

平成 25 年度水俣病に関する総合的研究 メチル水銀曝露による健康影響に関するレビュー

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（八戸学院大学人間健康学部・教授/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・助教）
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）
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）
柳沼 梢（尚絅学院大学総合人間科学部健康栄養学科・講師）
坂本峰至（国立水俣病総合研究センター疫学研究部・部長）

研究要旨

水俣病が発生してから半世紀以上経過し、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依然として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、モンゴル・アジア、アフリカなどの発展途上国における、特に金採掘に伴う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おこなった。

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、2013年はこの種の研究が激減した。②2009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10月10日に熊本で「水銀に関する水俣条約」が採択、署名された。③2013年のメチル水銀の疫学研究は、先進国の曝露レベルが低くなっているためか、斬新な研究成果は今期報告されなかった。④わが国で環境省がおこなっている「エコチル調査」とともに、世界で同様の出生コホート研究がおこなわれており、この中で新たなメチル水銀に関連する研究報告が今後現れる可能性がある。⑤メチル水銀の毒性に対しセレンが拮抗作用を持つことが知られているが、ゼブラフィッシュ胚実験でセレノネインがメチル水銀の脱メチル化を促進することが実証され、またラットで自然界由来のセレノメチオニンが脳内の神経細胞死を直接防御することが示された。⑥小規模金精錬や水銀鉱山で働く人々およびその作業現場近くの地域に住む人々の健康問題が懸念される。

以上より、今後とも継続的な文献収集とその分析を続けていくことが、メチル水銀および水銀による健康影響を明らかにするとともに、発展途上国の問題解決策の鍵となると考えられた。

キーワード： メチル水銀、水銀、セレン、低濃度曝露、発展途上国、エコチル調査

I. 研究目的

メチル水銀汚染による広汎な健康被害を水俣病として経験した日本はこれまで様々な情報を発信してきた。近年は、開発途上国における金採掘に伴う水銀汚染が問題となっている。このため、胎児期の低濃度曝露、成人期の低濃度曝露、途上国での水銀汚染の実態など国際的なメチル水銀／水銀曝露による健康被害（症候・症状、検査測定結果）に関して文献レビューを行い、日本での健康被害との比較や、日本がおこなうべき情報の発信、国際協力のあり方について検討することを目的とする。

本研究は、経年的に文献レビューすることにより、世界のメチル水銀／金属水銀の健康影響に関する研究の動向を探り、世界で現時点に求められているメチル水銀研究の存在意義を明らかにするものである。特に、低濃度のメチル水銀毒性は、メチル水銀以外の各種物質（セレン、鉛、多価不飽和脂肪酸など）によってメチル水銀固有の健康影響が攪乱され、検出され難くなること近年明らかになった。これを受けて、各々の研究の批判的吟味に際して、交絡因子や共変量をどの程度考慮しているのか、また曝露指標としてどのような生体試料を用いているのか等々に至るまで検討する予定である。さらに、これらの成果は環境省エコチル調査などにおける詳細調査（特に、メチル水銀の健康影響評価が行われる場合）においても大いに参考になると考える。

新たな多数の化学物質が新規に届出されている中において、本邦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毎に減少している。したがって、若い研究者にメチル水銀中毒の問題を再認識してもらい、同時にこの研究の重要性について、雑誌、学会等の場において発表・講演することにより、広く情報発信する。

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、②2013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

国際的な文献データベース Medline (PubMed) を用いて、2013年までに報告された①ヒトへのメチル水銀の曝露評価、②ヒトへの低濃度メチル水銀曝露に関するリスク評価、③途上国での水銀汚染の実態など国際的なメチル水銀曝露による健康被害に関して文献レビューをおこなった。

（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 key word となっている総論文数を 2002 年から 2013 年までを

PubMed を用いて検索すると、126 編～335 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 119 編であった (下表)。2002～2004 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 2010 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 keyword とする論文も、2005 年以降ヒトを扱った論文数の割合が減少傾向にあり、2012、2013 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。2010 年の増加は 2009 年の減少分が上乗せされた形に見える。なお、2013 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¹⁻⁶⁾、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⁷⁻⁹⁾、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^{10, 11)}。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が薄れてきたように思われる¹²⁾。換言すれば、疫学研究で検証できる主要仮説が 1 つ減り、新たな研究仮説を樹立する途上期に突入したようにもみえる¹³⁾。ただ、ヒトにおけるメチル水銀・水銀の心血管系への影響や細胞・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、この領域で斬新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											
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
“methylmercury” のに入った論文数	126	144	162	206	231	300	299	257	290	335	332	270
ヒトを対象とした 論文数	55	60	74	67	75	107	110	85	113	115	119	56
割合 (%)	43.7	41.7	45.7	32.5	32.5	35.7	36.8	33.1	39.0	34.3	35.8	20.7
“mercury” の入っ た論文数	934	898	983	1240	1327	1422	1499	1436	1564	1733	1758	1627
ヒトを対象とした 論文数	366	361	374	398	440	455	499	435	504	528	505	272
割合 (%)	39.2	40.2	38.0	32.1	33.2	32.0	33.3	30.3	32.2	30.5	28.7	16.7

2) 水銀条約

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 10 月 10 日に熊本で「水銀に関する水俣条約」が採択・署名された^{14,15)}。この前文では、①水銀のリスクに対する認識や国際的な水銀対策の推進と必要性、水銀対策を進める際の基本的な考え方を記載し、②水俣病の教訓として水銀汚染による人の健康および環境への深刻な影響、水銀の適切な管理の

確保の必要性および同様の公害の再発防止を謳い、③汚染者負担原則および予防的アプローチを宣言したりオ原則を記している。この条約の意義は、①先進国と途上国が協力して、水銀の供給、使用、排出、廃棄等の各段階で総合的な対策を世界的に取り組むことにより、水銀の人為的な排出を削減し、越境汚染をはじめとする地球規模の水銀汚染の防止を目指しており、②世界最大の水銀利用・排出国である中国や、化学物質や廃棄物に関する条約をこれまで批准していない米国も積極的に交渉に参加し、このように多くの国の参加を確保しつつ、その中で水銀のリスクを最大限削減できる内容の条約に合意できた、③“Minamata Convention”の命名は、水俣病と同様の健康被害や環境破壊を繰り返してはならないとの決意と、こうした問題に直面している国々の関係者が対策に取り組む意志を世界で共有する意味で有意義であり、また、水俣病の教訓や経験を世界に伝えるとともに、今の水俣市の姿を国内外にアピールした。なお、この条約の発効は50カ国が批准してから90日後とされており、その時期は2016年頃と予想されている。

3) 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、メチル水銀の発達神経影響はn-3多価不飽和脂肪酸(PUFA)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、各々独自の研究をおこな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、メチル水銀の胎児期曝露による小児神経発達影響について多数報告してきたが、近年は有機フッ素系化合物(perfluorinated compounds)^{16,17)}、ポリ塩化ビフェニル(PCB)^{18,19)}、等の環境化学物質の曝露影響や精液や生殖ホルモン²⁰⁾に研究テーマを移行している。メチル水銀の神経生理学的影響として、これまでに聴性脳幹誘発電位や心電図RR間隔変動解析の結果が出ていたが²¹⁻²⁴⁾、7歳児で測定した視覚誘発電位の結果が報告された。1994~95年に集めた出生コホートIIの182名であるが、視覚誘発電位が測定できたのはそのうちの139名で、重回帰モデルを用いた解析により、出産後の母親毛髪水銀濃度の増加に伴い、視覚誘発電位のN145潜時が有意に延長することが示された²⁵⁾。これまでの出生コホートIの1,022名(1986~87年に登録)では視神経機能に影響すると考えられているPUFAが測定されていなかったが、出生コホートIIでは測定された。この結果、PUFAの調整を施すと、有意な関連が認められたものである。このように、低濃度メチル水銀曝露の影響を評価する際には重要な交絡因子(ないし共変量)を測定し忘れないようにすることが重要となる。

この他、メチル水銀ではなく、PCBやジクロロジフェニルジクロロエチレン(DDE)と肥満発達に関する研究では、過体重の母親を持つフェロー諸島5~7歳女兒では、PCBやDDEが肥満指数(BMI)と関連するが、男児ではこのような関連は認められないという論文やフェロー諸島男性(22~27歳)で精子濃度やテストステロンを生成するライディッヒ細胞能力がデンマーク人よりも低下していたと報告した¹⁸⁾。

■ セイシェル小児発達研究からの発信

セイシエルの小児発達研究(Seychelles child development study)および小児発達栄養研究(Seychelles Child Development and Nutrition Study)の成果として4編の論文が発表されている。こ

これらのうちメチル水銀ないし水銀に関連するのは以下の3編であった。

自閉症スペクトル障害 (ASD) と水銀曝露との関連は現在においても懸念されている。そこで、セイシェル小児発達研究のコホート 1,784 名を対象に、Social Communication Questionnaire を行い²⁶⁾、さらにそのうちの 537 名については、10 歳の時に Social Responsiveness Scale を学校教員に依頼した。この対象の出産時母親の毛髪水銀濃度は平均 6.7 (標準偏差 4.4) $\mu\text{g/g}$ であり、Social Responsiveness Scale の得点は 57.6 (標準偏差 26.8) であった。子どもの性別や、母子の年齢を考慮して線形および非線形回帰分析をおこなっても、毛髪水銀濃度と ASD の間には有意な関連が認められなかった。したがって、ASD 表現型の行動に対して、メチル水銀は重要であるとは考えられないと結論した。但し、この解析ではセレンや PUFA などの影響を考慮していない。

セイシェル小児発達栄養研究の 5 歳児コホート 236 名において、出産時母親毛髪水銀濃度、母親の PUFA、Hollingshead 社会経済指標、性・年齢などを調整した後、母親の歯アマルガム装着数 (金属水銀曝露) と小児神経発達検査結果との関連を調べた²⁷⁾。しかしながら、胎児期の金属水銀曝露と小児神経発達検査成績との関連は認められなかった。

セイシェル小児発達研究の 19 歳児コホート 533 名において、各種神経行動学的検査をおこなった²⁸⁾。出産時母親毛髪水銀濃度 (平均 6.9 $\mu\text{g/g}$) の他に、19 歳児の毛髪水銀濃度 (平均 10.3 $\mu\text{g/g}$) や PUFA 濃度を調べ、神経発達に及ぼす影響を検討した。19 歳児の男子の毛髪水銀濃度 12.5 $\mu\text{g/g}$ は女子の 8.7 $\mu\text{g/g}$ と比べて高かったが、ドコサヘキサエン酸 (DHA) とエイコサペンタエン酸 (EPA) は男女平均で 0.04 mg/ml であり、男女差はなかった。19 歳児毛髪水銀濃度は、(男性ではなく) 女性でフィンガータッピング得点と負の関連を、また男女全体で Kaufman 簡易知能検査 (K-BIT) と負の関連を示した。しかしながら、出産時母親毛髪水銀は 19 歳児の子どもの神経行動学的検査には影響を及ぼさなかった。

■ 世界の環境保健領域の出生コホート研究の中のメチル水銀関連論文

環境要因 (特に化学物質) が子どもの健康に与える影響を明らかにする試みが世界中で行われており²⁹⁾、これらから得られる証拠を各国政府および関連機関がリスク管理に反映しようと考えている。わが国では、子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) が環境省が実施する国家プロジェクトとして行われており、全国 10 万人の出生コホートを平成 26 年 3 月末までにリクルートする予定である。調査期間は 21 年間 (リクルート 3 年、追跡 13 年、解析 5 年) であり、期待される成果として、①子どもの健康に影響を与える環境要因の解明、②子どもの脆弱性を考慮したリスク管理体制の構築、③次世代の子どもが健やかに育つ環境の実現、④国際競争と国益を挙げている。本調査では、出生時のメチル水銀、鉛、カドミウム、ヒ素、セレン、ダイオキシン類、PCB などの有害化学物質の他、PUFA なども測定されることになっており、メチル水銀に交絡する要因も含まれている。気懸かりな点としては、精神神経発達の評価をどのようにおこなうのかについて必ずしも明確に定まっていないことである。

この他、環境保健領域の出生コホート研究をおこなっているのは米国チルドレンズ・スタディ、ボストン出生コホート研究、オスウィーゴ新生児・幼児発達プロジェクト、ロチェスター長期鉛研究、クリーブランド・コホート、ノースカロライナコホート、ミシガン・コホート (米国)、メキシコシティ前向き鉛研究、ノルウェー母と子のコホート研究、デンマーク国家出生コホート、ドイツコホート、オランダ PCB・ダイオキシン研究、ポートペリー・コホート (オーストラリ

ア)、ニュージーランド研究、クライストチャーチ健康と発達研究 (ニュージーランド)、韓国母体コホート調査などであり、これらの中でメチル水銀曝露の健康影響について検討している研究を当研究で今後レビューする予定である。

さらに近年、International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C) が、小児期および成人以後の癌リスクに関連する各種修飾要因および遺伝要因を個々人の生体試料データを用いて調べる大規模国際前向きコホート研究をおこなっており、特に小児癌および他の疾患に影響する胎児期および幼少期曝露の役割について解明しようと計画している。これには Murdoch Children's Research Institute (オーストラリア)、Boldrini's Children Center (ブラジル)、University of Copenhagen (デンマーク)、Statens Serum Institut (デンマーク)、IARC (UN/WHO)、Inserm (フランス)、Hadassah Medical Organization (イスラエル)、Michson Foundation (ナイジェリア)、Norwegian Institute of Public Health (ノルウェー)、Oslo University Hospital (ノルウェー)、Centre for Research in Environmental Epidemiology (スペイン)、Institute of Child Health, University College London (英国)、Circle Solutions, Inc. (米国)、National Institute of Health (米国)、University of California, Berkeley (米国)、National Cancer Institute (米国) などが参加しており、日本のエコチル調査もその参加を含めて動向に注目している。

4) 日本から発信しているヒト水銀研究の概要

■ わが国の出生コホート研究

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おこなっている。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。2013年の研究成果では、コホートの妊婦150名から2003~2011年に採取された血漿中有機フッ素系化合物の値が雑誌に掲載された³⁰⁾。これらの対象者の年齢および出産回数を調整した perfluorooctanoic acid (PFOA) および perfluorooctane sulfate (PFOS) 濃度は各々1.35 ng/ml と 3.86 ng/ml であり、米国1999-2000年および2003-2004年国民健康栄養調査研究 (NHANES) の対象者1,076名と比べて半分以下の低い濃度であり³¹⁾、しかも国内の21-63歳男性35名のPFOAおよびPFOSより若干低目であった³²⁾。

	Perfluorooctanoate (PFOA, ng/mL)		Perfluorooctane sulfonate (PFOS, ng/mL)	
秋田 (平均39歳男性)	中央値 2.32	95%CI, 1.06~5.07	中央値 7.03	95%CI, 3.34~37.15
北海道 (平均31歳女性)	中央値 1.30	Interquartile, 0.8~1.7	中央値 5.20	Interquartile, 3.4~7.2
米国 (平均40歳男女)	平均 4.54		平均 24.7	

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。2013年には、このコホートのうち7歳児で母乳保育と家庭内測定血圧と水銀血圧測定のデータが解析

され、母乳保育は血圧上昇に保護的に働くことを見出したが³³⁾、有害環境化学物質曝露との関連については報告がなかった。

■ わが国のメチル水銀に関連する疫学研究

Takaoka らは、1970 年代にカナダの Ontario 州にあるカセイソーダ工場から排出された水銀に汚染された魚を食べていた Grassy Narrows 住民を集め、自覚症状、神経学的所見、体性感覚所見を 2010 年に調べた³⁴⁾。対象は、カナダ人若年者 36 名 (16~45、平均 34.4 歳)、カナダ人中老年者 44 歳 (46~76、平均 57.5 歳)、日本人メチル水銀曝露者 88 名 (平均 59 歳)、日本人対照者 164 名 (平均 58 歳) で比較すると、最小触覚閾値、振動覚閾値、位置覚閾値、2 点識別閾で有意な差が認められた。概して、カナダ人中老年者、日本人曝露者、カナダ人若年者は日本人対照者よりも悪かった。また、カナダ Grassy Narrows 住民の臨床症状は日本の水俣病の記録と同じであるように見えたが、この研究では水銀曝露レベルに相当するデータは一切含まれていなかった。

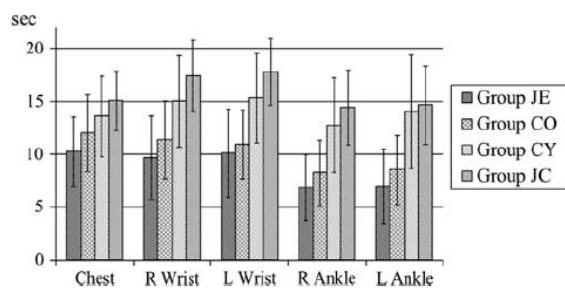


Fig. 2. Threshold for vibration sense – group comparisons. JC, JE: $p < 0.01$ (all locations), JC, CO: $p < 0.01$ (all locations), JC, CY: $p < 0.01$ (bilateral wrist), $p < 0.05$ (chest and R ankle), n.s. (L ankle), JE, CO: $p < 0.01$ (chest), n.s. (L wrist), $p < 0.05$ (other locations), JE, CY: $p < 0.01$ (all locations), and CO, CY: n.s. (chest), $p < 0.01$ (all other locations).

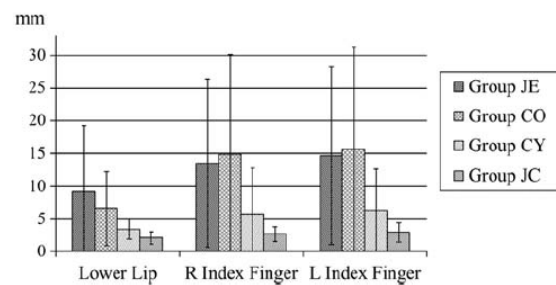


Fig. 4. Threshold for two-point discrimination – group comparisons. JC, JE: $p < 0.01$ (all locations), JC, CO: $p < 0.01$ (all locations), JC, CY: $p < 0.05$ (R index finger), $p < 0.01$ (other locations), JE, CO: $p < 0.05$ (lower lip), n.s. (other locations), JE, CY: $p < 0.01$ (all locations), and CO, CY: $p < 0.01$ (all locations).

胎児は母親が曝露された有害環境汚染物質に経胎盤的に曝露を受ける。Sakamoto らは胎盤と臍帯組織中の元素とその意義に関して、母体血赤血球と臍帯血赤血球元素と併せて検討した³⁵⁾。福岡の産婦人科で出産時に集めた 48 母子の胎盤絨毛部と臍帯組織 (これらは凍結乾燥した)、母体血および臍帯血を採取し、必須元素として銅、亜鉛、セレン、有害金属として総水銀、無機水銀、鉛、カドミウムを測定した。メチル水銀を除き、全ての金属濃度は臍帯組織と比べて胎盤の値が有意に高かった。特に、カドミウム濃度は臍帯組織よりも 59 倍も胎盤で高く、次で無機水銀濃度が 2.4 倍高かった。このことはカドミウムの胎児への移行に対して胎盤が強力なバリアとしての役目があると考えられた。他の金属と異なり、メチル水銀濃度は胎盤より 1.6 倍も臍帯組織で高く、メチル水銀は胎盤で能動輸送されることが示唆された。胎盤中メチル水銀は母体血および臍帯血の赤血球中総水銀と有意に高い相関を示した (順位相関係数 r_s は各々 0.80 と 0.91)。臍帯組織中メチル水銀も母体血および臍帯血赤血球中総水銀と高い相関関係があった (各々 $r_s=0.75$ と 0.85)。以上より、胎盤も臍帯組織も母体および胎児のメチル水銀曝露を予測するのに有用であると考えられた。また、胎盤中セレン濃度は母体および臍帯赤血球中濃度と有意な相関を保っていた (各々 $r_s=0.38$ と 0.57)。胎盤および臍帯組織の鉛、亜鉛、銅濃度は母体血あるいは臍帯血赤血球中濃度と有意な関連を示さなかったが、カドミウムは母体血赤血球中濃度と弱い有意な相関があった ($r_s=0.41$)。これより、妊娠中の母体のカドミウム曝露を予測するのに有用であると考えられた。

1950 年代に水俣で起こった大規模メチル水銀中毒 (水俣病) の病気の診断基準は現在も変わらぬままであり、その診断基準の鑑別診断に係る正確度を検討した研究は殆どない。Yorifuji らは、1971 (昭和 46) 年に熊本大学医学部神経精神科教室がおこなった地域調査³⁶⁾のうちの高曝露地域

の水俣地区住民（当時未認定であった10歳以上の779名）と低曝露地域の有明地区住民（当時10歳以上の755名）を選択し、メチル水銀中毒の神経症候（四肢末端の知覚障害、口周囲の知覚障害、全身の知覚障害、失調、構音障害、振戦、病的反射、視野狭窄、難聴）の有病率とその基準の妥当性を検討した³⁷⁾。性・年齢を考慮しても、全ての神経症候の有病率は水俣地区住民の方が有明地区住民よりも有意に高かった。水俣地区住民で「四肢末端知覚障害」を有する人は206名（26.4%）いたが、1977年の認定基準を適用して水俣病と判定されるのは136名（66.0%）であった。すなわち「四肢末端知覚障害」があっても、それを含む幾つかの症候の組合せで診断した1977年の認定基準は、水俣病の発症数をかなり低く見積もっていたと、著者らは主張した。もっとも、患者が「四肢末端知覚障害」症候を訴えた時にそれを客観的に証明する方法が明確でなく、かつメチル水銀の曝露評価もなかったため、測定 of 正確度を検討したことになる。

この他に、メチル水銀および水銀毒性に関する総説ないし水俣病について概説した書物が2013年に出版された³⁸⁻⁴¹⁾。このうち、「水俣（水銀）条約に係る現状と課題」を特集とする雑誌に坂本らの総説が掲載された³⁸⁾。水銀は常温で唯一液体の金属で、古くから多くの用途に使われてきたが、水銀の使用に伴う危険性が人や野生動物において明らかになった。その最も大きな健康被害が水俣病である。そのうえで、過去の水銀汚染例、化学形態別水銀の毒性や生体内代謝、メチル水銀の生体濃縮や胎児移行性、低濃度メチル水銀の胎児影響について概説されている。

■ わが国のメチル水銀に関連する動物実験等の論文

動物実験ないし細胞等を用いた実験研究としてPubMedで検索された論文は11編あった⁴²⁻⁵²⁾。これらのうち、幾つかはメチル水銀とセレンの相互関係を検討したものであった。したがって、セレンと関係の深い論文は次章（水銀とセレンの関係）の中で詳述する。

5) 水銀とセレンの関係

メチル水銀とセレンおよびセレン化合物との相互作用や毒性修飾影響に関する新たな知見を調べるため、PubMedを用いて“methylmercury”と“selenium”2つのkey wordsで検索された2013年発行の原著論文をレビューした。

■ 疫学的研究—高血圧、糖尿病、インフルエンザ

Parkらは2003~2006年にかけて行われた米国の大規模疫学研究NHANES（National Health and Nutrition Examination Survey）の一環として、成人6,607名の血中および尿中水銀濃度と高血圧に
関係があるかについて横断的調査をおこなった⁵³⁾。血・尿中水銀濃度は40歳以上の成人2,201名、血清セレン濃度は2,117名について分析し、食事調査（24時間思い出し法）によりPUFAであるn-3脂肪酸の平均摂取値を算出した。血中総水銀濃度の幾何平均値は1.03 µg/L、尿中水銀濃度は0.51 µg/Lであり、対象者のうち高血圧の者（降圧剤服用者または収縮期血圧140 mmHgまたは拡張期血圧90 mmHg以上であった）は32.2%であった。高血圧の調整オッズ比は、年齢、性、人種、学歴、BMI、飲酒習慣、血中コチニン濃度を調整因子とした場合、血中水銀濃度が2倍に増加すると0.94（95%信頼区間（CI）、0.87 - 1.01）、尿中水銀が2倍になると0.87（同、0.78 - 0.99）となった。さらに調整因子として血清セレン濃度やn-3 PUFAを考慮しても結果は変わらなかった。尿中水銀濃度と高血圧罹患には負の相関関係がある可能性が示されたとしている。なお昨年、Mozaffarianらは米国人6,045名の足爪中水銀濃度を分析し、前向きコホート調査では水銀の曝露

増加による高血圧の発症リスクの上昇は認められなかったことを報告している⁵⁴⁾。

魚へのメチル水銀投与で腓ランゲルハンス島β細胞が傷害されるという報告があったことから、Heらは成人を対象に糖尿病発症リスクに関する前向きコホート調査を実施した⁵⁵⁾。1987年時点で糖尿病のない20～32歳の3,875名の米国人について、足爪中の各種元素を中性子放射化分析法により測定し、2005年まで6回追跡調査をおこなった。18年間の追跡で288名の糖尿病発症者が認められ、年齢、性別、人種、教育、喫煙・飲酒習慣、身体活動量、糖尿病の家族歴、n-3脂肪酸とマグネシウム摂取量を調整因子として解析したところ、爪中水銀とセレン濃度は糖尿発症率と正に相関していた。爪水銀濃度分布の四分位で比較すると、最高位群の最低位群に対する糖尿病発症のハザード比は1.65 (95%CI、1.07 - 2.56) であり、1987年に高い水銀曝露が認められた者では、インスリン分泌指数 (β細胞機能の恒常性評価) が低下したことが示された。

新型インフルエンザ A (H1N1) 型は2009年に世界流行を引き起こしたが、Moyaらは肺炎を発症した者で A (H1N1) 型が原因と同定された40名とその対照群 (別型インフルエンザ感染者、肺炎患者) の血中の各種元素濃度を分析した⁵⁶⁾。その結果、新型インフルエンザ群では血中鉛、水銀、カドミウム、クロム、ヒ素濃度が有意に高く、セレンが欠乏傾向にあり、Zn/Cu比が増加していた。抗酸化作用のあるグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) の活性化に最適な血中セレン濃度のカットオフ値は12.5 μg/dLであるが、新型インフルエンザ群で血中セレン値12.5 μg/dL以上であった者は、肺炎発症後に回復し死亡には至らなかった。本研究グループは、重症の肺炎患者について引き続きセレン濃度を評価し、治験を実施すると述べている。

■ 疫学的研究—生体・飲食物中の水銀およびセレン濃度の測定・比較検討

欧州では、イタリア人900名、スロヴェニア人584名、クロアチア人234名、ギリシャ人484名の臍帯血と母乳中水銀およびセレン濃度を分析した結果を、Miklavčičらが報告した⁵⁷⁾。毒性金属値が最も高濃度であったのはギリシャ人集団で、中央値は臍帯血中の総水銀が5.8 ng/g、ヒ素が3.3 ng/g、母乳中では総水銀0.6 ng/g、ヒ素が0.8 ng/gであった。セレンはイタリア人で最も高濃度で、臍帯血中の中央値が113 ng/gであった。また水銀、ヒ素、セレン濃度は臍帯血、母乳中とも有意な相関が見られた。総魚摂取頻度との間の相関係数が高かったのは、臍帯血中の総水銀 (Spearman 順位相関係数、 $r_s=0.442$) とヒ素 ($r_s=0.350$) および毛髪中の水銀 ($r_s=0.421$) であった。

Lairdらは、水銀摂取量が多いことが知られているカナダ北極地方に居住するイヌイト人の食事調査を横断的に行い、血中レベルとの関係を調べた⁵⁸⁾。セレン、EPA、DHA摂取量はカナダの食事摂取基準を満たしており、水銀、セレン、EPA、DHA摂取量はそれぞれ、血中の値と相関関係が認められた (順に $r=0.41$ 、 0.44 、 0.32 、 0.28 ; $P<0.001$)。水銀の平均摂取量は7.9 μg/kg 体重/週であり、水銀毒性の基準値 (TRV) 5.0 μg⁵⁹⁾を集団の35%が超過していた。一方、水銀摂取量はセレン、EPA、DHAと高い正相関があり (順に $r=0.92$ 、 0.82 、 0.81)、イヌイト人の伝統的な食生活を制限するにあたっては、利得と損失のバランスを考慮しなければならないと論じている。

Seharらは、パキスタンのカシムアバード地区 (人口約5千人) の飲み水である地下水の水質を、WHOガイドラインに従って検査した⁶⁰⁾。誘導結合プラズマ発光分光装置 (ICP-AES) による分析の結果、鉄が地区内の3箇所、アルミニウムが2箇所、モリブデンが1箇所で水質基準値より高かったほかは、27元素ともガイドライン値以下であり、水銀についても基準値の6 μg/Lの値を超えたところはないと報告した。

■ 環境中モニタリング—昆虫・動物

米国のテネシー州では 2008 年 12 月 22 日、化石燃料工場の石炭フライアッシュを含む岩脈が崩落し、米国史上で最悪の石炭灰流出事故が発生した。Otter らが工場付近の川床の沈殿物と、地域に生息するアシナガグモの各種金属濃度を分析したところ、セレンとニッケル濃度が米国環境保護庁 (EPA) の川床残渣物の環境基準値を超えており、曝露地域に生息した蜘蛛のセレン濃度は対照地域の蜘蛛より有意に高濃度であった⁶¹⁾。総水銀に対するメチル水銀の割合はその他の動物と同レベル (65~75%) であったので、汚染物質の水生から陸生動物への移行を追跡する際に、アシナガグモが指標動物の 1 つとして利用できる可能性を提唱した。

Alvárez らは、スペインで 1998 年に発生した鉱山廃滓流出事故後の 1999-2000 年に、スペイン南西部の国立公園 (DNP) 内および近辺に生息する鳥類 11 種の血中水銀、メチル水銀、セレン濃度を分析した⁶²⁾。総水銀濃度は 1~587 ng/mL の範囲で高濃度の汚染は観察されず、マガモを除くと総水銀濃度の 80%以上がメチル水銀であった。水銀濃度の変動要因として最も強い関係が示された因子は、鳥の種類、次に栄養状態、捕獲地域の順であったが、個体の年齢は水銀濃度とは関係しなかった。セレン濃度は 108 - 873 ng/mL の範囲であり、鳥種や栄養状態、捕獲地域とは関連性は認められなかった。血中水銀濃度は、国立公園領域外で生息し、流出事故による汚泥に直接曝露されたと思われる鳥類で高濃度であった。

Cheng らは、中国貴州省の PCB とメチル水銀汚染が危惧される地区の米、卵、魚の総水銀、メチル水銀、セレン、PCB 類を測定し、一日摂取量を推計した⁶³⁾。その結果、メチル水銀と PCB は許容上限値を超えていることがわかった。アヒルの種々の組織中総水銀濃度とセレンは高い相関があり、脳組織では特にセレンと水銀のモル比がほぼ 1 であったことが、セレンの水銀毒性に対する防御機構の存在を裏付けると論じている。また、抗酸化作用のあるスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) と GPx 活性はアヒルの脳で高かったが、卵や肝臓組織中の活性は低かったことから、水銀と PCB 類の摂取・蓄積により卵や肝臓ではフリーラジカル、アルキル・フリーラジカル、スーパーオキシドラジカルなどの産生が増加していると推測した。

Xia らは、中国沿岸に生息する 3 種類の魚 (フウセイ、キグチ、マナガツオ) の総水銀、メチル水銀、セレンとその他の金属 (Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Ni, Pb, Sr, Zn) 濃度を分析した⁶⁴⁾。メチル水銀と総水銀濃度は相関しており、その比はキグチで最も高く、一方、魚の組織中の総水銀濃度が高いとセレンは低濃度である傾向にあった。EPA 勧告の人への摂取許容上限値は、どの金属も超えていないことがわかった。

水銀汚染で知られているオーストラリアの河口流域に生息する魚中の総水銀、メチル水銀、セレン濃度を Jones らが分析したところ、捕獲場所による濃度変動がみられたが、水銀に対するセレン比はほとんどが 1 以上であった⁶⁵⁾。一地域のみ比が負の値 (水銀過多) を示したが、魚の種類によって汚染された地域にうまく適応している場合もあり、セレンの健康利得値 (health benefit value) は一元的に規定すべきではないと著者らは述べた。

ブルキナ共和国での鉱山業による汚染影響を調べるため、Ouédraogo らは 334 種の魚類と 10 箇所の貯水槽中の水銀、セレン、ヒ素濃度を測定した⁶⁶⁾。魚ではいずれの濃度も許容基準値以下であり、金採掘業による弊害はみられなかった。メチル水銀濃度に関連する因子として、水の温度と伝導性があげられた。貯水槽中の水銀、ヒ素、セレン濃度が高い場所では硫酸塩濃度も高かつ

たため、自然由来ではなく人為的な混入が疑われる。魚中濃度はほかのアフリカ地域での報告値と同じかやや高いレベルであり、野生生物保護のためのメチル水銀環境基準値を魚食動物の70%以上が超過していた。毒性拮抗作用の観点から Se/Hg および As/Se 比を検討すると、83%の魚が食用しても安全であると推計された。

ニュージャージーで捕獲されたムツ科ブルーフィッシュ 40 匹の脳、腎、肝、筋肉、皮膚組織中の水銀とセレン濃度を Burger らが分析すると、可食部筋肉組織中の総水銀濃度は 0.32 ± 0.02 ppm、脳組織では 0.09 ± 0.01 ppm であり、セレンはそれぞれ 0.37 ± 0.03 ppm と 0.36 ± 0.03 ppm であった⁶⁷⁾。腎組織と皮膚のセレンおよび水銀濃度は相関がみられた。水銀は腎で最も高濃度で、脳と皮膚では低かった。セレンも腎で高く、脳と白筋肉組織で最も低かった。筋、腎、皮膚の水銀濃度は体長と正相関しており、セレンでは筋、腎、肝組織で体長と正相関がみられたが、脳組織のセレン濃度のみ体長と逆相関していた。また、筋、腎、肝組織、脳のセレン・水銀モル比は体長と逆相関しており、年齢が高く体長の大きい魚は小さい魚に比べ、水銀毒性への防御機構が十分機能していない可能性があると考えられている。

■ 哺乳小動物におけるセレンと水銀の投与実験

哺乳小動物へのセレンと水銀の投与実験の結果は、国内外で3件発表されている。

Glaser らは、これまでに、メチル水銀 21 日間の経口投与で、マウス的大脑皮質と小脳に毒性発現量のメチル水銀が蓄積されたことを報告したが、今回はセレン有機化合物であるジフェニルジセレニド(PhSe)₂ 5 $\mu\text{mol/kg}$ を投与し、神経毒性が軽減されるかを検討した⁶⁸⁾。マウス的大脑皮質において、神経毒性を評価するため各種影響指標 (ミトコンドリア化合物 I、II、II-III および IV、GPx、GR、TBA-RS、8-OHdG、BDNF) と金属蓄積量を調べたところ、メチル水銀の脳内蓄積とともに、I、II、IV および GPx 活性の低下、GR、TBS-RS、8-OHdG の増加、BDNF 低下などの影響が認められたが、これらはジフェニルセレニドを同時投与することにより抑制されることを報告した。

Sakamoto らは、14 週齢のラットにメチル水銀 8 mg Hg/kg/日およびセレンメチオニン 2 mg Se/kg/日を単独あるいは両方を同時に 10 日間経口摂取させる実験をおこなった⁴²⁾。水銀単独投与群では大脑皮質に神経変性と反応性星状細胞の増加が認められたが、セレン同時投与群ではそれらが抑制された。ラットの脳において、経口摂取されたセレンが直接、脳内でメチル水銀の神経毒性作用を防御したと述べている。

Newland らは妊娠中雌ラットと新生仔マウスに、メチル水銀 0.5 または 5 ppm (水銀曝露量として 40、400 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日) 含有の飲水とともに、0.06 または 0.6 ppm のセレン含有の餌を与え、神経行動機能に関する実験をした⁶⁹⁾。投与群として 6 群、すなわち、水銀・セレンの各単独投与群と 2 段階濃度別の両投与群を含め 2×3 の実験群を設定し、母および仔マウスにスキナー箱内の音刺激後レバーを押し下げると砂糖粒 (強化子) が与えられるオペラント条件付けで高頻度レバー押し行動を獲得させ、次にレバー押し頻度低下課題を与えた。その結果、メチル水銀投与群はレバー押し頻度抑制が阻害され、セレン同時投与群でも同様の結果であった。したがって、セレンの投与の有無に拘わらず、メチル水銀曝露により反応抑制機構が障害されることを示唆した。

■ 魚類におけるセレンと水銀の投与実験

セレン添加による影響を淡水魚で調べるため、Mailman らは湖のメソコス装置 (水域の一部

をシートで仕切った隔離水界) に亜セレン酸を濃度 1.6 µg/L となるよう加えた上で、水銀スパイク試験、すなわち安定同位体 ¹⁹⁸Hg を少量添加してどのシグナル強度が変化するかを確かめる試験をおこなった⁷⁰⁾。セレンの添加は、魚筋肉組織中のスパイク水銀濃度や肝臓中総水銀濃度および水中プランクトンのメチル水銀濃度を減少させ、水中食物網の水銀循環にセレンが影響を及ぼすことが示唆された。魚の生殖腺中のセレン濃度は水中セレン濃度と正相関していたが、実験 8 週間後でも生殖毒性を及ぼす濃度には至らなかった。低濃度セレンの添加はメチル水銀の生態系集積を減少させ、魚の生殖腺中セレン濃度を上昇させることがわかった。ただし、水中生態系への長期間のセレン投与は、セレン自体の生殖毒性にも留意して慎重に行わなければならないと考察されている。

Huang らは、シロチョウザメの子ども各群 10 匹にセレノメチオニン 500 µg Se/kg とメチル水銀 850 µg Hg/kg を単独または両方ともに、挿管法により経口摂取させる実験をおこなった⁷¹⁾。血液と尿を挿管の 48 時間後まで採取し、その後屠殺し水銀とセレンの体内分布を調べたところ、セレン・水銀両投与群では血中水銀とセレンおよび組織中セレン濃度が水銀単独投与群に比べ低下した。どの群も Se/Hg 比は組織中で 1 以上になるよう保たれており、セレノメチオニンの追加投与がなくても、腎組織等からのセレンの再分配により脳内のモル比は 1 以上に恒常的に維持されるものと考えられた。

■ *in vivo* 実験からみたセレンと水銀

Truong らは、硫酸還元菌 (*Desulfovibrio desulfuricans*) の培地に硫化物、亜セレン酸、水銀イオンを添加して、嫌氣的条件下で生育の阻害影響を調べた⁷²⁾。2 価水銀イオンの添加により、バクテリアの生育状況に比例して培地中でメチル水銀の産生が増え、添加水銀イオンの 50~80% が金属水銀や硫化水銀の形態に変わった。亜セレン酸の添加では、一部が細胞内にセレンが蓄積したが、最大でも添加セレン量の 49% までにとどまり、無毒化メカニズムの 1 つとして揮発性の高い亜セレン酸ジメチルの形成が考えられた。亜セレン酸と水銀イオンの同時添加でも元素状態のセレンと水銀が生じ、培養上清のセレンが増加していたことから亜セレン酸水銀生成によって細胞内への取り込みが制御されたと思われた。

メチル水銀とセレノシステインをヒト HepG2 細胞に同時添加すると、セレノメチルセレノシステインやセレノメチオニンとメチル水銀を添加した場合よりも水銀毒性は軽減された⁷³⁾。セレノシステインは、抗酸化酵素活性を高めることで活性酸素種 (ROS) の産生を抑制したり、メチル水銀誘発のアポトーシスを遅延させることで水銀毒性を緩和する機序が推測される。

■ セレンおよび水銀の測定法

セレンや水銀形態に関する分析法も年々改良されており、HPLC と ICP-MS を組み合わせることで、メチル水銀、無機水銀、4 価セレンを同時に抽出して分析ができ、検出限界は 110 - 230 ng/L と低く、精度も変動係数 15% 以内と良好で水質やヒト血漿サンプルの分析に適すると報告されている⁷⁴⁾。

分析法の改善化が進み、魚の血中の主な有機セレン化合物が、抗酸化物質のセレノネインであることが最近国内の研究グループにより発見された⁷⁵⁾。水産総合研究センターの Yamashita らは、マグロ血合肉から抽出した有機セレン化合物を、高分解能質量分析と NMR 解析により構造分析し、エルゴチオネインのチオケトン基がセレノケトン基に置換した新規の化合物をセレノネイン

と命名した。本研究グループはさらに、有害化学物質に対する胎児影響のモデル生物であるゼブラフィッシュ胚を用いた実験を行い、セレノネインがメチル水銀の脱メチル化を促進することを実証した⁵¹⁾。セレノネインは酸化ストレス条件下でも細胞増殖能を増強し、ラジカル生成を抑制するなど、動物組織における強力な抗酸化物質であることを示した。

Pedrero らは、カマイルカの肝組織中のメチル水銀分析を行い、約 60%が高分子の水溶性分画に存在したことが判明したため、ICP-MS と ESI-MS により分画中たんぱく質を抽出し、 μ RPLC によりメチル水銀結合部位を調べた⁷⁶⁾。その結果、主な結合部位はヘモグロビン β 鎖上のシステイン残基であり、分解に先立ちメチル水銀が血中から肝臓に輸送される際、ヘモグロビンが主なメチル水銀の結合蛋白であることが示された。セレンの大部分がセレン含有抗酸化物質であるセレノネインとして存在しており、これらが水銀毒性緩和に大きく貢献しているであろうと著者らは述べた。

6) 発展途上国における水銀の健康問題

発展途上国では数百万人が貧困から脱出するため、小規模金鉱山に従事し、水銀による金抽出をおこなっている。その結果、金鉱山周辺では水銀による環境汚染と地域住民への健康影響が拡大している。近年、金抽出に水銀-金アマルガム法の代替法としてシアン化法が用いられているが、シアンによる環境汚染については余り知られていない。一方、中国では水銀鉱山における水銀の生産はその周辺の環境汚染と地域住民への健康影響に加え、土壌の水銀汚染が穀物への無機水銀やメチル水銀の蓄積を引き起こすという、新たな問題となりつつある。

ここでは key words として “mercury gold mining”、“mercury mining” および “mercury cyanide” を入力し、2013 年度に発表された論文を検索した。検索した論文の中から小規模金鉱山や水銀鉱山における採掘に伴う水銀およびシアンによる健康影響および環境汚染に関する内容を紹介する。

■ 金鉱山周辺のシアン化合物の環境および健康影響

小規模金鉱山では金鉱石から金を抽出する方法として水銀アマルガム法やシアン化法が用いられている。南エクアドルの Portovelo-Zaruma 地区の小規模金鉱山では水銀アマルガム法とシアン化法で年間 9~10 トンの金を採取すると同時に 0.65 トンの無機水銀と 6000 トンのシアン化ナトリウムが近くの河川に放出されている。Tarras-Wahlberg らは、この地区を流れる Puyango 川流域の環境影響について報告している⁷⁷⁾。Puyango 川のシアン化合物や金属濃度は水質環境基準を上回り、支流の Calera 川では乾期に遊離シアン 5,200 μ g/L、総シアン 6,300 μ g/L が検出されている。シアン化合物による河川の汚染は微小動物相のトビケラ、カゲロウ、ユスリカの減少を引き起こし、生物多様性に影響を与えている。

Guimaraes らは、Portovelo-Zaruma 地区の河川におけるメチル水銀の生成に対するシアンの長年の影響を調べた⁷⁸⁾。遊離シアンは金採掘場の上流では検出されないが、下流地区では 280 μ g/L と高く、100 km 下流まで検出されている (図 1)。しかも、シアンの 50%が水溶液に溶解し、50%が懸濁物と結合していた。微生物の活性は懸濁物当たりで表した場合、金採掘周辺の流域では低い (図 2)。土砂中の微生物の活性と水銀のメチル化は相関性が認められるが、遊離シアンとは逆であり、金採掘場近郊の下流では微生物の活性は低く、水銀のメチル化は不検出であった。彼らは遊離シアンが微生物の活性阻害と水銀のメチル化阻害を引き起こしていると述べている。

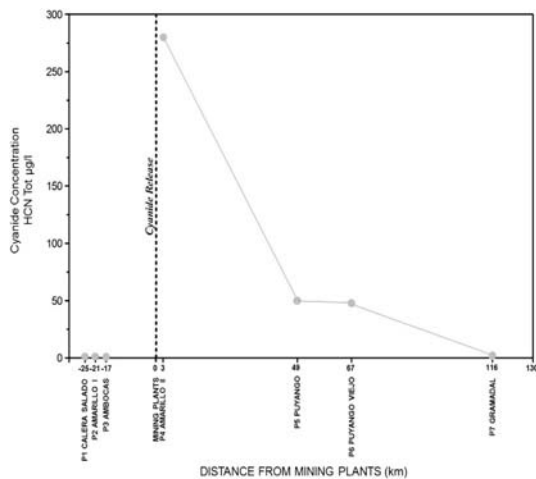


図1 Puyango 川の水質中の総シアン濃度

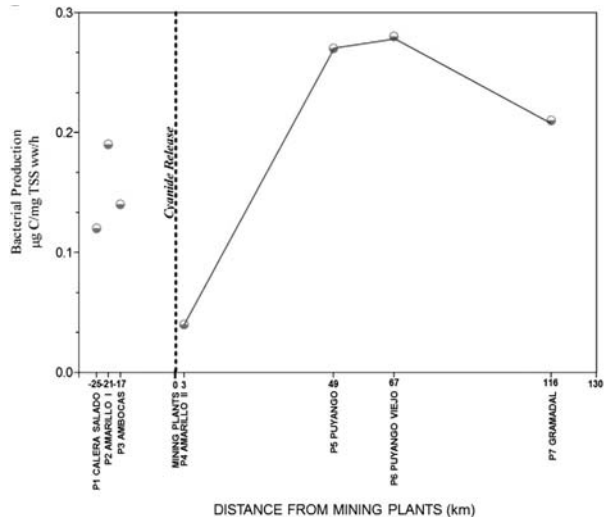


図2 懸濁物の重量当たりで表したときの Puyango 川の微生物活性 (µgC/mg wet weight/h)

ガーナでも金採掘企業の多くがシアン化法に金抽出をおこなっており、廃液にはシアンや種々の毒性化学物質が含まれている。Obiri らは Bogoso Gold 社の近郊住民の表層水や地下水からのシアンの経口および経皮曝露による健康影響評価をおこなった⁷⁹⁾。会社周辺の Bogo 川上流でのシアン化合物の慢性的曝露による住民の非癌健康リスクは、中央傾向曝露 (CTE) 指標において経口曝露で 230、経皮曝露で 43 であった。一方、Bogo 川下流での慢性的曝露による住民の非癌健康リスクは CTE 指標において経口曝露では 0.031、経皮曝露では 0.57 とシアン化合物の毒性に関連した非癌健康リスクは 1 より低く、健康影響は極めて低かった。Bogoso Gold 社の近郊住民は急性シアン化合物曝露による健康リスクが非常に高いことを示すとともにシアン化合物を含む水の偶発的な誤飲や皮膚との接触はこの集団における原因不明の死に関係すると述べた。

Counter らはエクアドルの Nambija および Portovel 金鉱山村落から離れたアンデス山脈の Saraguro 地区と Mestiro 地区の子供 114 人を対象に水銀中毒の有病率を調査した⁸⁰⁾。両地区の 77 名の血液中水銀濃度は平均 18.2 ± 15.5 (範囲、2 - 89) $\mu\text{g/L}$ と Portovel 金鉱山地区 37 名の平均 4.9 ± 2.3 $\mu\text{g/L}$ や対照群 15 名の平均 2.4 ± 1.3 $\mu\text{g/L}$ に比べ高値であった。血液中水銀濃度は Portovel 金鉱山地区の子供と対照群の子供との間を除き、Portovel 金鉱山地区や対照群の子供と Saraguro 地区と Mestiro 地区の子供との間に統計的有意差が認められた。頭痛、記憶喪失、注意力障害、発作などの自覚症状の調査では、Portovel 金鉱山から離れている Mestiro 地区の子供に慢性的な頭痛、眩暈、無気力感、吐き気、胃腸障害が見られた。頭痛の愁訴率は Saraguro 地区では 44% (14 名)、Mestiro 地区では 29% (13 名) そして Portovel 金鉱山地区では 38% (14 名) であった。また Mestiro 地区の子供 5 名 (16%) に眩暈の既往歴があり、その中の 6 歳の男児は一時的失神、記憶喪失ともなう発作の既往歴があった。Saraguro 地区では子供 6 名 (13%)、Portovel 金鉱山地区では子供 9 名 (24%) に眩暈の既往歴があった。さらに 3 地区 12 名の子供 (Saraguro 地区 5 名、Mestiro 地区 3 名、Portovel 金鉱山地区 4 名) にエレチズムの既往歴があり、1 名が自閉症と診断された。8 歳の女兒に痙攣性不全麻痺とバランス問題が見られた。耳鼻科学的異常については Saraguro 地区、Mestiro 地区、Portovel 金鉱山地区の子供 23 名に顎下膨張、扁桃炎、外耳炎、中耳炎、鼓膜硬化、鼓膜陥凹、耳垢などが見られた。特に、血液中水銀濃度が $10 \mu\text{g/L}$ 以下である Portovel 金鉱山地区の子供の耳科

学的異常はこの地域の金採掘に用いられているシアン化ナトリウムによる曝露の影響の可能性を示唆した。

■ 小規模金鉱山周辺の環境汚染と健康影響

小規模金鉱山周辺の植物、土壌、堆積物、河川等の水銀汚染状況が調査されている。Terán-Mitaらは、ボリビア・ラパス地方の2箇所の小規模金鉱山 (Virgen del Rosario と Rayo Rajo) 周辺の土壌中の水銀から植物や家畜への水銀蓄積について調査した⁸¹⁾。土壌中の水銀濃度が 0.5~48.6 mg/kg であり、この濃度は非汚染地区の 5~60 倍であり、ヨーロッパ諸国の基準値をかなり超えていた。植物の水銀濃度はイネ科、バラ科やキク科の葉の部分で 0.6~18 mg/kg であり、根の部分で 0.2~28.3 mg/kg であった。イネ科やバラ科の植物に含まれる高濃度の水銀はこれらの植物を食べて成長するラマやアルパカへと食物連鎖による水銀濃度の上昇の可能性を示唆した。また、ボリビアの小規模金鉱山周辺の水銀に汚染された土壌の浸食はアマゾン川流域の下流への水銀汚染を引き起こすと述べた。

インドネシアの西ジャワの Cikaniki 川流域の手掘りによる小規模金鉱山地区の土壌、堆積物や河川の水銀分布が Tomiyasa らによって調査された⁸²⁾。森林土中総水銀濃度は 0.11~7.0 mg/kg にあり、最も高い値は小規模金鉱山地区の村であった。村周辺の 0~10 cm の森林土の垂直断面の水銀濃度は表面が最も高く、深くなるに従って減少した。金抽出に使用された水銀が大気を通して拡散され、土壌表面に沈着することを示した。また全有機炭素含有量の垂直断面の濃度も水銀と同様であり、両者の間に直線関係が認められた。森林土の表面に沈着した水銀は有機物質によって吸収され、水銀の直線勾配は小規模金鉱山地区の村近くで大きく、この周辺の水銀の蓄積性が高いことを示した。堆積物中の総水銀量は 10~70 mg/kg であり、川下に向かって濃度は減少しており、採鉱廃棄物が河川の流れとともに運ばれ、川沿いに堆積することを明らかにした。

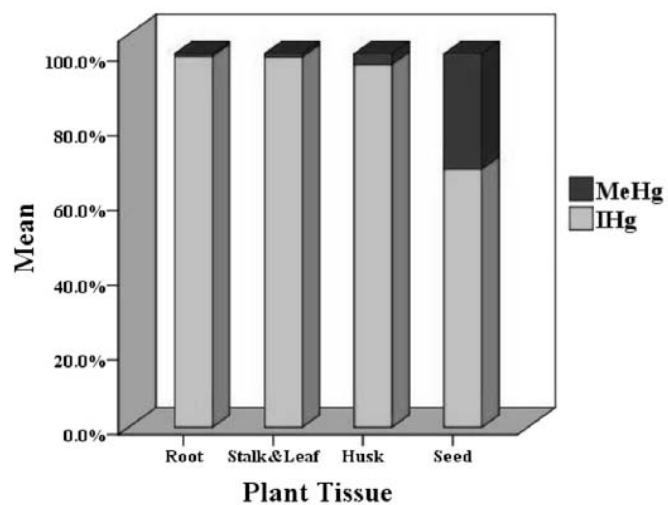
Leiva と Morales は、チリのコキンボ地方の Andacollo 市の近くの金鉱山の荒野の水銀濃度を測定し、この地域における水銀汚染の環境評価をおこなった⁸³⁾。ISO 10381 ガイドラインに従い、土壌中水銀濃度を地表面と深さ 2 m のところで 14 箇所測定した。そのうち 1 箇所が 13.6±1.4 mg/kg とカナダの環境担当大臣の会議で定められた土品質ガイドライン (CA-SQG) やオランダのガイドライン (NL-RIVM) より高い値を示していた。また 4 箇所が CA-SQG や NL-RIVM の勧告値の許容レベル内であった。しかし、14 箇所はいずれもアメリカ環境保護局の勧告値 (23 mg/kg) より低く、ヒトへ危険性をもたらすようではなかった。

小規模金鉱山で採掘、水銀-アマルガム法によって回収した水銀を含む粗金は町にある金ショップで取引される。金ショップでは粗金に含まれる水銀を除去するため再度、加熱する。その結果、金ショップの近郊で働いている或いは住んでいる人々が断続的に水銀蒸気に曝露される。Cordyらはコロンビアの Segoviaya やチリの Andacollad の中心地で移動式水銀分析計を用いて数週間にわたり水銀濃度を測定した⁸⁴⁾。Segoviaya の中心地では平均 1.26 µg/m³、Andacollad の中心地で平均 1.26 µg/m³ と WHO (2007)⁸⁵⁾の年間平均許容濃度 0.02µg/m³ を超えており、これらの町は健康被害を生じる濃度に曝露されている。金鉱山周辺のみならず、町中の金ショップ周辺の住民に対しても深刻な神経や腎の疾患が生じるだろうと述べた。

■ 水銀鉱山周辺の環境汚染と健康影響

中国の水銀鉱山周辺では水銀採掘に伴い大気、土壌、植物等の水銀汚染が報告され、中でも水田の汚染による穀類中メチル水銀が深刻な問題となっている。Mengらは中国の湖南省から2箇所、貴州省から4箇所、広東省から1箇所の水銀鉱山周辺から収穫時期の155本の稲を集め、根域から土壌とともに根、軸と葉、外皮と種(玄米)に分け、各部位の水銀汚染度について調べた⁸⁶⁾。水銀汚染度は地域によって異なるが総水銀濃度は根、軸と葉、外皮、

図3 稲の各種組織中の総水銀に対するメチル水銀の割合



種の順に高く、メチル水銀は根について種が高く、根や種のメチル水銀の蓄積能力の高さを示した。メチル水銀の総水銀に対する割合は根で0.7%、軸と葉で0.9%、外皮で2.9%そして種で30.9%と最も高い値であった(図3)。しかし総水銀、メチル水銀濃度共に土壌中の水銀濃度と高い相関を示すことから、土壌が稲の無機水銀とメチル水銀の重要な汚染源と述べている。また稲における総水銀とメチル水銀の分布様式の違いは両水銀化合物蓄積の取り込みの違いを反映するものである。土壌中の水溶性水銀はコメ組織の高い相関性を示すことから、水溶性水銀は稲におけるメチル水銀蓄積に重要な役割を果たしている可能性を示唆するものである。

Liらは中国3か所の水銀鉱山(万山、新晃、樊口)地域の水銀に汚染された水田を野外試験として選び、水稻26品種の総水銀とメチル水銀濃度を測定し、地理的そして品種に相違によるそれぞれの水銀の蓄積について調査した⁸⁷⁾。品種間に水銀蓄積に有意な変動が見られ、万山水銀鉱山地域ではその濃度は総水銀で13~52 ng/g、メチル水銀で3.4~23 ng/gであり、メチル水銀の割合は17.7~89%であった。ジャポニカ米は他の品種と比較して総水銀濃度は低い、着色米の品種は玄米より高いメチル水銀濃度であった(図4)。幾つかの稲の栽培品種は水銀によって水田が深刻な汚染されているにも関わらず玄米の総水銀とメチル水銀は食糧安全基準以下の濃度であった。適切な栽培品種の選択が水銀汚染地域で栽培する米の種に総水銀とメチル水銀の蓄積を減少させる方法であることを示唆している。

Qiuらは中国貴州省Yanwuping水銀鉱山採掘地域で水田の土壌、米穀物中の総水銀とメチル水銀、表層水中の水銀、大気中の金属水銀の汚染分布を調べた⁸⁸⁾。最も高い値を示したのは煨焼堆積物や尾鉱(選鉱屑)の近くの土壌であり、煨焼堆積物は5.6~240 mg/kg、尾鉱は0.66~7.3 µg/kgであり、米の総水銀濃度は10~45 µg/kg、メチル水銀濃度は高く、3.2~39 µg/kgであった。土壌中のメチル水銀濃度は米のメチル水銀濃度と相関しており、米のメチル水銀の汚染は土壌に起因するとしている。この地域の表層水の水銀濃度は低いが、煨焼堆積物の近くでは高く、総水銀濃度が3.8~51 ng/L、メチル水銀濃度が0.14~2.7 ng/Lであり、未処理の廃鉱石が水銀汚染源であり、この水を灌漑用水と用いるべきでないとしている。煨焼堆積物からは水銀蒸気が平均46±35 ng/m³(12~180ng/m³)検出されている。穀類における高いメチル水銀濃度はこの地域の住民に潜在的な健康リスクを有しており、穀類のメチル水銀の制限を食品安全のため設けるべきとしている。

スロベニアの旧 Idria 水銀鉱山は 500 年 (1490~1995 年) 以上にわたる採掘の結果、この地域の土壌は水銀に汚染された。Miklavčič らは旧 Idria 水銀鉱山地域内の精錬施設そして Idria 市街地の食物 (野菜、キノコ、魚) 中の総水銀とメチル水銀を継続的に測定し、水銀汚染状況を評価した⁸⁹⁾。総水銀濃度はキノコには平均 5,680 (346~17,100) ng/g 乾燥重量 (dw)、チコリには平均 1,950 (86~12,700) ng/g dw 蓄積していた。分析した食品中の水銀濃度は決して高くはないが、非汚染地区と比べると高値であった。メチル水銀濃度はキャベツについては精錬施設で平均 26 (7~44) ng/g dw、Idria 市街地で平均 25 (3~88) ng/g dw であり、非汚染地区では 0.4 ng/g dw であった。チコリは精錬施設で平均 21 (18~23) ng/g dw、Idria 市街地で平均 136 (0.9~623) ng/g dw で、非汚染地区では 0.2 ng/g dw であった。パセリは精錬施設では平均 248 (206~291) ng/g dw、Idria 市街地では平均 28 (1.2~127) ng/g dw と非汚染地区の 0.5 ng/g dw と比べ高値であった。食物の高濃度の水銀含有量は水銀鉱山閉山後、15 年経った今も減少は認められていない。しかしながら、チコリのよう

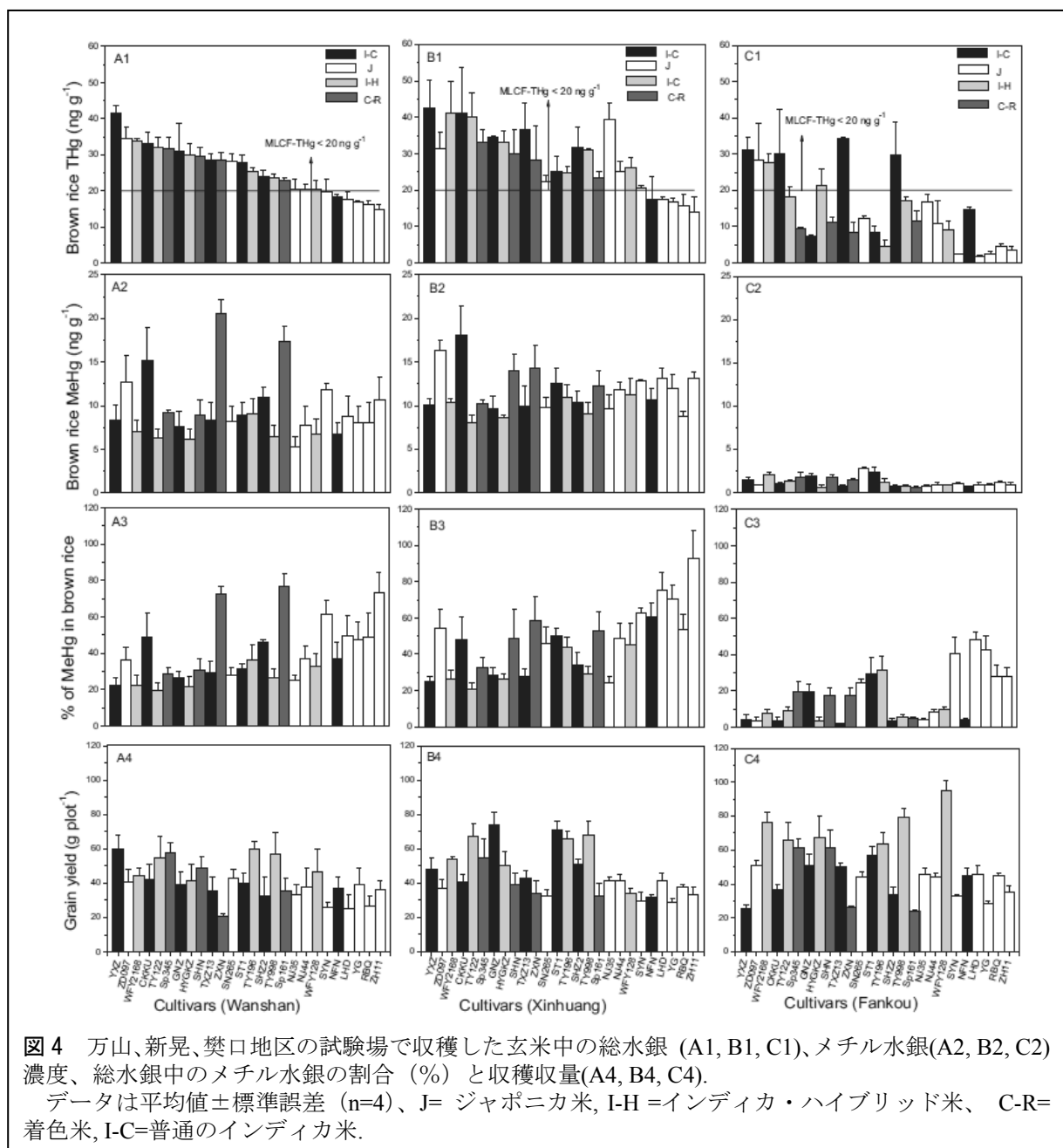


図4 万山、新晃、樊口地区の試験場で収穫した玄米中の総水銀 (A1, B1, C1)、メチル水銀(A2, B2, C2) 濃度、総水銀中のメチル水銀の割合 (%) と収穫収量(A4, B4, C4).

データは平均値±標準誤差 (n=4)、J= ジャポニカ米、I-H =インディカ・ハイブリッド米、C-R= 着色米、I-C=普通のインディカ米。

に季節の野菜として住民は毎日摂食することから、注意が必要であると述べた。

中国西南部の Chatian 水銀鉱山周辺の水銀による環境汚染と居住者の健康リスク評価が Li によっておこなわれた⁹⁰⁾。廃鉱石と尾鉱の水銀濃度が特に高く、最高で 88.5 µg/g を示し、灌漑用表層水でも最高 9.92 µg/L であった。水田の土壌は 3.90~55.70 µg/g と中国の土壌に対する環境基準グレード II のベンチマーク値を超えていた。水稻の水銀濃度も平均 30.6 ng/g 乾燥重量 (10~150 ng/g) であり、11 サンプル (15 サンプル中) が中国の穀類に対する最大許容濃度 (20 ng/g 乾燥重量) を超えていた。しかも、水田の土壌中水銀濃度は水田の根、茎、穀物の水銀濃度と相関しており、土壌が水稻組織中水銀の主要な汚染源である。この地区の住民 15 名の毛髪中水銀濃度は平均 3.73 µg/g (1.04~10.32 µg/g) であり、米国環境保護庁 (EPA) が推奨する限界 1 µg/g を超えていた。また、著者は経口による水銀の 1 日摂取量 (ADD) を下式の EPA の曝露評価法を用いて計算した。

$$ADD (\mu\text{g}/\text{kg BW}/\text{day}) = [C \times IR \times ED] / [BW \times AT]$$

C: 環境試料中の水銀濃度 (例: 土壌 µg/kg、穀類 µg/kg、水 µg/L など)

IR: 摂取量 (kg/day、L/day)

ED: 曝露期間 (day)

BW: 体重 (body weight)

AT: 摂取量が平均値になる期間 (day)

この地域における成人の水銀の ADD は 0.241 µg/kg BW/日そして就学前の学童では 0.624 µg/kg BW/日であり、JECFA が提案した暫定耐容一日摂取量 PTDI 0.47 µg/kg BW/日を上回っており、経口による主な水銀摂取は穀類であった (下表)。現時点ではこの地域において、明らかな健康問題は生じていないが、長期間の穀類の摂取や土壌の偶発的な経口摂取は潜在的な健康リスクを有していることを示唆している。

表 経口による地元住民の 1 日の水銀摂取量

Pathway	Parameter	Average mercury content	ADD (µg kg ⁻¹ BW per day)
Drinking water by adults	2 L	0.14 µg L ⁻¹	0.005
Drinking water by preschool children	1 L	0.14 µg L ⁻¹	0.009
Rice ingestion by adults	402 g day ⁻¹	30.6 ng g ⁻¹	0.205
Rice ingestion by preschool children	200 g day ⁻¹	30.6 ng g ⁻¹	0.383
Soil ingestion by adults	100 mg day ⁻¹	18.59 µg g ⁻¹	0.031
Soil ingestion by preschool children	200 mg day ⁻¹	18.59 µg g ⁻¹	0.232
Total ADD for adults			0.241
Total ADD for preschool children			0.624

成人の体重は 60 kg/人、就学前児童の体重は 16 kg/人。

IV. 考察

環境保健領域の有害化学物質のひとつであるメチル水銀は、ここ数年の論文を概観すると、低濃度曝露健康影響の検討に入ってから多くの疑問点にぶつかり、ヒト研究の方向性を見失いかけているように思える。世の中で有害と言われる多くの化学物質において「ある (閾値) 濃度を超え

ると健康影響が現れ始める」という発想で論じられてきたが、実は低濃度においても生体への影響は存在し、その延長上に臨床症状や臨床所見が出現する。翻って言えば、カドミウムは高濃度曝露でカドミウム腎症をヒトに呈するが、そのような濃度と著しくかけ離れた低濃度でも尿中 α_1 -microglobulin 濃度との間に有意な正の関連を示す⁹¹⁾。一方、そのような低濃度曝露下においては、似たような有害化学物質が数多あり似たような生体影響を示すので、1化学物質だけの検討では全体像が見えなくなる。また、ヒトではなく実験動物を用いると、種や遺伝形質の相違が障壁となり、ヒトへの毒性の適用限界も見え隠れする。そのうえ、基本的な毒性発現の機序が判っている化学物質（例えば、有機リン系農薬）もあるが、古くより知られている鉛、水銀、メチル水銀などでは十分に毒性機序が明らかにされていない。このことが一層毒性学を難しくしている。

魚を多食すると n-3 PUFA が多く摂取され、心血管疾患発症を予防することが知られている。また、魚摂取によりジベンゾ-*p*-ダイオキシンやジベンゾフラン (PCDD/Fs)、PCB、メチル水銀などが取り込まれると心血管疾患を発症する可能性もある。そこで、フィンランドの一般人口を対象とした Health2000 調査の参加者男女 1,173 人 (45~74 歳) と、魚を多食し環境汚染物質に曝露していると考えられる漁師の男女 225 人 (22~74 歳) において、魚摂取量、血清 PUFA 濃度、血清 PCDD/Fs+PCB 濃度および血中メチル水銀濃度で 3 群に分割し、それらの曝露と心血管疾患発症の間に何等かの傾向 (関連) があるか否かを Turunen らは検討した⁹²⁾。その結果、Health2000 調査参加男女および男性漁師において、PUFA 摂取量の増加に伴い中性脂質が有意に減少する傾向が見られた。PUFA 摂取量の増加に伴い、Health2000 参加男女の腫瘍壊死因子 α とインターロイキン 6 が、また Health2000 参加女性のインシュリン抵抗性と C 反応蛋白 (CRP) が有意に減少する傾向が認められた。これに対し、PUFA 摂取量の増加により、血管弾性は Health2000 参加男性で減少し、逆に男性漁師で増加した。血清 PCDD/Fs+PCB 濃度および血中メチル水銀濃度の影響を検討したのは漁師のみであったが、有意な傾向が認められたのは男性の血中メチル水銀濃度のみであり、メチル水銀濃度が高いほど血管弾性が上昇し、内頸動脈プラーク発症率比は減少した。以上より、男性漁師はメチル水銀を含む環境汚染物質の曝露によりインシュリン感受性と血管弾性に対する PUFA 摂取の効果は打ち消されると解された。但し、内頸動脈プラーク発症に対するメチル水銀の有害効果はないと考えられた。

このように、低濃度メチル水銀曝露による精神神経発達に関する研究は多くなされているが、低濃度メチル水銀 (あるいは無機水銀) 曝露による心血管系への影響は未だ混沌としたままである。Grandjean らは、臍帯血中水銀濃度 1~10 $\mu\text{g/L}$ あるいは母親の出産時毛髪水銀濃度 0.2~2 $\mu\text{g/g}$ の Faroe 諸島の 7 歳児で水銀曝露と血圧の関係を重回帰分析で検討し、有意な正の関係のあることを報告したが^{4,23)}、前述した Mozaffarian らは米国人の足爪中水銀濃度を用いて水銀の高血圧症への影響を検討し、否定的であった⁵⁴⁾。Park らも血中水銀と高血圧との間に何等有意な関係を見つけていない⁵³⁾。心血管系影響として今後問題となるのは、胎児期メチル水銀曝露と生後のメチル水銀曝露による血圧への影響が異なるのかどうか、また尿中水銀と血圧との間で見つかった負の関連が何を意味するかであろう。

ヒト研究として、わが国環境省が「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」おこなっており、また世界の国々でも同様の研究が同時並行的に実施されている。これらの出生コホート研究ではメチル水銀以外の有害化学物質も扱うことになっている。本研究でも結果に記し

た研究機関の研究報告を細大漏らさず収集するように努めるが、低濃度曝露の有害化学物質の相互影響が今後ますます解明されることが望まれる。

種の違いはあるものの2013年の発見で注目すべきは、ゼブラフィッシュ胚で「メチル水銀毒性は、セレノネインに対する特異的なトランスポーターとして同定された OCTN1 を介して、解毒される機序」⁵¹⁾が提示されたことである。また、ラットで自然界由来のセレノメチオニンが脳内の神経細胞死を直接防御することが示された⁴²⁾。これらはメチル水銀の毒性機序ではないものの、ヒトにおける解毒機序解明の第一歩と考えられる。このような研究が今後を着実にこなわれることを期待したい。

開発途上国における水銀による環境汚染と健康影響を巡る問題は枚挙に暇がなく、毎年数多くの報告がある。特に近年問題視されているのは、小規模金鉱山でのシアン化法による金抽出は河川へシアン化合物が大量に放出され、水生微小動物の減少等の生物多様性に大きな影響を与えていることである。金鉱山地区の近郊住民の健康リスクは対照地区に比べ高く、さらにシアン化合物の偶発的な誤飲や皮膚接触による事故の危険性も潜在的に存在する。金抽出に水銀-金アマルガム法やシアン化法の使用はいずれも環境汚染や地域住民に対する健康被害を引き起こすことから早急な対策が求められる。水銀-金アマルガム法により回収した水銀を含む粗金の町の金ショップでの精製は周辺の新たな水銀汚染を引き起こす可能性がある。

水銀鉱山での水銀生産にともなう周辺の水田の土壌汚染は穀類の水銀汚染を引き起こしている。とくに稲の種(玄米)におけるメチル水銀濃度は高く、これらの米の摂食は就学前児童では JECF が提案した暫定耐容一日摂取量を上回っており、将来、水銀による健康影響が危惧される。その一方、稲の栽培品種による水銀蓄積に関する研究が行われ、適切な栽培品種を用いることにより総水銀、メチル水銀の蓄積を減少させることが可能であり、今後の水稻栽培への活用が期待される。

V. 結論

2013年のメチル水銀および水銀に関連する論文をレビューした。“2013年発行”とされる論文の全てが2013年度末までに PubMed に全て掲載されているとは考えられないが、ヒトを対象とし

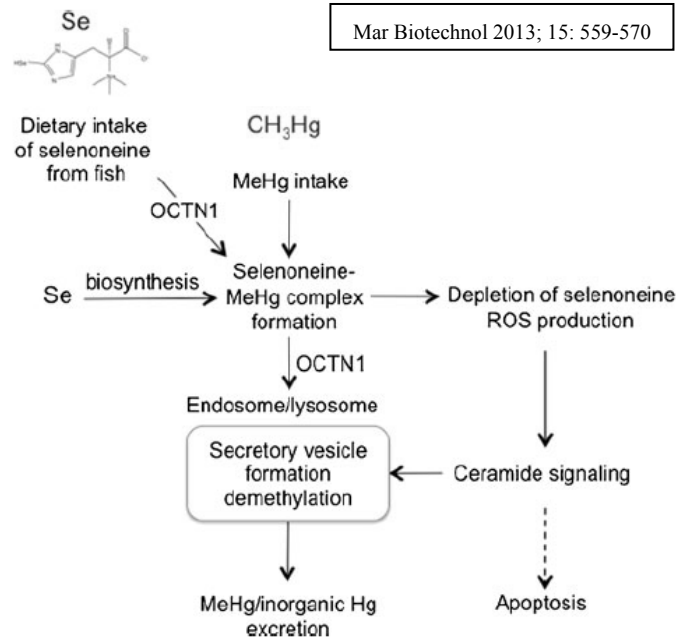


Fig. 10 Hypothesis for the influence of dietary intake of selenoneine on MeHg accumulation and toxicity. The main dietary source of selenoneine is fish, and it can be biologically synthesized from other selenium sources. Selenoneine plays an important role in selenium redox mechanisms. During MeHg exposure, selenoneine mediates the uptake of MeHg into endosomal and/or lysosomal secretion vesicles through OCTN1 function. MeHg exposure induces oxidative stress owing to the depletion of selenoneine and production of ROS. Stress-activated signaling mechanisms enhance proapoptotic ceramide signals, accelerating MeHg excretion. Demethylation occurs in the secretory lysosomal vesicles

た論文の絶対数およびその割合は近年の10年間で最低であった。これは、低濃度メチル水銀曝露による健康影響をどう評価すべきかという道標が見えなくなったことによるかもしれない。すなわち、①先進国でメチル水銀・水銀に対する規制が加えられ、ヒトのメチル水銀・水銀の曝露レベルが極めて低減した、②メチル水銀影響と雖も、他の数多ある化学物質の幾つかは似通った毒性を持つものもあり、メチル水銀の特異的影響なのかどうか判断できない、③メチル水銀毒性に拮抗作用を持つと言われているセレンや PUFA の濃度が各々の研究で測定されていたり、測定されていなかったりして、どちらが正しいのか結論し難くなった、等々が挙げられよう。

金属水銀に由来する健康問題もヒトにとって由々しき問題である。これは金精錬の廃止（あるいはシアン化法による金抽出への変更）や水銀鉱山の廃坑を唱えることはいとも容易いが、そこで生活の糧を得ている人々の生存権を誰が保障するのかという新たな問題を常に孕んでいる。水銀（およびメチル水銀）の健康影響を最小限にしながら、そこで働く人々とともに当該地域で暮らす人々の健康を守るために世界の叡智が何をすべきか？これが水銀に係る問題の本質であり、今後とも世界中の実情報告および研究報告を収集・整理し、それらの中から答えを見つけ出すしかない。

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、PCB 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）別に明確化する必要がある。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. United Nations Environment Programme. Global Mercury Assessment 2013: Sources, Emissions, Releases and Environmental Transport. UNEP Chemicals Branch, Geneva, Switzerland, 2013. [<http://www.unep.org/PDF/PressReleases/GlobalMercuryAssessment2013.pdf>]
 15. United Nations Environment Programme. Mercury: Acting Now!. UNEP Chemicals Branch, Geneva, Switzerland, 2013. [<http://www.unep.org/chemicalsandwaste/Portals/9/Mercury/Documents/Publications/Mercury%20Acting%20Now.pdf>]
 16. Grandjean P, Budtz-Jørgensen E. Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environ Health* 2013; 12: 35.
 17. Vesterholm Jensen D, Christensen J, Virtanen HE, Skakkebaek NE, Main KM, Toppari J, Veje CV, Andersson AM, Nielsen F, Grandjean P, Jensen TK. No association between exposure to

- perfluorinated compounds and congenital cryptorchidism: a nested case-control study among 215 boys from Denmark and Finland. *Reproduction* 2013; 147: 411-417.
18. Tang-Peronard JL, Heitmann BL, Andersen HR, Steuerwald U, Grandjean P, Weihe P, Jensen TK. Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 y: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 5-13.
 19. Grandjean P, Grønlund C, Kjær IM, Jensen TK, Sørensen N, Andersson AM, Juul A, Skakkebaek 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.
 20. Halling J, Petersen MS, Jørgensen N, Jensen TK, Grandjean P, Weihe P. Semen quality and reproductive hormones in Faroese men: a cross-sectional population-based study of 481 men. *BMJ Open* 2013; 3: e001946.
 21. Murata K, Weihe P, Araki S, Jørgensen EB, Grandjean P. Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 471-472.
 22. Murata K, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. Benchmark dose calculations for methylmercury-associated delays on evoked potential latencies in two cohorts of children. *Risk Anal* 2002; 22: 465-474.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Yorifuji T, Murata K, Bjerve KS, Choi AL, Weihe P, Grandjean P. Visual evoked potentials in children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology* 2013; 37: 15-18.
 26. van Wijngaarden E, Davidson PW, Smith TH, Evans K, Yost K, Love T, Thurston SW, Watson GE, Zareba G, Bums CM, Shamlaye CF, Myers GJ. Autism spectrum disorder phenotypes and prenatal exposure to methylmercury. *Epidemiology* 2013; 24: 651-659.
 27. Watson GE, van Wijngaarden E, Love TM, McSorley EM, Bonham MP, Mulhem MS, Yeates AJ, Davidson PW, Shamlaye CF, Strain JJ, Thurston SW, Hamington D, Zareba G, Wallace JM, Myers GJ. Neurodevelopmental outcomes at 5 years in children exposed prenatally to maternal dental amalgam: The Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicol Teratol* 2013; 39: 57-62.
 28. van Wijngaarden E, Thurston SW, Myers GJ, Strain JJ, Weiss B, Zarcone T, Watson GE, Zareba G, McSorley EM, Mulhem MS, Yeates AJ, Henderson J, Gedeon J, Shamlaye CF, Davidson PW. Prenatal methylmercury exposure in relation to neurodevelopment and behavior at 19 years of age in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicol Teratol* 2013; 39: 19-25.
 29. Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Satoh H, Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental Health. Rationale and study design of the Japan environment and children's study

- (JECS). *BMC Public Health* 2014; 14: 25.
30. Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S, Konishi K, Ito YM, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infant. *Environ Res* 2012; 118-125.
 31. Lin CY, Lin LY, Chiang CK, Wang WJ, Su YN, Hung KY, Chen PC. Investigation of the associations between low-dose serum perfluorinated chemicals and liver enzymes in US adults. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1354-1363.
 32. Iwata T, Arai K, Saito N, Murata K. The association between dietary lifestyles and hepatocellular injury in Japanese workers. *Tohoku J Exp Med* 2013; 231: 257-263.
 33. Hosaka M, Asayama K, Staessen JA, Ohkubo T, Hayashi K, Tatsuta N, Kurokawa N, Satoh M, Hashimoto T, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Kikuya M, Nakai K, Imai Y, Satoh H. Breastfeeding leads to lower blood pressure in 7-year-old Japanese children: Tohoku Study of Child Development. *Hypertens Res* 2013; 36: 117-122.
 34. Takaoka S, Fujino T, Hotta N, Ueda K, Hanada M, Tajiri M, Inoue Y. Signs and symptoms of methylmercury contamination in a first nations community in Northwestern Ontario, Canada. *Sci Total Environ* 2013; 468-469: 950-957.
 35. Sakamoto M, Yasutake A, Domingo JL, Chan HM, Kubota M, Murata K. Relationships between trace element concentrations in chorionic tissue of placenta and umbilical cord tissue: potential use as indicators for prenatal exposure. *Environ Int* 2013; 60: 106-111.
 36. Yorifuji T, Tsuda T, Inoue S, Takao S, Harada M. Long-term exposure to methylmercury and psychiatric symptoms in residents of Minamata, Japan. *Environ Int* 2011; 37: 907-913.
 37. Yorifuji T, Tsuda T, Inoue S, Takao S, Harada M, Kawachi I. Critical appraisal of the 1977 diagnostic criteria for Minamata disease. *Arch Environ Occup Health* 2013; 68: 22-29.
 38. 坂本峰至, 村田勝敬. 水銀の毒性—汚染の歴史と研究の現状—. *環境技術* 2013; 42: 584-589.
 39. Sakamoto M, Murata K, Kakita A, Sasaki M. A review of mercury toxicity with special reference to methylmercury. In: Liu G, Gai Y, O'Driscoll N (ed.) *Environmental Chemistry and Toxicology of Mercury*. John Wiley & Sons, Inc. 2012; pp.501-516.
 40. Satoh H. Mercury. In: Weiss B (ed.) *Aging and Vulnerability to Environmental Chemicals: Age-related disorders and their Origins in Environmental Exposures*. RSC Publishing, 2013; pp.125-150.
 41. Murata K, Sakamoto M. Minamata disease. In: *Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences*. Elsevier, 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.020275-3>.
 42. Sakamoto M, Yasutake A, Kakita A, Rhufuku M, Chan HM, Yamamoto M, Oumi S, Kobayashi S, Watanabe C. Selenomethionine protects against neuronal degeneration by methylmercury in the developing rat cerebrum. *Environ Sci Technol* 2013; 47: 2862-2868.
 43. Usuki F, Fujimura M, Yamashita A. Endoplasmic reticulum stress preconditioning attenuates methylmercury-induced cellular damage by inducing favorable stress responses. *Sci Rep* 2013; 3: 2346.
 44. Kodamatani H, Tomiyasu T. Selective determination method for measurement of methylmercury and

- ethylmercury in soil/sediment samples using high-performance liquid chromatography-chemiluminescence detection coupled with simple extraction technique. *J Chromatogr A* 2013; 1288: 155-159.
45. Yamazaki T, Yamamoto M, Ishihara Y, Komatsu S, Munetsuna E, Onizaki M, Ishida A, Kawato S, Mukuda T. De novo synthesized estradiol protects against methylmercury-induced neurotoxicity in cultured rat hippocampal slices. *PLoS One* 2013; 8: e55559.
 46. Noguchi Y, Shinozaki Y, Fujishita K, Shibata K, Imura Y, Morizawa Y, Gachet C, Koizumi S. Astrocytes protect neurons against methylmercury via ATP/P2Y(1) receptor-mediated pathways in astrocytes. *PLoS One* 2013; 8: e57898.
 47. Kumagai Y, Kanda H, Shinkai Y, Toyama T. The role of the Keap1/Nrf2 pathway in the cellular response to methylmercury. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 848279.
 48. Iwai-Shimada M, Nakamura T, Sugawara N, Kurokawa N, Nakai K, Satoh H. Increase in accumulation of polychlorinated biphenyls in offspring mouse brain via maternal coexposure to methylmercury and polychlorinated biphenyls. *J Toxicol Sci* 2013; 38: 689-696.
 49. Watanabe J, Nakamachi T, Ohtaki H, Naganuma A, Shioda S, Nakajo S. Low dose of methylmercury (MeHg) exposure induces caspase mediated-apoptosis in cultured neural progenitor cells. *J Toxicol Sci* 2013; 38: 931-935.
 50. Hirooka T, Yamamoto C, Yasutake A, Eto K, Kaji T. Expression of VEGF-related proteins in cultured human brain microvascular endothelial cells and pericytes after exposure to methylmercury. *J Toxicol Sci* 2013; 38 837-845.
 51. Yamashita M, Yamashita Y, Suzuki T, Kani Y, Mizusawa N, Imamura S, Takemoto K, Hara T, Hossain MA, Yabu T, Touhata K. Selenoneine, a novel selenium-containing compound, mediates detoxification mechanisms against methylmercury accumulation and toxicity in zebrafish embryo. *Mar Biotechnol (NY)* 2013; 15: 559-570.
 52. Sone Y, Nakamura R, Pan-Hou H, Sato MH, Itoh T, Kiyono M. Increase methylmercury accumulation in *Arabidopsis thaliana* expressing bacterial broad-spectrum mercury transporter MerE. *AMB Express* 2013; 3: 52.
 53. Park SK, Lee S, Basu N, Franzblau A. Associations of blood and urinary mercury with hypertension in U.S. adults: the NHANES 2003-2006. *Environ Res.* 2013; 123: 25-32.
 54. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, Grandjean P, Siscovick DS, Spiegelman 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.
 55. He K, Xun P, Liu K, Morris S, Reis J, Guallar E. Mercury exposure in young adulthood and incidence of diabetes later in life: the CARDIA Trace Element Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1584-1589.
 56. Moya M, Bautista EG, Velázquez-González A, Vázquez-Gutiérrez F, Tzintzun G, García-Arreola ME, Castillejos M, Hernández A. Potentially-toxic and essential elements profile of AH1N1 patients in Mexico City. *Sci Rep* 2013; 3: 1284.
 57. Miklavčič A, Casetta A, Snoj Tratnik J, Mazej D, Krsnik M, Mariuz M, Sofianou K, Spirić Z, Barbone

- F, Horvat M. Mercury, arsenic and selenium exposure levels in relation to fish consumption in the Mediterranean area. *Environ Res* 2013; 120: 7-17.
58. Laird BD, Goncharov AB, Egeland GM, Chan HM. Dietary advice on Inuit traditional food use needs to balance benefits and risks of mercury, selenium, and n3 fatty acids. *J Nutr* 2013; 143: 923-930.
59. Bureau of Chemical Safety. Human health risk assessment of mercury in fish and health benefits of fish consumption. Ministry of Health, Ottawa, 2007.
60. Sehar S, Naz I, Ali N, Ahmed S. Analysis of elemental concentration using ICP-AES and pathogen indicator in drinking water of Qasim Abad, District Rawalpindi, Pakistan. *Environ Monit Assess* 2013; 185: 1129-1135.
61. Otter RR, Hayden M, Mathews T, Fortner A, Bailey FC. The use of tetragnathid spiders as bioindicators of metal exposure at a coal ASH spill site. *Environ Toxicol Chem* 2013; 32: 2065-2068.
62. Álvarez CR, Moreno MJ, Alonso LL, Gómara B, Bernardo FJ, Martín-Doimeadios RC, González MJ. Mercury, methylmercury, and selenium in blood of bird species from Doñana National Park (Southwestern Spain) after a mining accident. *Environ Sci Pollut Res Int* 2013; 20: 5361-5372.
63. Cheng J, Zhao W, Wang Q, Liu X, Wang W. Accumulation of mercury, selenium and PCBs in domestic duck brain, liver and egg from a contaminated area with an investigation of their redox responses. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 35: 388-394.
64. Xia C, Wu X, Lam JC, Xie Z, Lam PK. Methylmercury and trace elements in the marine fish from coasts of East China. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2013; 48: 1491-1501.
65. Jones HJ, Butler EC, Macleod CK. Spatial variability in selenium and mercury interactions in a key recreational fish species: Implications for human health and environmental monitoring. *Mar Pollut Bull* 2013; 74: 231-236.
66. Ouédraogo O, Amyot M. Mercury, arsenic and selenium concentrations in water and fish from sub-Saharan semi-arid freshwater reservoirs (Burkina Faso). *Sci Total Environ* 2013; 444: 243-254.
67. Burger J, Jeitner C, Donio M, Pittfield T, Gochfeld M. Mercury and selenium levels, and selenium:mercury molar ratios of brain, muscle and other tissues in bluefish (*Pomatomus saltatrix*) from New Jersey, USA. *Sci Total Environ* 2013; 443: 278-286.
68. Glaser V, Moritz B, Schmitz A, Dafré AL, Nazari EM, Rauh Müller YM, Feksa L, Straliootaa MR, de Bem AF, Farina M, da Rocha JB, Latini A. Protective effects of diphenyl diselenide in a mouse model of brain toxicity. *Chem Biol Interact* 2013; 206: 18-26.
69. Newland MC, Hoffman DJ, Heath JC, Donlin WD. Response inhibition is impaired by developmental methylmercury exposure: Acquisition of low-rate lever-pressing. *Behav Brain Res* 2013; 253: 196-205.
70. Mailman M, Bodaly RA, Paterson MJ, Thompson S, Flett RJ. Low-Level Experimental Selenite Additions Decrease Mercury in Aquatic Food Chains and Fish Muscle but Increase Selenium in Fish Gonads. *Arch Environ Contam Toxicol* 2014; 66: 32-40.
71. Huang SS, Strathe AB, Fadel JG, Johnson ML, Lin P, Liu TY, Hung SS. The interactive effects of selenomethionine and methylmercury on their absorption, disposition, and elimination in juvenile

- white sturgeon. *Aquat Toxicol* 2013; 126: 274-282.
72. Truong HY, Chen YW, Belzile N. Effect of sulfide, selenite and mercuric mercury on the growth and methylation capacity of the sulfate reducing bacterium *Desulfovibrio desulfuricans*. *Sci Total Environ* 2013; 449: 373-384.
73. Cordero-Herrera I, Cuello S, Goya L, Madrid Y, Bravo L, Cámara C, Ramos S. Molecular mechanisms involved in the protective effect of selenocystine against methylmercury-induced cell death in human HepG2 cells. *Food Chem Toxicol* 2013; 59: 554-563.
74. Moreno F, García-Barrera T, Gómez-Ariza JL. Simultaneous speciation and preconcentration of ultra trace concentrations of mercury and selenium species in environmental and biological samples by hollow fiber liquid phase microextraction prior to high performance liquid chromatography coupled to inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2013; 1300: 43-50.
75. Yamashita Y, Yamashita M. Identification of a novel selenium-containing compound, selenoneine, as the predominant chemical form of organic selenium in the blood of bluefin tuna. *J Biol Chem* 2010; 285: 18134-18138.
76. Pedrero Zayas Z, Ouerdane L, Mounicou S, Lobinski R, Monperrus M, Amouroux D. Hemoglobin as a major binding protein for methylmercury in white-sided dolphin liver. *Anal Bioanal Chem* 2014; 406: 1121-1129.
77. Tarras-Wahlberg NH, Flachier A, Lane SN, Sangfors O. Environmental impacts and metal exposure of aquatic ecosystems in rivers contaminated by small scale gold mining: the Puyango River basin, southern Ecuador. *Sci Total Environ* 2001; 278: 239-261.
78. Guimaraes JR, Betancourt O, Miranda MR, Barriga R, Cueva E, Betancourt S. Long-range effect of cyanide on mercury methylation in a gold mining area in southern Ecuador. *Sci Total Environ* 2011; 409: 5026-5033.
79. Obiri S, Dodoo DK, Okai-Sam F, Esumang DK. Non-cancer health risk assessment from exposure to cyanide by resident adults from the mining operations of Bogoso Gold Limited in Ghana. *Environ Monit Assess* 2006; 118: 51-63.
80. Counter SA, Buchanan LH, Ortega F, Laurell G. Elevated blood mercury and neuro-otological observations in children of the Ecuadorian gold mines. *J Toxicol Environ Health A* 2002; 65: 149-163.
81. Terán-Mita TA, Faz A, Salvador F, Arocena JM, Acosta JA. High altitude artisanal small-scale gold mines are hot spots for Mercury in soils and plants. *Environ Pollut* 2013; 173: 103-109.
82. Tomiyasu T, Kono Y, Kodamatani H, Hidayati N, Rahajoe JS. The distribution of mercury around the small-scale gold mining area along the Cikaniki river, Bogor, Indonesia. *Environ Res* 2013; 125: 12-19.
83. Leiva MA, Morales S. Environmental assessment of mercury pollution in urban tailings from gold mining. *Ecotoxicol Environ Saf* 2013; 90: 167-173.
84. Cordy P, Veiga M, Crawford B, Garcia O, Gonzalez V, Moraga D, Roeser M, Wip D. Characterization, mapping, and mitigation of mercury vapour emissions from artisanal mining gold shops. *Environ Res*

- 2013; 125: 82-91.
85. World Health Organization (WHO). Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. 2007; <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad50.htm>
 86. Meng M, Li B, Shao JJ, Wang T, He B, Shi JB, Ye ZH, Jiang GB. Accumulation of total mercury and methylmercury in rice plants collected from different mining areas in China. *Environ Pollut* 2013; 184C: 179-186.
 87. Li B, Shi JB, Wang X, Meng M, Huang L, Qi XL, He B, Ye ZH. Variations and constancy of mercury and methylmercury accumulation in rice grown at contaminated paddy field sites in three Provinces of China. *Environ Pollut* 2013; 181: 91-97.
 88. Qiu G, Feng X, Meng B, Zhang C, Gu C, Du B, Lin Y. Environmental geochemistry of an abandoned mercury mine in Yanwuping, Guizhou Province, China. *Environ Res* 2013; 125: 124-130.
 89. Miklavčič A, Mazej D, Jaćimović R, Dizdarevi T, Horvat M. Mercury in food items from the Idrija Mercury Mine area. *Environ Res* 2013; 125: 61-68.
 90. Li Y. Environmental contamination and risk assessment of mercury from a historic mercury mine located in southwestern China. *Environ Geochem Health* 2013; 35: 27-36.
 91. 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.
 92. Turunen AW, Jula A, Suominen AL, Männistö S, Marniemi J, Kiviranta H, Tiittanen P, Karanko H, Moilanen L, Nieminen MS, Kesäniemi YA, Kähönen M, Verkasalo PK. Fish consumption, omega-3 fatty acids, and environmental contaminants in relation to low-grade inflammation and early atherosclerosis. *Environ Res* 2013; 120: 43-54.

A review on health effects of methylmercury exposure in humans

Katsuyuki Murata¹, Minoru Yoshida², Kanae Karita³, Toyoto Iwata¹, Nozomi Tatsuta⁴,
Kunihiko Nakai⁴, Miyuki Iwai-Shimada⁵, Kozue Yaginuma-Sakurai⁶, Mineshi Sakamoto⁷

¹ *Department of Environmental Health Sciences, Akita University Graduate School of Medicine*

² *Hachinohe Gakuin University Faculty of Human Health*

³ *Department Hygiene and Public Health, Kyorin University School of Medicine*

⁴ *Department of Development and Environmental Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine*

⁵ *Laboratory of Molecular and Biochemical Toxicology, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences*

⁶ *Department of Human Health and Nutrition, Shokei Gakuin University Faculty of Comprehensive Human Sciences*

⁷ *Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease*

Abstract

More than fifty years have passed since the outbreak of Minamata disease, and there seems to exist no high-level methylmercury contamination in Japan. Meanwhile, mercury is continuously discharged from natural sources and industrial activities, and health problem of low-level exposure to mercury among fetuses and children has not fully been resolved. Accordingly, mercury contamination due to gold mining is a world-wide problem especially in developing countries such as Brazil, those in southeastern Asia, or those in Africa. From this view point, we provide an review of articles mainly concerning to epidemiological studies on the health effects of methylmercury and mercury including low-level exposures.

The following conclusions were obtained from our investigation of this fiscal year:

(1) Proportion of epidemiological study articles among articles which deal with methylmercury tended to decrease since 2008. The number of such studies decreased extremely in 2013. (2) The decision to prepare a global legally binding instrument on mercury was taken by the twenty-fifth session of the United Nations Environment Programme (UNEP) Governing Council/Global Ministerial Environment Forum held at UNEP headquarters, Nairobi, in 2009. On 10 October 2013 at a Diplomatic Conference held in Kumamoto the “Minamata Convention on Mercury” was adopted and opened for signature by States and regional economic integration organizations. (3) Outstanding results did not emerge from epidemiological research in 2013, presumably because methylmercury levels of developed countries had already declined. (4) Birth cohort studies including the Japan Environment and Children's Study (JECS), established by the Ministry of the Environment, are in progress in many nations. Novel insights into health effects of methylmercury are expected to be provided from these studies. (5) As a mechanism of well-known selenium's protection against methylmercury toxicity, selenoneine, an anti-oxidant, was observed to enhance demethylation in zebrafish embryo. Moreover, food-originated selenomethionine was shown to protect directly cerebral cortex neurons of rats from degeneration. (6) Health effect of methylmercury among people in artisanal and small-scale gold mining and smelting and among people residing in

surrounding area is concern.

These results suggested that continuous collection and analysis of articles are needed to elucidate health effects of methylmercury and mercury in humans and to provide keys to resolve contamination problems in developing countries.