有害影響を抑制する作用については、ヒトや動物種により異なると考えられ、一定の作用を確定するに至らなかった。④小規模金鉱山での水銀の拡散は世界中の途上国で行われているが、金回収法に水銀を用いない別の新たな代替法を検討する必要があるかもしれない。

---

なお、「若い研究者にメチル水銀の問題を再認識してもらい、同時に学会やインターネットサイトに発表・掲載することにより、この種の研究の重要性を広く理解してもらうために情報発信する」目的で、日本衛生学雑誌 2011 年発行の 66 巻 682～695 頁に「メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向」と題する総説を掲載した。これは PubMed でも “Recent evidence from epidemiological studies on methylmercury toxicity” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996768>) として掲載され、また日本の研究者は J-Stage を介して PDF ファイルとしてこの総説を入手できる。今後も、メチル水銀の中で特定のテーマを定めて同様の発表をしたい。

## VI. 次年度以降の計画

出生コホート研究を追跡すると、メチル水銀を含む有害化学物質（鉛、PCBs など）により、神経発達に影響する時期が異なりそうな結果が幾つか示唆されている。したがって、この種の発達影響の発現および消失を時系列的に検討する研究が重要と考えられる。また、低濃度メチル水銀曝露による健康影響を臓器（疾患）別に白黒つける必要があるだろう。さらに、途上国における水銀の健康影響に関する論文が急増しているので、これらを整理すると、水銀影響の防護法にも繋がる可能性がある。

## 引用文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
  7. Salonen JT, Seppanen K, Nyyssonen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, Tuomilehto J, Esterbauer HH, Tatzber F, Salonen R. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation* 1995; 91: 645-655.
  8. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer PV, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, Kark JD, Riemersma RA, Martin-Moreno JM, Kok FJ. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 1747-1754.
  9. Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2002; 347: 1755-1760.
  10. Davidson PW, Strain JJ, Myers GJ, Thurston SW, Bonham MP, Shamlaye CF, Stokes-Riner A, Wallace JM, Robson PJ, Duffy EM, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuras J, Clarkson TW. Neurodevelopmental effects of maternal nutritional status and exposure to methylmercury from eating fish during pregnancy. *Neurotoxicology* 2008; 29: 767-775.
  11. Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, Duffy EM, Stokes-Riner A, Thurston SW, Wallace JM, Robson PJ, Shamlaye CF, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuras J, Myers GJ, Clarkson TW. Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles child development nutrition study. *Neurotoxicology* 2008; 29: 776-782.
  12. 村田勝敬, 吉田 稔, 坂本峰至, 岩井美幸, 柳沼 梢, 龍田 希, 岩田豊人, 荻田香苗, 仲井邦彦. メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向. *日衛誌* 2011; 66: 682-695.
  13. Grandjean P. Seven deadly sins of environmental epidemiology and the virtues of precaution. *Epidemiology* 2008; 19: 158-162.
  14. Mahaffey KR, Sunderland EM, Chan HM, Choi AL, Grandjean P, Mariën K, Oken E, Sakamoto M, Schoeny R, Weihe P, Yan CH, Yasutake A. Balancing the benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids and the risks of methylmercury exposure from fish consumption. *Nutr Rev* 2011; 69: 493-508.
  15. Julvez J, Debes F, Weihe P, Choi AL, Grandjean P. Thyroid dysfunction as a mediator of organochlorine neurotoxicity in preschool children. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1429-1435.
  16. Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P, Heilmann C. Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 2012; 307: 391-397.
  17. Grandjean P, Weihe P, Nielsen F, Heinzow B, Debes F, Budtz-Jørgensen E. Neurobehavioral deficits at age 7 years associated with prenatal exposure to toxicants from maternal seafood diet. *Neurotoxicol*

Teratol 2012; 34: 466-472.

18. Grandjean P, Grønlund C, Kjær IM, Jensen TK, Sørensen N, Andersson AM, Juul A, Skakkebak NE, Budtz-Jørgensen E, Weihe P. Reproductive hormone profile and pubertal development in 14-year-old boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Reprod Toxicol* 2012; 34: 498-503.
19. Sakamoto M, Murata K, Kubota M, Nakai K, Satoh H. Mercury and heavy metal profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population. *Ecotoxicol Environ Saf* 2010; 73: 1-6.
20. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jørgensen PJ, Nielsen F, Patterson DG Jr, Sjödin A, Turner WE, Weihe P. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environ Sci Technol* 2011; 45: 1121-1126.
21. White RF, Palumbo CL, Yurgelun-Todd DA, Heaton KJ, Weihe P, Debes F, Grandjean P. Functional MRI approach to developmental methylmercury and polychlorinated biphenyl neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2011; 32: 975-980.
22. Davidson PW, Cory-Slechta DA, Thurston SW, Huang LS, Shamlaye CF, Gunzler D, Watson G, van Wijngaarden E, Zareba G, Klein JD, Clarkson TW, Strain JJ, Myers GJ. Fish consumption and prenatal methylmercury exposure: cognitive and behavioral outcomes in the main cohort at 17 years from the Seychelles child development study. *Neurotoxicology* 2011; 32: 711-717.
23. Watson GE, Lynch M, Myers GJ, Shamlaye CF, Thurston SW, Zareba G, Clarkson TW, Davidson PW. Prenatal exposure to dental amalgam: evidence from the Seychelles child development study main cohort. *J Am Dent Assoc* 2011; 142: 1283-1294.
24. McAfee AJ, Mulhern MS, McSorley EM, Wallace JM, Bonham MP, Faure J, Romain S, Esther C, Shamlaye CF, Watson GE, Myers GJ, Clarkson TW, Davidson PW, Strain J. Intakes and adequacy of potentially important nutrients for cognitive development among 5-year-old children in the Seychelles child development and nutrition study. *Public Health Nutr* 2012; 15: 1670-1677.
25. Strain JJ, Davidson PW, Thurston SW, Harrington D, Mulhern MS, McAfee AJ, van Wijngaarden E, Shamlaye CF, Henderson J, Watson GE, Zareba G, Cory-Slechta DA, Lynch M, Wallace JM, McSorley EM, Bonham MP, Stokes-Riner A, Sloane-Reeves J, Janciuras J, Wong R, Clarkson TW, Myers GJ. Maternal PUFA status but not prenatal methylmercury exposure is associated with children's language functions at age five years in the Seychelles. *J Nutr* 2012; 142: 1943-1949.
26. Watson GE, Evans K, Thurston SW, van Wijngaarden E, Wallace JM, McSorley EM, Bonham MP, Mulhern MS, McAfee AJ, Davidson PW, Shamlaye CF, Strain JJ, Love T, Zareba G, Myers GJ. Prenatal exposure to dental amalgam in the Seychelles child development nutrition study: associations with neurodevelopmental outcomes at 9 and 30 months. *Neurotoxicology* 2012; 33: 1511-1517.
27. Strain JJ, McSorley EM, van Wijngaarden E, Kobrosly RW, Bonham MP, Mulhern MS, McAfee AJ, Davidson PW, Shamlaye CF, Henderson J, Watson GE, Thurston SW, Wallace JM, Ueland PM, Myers GJ. Choline status and neurodevelopmental outcomes at 5 years of age in the Seychelles child development nutrition study. *Br J Nutr* 2013; 9: 1-7.
28. Bellinger DC. A strategy for comparing the contributions of environmental chemicals and other risk factors to neurodevelopment of children. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 501-507.

29. Yila TA, Sasaki S, Miyashita C, Brainmoh TS, Kashino I, Kobayashi S, Okada E, Baba T, Yoshioka E, Minakami H, Endo T, Sengoku K, Kishi R. C. Effects of maternal 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and tobacco smoking on infant birth weight in a Japanese population. *J Epidemiol* 2012; 22: 91-102.
30. Kanazawa A, Miyasita C, Okada E, Kobayashi S, Washino N, Sasaki S, Yoshioka E, Mizutani F, Chisaki Y, Saijo Y, Kishi R. Blood persistent organochlorine pesticides in pregnant women in relation to physical and environmental variables in the Hokkaido study on environment and children's health. *Sci Total Environ* 2012; 426: 73-82.
31. Yamada T, Morikawa M, Yamada T, Kishi R, Sengoku K, Endo T, Saito T, Cho K, Minakami H. First-trimester serum folate levels and subsequent risk of abortion and preterm birth among Japanese women with singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 9-14.
32. Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-shimada M, Yaginuma-Sakurai K, Kurokawa N, Nakamura T, Hosokawa T, Satoh H. Prenatal exposures to environmental chemicals and birth order as risk factors for children behavior problems. *Environ Res* 2012; 114: 47-52.
33. Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Kawakami S, Murata K. Mercury and docosahexaenoic acid levels in maternal and cord blood in relation to segmental maternal hair mercury concentrations at parturition. *Environ Int* 2012; 44: 112-117.
34. Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Iwai-Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Tatsuta N, Satoh H. Hair-to-blood ratio and biological half-life of mercury: experimental study of methylmercury exposure through fish consumption in humans. *J Toxicol Sci* 2012; 37: 123-130.
35. Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Kubota M, Murata K. Changes in body burden of mercury, lead, arsenic, cadmium and selenium in infants during early lactation in comparison with placental transfer. *Ecotoxicol Environ Saf* 2012; 84: 179-184.
36. Inoue S, Yorifuji T, Tsuda T, Doi H. Short-term effect of severe exposure to methylmercury on atherosclerotic heart disease and hypertension mortality in Minamata. *Sci Total Environ* 2012; 417-418: 291-293.
37. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, Grandjean P, Siscovick DS, Spieqelman D, Willett WC, Rimm EB, Curhan GC, Forman JP. Mercury exposure and risk of hypertension in US men and women in 2 prospective cohort. *Hypertension* 2012; 60: 645-652.
38. Jin X, Hidirglou N, Lok E, Taylor M, Kapal K, Ross N, Sarafin K, Lau A, De Souza A, Chan HM, Mehta R. Dietary selenium (Se) and vitamin E (V(E)) supplementation modulated methylmercury-mediated changes in markers of cardiovascular diseases in rats. *Cardiovasc Toxicol* 2012; 12: 10-24.
39. Joshi D, Mittal DK, Shukla S, Srivastav AK. Therapeutic potential of N-acetyl cysteine with antioxidants (Zn and Se) supplementation against dimethylmercury toxicity in male albino rats. *Exp Toxicol Pathol* 2012; 64: 103-108.
40. Bourdineaud JP, Marumoto M, Yasutake A, Fujimura M. Dietary mercury exposure resulted in behavioral differences in mice contaminated with fish-associated methylmercury compared to methylmercury chloride added to diet. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 681016.

41. Huang SS, Strathe AB, Fadel JG, Johnson ML, Lin P, Liu TY, Huang SS. The interactive effects of selenomethionine and methylmercury on their absorption, disposition, and elimination in juvenile white sturgeon. *Aquat Toxicol* 2013; 15: 274-282.
42. Heinz GH, Hoffman DJ, Klimstra JD, Stebbins KR. A comparison of the teratogenicity of methylmercury and selenomethionine injected into bird eggs. *Arch Environ Contam Toxicol* 2012; 62: 519-528.
43. Lailson-Brito J, Cruz R, Dormeles PR, Andrade L, Azevede Ade F, Fragoso AB, Vidal LG, Costa MB, Bisi TL, Almeida R, Carvalho DP, Bastos WR, Malm O. Mercury-selenium relationships in liver of Guiana dolphin: the possible role of Kupffer cells in the detoxification process by tiemannite formation. *PLoS One* 2012; 7: e42162.
44. Hong YS, Hunter S, Clayton LA, Rifkin E, Bouwer EJ. Assessment of mercury and selenium concentrations in captive bottlenose dolphin's (*Tursiops truncatus*) diet fish, blood, and tissue. *Sci Total Environ* 2012; 414: 220-226.
45. Mulder PJ, Lie E, Eggen GS, Ciesielske TM, Berg T, Skaare JU, Jenssen BM, Sørmo EG. Mercury in molar excess of selenium interferes with thyroid hormone function in free-ranging freshwater fish. *Environ Sci Technol* 2012; 46: 9027-9037.
47. Bjerregaard P, Christensen A. Selenium reduces the retention of methyl mercury in the brown shrimp *Crangon crangon*. *Environ Sci Technol* 2012; 46: 6324-6329.
48. Branco V, Canario J, Lu J, Holmgren A, Carvalho C. Mercury and selenium interaction in vivo: effects on thioredoxin reductase and glutathione peroxidase. *Ree Radic Biol Med* 2012; 52: 781-793.
49. Goodrich JM, Basu N. Variants of glutathione s-transferase pi 1 exhibit differential enzymatic activity and inhibition by heavy metals. *Toxicol In Vitro* 2012; 26: 630-635.
50. Harari R, Harari F, Gerhardsson L, Lundh T, Skerfving S, Strömberg U, Broberg K. Exposure and toxic effects of elemental mercury in gold-mining activities in Ecuador. *Toxicol Lett* 2012; 213: 75-82.
51. Counter SA, Buchanan LH, Ortega F. Acoustic stapedius muscle reflex in mercury-exposed Andean children and adults. *Acta Otolaryngol* 2012; 132: 51-63.
52. Yard EE, Horton J, Schier JG, Caldwell K, Sanchez C, Lewis L, Gastañaga C. Mercury exposure among artisanal gold miners in Madre de Dios, Peru: a cross-sectional study. *J Med Toxicol* 2012; 7: 1-6.
53. Ashe K. Elevated mercury concentrations in humans of Madre de Dios, Peru. *PLoS One* 2012; 7: e33305.
54. Olivero-Verbel J, Caballero-Gallardo K, Marrugo Negrete J. Relationship between localization of gold mining areas and hair mercury levels in people from Bolivar, north of Colombia. *Biol Trace Elem Res* 2012; 144: 118-132.
55. Fujimura M, Matsuyama A, Harvard JP, Bourdineaud JP, Nakamura K. Mercury contamination in humans in upper Maroni, French Guiana between 2004 and 2009. *Bull Environ Contam Toxicol* 2012; 88: 135-139.
56. Tomicic C, Vernez D, Belem T, Berode M. Human mercury exposure associated with small-scale gold mining in Burkina Faso. *Int Arch Occup Environ Health* 2011; 84: 539-546.

57. Li Y, Zhang B, Yang L, Li H. Blood mercury concentration among residents of a historic mercury mine and possible effects on renal function: a cross-sectional study in southwestern China. *Environ Monit Assess* 2012; [Epub ahead of print, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22791021>].
58. Li YF, Dong Z, Chen C, Li B, Gao Y, Qu L, Wang T, Fu X, Zhao Y, Chai Z. Organic selenium supplementation increases mercury excretion and decreases oxidative damage in long-term mercury-exposed residents from Wanshan, China. *Environ Sci Technol* 2012; 46: 11313-11318.
59. Krisnayanti BD, Anderson CW, Utomo WH, Feng X, Handayanto E, Mudarisna N, Ikram H, Khususiah. Assessment of environmental mercury discharge at a four-year-old artisanal gold mining area on Lombok Island, Indonesia. *J Environ Monit* 2012; 14: 2598-2607.
60. Nartey VK, Klake RK, Doamekpor LK, Sarpong-Kumankomah S. Speciation of mercury in mine waste: case study of abandoned and active gold mine sites at the Bibiani-Anwiaso-Bekwai area of South Western Ghana. *Environ Monit Assess* 2012; 184: 7623-7634.
61. Zhang H, Feng X, Zhu J, Sapkota A, Meng B, Yao H, Qin H, Larssen T. Selenium in Soil Inhibits Mercury Uptake and Translocation in Rice (*Oryza sativa* L.). *Environ Sci Technol* 2012; 46: 10040-10046.
62. Grandjean P, Satoh H, Murata K, Eto K. Adverse effects of methylmercury: environmental health research implications. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1137-1145.
63. Murata K, Sakamoto. Minamata disease. In: Nriagu JO (ed) *Encyclopedia of Environmental Health* Vol. 3. Elsevier: Burlington, 2011; pp. 774-780.
64. Murata K, Dakeishi M, Shimada M, Satoh H. Assessment of intrauterine methylmercury exposure affecting child development: messages from the newborn. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213: 187-202.
65. Ganther HE, Goudie C, Sunde ML, Kopecky MJ, Wagner P. Selenium: relation to decreased toxicity of methylmercury added to diets containing tuna. *Science* 1972; 175: 1122-1124.
66. El-Begearmi MM, Ganther HE, Sunde ML. Dietary interaction between methylmercury, selenium, arsenic, and sulfur amino acids in Japanese quail. *Poult Sci* 1982; 61: 272-279.
67. Satoh H, Yasuda N, Shimai S. Development of reflexes in neonatal mice prenatally exposed to methylmercury and selenite. *Toxicol Lett* 1985; 25: 199-203.
68. Fredriksson A, Gårdlund AT, Bergman K, Oskarsson A, Ohlin B, Danielsson B, Archer T. Effects of maternal dietary supplementation with selenite on the postnatal development of rat offspring exposed to methyl mercury in utero. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72: 377-382.
69. Beyrouthy P, Chan HM. Co-consumption of selenium and vitamin E altered the reproductive and developmental toxicity of methylmercury in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28: 49-58.
70. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, Spiegelman D, Grandjean P, Siscovick D, Willett WC, Rimm EB. Mercury exposure and risk of cardiovascular disease in two U.S. cohort. *N Engl J Med* 2011; 364: 1116-1125.
71. Wennberg M, Bergdahl IA, Hallmans G, Norberg M, Lundh T, Skerfving S, Strömberg U, Vessby B, Jansson J-H. Fish consumption and myocardial infarction: a second prospective biomarker study from northern Sweden. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 27-36.

72. Choi AL, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Steurwald U, Debes F, Weihe P, Grandjean P. Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ Res* 2008; 144: 177-183.
73. Tamashiro H, Akagi H, Arakaki M, Futatsuka M, Roht LH. Causes of death in Minamata disease: analysis of death certificates. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; 54: 135-146.
74. Ishihara N, Akimichi T, Suzuki T. Methylmercury concentrations in gastric contents of tuna (*Thunnus thynnus*). *Trace Elements Electrolytes* 2009; 26: 101-103.
75. 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課. 妊婦への魚介類の摂食と水銀に関する注意事項の見直しについて (平成 17 年 11 月 2 日).  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/suigin/051102-1.html>
76. 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課. 魚介類に含まれる水銀の調査結果 (まとめ).  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0518-8g.pdf>

## **A review on health effects of methylmercury exposure in humans**

Katsuyuki Murata<sup>1</sup>, Minoru Yoshida<sup>2</sup>, Mineshi Sakamoto<sup>3</sup>, Kanae Karita<sup>4</sup>, Toyoto Iwata<sup>1</sup>,  
Nozomi Tatsuta<sup>5</sup>, Kozue Yaginuma-Sakurai<sup>6</sup>, Miyuki Iwai-Shimada<sup>7</sup>, Kunihiro Nakai<sup>5</sup>

<sup>1</sup> *Department of Environmental Health Sciences, Akita University Graduate School of Medicine*

<sup>2</sup> *Hachinohe University Faculty of Human Health*

<sup>3</sup> *Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease*

<sup>4</sup> *Department of Hygiene and Public Health, Kyorin University School of Medicine*

<sup>5</sup> *Department of Development and Environmental Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine*

<sup>6</sup> *Department of Human Health and Nutrition, Shokei Gakuin University Faculty of Comprehensive Human Sciences*

<sup>7</sup> *Laboratory of Molecular and Biochemical Toxicology, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences*

### ***Abstract***

More than fifty years have passed since the outbreak of Minamata disease and methylmercury poisoning disasters like the Minamata disease due to industrial effluents or methylmercury-containing fungicide intoxication have scarcely happened in developed countries. Nevertheless, health issues of low-level exposure to methylmercury in humans can exist and environmental and health issues of widespread mercury contamination have occurred in gold and mercury mining areas of developing countries. In this article, we provide an overview of studies addressing these health effects of methylmercury and mercury, by using the PubMed of the US National Library of Medicine.

The following conclusions were obtained from the reviews on methylmercury and mercury exposure: (1) Concerning human studies addressing methylmercury and mercury, the number of papers published in 2011 increased as compared to those in 2008-2010. (2) Prenatal exposure to methylmercury originating from fish consumption, even at relatively low levels, appears to affect child neurodevelopment adversely, if maternal fish consumption during gestation, polyunsaturated fatty acids and polychlorinated biphenyls are adjusted for in the assessment process. But, the effects of several hazardous chemicals on development may differ in children's age. Further studies are needed to clarify which effect each hazardous chemical can induce in age-specific children. (3) Selenium has been suggested to modify the adverse effect of methylmercury since 1970s, but such protective effects of selenium on hypertension were not observed in recent studies. (4) Since there are many small-scale gold miners and people residing near the mines with signs/symptoms involved in chronic mercury poisoning in developing countries, precautions should be taken against it.

***Keywords:*** Methylmercury; Selenium; Child development; Gold and mercury mining; Hypertension