

# 平成 27 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

主任研究者 村田勝敬 (秋田大学大学院医学系研究科環境保健学・教授)  
研究協力者 吉田 稔 (八戸学院大学人間健康学部・教授/学部長)  
              苅田香苗 (杏林大学医学部衛生学公衆衛生学・教授)  
              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)  
              前田恵理 (東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学・特別研究員)  
              坂本峰至 (国立水俣病総合研究センター疫学・部長)  
研究参加者 岩田豊人 (秋田大学医学部社会環境医学環境保健学・助教)

## 研究要旨

水俣病の発生から 60 年近く経過し、日本での高濃度メチル水銀汚染はもはやない。しかしながら、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解決している訳でない。特に、金採掘に伴う水銀汚染はブラジル、東南アジア、アフリカなどの発展途上国をはじめとした世界的な問題である。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疫学研究を主体とした文献レビューをおこなった。

2015 年の文献レビューにより、以下のことが示された。①近年 Open Access 誌が多数発行され、その結果メチル水銀・水銀に関する論文総数も増加している。また水俣会議での水銀条約の採択以後、各国でメチル水銀の曝露評価に関心が高まっていると思われる。②メチル水銀の主たる健康影響は神経毒性と考えられているが、フェロー諸島出生コホートの 22 歳児研究で胎児期メチル水銀曝露が言語性理解・知識の低下と関連していることが示された。③メチル水銀曝露以外に PCB、有機塩素系殺虫剤なども曝露指標とした研究で、胎児期メチル水銀曝露が小児の記憶および学習 (特に視覚性記憶) の低下と関連することを示した。④小児の発達影響を評価するために多くの検査法が開発されているが、神経発達検査で性差が散見されるようになった。このため研究デザインを考える際に、神経発達の男女差が検出できるサンプルサイズを有することが重要と考えられた。⑤海棲哺乳動物の総水銀とセレン濃度は強い正の相関があり、セレン/水銀モル比は無機水銀レベルが高くなるにつれて低下し、1 に近づくことが確認された。この機序がヒトのメチル水銀毒性を軽減することを説明するかもしれない。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。特に、これらの住民については米食に由来する水銀曝露を今後も監視することが重要と考えられた。

以上より、メチル水銀および水銀の健康影響の解明のため、今後も継続的な文献収集とその内容の吟味を続けていくことが重要であると考えられた。

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、レビュー

## I. 研究目的

水俣病の発生から早 60 年も経過し、日本では健康影響が危惧されるようなメチル水銀汚染はもはやない。しかしながら、自然界や産業活動からの水銀排出は依然としてあり、胎児や小児における低濃度水銀曝露による健康影響問題は必ずしも全て解決している訳でない。特に、国際的には小児における低濃度水銀の曝露評価およびその健康影響に関する問題や、火力発電所からの化石燃料の燃焼に伴う水銀蒸気の大気中への放出および湖沼への蓄積や、中国、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金採掘および小規模水銀鉱山に由来する水銀汚染およびそのメチル化が問題になっている。このような観点から、国際的なメチル水銀、金属水銀および無機水銀曝露による健康影響 (症候、症状、各種検査結果) に関する文献レビューを行う。このレビューを通して、メチル水銀 (金属水銀・無機水銀を含む) 曝露と症候などの健康影響との関係を検討する。

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、長鎖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隠蔽され、検出され難いことが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十分考慮しているか、また曝露指標としてどのような生体試料を用いたか、生体試料をどの時期に収集したか等々に至るまで精査することが必要となっている。一方、このレビューで得られる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。

新たな化学物質が新規に多数届出されている中において、わが国ではメチル水銀による健康被害について熟知する専門家の数が年々減少している。したがって、若い研究者がメチル水銀中毒の問題を再確認し、またこの研究の重要性を理解するために、雑誌・学会等の場で反復かつ幅広く情報発信する必要がある。

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、②2015 年に発表された海外と我が国の疫学研究論文の概要、③メチル水銀と他の化学物質 (特に、セレン化合物) の相互作用と、それにより現れる症候および健康影響に関するレビュー、④発展途上国で顕在化している水銀の健康影響に関するレビューを行い、現状および今後のメチル水銀研究の方向性を探索した。

## II. 研究方法

国際的な文献データベース Medline (PubMed) を用いて、2015 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よる健康影響評価、③メチル水銀毒性に影響するセレンの評価、④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調査に関する文献の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の調査であり、研究対象者への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

"methylmercury"をキーワードとしている総論文数を2004年から2015年までPubMedを用いて検索すると、173編～382編(全言語)であり、このうちヒトを扱った論文数は1年当たり49編から134編であった(表1)。“methylmercury”を扱った総論文数は徐々に増加し、2004年と比べると倍増している。これは、近年Open Access誌の発刊が急増しているためと考えられた。2004年まではヒトを対象とした研究は4割以上を維持していたが、2005年以降は4割に達していない。特に、2005年、2006年、2009年および2014年は、メチル水銀関連論文の中の疫学研究は1/3以下であった。同様に、“mercury”をキーワードとする論文も2倍近くに増えた。このうちヒトを扱った水銀論文の比率は4割未満であり、特に2011年以降は30%前後を低迷している。

表1 「メチル水銀」関連のPubMed上の論文数の推移(2016年2月5日現在)

	西 暦 年											
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
“methylmercury” の 入った論文数	173	227	241	313	317	274	303	354	349	306	382	356
ヒトを対象とした 論文数	77	78	81	113	119	95	118	119	127	109	134	49
割合 (%)	44.5	34.4	33.6	36.1	37.5	34.7	38.9	33.6	36.4	35.6	35.1	13.8
“mercury”の 入った論文数	983	1240	1327	1422	1504	1440	1577	1745	1779	1767	1915	1783
ヒトを対象とした 論文数	374	398	440	456	505	435	511	535	532	545	532	259
割合 (%)	38.0	32.1	33.2	32.1	33.6	30.2	32.4	30.7	29.9	30.8	27.8	14.5

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>、こ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、2002年に*New England Journal of Medicine*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>、メチル水銀の問題は世間を騒がせた。混乱の続く中、2008年にセイシェル小児発達栄養研究の成果が発表され<sup>10,11)</sup>、フェロー諸島とセイシェルのメチル水銀論争に一旦終止符が打たれ、メチル水銀に関する関心も薄れてきたかのように思われた<sup>12,13)</sup>。一方、世界各地で出生コホート研究が新たに行われるようになった。各国が独自の研究目的を掲げて開始しているものの、実施を取り止めた国もある<sup>14-16)</sup>。それにも拘わらず、神経発達に影響するメチル水銀は無視できない化学物質であり、メチル水銀のヒトへの影響等を扱った論文は今後も報告されよう。特に、2013年の熊本における「水銀に関する水俣条約」の採択・署名を受け<sup>17,18)</sup>、ヒトを対象とした曝露評価に高い関心が向けられているように思われる。

## 2) 海外から発信しているメチル水銀研究

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>10,11)</sup>、長鎖多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の影響を考慮すると、メチル水銀の発達神経影響は観察されるとの結論を得て、当初の役目を終えたように思える。このため論文数は減っているが、お互い存在意義を誇示する論文が時折発表されている。今年度はフェロー諸島出生コホート 22 歳児を解析した報告がなされた。

### ■ フェロー諸島出生コホート研究からの発信

Grandjean *et al* の研究グループは、フェロー諸島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。2015年のフェロー諸島に関連する文献検索では 8 編が PubMed で見つかったが<sup>19-26)</sup>、メチル水銀に関連する論文は 2 編であった。しかし、このうちの 1 編は微量元素としての鉛、メチル水銀およびヒ素の発達神経毒性の総説<sup>25)</sup>であった。

最近のメチル水銀に関する論文の背景 (Background) の中には、“胎児期のメチル水銀曝露は低濃度であっても小児神経発達に影響を及ぼす”と常套文句の如く書かれている。しかし、これは 2008 年の Strain *et al* の論文<sup>11)</sup>が *Neurotoxicology* に掲載されて以後の話である。この端緒はフェロー諸島出生コホート研究である。この研究は 1986-1987 年に母子ペア 1,022 名が登録され、胎児期メチル水銀曝露として臍帯血水銀濃度と出産時の母親毛髪水銀濃度が測定された。これまでの 7 歳児および 14 歳児の研究で、神経心理学的検査、神経行動学的検査、神経生理学的検査で胎児期のメチル水銀曝露がこれら測定項目と関連することが示されている<sup>1,3-5,27-29)</sup>。特に、14 歳児の解析では、胎児期の曝露データだけでなく、7 歳時および 14 歳時のコホートの毛髪水銀濃度も調べられ、これらの値を考慮しても胎児期のメチル水銀曝露が影響すること、すなわち“非可逆性影響”である可能性を示唆した<sup>27,28)</sup>。2015 年に掲載された Debes *et al* の研究はメチル水銀による認知機能の低下が大人になってもあるのか検討したものである<sup>22)</sup>。神経内科学的疾患や精神疾患と診断された人を除いた 814 名の 22 歳コホートに主要な神経機能領域を反映する一連の神経心理学的検査が 2008-2009 年に実施された(出産時母親毛髪水銀 4.24 μg/g、その 25-75 パーセンタイル 2.61-7.70 μg/g)。多変量解析では過去の研究で調整が必要とされた共変量を全て用いた。その結果、Boston 呼称検査および他の言語能力を調べる検査の低得点が臍帯血水銀濃度と有意に関連することが示された。7 歳児/14 歳児と比べ有意な関連の認められる検査項目数は減ったが、実施された他の検査においても (臍帯血水銀濃度が高くなるにつれ) 低得点となる傾向は観察された。特異的な神経機能領域の脆弱性における差違や一般知能との全関連性を確認するために共分散構造分析モデルを用いたが、いずれも知能と負の関連を示し、特に言語性理解・知識と胎児期メチル水銀曝露との負の関連は統計学的に有意であった。Boston 呼称検査結果は、臍帯血水銀濃度が 10 倍になると、得点が 2.2 低下することを示した。以上より、妊娠中のメチル水銀を含む魚摂食による影響は 22 歳になった出生コホートにおいても見られるので、胎児期メチル水銀曝露による認知機能障害は長く続いている可能性が考えられる。

### ■ 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 2015 年に 4 編の論文が発表された

30-33)。このうちメチル水銀ないし水銀に関連する研究は以下の3編であった。

胎児期メチル水銀曝露量と心臓自律神経機能に関わる心拍変動の低下との関連は幾つか示唆されているが<sup>27,34)</sup>、この関連性を圧反射感受性を用いて検討した研究はない。Periard *et al*の研究ではセイシエルの若年成人において圧反射感受性の分布と急な起立性低血圧、それらと出生前および直近の出生後メチル水銀との関連について検討した<sup>32)</sup>。セイシエル小児発達研究の1989-1990年に生後6ヶ月に登録された最初のコホートが19歳になった2008年4月から2009年6月に行われた。このうちの95名で安静時および活動時の非侵襲性の心拍・血圧モニタリングが行われた。胎児期曝露は妊娠中の母親毛髪で、また直近の出生後の水銀曝露は19歳児の毛髪で測定した。胎児期メチル水銀曝露は男女(6.7±4.3、6.7±3.8 μg/g)で類似していたが、19歳時の毛髪レベルは男性の方が高かった(11.2±5.8 μg/g、7.9±4.3 μg/g;  $P=0.003$ )。圧反射感受性は自発的に上昇ないし下降する血圧波形を同定する時系列分析で推定した。心拍変動はPNN50(直後の正常間隔より50 ms以上短い正常間隔の相対数)、rMSSD(連続する間隔の差の二乗平均平方根)、LF/HF(交感神経活動/副交感神経活動成分の比)、平均呼出期/吸入期RR間隔の比(E/I比)、立上り30秒後の最長RR間隔と15秒での最短RR間隔の比(Max30/Min15)の指標で測定した。一過性起立性低血圧は起立後15秒までの血圧最大低下量とした。自律性心拍調節の指標は男女とも正常範囲にあった(BRS 24.8±7 ms/mmHg、PNN50 24.9±6.8%、rMSSD 68±22、LF/HF 0.61±0.28)。立上り後、対象者の51.4%が40 mmHg以上の大きい一過性血圧低下を示したが、めまいを報告したのは5.3%のみであった。出生前および直近の出生後メチル水銀曝露量は圧反射感受性、E/I比、PNN50、rMSSD、LF/HF比、Max30/Min15比、起立性低血圧のいずれも有意な関連を示さなかった。以上より、本研究は魚類摂取による出生前や出生後のメチル水銀曝露が自律神経系心拍調節機能の障害と関連するという仮説を支持するものでなかった。

2014年の*Bulletin of World Health Organization*に掲載された論文“Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review”は、世界43カ国の143編の論文をレビューし、その中で女性および小児のメチル水銀曝露指標である母親毛髪総水銀ないし母体/胎児血総水銀の平均値および最大値を比較検討した<sup>35)</sup>。その結果、①小規模金採鉱地域の川岸近くで魚を食べている住民のメチル水銀摂取はFAO/WHO基準値(暫定耐容週間摂取量の毛髪総水銀換算値2.2 μg/g)より数倍高く、また北極地域で海洋生物を食べる人達もその基準値を超えていた、②東南アジア、西太平洋沿岸、地中海沿岸地域の海岸部のメチル水銀の集団平均はFAO/WHO基準値付近であった、③小規模金採鉱地域や北極地域のグループは後者に比べ高い神経毒性リスクを有するが、海岸地域は元来大きなリスクを抱え得る場所である、④水銀曝露指標の最大値はいずれの地域ともFAO/WHO基準を超えていた。この論文に対し、水俣会議で採択された水銀規制条約に賛成の意を表明したMyers *et al*は以下の論法で異議を唱えた<sup>31)</sup>：“上の論文は母親の魚摂食に由来するバックグラウンドレベルの胎児期メチル水銀曝露が小児に神経発達障害を起こすか否かについて取扱っていないにも拘わらず、これを扱っているかのような標題にしている。魚はヒトのメチル水銀曝露の主要な源ではあるが、一方で世界の29億人の基本的な栄養源でもあるということをはっきり認識することが重要である。尤も、これらの人達の多くは限られた栄養・健康資源しかない発展途上国に住んでいる人であるが…。確かに、セイシエル小児発達研究の対象である妊娠中母親の毛髪メチル水銀濃度の中央値は5.9 μg/g(範囲、0.5~26.7

μg/g) と幾分高いが、少なくとも、このコホートの胎児期曝露と神経発達との間に有意な関係は認められていない。”セシエル小児発達研究は重要な交絡因子を測定していなかったもので、評価し難いが、Myers *et al* の意見は「FAO/WHO や米国環境保護庁 (EPA) のメチル水銀の規制値ばかりが一人歩きしている」ことに対して警鐘を唱えたものと理解できる。

セシエル小児発達栄養研究の中で、多価不飽和脂肪酸の影響を考慮するとメチル水銀曝露が神経発達と負に関連したことを2008年に発表した Straine *et al* は更なるセシエル小児発達栄養研究を展開した<sup>33)</sup>。この研究では一貫して生体マーカーとして妊婦母体血メチル水銀と *n*-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) に絞り、他の鉛、PCBs、有機塩素系殺虫剤などの測定は行っていない。コホートが20ヶ月に達した時、Bayley 発達検査 (BSID-II)、MacArthur Bates Communicative Development Inventories (CDI)、改訂版 Infant Behavior Questionnaire を行い、これら全てのデータの揃った1,265名が今回の研究対象者となった。母親毛髪メチル水銀値は  $3.92 \pm 3.46$  (平均±標準偏差、範囲0~31.66) μg/g、血清アラキドン酸  $0.20 \pm 0.08$  mg/mL、ドコサヘキサエン酸 (DHA)  $0.19 \pm 0.09$  mg/mL であった。胎児期メチル水銀曝露は神経発達のいずれの指標とも直接的な関連を示さなかった。有意な相互作用は BSID-II の運動発達指標 (PDI) に対してメチル水銀と PUFA の間で見られた。メチル水銀が高くなるにつれ PDI が低くなる関係はあったが、それは高い *n*-6:*n*-3 比を持つ母親の子どもに限られた。*n*-3 PUFA の高い母親で、増加するメチル水銀は PDI が改善する関係を示した。母親の高い DHA は CDI の身振り (言語発達を指す) 得点の改善と関連したが、メチル水銀の調整の有無に拘わらず認知発達指標 (MDI) とは有意な負の関連を示した。高い *n*-6:*n*-3 比は CDI の3指標全ての低得点と関連した。以上より、著者らは胎児性メチル水銀曝露と神経発達指標との間に負の関連を総じて観察することはなかった。しかし、母親の PUFA は胎児期メチル水銀曝露と PDI との関係を修飾しているように思えた。DHA の高い状態は言語発達と正の関係を、また MDI と負の関係を示しており、これらは神経発達の種々の場面でアラキドン酸と DHA の軽妙なバランスの存在を示すのかもしれない。

## ■ 世界のメチル水銀関連論文

2015年にPubMedで検索可能なメチル水銀に関連する論文を概観すると、メチル水銀の①健康影響に関するものと②曝露評価に関するものに大別された。そのうち、後者は世界各地の曝露レベルを調べたものと、曝露指標の測定精度、代謝速度、曝露指標間の関連性を調べたものに分類される。ただ、雑誌によってはかなりいい加減と思われる論文もあり、注意を要する。

### A. メチル水銀の用量-影響関係に関する研究

最近の疫学研究では、メチル水銀の他に、ポリ塩化ビフェニール (PCBs)、有機塩素系殺虫剤などを神経毒性物質と見做し、これらの同時曝露モデルを導入した報告がされるようになった。Orenstein *et al* はこれらの物質の胎児性低濃度曝露と記憶および学習機能との関係を検討した<sup>36)</sup>。対象は1993年から1998年までの間に米国 Massachusetts 州 New Bedford の PCB で汚染した港近くで生まれた学童393名であり、母親出産時毛髪水銀の他に臍帯血清中 PCBs およびジクロロジフェニルジクロロエチレン (DDE) が胎児期曝露指標である。記憶と学習の評価には Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML) を用い、7歳から11歳までの学童 (平均8歳児) で実施され、その得点は平均100、標準偏差15となるよう標準化された。WRAMLの指標は視覚性記憶、言語性記憶および学習であった。各々の影響指標と胎児期曝露指標の関連を、考え得る交

絡因子を調整した重回帰分析で解析した。4つのPCBを合計した臍帯血清総PCB濃度は低かった(平均0.3 ng/g、範囲0.01~4.4 ng/g)が、毛髪水銀濃度は典型的な米国魚摂食集団と同レベルであった(0.6 µg/g、0.3~5.1 µg/g)。重回帰分析の結果、毛髪水銀1 µg/gが増加する毎に視覚性記憶は2.8点(95%信頼区間、0.6~5.0点)、学習に関しては2.2点(-0.2~4.6点)、言語性記憶は1.7点(-0.6~3.9点)低下する関係が示された。PCBやDDEはWRAML指標と有意な関係を示さなかった。これらの結果は、胎児期低濃度のメチル水銀曝露は小児の記憶および学習(とりわけ視覚性記憶)に有害影響を及ぼし得ることを示唆する。

母親が摂食する魚介類から体内に入るメチル水銀に起因する小児神経発達影響の評価は、身体に有益である多価不飽和脂肪酸を交絡因子として調整することにより、補強される。Gaskin *et al* はカナダ Ontario に住む妊娠を考えている女性に実施している血中水銀濃度の妊娠前後スクリーニングプログラムの費用対効果を検証した<sup>37)</sup>。仮説は「介入閾値を超える血中水銀レベルを有する女性に魚摂食の忠告は必要である」であり、複合決定樹/マルコフモデルを用いて、提案したスクリーニング介入と標準的な対処の場合とで質調整生存年(quality adjusted life years, QALY)を考慮して比較した。成功した妊娠調節に対して胎児期メチル水銀曝露による認知機能低下を見積もるのに、2009-2011年のカナダ健康測定調査で報告された20~49歳女性の血中水銀分布が用いられた。モデルとなる健康影響には生活の質に関わる損失や改善教育費用を含む。情報の価値分析はそのモデル結果周辺にある不確実性を評価し、この不確実性に最も貢献する指標が何であるのか同定するために行われた。提案したスクリーニング介入で得られたQALY当たりの増分費用対効果比(ICER)は18,051ドルと見積もられ、ICERが支払意志額の1 QALY当たり50,000ドルに収まる割合の期待値は0.61と推定された。以上より、妊娠を考えている女性に提案した妊娠前後の血中水銀スクリーニングプログラムは社会的視野から見て大いに費用対効果があるとう述べた。

淡水魚由来のメチル水銀およびチメロサル含有ワクチン(TMV)由来のエチル水銀は、魚摂取やワクチンを使用している小児において、神経毒性曝露の主要な源となりうる。しかし、アマゾン河流域の採鉱環境で暮らす子どもは廃棄物質中の有害金属にさらに晒される。Marques *et al* はブラジルの錫鉱石の開放採鉱の中心地であるBom Futuroに住む子ども294名(男子105名、女子189名)で水銀曝露と神経発達の関係調べた<sup>38)</sup>。子どもとその妊娠中母親の毛髪水銀濃度と総エチル水銀が測定された。そして、性別影響の検討に2変量解析を、また出生前後の水銀曝露がBayley発達検査(BSID)の運動発達指標(PDI)や認知発達指標(MDI)と関連するか否かを評価するために重回帰分析を使用した。歩行開始年齢および会話開始年齢とともに、BSIDは6ヶ月と24ヶ月の時に実施された。毛髪水銀濃度は6ヶ月男児で0.97(範囲0.50-1.90) µg/g、同女児で0.98(0.46-1.90) µg/gであり、また24ヶ月男児で1.72(0.57-5.70) µg/g、同女児で1.75(0.61-5.42) µg/gであった。6ヶ月および24ヶ月のMDI得点には有意な性差が観察された(各々、 $P = 0.0073$ 、 $P = 0.0288$ )。重回帰分析では、男子にのみ6ヶ月のMDI得点が家族収入( $\beta = 0.288$ )および出生体重( $\beta = -0.216$ )と有意な関連を示し、また男子の24ヶ月のMDI得点は出生時毛髪水銀濃度と有意な関連( $\beta = -0.222$ )があった。さらに、男子では歩行開始年齢は毛髪水銀濃度( $\beta = 0.188$ )および授乳期間( $\beta = -0.282$ )と有意に関連したが、女子では歩行開始年齢のみが授乳期間( $\beta = -0.275$ )と関連した。以上より、胎児期水銀曝露と弱い関連を示す採鉱環境において、神経発達に有意な性差があり、特に男子が小児発達尺度の遅れに対して鋭敏であることが示唆された。

スリナム共和国の Puleowime (Apetina) の住民のいる Wayana 地区は多くの他地区と比べて魚摂取量が多く、しかも同地区に面するスリナム東部および南東部の多くの場所で小規模の金採鉱が行われており、環境中に放出される水銀曝露の危険もある。2008年に住民主導で実施されたリスク評価では、Wayana 住民は水銀曝露による健康障害に対する高い生涯リスクがあると示された。この地で Peplow & Augustine は Puleowime 住民に水銀曝露に関連する健康影響があるか否か調べた<sup>39)</sup>。2008年に 20 µg/g を超える毛髪水銀濃度であった住民 22 名の値は 23±6 µg/g (平均±標準偏差)であったが、2012年 (13±6 µg/g) には有意に低下していた。2012年に神経内科的検査バッテリーがおこなわれ、メチル水銀曝露に一致する神経影響が曝露住民に見られた。特異的な運動および認知障害は必ずしも同じではなかったが、毛髪水銀濃度が亜急性レベルであるアマゾン川流域で行われた他の研究と比べて、毛髪水銀濃度と神経学的障害の間に類似した関連性が観察された。なお、この論文は症例研究であるため対象者数も少なく、明確な結論は示されていない。

### B. メチル水銀の健康影響に関連する研究

一部の疫学研究で、メチル水銀は心血管系疾患との関連が示されている。これについては未だ一定の結論に達していないが、一貫性のない結果は魚摂取に由来する心臓保護作用のある *n-3* 多価不飽和脂肪酸とともにメチル水銀の同時曝露によってもたらされているという事実に起因する。それゆえ、この機序に関する情報を提示するならば、メチル水銀が心血管系の健康リスクであるかどうかを理解しやすくなるであろう。現在までに明らかにされている事実として、メチル水銀は蛋白質のスルフヒドリル基を不活化する酸化促進剤である。そこで Ginsberg *et al* は、この生化学的作用は動脈硬化防止に働く重要な抗酸化防御機構を減退させることかもしれないと考えた<sup>40)</sup>。この防御機構の 1 つは高比重リポ蛋白中に存在するパラオキシナーゼ 1 (PON1) 酵素であり、血中脂質の酸化および血管内皮への沈着を抑制する。PON1 は有機リン化合物のオキシソンの解毒に重要な酵素であるだけでなく、心血管系リスクの臨床マーカーとして有用である可能性が高い。メチル水銀やその他の金属はガラス器内で PON1 活性を阻害することが知られている。メチル水銀は魚摂取集団において血清 PON1 活性の低下と関連した。PON1 を低下させる影響は様々なメチル水銀量で引き起こされる PON1 の集団分布内の変化を予測することで評価され、1 日当たりのメチル水銀量 0.3 µg/kg で集団の平均 PON1 レベルを 6.1% 減少させ、急性心血管疾患発症リスクを集団全体の 9.7% 上昇させると推定された。この評価は、メチル水銀による心血管疾患発症リスクに可能な機序を示すとともに、そのリスクを定量化する方法を示唆するものである。この研究は、ヒトのリスク評価の中で、背景疾患の発症過程に及ぼす化学毒性の付加的影響を評価する逆方向での疾患生体マーカーを利用した例である。

動物実験では肥満が高い血中および組織中の水銀濃度と関連するが、疫学研究にはそのような証拠はない。この関連性の根拠となる機序は不明瞭であるが、肥満はメチル水銀の代謝や分布を変えるかもしれない。そこで Rothenberg *et al* は米国健康栄養調査 (2007-2010 年 NHANES) で水銀分析用の血液採取 24 時間以内に魚介類を食べた参加者の二次データを用い、妊娠していない米国成人 (20 歳以上) 1,138 名と小児 (2-19 歳) 206 名を対象とし、魚介類由来のメチル水銀摂取や他の交絡因子を考慮して、メチル水銀が大部分を占める血中水銀レベルに肥満が影響するのか検討した<sup>41)</sup>。血中水銀レベルを従属変数とし、24 時間以内に食べた魚のメチル水銀曝露、成人では肥満指数 (BMI)、小児では BMI の z 得点、その他の交絡因子を独立変数として、米国保健統計センタ

一によって提供されている重みを利用した多変量重み付け最小二乗回帰モデルで解析した。調整後モデルで、血中水銀レベルは大人の BMI と負の相関を示した ( $\beta = -0.54$ 、95%信頼区間-0.90~-0.18)。小児の血中水銀レベルは BMI z 得点と負の相関を示したが、統計的には有意でなかった ( $\beta = -0.16$ 、95%信頼区間-0.066~0.035)。肥満の成人や小児を正常体重者と比較すると、血中水銀濃度は肥満成人で平均 22%低く (95%信頼区間-33%~-82%)、肥満小児では血中水銀濃度に有意差は見られなかった (-1.7%、-31%~+39%)。以上より、主要な外因性メチル水銀曝露 (すなわち、魚介類摂取由来) や他の交絡因子の影響を調整すると、成人ではメチル水銀の代謝、分布、排出が BMI の増加に伴って変化し得ると考えられた。

### C. メチル水銀の測定法および代謝に関する研究

多くのメチル水銀影響に関する研究は長期曝露を評価するためにメチル水銀の 1 生体マーカーを測定することによっておこなわれている。それゆえ、長期間高い再現性を有するデータであるためには長期曝露を映し出すマーカーの測定法の信頼性を評価することが求められる。Kioumourtzoglou *et al* は女性 57 名の 10~15 年に亘るメチル水銀の 1 マーカーである赤血球中水銀の被験者間の再現性を検討した<sup>42)</sup>。10~15 年 (中央値 12 年) 隔てた 2 つの血液試料が Nurses' Health Study II の女性 57 名より提供され、その血液試料より赤血球中水銀濃度が測定された。被験者間の変動を評価するために、2 つの試料間の相関係数 ( $r$ ) と級内相関係数 (ICC) を算出した。さらに、初回の赤血球中水銀に対して魚介類摂取に関する変数も含めた異なるモデルを、予測性能を検討するため leave-one-out (一個抜き) 交差検証を用いて比較した。結果は、10~15 年を隔てて強い相関 ( $r = 0.69$ ) と高い ICC (0.67、95%信頼区間 0.49~0.79) が認められた。初回の赤血球中水銀試料と同時に得た魚介類摂取量は、赤血球中水銀の変動の 26.8%を説明した ( $r = 0.52$ )。時間とともに赤血球中水銀は低下したが、10~15 年隔てて強い級内相関が認められたことから、被験者内での相対的安定性が示された。これより、赤血球中水銀の単回測定は長期曝露指標として妥当であると著者らは判断したが、この結論は彼らの限られた対象にしか適用できないだろう。

メチル水銀が脳および神経系に有害健康影響を引き起こすことはよく知られている。血液あるいは毛髪中のメチル水銀の生物学的半減期から算出される消失速度定数を推定することはメチル水銀摂取のガイドライン値を求める際に重要となる。そこで、Jo *et al* は韓国成人のメチル水銀の生物学的半減期を、血中メチル水銀濃度とメチル水銀の 1 日当たりの食事摂取の間に直接的関係があるとする 1 コンパートメントモデルを使用して推定した<sup>43)</sup>。集団のメチル水銀の生物学的半減期の個人間変動を定量化し、そのモデルのパラメーターを推定するために事前情報 (informative priors) を利用した。メチル水銀の集団全体の生物学的半減期は  $80.2 \pm 8.6$  日と推定され、また男子で  $81.6 \pm 8.4$  日、女性で  $78.9 \pm 8.6$  日であった。生物学的半減期の標準偏差は  $25.0 \pm 8.6$  日と算出された。血中メチル水銀濃度とメチル水銀摂取量の直接的関係を利用すると、本研究の生物学的半減期は、以前ガイドライン値を設定する際に使われた研究で算出された値よりも長いと考えられた。

### D. メチル水銀の曝露評価に関する研究

メチル水銀に汚染された魚摂取は、特に妊娠中の母親では、胎児への健康障害を起こしうる。米国国民健康栄養調査 (NHANES) 2011-2012 年版にはアジア系米国人などの人種分類とともに、総水銀およびメチル水銀などの測定を含んでおり、リスクの決定要因の解析を行うことができる。

そこで、Buchanan *et al* はメチル水銀影響を受け易い身体的に脆弱な集団や高頻度の魚摂食に由来する健康影響リスクを持ちうる集団（つまり、妊娠可能年齢や 50 歳以上の女性）について、米国における現在のメチル水銀曝露量を調べた<sup>44)</sup>。メチル水銀の予測値の幾何平均値とともにその 90 および 95 パーセンタイル値を算出し、また重回帰分析を用いて全ての予測変数に関連する平均メチル水銀の比例変化を推定した。さらに、高くなるメチル水銀を予測するために血中総水銀検査法と魚摂食調査票を使ってスクリーニング法の妥当性を検討した。予測されたメチル水銀の幾何平均値はアジア系妊娠可能年齢女性 (1.17  $\mu\text{g/L}$ ) と 50 歳以上のアジア系米国人 (2.49  $\mu\text{g/L}$ ) で最も高かった。アジア系妊娠可能年齢女性の 23%以上が 3.5  $\mu\text{g/L}$  以上の値であり、50 歳以上アジア系米国人の 25%が 5.8  $\mu\text{g/L}$  以上の値であった。魚摂食頻度はメチル水銀の全変動の 21~23%を説明した。魚を週 2 回以上摂食する女性の 25%が 3.5  $\mu\text{g/L}$  以上のメチル水銀値であった。血中総水銀は 5.8  $\mu\text{g/L}$  以上のメチル水銀で高い妥当性を示し、魚料理を月 2 回以上食べる二段階スクリーニング（血中総水銀で追跡）も高い妥当性を示した。以上より、魚摂食によりアジア系妊娠可能年齢女性のメチル水銀曝露は増え続けており、その子どももリスクを背負うことになる。高リスク群におけるメチル水銀のスクリーニングが考慮されるべきであろう。

Xu & Newman は、米国 Virginia 州海岸部のアジア系が大多数を占める 2 つの教会区住民と対照群である非アジア系教会区住民を対象として魚摂食とそれに関連する水銀曝露について比較検討した<sup>45)</sup>。魚介類摂食量は中国系住民で 1 日一人当たり 36.9 g またベトナム系住民で 1 日一人当たり 52.7 g であり、米国一般集団の魚摂食量 12.8 g よりも多かった。同様に、毛髪水銀濃度は各々中国系 0.52  $\mu\text{g/g}$ 、ベトナム系 1.46  $\mu\text{g/g}$  であり、米国一般女性の 0.2  $\mu\text{g/g}$  よりも高かったが、公表されている WHO の曝露閾値 14  $\mu\text{g/g}$  よりも低かった。回帰モデルを使い、魚介類摂食量と毛髪水銀濃度との正の関係を示し、魚介類摂食による水銀曝露であることを示唆した。これら研究対象集団においてモンテカルロ法で算出した年平均の 1 日当たりのメチル水銀摂取量は、ベトナム系住民が最も高く、次いで中国系住民、最後に非アジア系住民であった。にもかかわらず、彼らの 1 日当たりのメチル水銀摂取量はいずれも米国 EPA の基準値 (0.1  $\mu\text{g/kg}$  体重/日、*RfD*) に比べて低かった。結論として、魚摂食パターンは人種間で異なり、その結果水銀曝露レベルも異なる。非アジア系住民に比べてアジア系住民は魚介類/水銀摂取量が多いので、人種毎に個別の魚介類摂食指導が必要であると考えられた。そうしないと、魚摂食による健康有益性は、水銀曝露の有害リスクに比べて、意味のないものになってしまう。

公衆衛生で世界的な関心が持たれている水銀曝露は主に魚摂取由来のメチル水銀と歯科用アマルガム由来の金属水銀である。Goodrich *et al* は、二元的曝露のある集団における水銀の体内負荷量と主要曝露源を明らかにするために、米国歯科医師会の歯科医師 630 名に呼びかけた<sup>46)</sup>。参加者は質問紙を通して職業実態と魚摂取について回答した。金属水銀およびメチル水銀の生体マーカーとして尿中水銀と毛髪および血液水銀が Direct Mercury Analyzer-80 を使って測定された。対象者の水銀幾何平均（および 95%信頼区間）値は尿中で 1.28 (1.19~1.37)  $\mu\text{g/L}$ 、毛髪中で 0.60 (0.54~0.67)  $\mu\text{g/g}$ 、血液中で 3.67 (3.38~3.98)  $\mu\text{g/L}$  であり、米国一般集団より高かった。重回帰分析で、歯科医としての勤務年数、扱うアマルガム量、就業時間および性とともに個人のアマルガム量が尿中水銀レベルを予測できた。魚摂食パターンで毛髪水銀および血液水銀を予測することができ、白人に比べてアジア系人種で高かった。魚のうち 5 種、すなわち、メカジキ、マグロ、マグロ白

缶詰、ホワイトフィッシュ、大サバ (king mackerel) が推定水銀摂取の大部分を占めた。水銀の職業性曝露を有する集団を研究する時、大部分の総曝露を占める金属水銀とメチル水銀の両者の環境曝露を評価することが重要である。

韓国内の食事由来のメチル水銀曝露を評価するために、Yang *et al* は小売店から集められた魚缶詰、魚ソース、乾燥カツオ、冷凍マグロ刺身などの海産物中の総水銀およびメチル水銀含有量を調べた<sup>47)</sup>。直接水銀解析装置およびガスクロマトグラフィー電子捕獲検出器を使って各々総水銀とメチル水銀が測定された。最も高い総水銀およびメチル水銀を示したにはマグロの刺身であり、次いで乾燥カツオであった。マグロ缶は他の魚缶詰と比べて頻回検出され、かつ高い含有量を示した。1週間当たりの曝露量を推定すると、海産物中の水銀曝露は安全な範囲にあり、総水銀は暫定耐容週間摂取量 (PTWI, 4 µg/kg 体重/週) の 2.59% であり、メチル水銀は PTWI 1.6 µg/kg 体重/週 の 1.82% またメチル水銀の基準値 (EPA RfD, 0.7 µg/kg 体重/週) の 4.16% であった。しかし、小児のような脆弱集団を守りかつ食物摂取を制限するために、魚および海産物中の水銀量を定期的にモニターする必要があると述べた。

食物摂取による健康リスクを評価するために、Lei *et al* は有機塩素系殺虫剤、PCB、ポリ臭化ビフェニールエーテル、多環芳香族炭化水素および毒性重金属 (水銀、クロム、カドミウム、鉛およびヒ素) のヒト 1 日当たりの摂取量と取込量を中国上海にある市場から集めた動物性食品を基に推定した<sup>48)</sup>。単一食品摂取で生体に入ってくる汚染物質の摂取および取込推定量は成人で各々 9.4~399 ng/kg 体重/日と 4.2~282 ng/kg 体重/日であり、小児では 10.8~458 ng/kg 体重/日と 4.8~323 ng/kg 体重/日であった。また複数食品摂取で入ってくるこれらの推定値は成人で各々 0.2~104 ng/kg 体重/日 (摂取) と 0.05~58.1 ng/kg 体重/日 (取込)、小児で 0.2~119 ng/kg 体重/日 (摂取) と 0.06~66.6 ng/kg 体重/日 (取込) であった。これら汚染物質によって脅かされる非癌性および癌性健康リスクは、米国 EPA のリスク評価法に従い、危険指数 (hazard quotient, HQ) および生涯癌リスク法を使って推定された。結果は、単一ないし複数食品摂取による多数の汚染物質に対する複合危険指数は 1 以下であり、上海住民は有意な非癌性健康リスクを受けているとは考えられなかった。調査した汚染物質の中でメチル水銀の潜在的な非癌性リスクが最も高かった。しかし、多くの食物中で多数の汚染物質によって脅かされる複合癌性リスクは  $10^{-6}$  の許容リスクを超え、無機ヒ素が主たる寄与因子であり、無機ヒ素の癌性リスクは上海市場の動物性食品において関心事の 1 つである。なお、癌性および非癌性影響を誘発するポリ臭化ビフェニールエーテルのリスクは無視しうるものであった。

サハラ砂漠以南のアフリカで胎児期メチル水銀曝露は殆ど知られていないが、メチル水銀は世界的に分布する神経発達毒性物質である。Obi *et al* はナイジェリアの Nnewi にある病院で集められた母親-新生児 95 組の臍帯血および母体血中の総水銀濃度を測定し、人口学的ないし食事性因子が血中水銀と関連するかどうか、また水銀レベルが自記式健康調査および出産児健康状態と関連するか調べた<sup>49)</sup>。母体血中水銀レベルは平均で 3.6 µg/L で、範囲 1.1~9.5 µg/L であった。臍帯血水銀は平均で 5.1 µg/L (範囲 1.2~10.6 µg/L) であった。臍帯血/母体血の水銀比は平均で 1.5 (0.4~3.2) であった。母親および臍帯血中水銀は有意な正の相関があった ( $r = 0.471$ )。1/3 以上の母親が少なくとも月に 1 度は魚摂食をしていると報告したが、魚摂食によって生じる血中水銀の増加は小さいものであった ( $P = 0.08$ )。臍帯血水銀は出生時体重および身長、頭囲および胸囲とも有意な

正の関連があった。参加者の 36%の水銀レベルが米国 EPA の基準値 (RfD) に関連する生体モニタリング指導値を超えていた。以上より、本対象集団である妊婦およびその新生児はメチル水銀に曝露されており、その曝露は世界の他地域の一般集団値よりも高いことを示した。

### 3) 日本から発信しているメチル水銀研究

#### ■ 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。

2015 年の研究成果のうち、メチル水銀/水銀に関連する論文が Miyashita *et al* によって報告された<sup>50)</sup>。PCB やメチル水銀の胎児期曝露の有害性、また妊娠中母親の魚摂取による栄養の有益性は胎内成長に影響を及ぼし得る。そこで、高頻度の魚摂取をしていることが知られている日本人における出生サイズに及ぼす PCB やメチル水銀の胎内影響を検討するために、妊娠中および分娩時の母体血中 PCB と多価不飽和脂肪酸、毛髪総水銀 (これはメチル水銀曝露の生体指標) を測定した。母親の魚 (脂肪に富んだ魚と赤身魚に分類) や貝の摂取は分娩時になされた食品頻度調査票より計算された。新生児の人体計測データは出生記録から得られた。化学物質曝露と出生サイズの関連性は交絡因子を調整した重回帰分析を用いて母子 367 組で解析された。出生体重 (平均±標準偏差) は 3,073±37 g であった。妊娠年齢相応より小さい (SGA) 体重児の発生頻度は 4.9% であった。PCB および毛髪水銀濃度の中央値は各々 108 ng/g (脂質当たり) と 1.41 µg/g であった。水銀濃度と出生体重、児身長、胸囲、頭囲との間に有意な関係は見られなかった。多価不飽和脂肪酸を調整した重回帰分析を用いると、SGA 体重児のリスクはメチル水銀の増加に伴い減少することが示された。以上より、必須栄養の有益な影響は出生サイズに及ぼすメチル水銀影響を隠蔽するかもしれないことが示唆された。

東北コホート調査は残留性有機汚染物質 (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。Tatsuta *et al* が宮城県内の三陸海岸地域の 7 歳児に小児用 Wechsler 知能検査 (WISC-III) を実施している最中に東日本大震災に見舞われた<sup>51)</sup>。そのため、7 歳児の知能検査 (IQ) 結果は震災前後で心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の有無も考えられ、分割して検討することとなった。震災前に WISC-III を行った群 (震災前群) 123 名の臍帯血総水銀、鉛、母体血 DHA 濃度 (中央値) は各々 15.5 (5 および 95 パーセンタイル値、6.4~39.9) ng/g、0.4 (0.2~1.0) µg/dL、171.7 (109.9~259.3) µg/mL であり、震災後群 289 名は各々 16.7 (5.9~39.7) ng/g、0.4 (0.1~1.1) µg/dL、169.3 (98.3~249.4) µg/mL であった。両群にこれら化学物質曝露の有意差はなかったが、母親妊娠時の飲酒率が 23.4% と 13.1% と有意に異なった。このため、飲酒の有無と知能検査の検査者 (ダミー変数) を共変量として、震災

前後群で知能検査成績を比較した。生後 30 ヶ月に実施された子どもの行動チェックリスト (CBCL)、生後 42 ヶ月に実施された Kaufman 心理・教育アセスメントバッテリー (K-ABC) 得点、子どもの養育環境に関する検査得点、7 歳時の WISC-III の動作性 IQ 得点には有意差は見られなかったが、WISC-III の言語性 IQ 得点で震災後群が震災前群に比べて有意に低かった。さらに、K-ABC 検査では大きく認知処理過程尺度と習得度尺度に分かれ、前者は学業等に影響されない生まれつきの能力、後者は文化・教育環境に影響される能力と考えられている。42 ヶ月時に実施されたこの 2 つの尺度も共変量に加えて WISC-III 得点を比較しても結果は変わらなかった。その際、言語性 IQ 得点は認知処理過程尺度および習得度尺度と正の関連があり、また動作性 IQ は認知処理過程尺度とのみ正の関連が見られた。以上より、著者らは災害がもたらす教育環境への悪影響を早期に取り除かないと算数や知識などを含む言語性 IQ の低下を招くと報告した。

WISC-III (IQ) scores after adjusting for possible covariates in predisaster and postdisaster groups (N=123 and N=289, respectively): results of covariance †

	Predisaster group	Postdisaster group	P value	Covariates					
				Mean±SD	Mean±SD	Mental processing score	Achievement processing score	Tester 1	Tester 2
						t value	t value	t value	t value
Verbal IQ	103.9±12.2	99.8±9.5	0.001	3.84 **	8.70 **	2.90 **	0.00		
Information	10.5±2.9	9.5±2.5	0.002	2.28 *	7.35 **	1.15	-0.86		
Similarities	10.6±2.9	10.2±2.6	0.217	1.86	5.74 **	1.90	0.91		
Arithmetic	11.2±2.5	10.2±2.4	0.001	3.19 **	4.30 **	1.69	0.17		
Vocabulary	10.9±2.7	10.1±2.3	0.012	3.25 **	5.51 **	3.81 **	0.79		
Comprehension	10.0±2.9	9.9±2.5	0.666	1.61	4.93 **	0.86	-1.02		
Digit span	9.6±1.8	9.0±2.2	0.010	5.23 **	2.06 *	1.65	3.30 **		
Performance IQ	101.1±11.2	101.4±10.6	0.814	6.22 **	1.00	0.26	-1.72		
Picture completion	10.8±2.8	11.1±2.2	0.349	3.25 **	0.93	-0.47	-5.30 **		
Coding	9.1±2.4	9.5±2.3	0.225	4.15 **	-0.69	1.14	-0.89		
Picture arrangement	10.8±2.6	10.3±2.6	0.070	4.23 **	0.52	-0.07	-2.17 *		
Block design	9.9±2.4	10.1±2.6	0.686	4.21 **	1.43	-0.06	0.50		
Object assembly	10.0±3.2	10.1±2.8	0.954	3.15 **	0.75	0.33	2.02 *		
Symbol search	10.5±2.4	10.3±2.3	0.458	3.66 **	1.78	3.80 **	2.38 *		
Total IQ	102.8±10.6	100.6±9.2	0.053	5.99 **	6.11 **	2.02	-1.01		

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.001$ .

† Covariates are K-ABC scores after adjusting for maternal drinking habit during pregnancy and testers of K-ABC, and testers of WISC-III.

## ■ わが国のメチル水銀に関連する疫学研究

国内の横断研究として、Sakamoto *et al* は水銀化合物の曝露のない健康な妊婦 54 名を対象とし、妊娠初期および出産期女性の血液、手足爪、毛髪および臍帯血を測定した<sup>52)</sup>。この研究は、妊娠中のメチル水銀曝露の標的臓器は胎児脳であり、特に妊娠後期の胎児脳は感受性が高いことが知られている。このため、妊娠後期のメチル水銀曝露量を示す指標は小児発達影響を検討する際に必須となるので実施された。この結果、妊娠初期の手足爪の水銀濃度は、頭皮から 3-4 cm の毛髪水銀濃度と最も高い正の相関係数が得られ、約 5 ヶ月前のメチル水銀曝露指標であることが示唆

された。出産時の手足爪の水銀濃度は臍帯血水銀濃度と高い相関を示し、また出産時の頭皮から 0-1 cm、1-2 cm、2-3 cm の毛髪水銀濃度と同様に高い相関を示した。以上より、出産時の手足爪は母親および胎児の妊娠後期のメチル水銀負荷量を知る上で有用であると結論した。特に、海外で臍帯血や母親の毛髪が得られない場合でも比較的容易に入手できる爪でメチル水銀の曝露評価を行うことができることを指す。

1950 年代にメチル水銀による大規模食品中毒 (水俣病) が水俣で発生した。この疾患の診断基準は当時より論争の余地もありかつ難しかったが、熊本大学研究班は 1972 年から 1973 年にかけてその臨床的特徴を精査するために大規模研究を行った。その時の結果を基に作られた 1977 年版診断基準を吟味するために、二塚はこの研究結果を再評価することを試みた<sup>53)</sup>。曝露地区の大多数の住民は神経学的徴候、とりわけ手袋・足袋型知覚障害を示し、水俣市に住む男性住民の陽性反応的中率は 0.73、陰性反応的中率は 0.23 であった。知覚障害のみの相対危険度は、対照とした有明地区の有病率を 1 (基準) とすると、水俣地区で 2.6 (95%信頼区間は 2.0~3.3) であり、御所浦地区は 1.2 (0.9~1.5) であった。その診断基準は、少なくとも 1977 年まで必ずしも十分とは言えなかったが、妥当なものであった。そうではあるが、水俣病登録患者の追跡調査には効率の良い新たな診断基準の開発が必要であろうと述べた。

なおヒトデータではないが、Matsuyama *et al* は水俣湾の海底堆積物中の水銀濃度の詳細調査を 2012 年 5 月に行い、湾の 107 採取点から総計 691 の堆積物を集めた<sup>54)</sup>。加重平均総水銀濃度および海底堆積物中の水銀総量は各々乾燥重量当たり 2.3 mg/kg と 3.4 トンと推定された。堆積物表層の総水銀平均濃度は乾燥重量当たり 3.0 mg/kg であり、表層の総水銀の分布パターンは 25 年前に報告された結果と比べ殆ど変わっていなかった。さらに、2010 年から 2012 年にかけての水俣湾の海水モニター結果によると、堆積物から動員され海水中に溶出する推定総水銀量およびメチル水銀量は各々 0.7 および 0.1 kg/年であった。

#### 4) メチル水銀とセレンの関係

"methylmercury"と"selenium"および"selenium compounds"をキーワードに、2015 年 1 月以降の報告で新たに検索されたものは、オンライン掲載分を含め 24 文献であった。大別すると、疫学研究、摂取セレンの評価、水生生態系での生物濃縮、環境モニタリング・含有量分析、セレンと水銀の加給態率、水銀曝露実験などに関する研究があった。

##### ■ 疫学的研究

2015 年に報告された疫学論文 4 編のうち 3 編は、妊娠女性の血液や臍帯血中の水銀・セレン濃度を分析したもので、その他の 1 編は地域住民の毛髪中レベルを分析したものであった。

米国では、胎児の神経発達上の水銀影響を考慮して、妊娠女性の魚介類の摂取量を週に 340 g 以下にすることを推奨している。しかし、魚介類には水銀毒性拮抗作用を有するセレンも豊富であるため、水銀とセレンの両方を考慮してリスク評価を行うことが望ましい。Gilman *et al* は、先に食事摂取調査を行ったハワイ在住コホートで妊娠・出産した女性を対象として、胎盤と臍帯血を分析し、水銀、セレン、セレノプロテイン mRNA、蛋白質および酵素活性について調べた<sup>55)</sup>。その結果、魚介類の摂取量によって、胎盤と臍帯血中水銀濃度に差異がみられ、魚を食べない群が最も平均水銀濃度が低かった。しかし、魚を食べないにも拘わらず高い水銀値を示す、あるい

は魚を多く食べていても低い水銀値を示した人も少なからずおり、魚の摂取量と血中水銀の間に有意な相関関係は見られなかった。胎盤中のセレンプロテイン mRNA や蛋白質、酵素活性値は、食事摂取パターンで分類したどの群間にも差異は認められなかった。全く魚を摂取しない群を除外すると、魚介類の摂取量と水銀値、セレンタンパク質やセレンエンザイム活性などとの間に明らかな相関関係は見られなかった。

Wells *et al* は、メチル水銀曝露が胎児成長に及ぼす影響とともに交絡因子や交互作用を評価するために横断研究を行った<sup>56)</sup>。メリーランド州 Baltimore 市で 2004~2005 年に生まれた単胎 271 児を対象として、臍帯血中の各種水銀、血清中 *n*-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA 他) およびセレン濃度を測定した。重回帰分析における調整変数は、在胎週数、出生時体重、母の年齢、出産数、妊娠前 BMI、喫煙歴、高血圧、糖尿病、血中セレン、PUFA および無機水銀とした。分析の結果、臍帯血中メチル水銀の幾何平均値は 0.94  $\mu\text{g/L}$  (95%信頼区間 0.84~1.07) であり、肥満度 (体重 [kg] の立方根を 100 倍して身長 [cm] で割った値) に対する調整モデルでは、 $\beta\ln(\text{MeHg}) = -0.045$  ( $\text{g/cm}^3$ ) $\times 100$  (95%信頼区間 -0.084~-0.005) という予測式が導かれた。肥満度におけるメチル水銀と性別の交互作用は見られなかったが、出生時身長に対してはメチル水銀と PUFA の間に交互作用が認められた (PUFA 低値群で、 $\beta\ln(\text{MeHg}) = 0.40$  cm、95%信頼区間 -0.02~0.81; PUFA 高値群で、 $\beta\ln(\text{MeHg}) = 0.15$ 、95%信頼区間 -0.54~0.25; 交互作用項  $P = 0.048$ )。メチル水銀と出生体重および肥満度との関連は *n*-3 PUFA とセレンおよび無機水銀濃度に修飾されることがわかった。結論として、メチル水銀濃度が高い新生児では体格指数が低下し、メチル水銀と PUFA 間には交互作用があり、メチル水銀と PUFA が高値の新生児では出生時身長と頭囲長が短くなる可能性があると述べた。

Lei *et al* は 310 人の不妊症女性と 57 人の妊娠中女性について食物摂取頻度調査と血中メチル水銀濃度の分析を行い、不妊症女性ではさらに FSH および LH ホルモンとセレン、亜鉛濃度もあわせて測定した<sup>57)</sup>。その結果、不妊症女性では、刺身の摂取量が多く、中国の漢方薬とアルコールの摂取頻度が高く、運動量が少なく、また、血中メチル水銀濃度は妊娠女性に比べて有意に高かった。血中メチル水銀の基準値 (5.8  $\mu\text{g/L}$ ) で不妊症女性を 2 群に分けたところ、FSH と LH ホルモン値に有意差はなく、どちらもほぼ正常範囲内であった。不妊女性の主なメチル水銀摂取源は魚食と刺身であり、魚介類の摂取頻度が高いと、血中メチル水銀濃度も上昇することが観察された。メチル水銀濃度が 5.8  $\mu\text{g/L}$  以上の群では、5.8  $\mu\text{g/L}$  未満の群に比べ、週 1、2 回魚を食べている人が 3.35 倍、また週 3 回以上魚を食べている人は 4.42 倍多かった。妊娠可能年齢層の女性に対する魚の推奨摂取量を考慮する際に、役立つ一報告となるであろう。

Faial *et al* はブラジル Para 州の Tapajós 川沿い Barreiras 地区住民 141 人の毛髪中水銀、メチル水銀濃度を分析した<sup>58)</sup>。この地区では金採掘が違法に行われており、住民が川で捕獲して食べる 9 種の魚の水銀やセレン濃度の分析の他、川の水質検査も行われた。その結果、毛髪総水銀濃度は全サンプルの 84% が許容基準値の 6.0  $\mu\text{g/g}$  を超えており、男性では 2.07~24.93  $\mu\text{g/g}$ 、女性では 4.84~27.02  $\mu\text{g/g}$  の濃度範囲に分布していた。毛髪中メチル水銀濃度は男性で平均 11.68 (範囲 1.49~19.57)  $\mu\text{g/g}$ 、女性で平均 10.38 (3.73~22.35)  $\mu\text{g/g}$  であった。肉食系魚類では平均水銀濃度が 0.66 (0.30~0.98)  $\mu\text{g/g}$  であり、現行の規制値を超えているものが多かったが、非肉食系魚類では平均 0.09 (0.02~0.44)  $\mu\text{g/g}$  と規制値以下のレベルであった。セレン濃度は肉食系魚類で平均 0.34 (0.18

～0.54)  $\mu\text{g/g}$ 、非肉食系魚で 0.32 (0.16～0.56)  $\mu\text{g/g}$  であった。川の水質検査では規制値を超えるものはなかった。毛髪水銀濃度と川魚の摂取頻度に関連が見られなかったことについては、魚体内のセレン/水銀比が関わるためと著者らは考察した。

エステル分解酵素のパラオキシナーゼ (PON1) は高比重リポ蛋白 (HDL) の主成分でもあり、人の動脈硬化進展を抑制する。PON1 活性の違いは基本的に PON1 遺伝形質に依存するが、環境由来化学物質もその活性を修飾するという証拠が蓄積しつつある。Laird *et al* の横断研究は、水銀、カドミウム、鉛、セレンに日常的に曝露するイヌイットにおいて、環境中の様々な金属への曝露と PON1 活性との関連を確認することを目的とした<sup>59)</sup>。2,172 人の健康な対象者から採取した血液中の PON1 活性と金属濃度を測定した。社会人口学、人体測定学、生活習慣に関わる変数も測定した。PON1 活性、血中金属濃度、HDL、*n*-3 脂肪酸濃度、年齢、性別、BMI、生活習慣 (喫煙、飲酒量) の関連を重回帰分析で検討した。PON1 活性は血中セレン濃度と正の関連があった ( $\beta = 0.056$ ,  $P = 0.001$ ) が血中カドミウム濃度と負の関連を示した ( $\beta = -0.025$ ,  $P < 0.001$ )。PON1 活性と血中水銀や鉛濃度との関連は認められなかった。この結果、PON1 活性は金属曝露に修飾され、イヌイットの伝統食はセレン摂取量が多いことで PON1 活性を高め、健康に寄与する可能性が示唆された。この所見は、カナダ極地地方に住むイヌイットの現在の環境中金属曝露が中毒学的に重要性の高い生化学指標のパラオキシナーゼ活性と関連することを支持する。

#### ■ 摂取セレンの評価

魚に含有される水銀が問題視されているが、魚の栄養成分であるセレンや不飽和脂肪酸の水銀毒性に対する保護作用が見出されて以来、魚類や食事の水銀・セレン比の評価に関する報告が毎年少なからず出されている。

Ralston *et al* は、近年更新された水銀のリスク評価に関する論文を概観し、今後セレン健康便益値を活用することを推奨している<sup>60)</sup>。すなわち、必須元素のセレンは、脳組織の酸化損傷の防御など重要な生体機能に関わっているが、妊娠中の女性が高濃度のメチル水銀に曝露されると、セレンの胎盤輸送が著しく阻害され、胎児脳のセレン含有酵素合成が妨げられる。母親のセレン摂取量は胎児脳のセレン酵素活性へ反映されるため、魚や海産物中の水銀とセレン含有比はリスク評価の際に重要な情報となる。メチル水銀濃度が低い場合は、指数関数的にセレン水銀比が高値となり、ゼロ除算エラーの誤謬に陥りやすいので、調整セレン健康便益値 (HBV<sub>Se</sub>) を使うことが勧められている。妊娠中や授乳中女性への FDA/EPA の勧告に沿って、セレンの濃度範囲が様々である海産物について摂取を避けるか奨めるべきかを、HBV<sub>Se</sub> を目安に判定できる可能性があるとして述べている。

魚の摂取に関して、セレン健康便益値 HBV<sub>Se</sub> を提示した報告が Reash *et al* により出されている<sup>61)</sup>。米国の石炭を燃料とする多くの火力発電所では、大気環境管理に必要な脱硫排気装置が取り付けられており、水銀やセレンその他の化学物質を受水河川に排出している。食物連鎖で生物濃縮される微量元素の潜在的な危険性について関心が高まっているため、著者らは石炭火力発電所近くのオハイオ川に生息する魚を採取し、ヒ素、総水銀、メチル水銀、セレン濃度を分析した。6 種の魚の切身総計 50 サンプルについて調べたところ、3 サンプル (6%) でのみ、メチル水銀濃度が米国 EPA の健康影響の管理基準値 (0.3 mg/kg 湿重量) を超えており、いずれもニベ科の成魚であった。EPA が公表した生殖影響に対するセレンの許容基準値を超えたサンプルはなかった。ヒ

素濃度が 1.0 mg/kg 湿重量を超えたものは 8 サンプルのみであった。全魚種でのセレン健康便益値  $HBV_{Se}$  の平均は 4 以上あり、オハイオ川の魚を食べても、十分量のセレンで潜在的な水銀健康影響リスクが相殺される可能性がある。生物濃縮の程度は、石炭火力発電所からの距離によって差異はなかったが、工場廃水が交じり合う河川流域では生物濃縮が増強されるケースが見られた。水圧等の物理的要因で、オハイオ河川中水銀のメチル化は低く抑えられていることが観察された。

イヌイット文化圏の国産食糧には、セレンと  $n-3$  多価不飽和脂肪酸 ( $n-3$  PUFA) が多く含まれるが、一方、同地域で獲れる海産物ではメチル水銀の生物濃縮が問題となると報告されている。北ケベック地方の Nunavik では、セレンと  $n-3$  PUFA の健康有益性に関する調査がなされているが、近年の研究で、胎児期のメチル水銀曝露が、幼児期に視覚・認知・行動障害をもたらすことが示された。Lemire *et al* の研究では、Nunavik での現代の食糧におけるメチル水銀、魚食のセレンおよび  $n-3$  PUFA 源を、地域差を考慮した上で出産可能年齢層の女性が消費するものを中心に調査した<sup>62)</sup>。すなわち、2004 年の Nunavik 健康調査 (男性 315 名、女性 387 名) での食事調査記録と血中マーカー、および Nunavik 野生生物種のメチル水銀、セレン、PUFA レベルの分析値を用いて、食事からの寄与 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) を推計した。ベルーガ (チョウザメ) を最も捕獲・食する地域では、出産可能年齢の女性のうち 78.4% が  $8 \mu\text{g}/\text{L}$  以上の水銀を摂取している危険性があった。その他ほとんどの国産食糧のメチル水銀含有量は低く、イヌイット人はあまり食べないベルーガ肉で水銀の寄与が最も高かった。アザラシの肝臓とベルーガの脂肪付き皮の寄与はそれほど高くなく (メチル水銀摂取のうち 0.06~0.15)、ベルーガ脂肪皮にはセレンも比較的高濃度で含まれていた (セレン摂取の 0.30)。PUFA の主な摂取源は、北極イワナとベルーガ脂肪皮、アザラシの脂肪であった。妊娠可能年齢女性ではベルーガ肉からのメチル水銀摂取を最小限にすべきであるが、国産食糧の有益性を示すために、地域エコシステムや食生活習慣の関わりについても考慮する必要があると述べている。

### ■ 水生生態系での生物濃縮

無酸素状態で水中のバクテリアにより無機水銀がメチル化されると、水銀毒性は増強される。遠洋の食物連鎖でメチル水銀がどのように生物濃縮されるか調べるため、Ruus *et al* は Kongsfjorden (ノルウェー Svalbard 諸島のフィヨルド) に生息する動物プランクトン、魚、海鳥の組織中メチル水銀濃度を測定した<sup>63)</sup>。生態系の栄養段階が上がるにつれ、メチル水銀は生物濃縮され、低緯度地帯では過去の報告よりも顕著な濃縮状態が観察された。総水銀とメチル水銀濃度間には強い相関がみられ、ミツユビカモメのメチル水銀濃度は季節変動 (5 月から 9 月にかけて低くなる) も認められた。海鳥のセレンと総水銀濃度に有意な正の相関がみられたが、動物プランクトンではそのような相関関係は見られなかった。水銀濃度の高い生物では、水銀の毒性軽減にセレンが重要な役割を果たしていると考えられている。

Ouédraogo *et al* は、西アフリカ・ブルキナファソでの亜熱帯淡水生態系の食物網について、水銀、セレン濃度の生物濃縮の実態を調べた<sup>64)</sup>。2010 年の雨季に、3 箇所貯水池から水、沈殿物、魚、動物プランクトン、軟体動物を採集し、総水銀、メチル水銀、総セレン濃度を分析した。炭素・窒素安定同位体比 ( $\delta^{13}\text{C}$ ,  $\delta^{15}\text{N}$ ) を解析し、食物網の構造と魚類への蓄積・伝達パターンについて検討した。食物連鎖長 (FCLs) について、消費下位層に位置する主な生物分類群を部位特異的に収集し、平均の全窒素同位体比 ( $\delta^{15}\text{N}$ ) を求めることにより算出した。殆どの魚類で総水銀とセ

レンは低濃度であり、遠洋と沿岸の両方の生物を食餌源とする魚類では、食物連鎖長は 3.3~3.7 と短かった (魚の食物網における生物濃縮因子は、総水銀では 2.9~6.5、メチル水銀では 2.9~6.6 の範囲内にあった)。一方、セレンでは、食物網での生物濃縮は認められなかった。調整済み  $\delta^{15}N$  とログ変換したセレン/水銀比の間には逆相関が見られ、上位捕食者ではセレンの毒性防御効果が減衰することが示唆された。魚の水銀濃度を説明する因子は、栄養段階、炭素源、魚長 (大きさ) であった。他のアフリカ湖産物の既存報告データを含めて解析すると、総水銀の生物濃縮率と食物連鎖長との間に正の相関が見られた。西アフリカ亜熱帯地方の貯水池で、水銀の生物濃縮度が比較的低かったのは、食物連鎖長が短いことによると思われる。

食物連鎖の上位に位置する歯クジラは、小魚を多量に食べるため、高濃度の水銀を蓄積することで知られている。Sakamoto *et al* は、歯クジラ類 4 種の背部筋肉組織中の総水銀、メチル水銀、無機水銀およびセレン濃度と、水銀の化学形態について分析した<sup>65)</sup>。分析種の内訳はバンドウイルカ 31 匹、ハナゴンドウ 30 匹、スジイルカ 29 匹、コビレゴンドウ 30 匹であり、いずれの種でもメチル水銀濃度は総水銀濃度とともに上昇するが、高濃度では頭打ち状態が見られた。分析種ごとの総水銀に占めるメチル水銀の割合は、総水銀濃度が低い時は 90~100% で、総水銀濃度が高くなると 20~40% に低下していた。総水銀とセレン濃度は強い正の相関関係にあり、セレン/無機水銀モル比は、無機水銀レベルが上がるにつれ低下し、最終的にはどの種でもほぼ 1 になった。筋組織中メチル水銀の脱メチル化により、セレン化水銀 (HgSe) が合成されると考えられた。すなわち、総水銀濃度が高くなると、メチル水銀が一定濃度 (種類に応じて 3~8 ppm) を超えたものは無機化が進み、無毒化されたセレン化水銀 (無機水銀とセレンが 1:1 で結合したもの) となることが示唆された。X 線吸収微細構造分析 (XAFS) により、最も高い水銀濃度を示したバンドウイルカ筋肉中の水銀化学形態を調べたところ、主要化合物はセレン化水銀と推定された。また電子プローブ・マイクロアナライザー (EPMA) により、セレン化水銀は主に細胞の筋肉膜近くに局在し、顆粒状に蓄積していることが観察された。バンドウイルカの筋組織内に蓄積された高濃度の水銀は 3~8 ppm 程度のメチル水銀と、残りは脱メチル化により最終的に不活性化・無毒化されたセレン化水銀であることが明らかとなった。

#### ■ 環境モニタリング・含有量分析

Scheuhammer *et al* は、カナダの北極諸島に生息する野生動物や魚の水銀曝露状況に関する総説を出した<sup>66)</sup>。カナダ北部の Northwest Territories やイヌイット人が治める Nunavut の湖に生息する魚介類では、水銀濃度は総じて基準値 0.5-1.0  $\mu\text{g/g}$  体重を超えていた。淡水魚より低濃度のはずの海産ニシオンデンザメ (Greenland shark) の水銀濃度は特に高く、毒性影響をおこしうるレベルにあった。北極諸島の海鳥ゾウゲカモの卵やベルーガ・イルカおよび北極グマでは、次世代影響や神経毒性を及ぼすほどの高濃度水銀は認められなかった。そのほか西 Hudson 港のアザラシの肝臓や筋肉の水銀濃度は高く、潜在的な健康影響が危惧される。セレンによる水銀毒性の緩和作用が考えられるため、動物体内の水銀毒性防御効果についてさらに検討する必要があると述べられている。

地中海ではマッコウクジラの集団座礁は稀にしか見られないが、2014 年 9 月にイタリア南方のアドリア海沿岸に 7 匹の鯨が打ちあげられた。この海域で集団座礁は、1555 年以來 7 度目の出来事であり、これら鯨のうち雌 3 匹の脳、筋肉、肝臓、腎臓濃度の総水銀、メチル水銀、セレン濃

度を Squadrone *et al* が分析した<sup>67)</sup>。肝臓と脳の総水銀濃度は、それぞれ最大 200 mg/kg および 21 mg/kg と、腎臓や筋組織に比べて著しく高く、個体年齢による変動がみられた。肝臓と脳ではセレン濃度も高く、セレン/水銀モル比はどの臓器でも 1 以上であったことより、セレンによる水銀毒性軽減作用が働いているものと思われる。

Kehrig *et al* は、ブラジル南方の海岸に打ち上げられた幼若マゼランペンギンの羽、肝臓、腎臓中のセレン、総水銀、メチル水銀、無機水銀、鉛、カドミウム、メタロチオネイン濃度を分析した<sup>68)</sup>。メチル水銀とセレン、鉛、カドミウム濃度は内臓組織で高濃度であり、羽のセレンとカドミウム濃度は極低濃度であった。肝臓のセレン・メタロチオネイン濃度は、カドミウム、鉛、無機水銀濃度との間に相関がみられ、これら元素の無毒化に関与していることが示唆されたが、メチル水銀と相関がみられたのは肝臓セレン濃度のみであった。

Kenow *et al* の報告によると、米国 Wisconsin 州湖産のハシグロアビ (水に潜って魚を食べる鳥類) の卵の総水銀濃度は、0.17~1.23 µg/g 湿重量であり、孵化したひな鳥の血中水銀濃度は 0.84~3.86 µg/g 湿重量であった<sup>69)</sup>。水質の pH が低い酸性の湖に生息するオスのアビは、中性の湖に生息するものより体長が小さかったが、卵のセレンやカルシウム濃度に差異はなかった。オスの成鳥の体長が小さいのは、生息地別の遺伝的特性によるものとも考えられ、酸性湖に生息するアビの卵の水銀濃度が高いことが雛鳥にどう影響するのか、明らかとされていない。

水生生物種の分析以外には、主食の米の含有量を測定した報告があった。マダガスカルは一人当たり世界一の米消費国であるが、マダガスカル産米を調べたデータは少ない。Rothenberg *et al* は、マダガスカル産 51 在来種の玄米中の総水銀、メチル水銀、ヒ素、カドミウムなどの毒性元素と亜鉛、セレン、その他の微量必須元素濃度を測定した<sup>70)</sup>。いずれの毒性・必須元素とも一様に低濃度であり、赤糠種 ( $n=20$ ) とこげ茶糠種 ( $n=31$ ) ではマンガンを除いて必須元素の濃度に差異は見られなかった。必須元素の中では稲中の師部輸送に関わるルビジウム濃度が、最もメチル水銀および総水銀濃度と高く相関しており ( $r=0.33, 0.44, P<0.05$ )、逆に木質部輸送に関わるストロンチウム濃度との相関が最も低かったことから、水銀は木質部より師部経路で可動性が高いことが示唆される。

## ■ セレンと水銀の可給態率

Matos *et al* は、ヨシキリザメを生および調理して食べる際のリスクと便益について、*in vitro* 消化法により水銀、セレン、メチル水銀の可給態率 (bioaccessibility, 含有量に対する消化液中への遊離量の割合) を調べて検討を行った<sup>71)</sup>。調理済みサメのセレン、水銀、メチル水銀濃度は生のものより高く、特に焼いた場合で高くなった。焼いて調理したサメのセレンの可給態率は 83% 以上であったのに対し、水銀とメチル水銀の可給態率は 50% 程度であった。セレン健康便益値の  $HBV_{Se}$  は負の値となり、メチル水銀/セレンのモル比は 1 より高かった。サメの年間許容摂取量をリスク便益の観点から評価できるかもしれないが、多様な魚介類を摂るバランスのとれた食事を推奨することがより重要である。

Afonso *et al* は、淡水食用魚オオニベの総脂質、EPA、DHA、セレン、水銀、メチル水銀濃度を生食用と調理したもの各々について、可給態率評価手法で分析した<sup>72)</sup>。*in vitro* 消化管モデルでの総脂質の可給態率は、焼魚を除き、生・調理後ともに概ね高く、一方 EPA や DHA の可給態率は生・煮魚・焼き魚ともに低く、50% を上回ることはなかった。セレン可給態率は焼き魚で 82% か

それ以上であり、同様に水銀・メチル水銀とも可給態率が高かった (例外は焼き魚で、水銀 54%、メチル水銀 64%)。推奨されるオオニベの摂取頻度は、煮魚では最大で週 2 回、焼魚で週 3 回程度という結果が、リスク便益の可能性評価により導かれた。

同研究グループでは、マグロのセレン、水銀、メチル水銀の可給態率を評価するため、生と調理したもの (煮る・焼く) およびツナ缶の各々について分析した<sup>73)</sup>。セレンの可給態率は高かったが、缶詰のものは生のものよりは低かった。メチル水銀の可給態率は、生・調理済みともに高く、一方、総水銀可給態率は調理済みで 39~48%、缶詰では 20%未満と低いことがわかった。*in vitro* 消化管モデルの可給態分画で、セレンとメチル水銀の総モル比は 1 以上 (10~74) であった。リスク便益の可能性を評価したところ、ツナ缶を毎週摂取してもリスクは低いが、マグロの生・煮魚・焼魚では、少なくとも妊婦や授乳中の女性で月 1 回以上を摂取しないことが望ましいと述べた。

## ■ 水銀曝露実験

水生生態系における食物連鎖での毒性物質としてメチル水銀が注目され続けており、魚の食餌への添加実験によって生体内濃度や分布が精査されている。

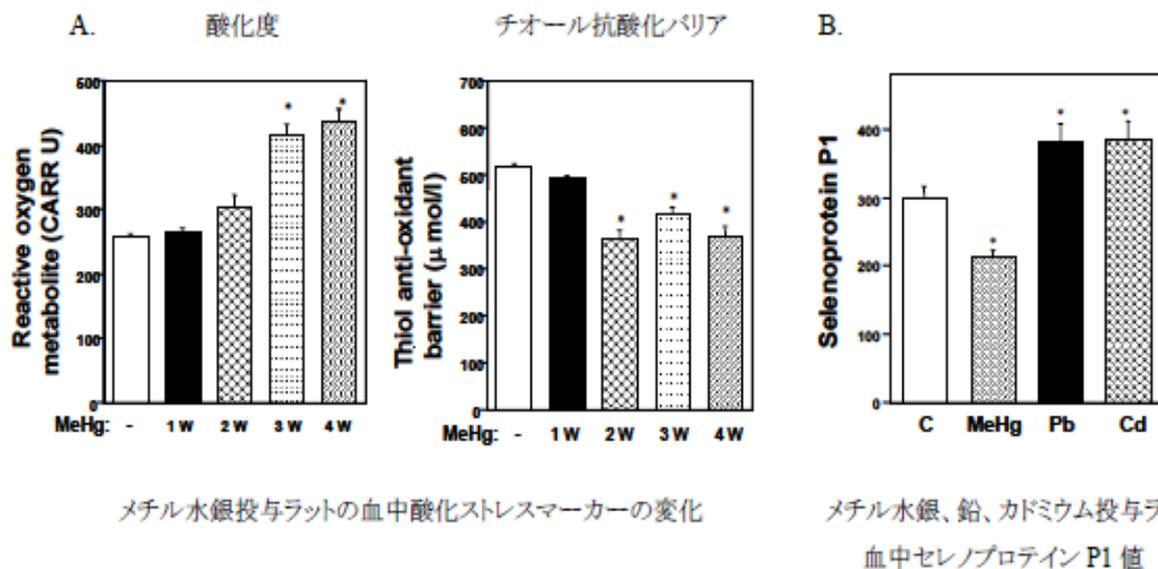
Amlund *et al* は、経口摂取由来のメチル水銀の同化と浄化作用および添加セレンのメチル水銀毒性へ修飾影響について、ゼブラフィッシュを用いて検討した<sup>74)</sup>。成魚のゼブラフィッシュの食餌に 5 または 10  $\mu\text{g/g}$  のシステイン化合物のメチル水銀を与えた群と、さらにセレン (セレノメチオニン) 5  $\mu\text{g/g}$  を添加する群と添加しない群に分け、8 週間飼育し、4 週間の浄化期間を設けた。その結果、メチル水銀は筋肉、肝臓、脳に蓄積し、特に肝臓と脳の濃度が高くなった。8 週間の実験後の筋肉中メチル水銀濃度は 5  $\mu\text{g/g}$  添加群で  $3.4 \pm 0.2$ 、10  $\mu\text{g/g}$  添加群では  $6.4 \pm 0.1$   $\mu\text{g/g}$  湿重量であった。浄化期間後に筋肉中メチル水銀濃度は有意に低下し、5 および 10  $\mu\text{g/g}$  添加群で各々、 $2.4 \pm 0.1$  と  $4.0 \pm 0.3$   $\mu\text{g/g}$  湿重量となった。セレン添加群ではメチル水銀の蓄積が低減し、筋肉中メチル水銀濃度は、単独投与群に比べ水銀・セレン同時投与群で明らかに低くなった (10  $\mu\text{g Hg} + 5$   $\mu\text{g Se/g diet}$  群では  $5.8 \pm 0.2$   $\mu\text{g/g}$  湿重量、10  $\mu\text{g Hg/g diet}$  群では  $6.4 \pm 0.1$   $\mu\text{g/g}$  湿重量)。4 週間の浄化期間の後では、セレン同時投与群の方が、筋肉中メチル水銀濃度がコントロール群よりも低かった (各々  $3.3 \pm 0.1$ 、 $4.0 \pm 0.3$   $\mu\text{g/g}$  湿重量)。セレノメチオニンの食餌添加はメチル水銀蓄積量を減じるとともに、筋肉中メチル水銀の排泄を促進することが確かめられた。

MacDonald *et al* は、脊椎動物のモデル生物実験系として幼生期ゼブラフィッシュを用い、蛍光 X 線イメージング法を用いて水銀・セレンの交互作用構造について調べた<sup>75)</sup>。ゼブラフィッシュに無機水銀を曝露した場合、ナノスケール構造でセレンと水銀の共局在化が認められたが、メチル水銀の曝露では、そのような共存構造は見られなかった。マイクロ X 線吸収分光法により解析したところ、共局在化した結晶構造のほとんどが、不溶性の水銀・セレンカルコゲン化合物が混合する立方閃亜鉛鉱型であると推測された。

Olsvik *et al* は、大西洋タラの幼魚に、対照群には通常の餌、スパイク実験群としてセレン添加餌 (3 mg Se/kg)、メチル水銀添加餌 (10 mg Hg/kg)、セレン・メチル水銀混合添加餌をそれぞれ 10 週間投与する実験を行った<sup>76)</sup>。メチル水銀を投与された 2 つの群では水銀が対照群の 44 倍高い値 (1.5 mg/湿組織重量) となったが、セレン濃度の対照群との差異は 2 倍以内におさまった。セレン同時投与により肝臓組織中の水銀レベルへ影響は見られなかったが、セレン濃度はメチル水銀の

同時投与で低減されることが観察された。メチル水銀による魚の成長（魚長）への影響は認められなかった。魚の体重が  $11.4 \pm 3.2$  g になった時点で肝臓組織の転写解析を行ったところ、セレン・メチル水銀同時投与による発現転写レベルへの相互作用は、CAT (クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ)、GPX1, GPX3 (グルタチオンペルオキシダーゼ 1 および 3)、FE2L2 (ストレスによって誘導される転写因子 Nrf2)、UBA52 (ユビキチン A-52 残基)、SEPP1 (セレノプロテイン P)、DNMT1 (DNA メチル化酵素) に認められた。メチル水銀投与による有意な影響は DNMT1 と PPARG (ペルオキシソーム増殖剤活性化レセプター) に、また、セレン投与による有意な影響は DNA メチル基転移酵素活性の他 GPX4B と SEPP1A に認められた。メチル水銀による細胞内セレンの相対的な低下が、セレン含有の抗酸化酵素の転写後変化を起こし、この投与レベルでは抗酸化作用よりもむしろ酸化促進作用を及ぼすことが分子生物学的に示唆された。

メチル水銀は、アミノ酸やタンパク質のチオール基 (-SH) やセレノ基 (-Se) と高い親和性があり、メチル水銀に誘導される酸化ストレスを緩和する際にセレン酵素や蛋白質が重要な役割を果たすと考えられる。メチル水銀毒性に対する防御能を反映する適切なバイオマーカーがあれば、毒性発現に対する感受性の高い個体群を知ることができる。Usuki *et al* は、小脳病変が 4 週目で明



らかになるメチル水銀投与モデルラットを用いて実験を行い、血漿の酸化ストレスマーカーであるチオール抗酸化バリアがメチル水銀曝露後 2 週目という早い時期に低下することを明らかにした (図 A)<sup>77)</sup>。全身性酸化ストレス度の指標となる d-ROMs (Diacron-reactive oxygen metabolites) は、メチル水銀投与後 3 週目で有意な上昇がみられたが、チオール抗酸化バリアはそれよりも早い時期で低下した。血中セレノプロテイン P やセレン依存酵素のグルタチオンペルオキシダーゼも 3 ~ 4 週目には低下したが、非セレン依存酵素のグルタチオンレダクターゼは増加した。メチル水銀でみられたチオール抗酸化バリアの低下は、酢酸鉛や塩化カドミウムの投与では認められず、セレノプロテイン P レベルは逆に、鉛やカドミウムの投与で増加した (図 B)。メチル水銀曝露下で細胞毒性が進行する際に、個々人の防御能力を比較・検討するバイオマーカーとして、チオール抗酸化バリアやセレン蛋白質の低下を調べるのが有用となりうる。

水銀とセレンをキーワードとして含む *in vitro* 系の実験は、一報告のみであった。

メチル水銀などの水銀化合物は、環境中や食品中の有害物質として厳しく監視されているのに対し、チメロサル (エチル水銀チオサリチル酸ナトリウム, TM) はいまだ複数回接種用ワクチンの保存料や防腐剤として使われ、発展途上国の子どもへ日常的に接種されている。Rodrigues *et al* は、*in vitro* 実験系で、TM とその分解物質であるエチル水銀が、ペントースリン酸経路のチオレドキシニン系と NADP 依存性デヒドロゲナーゼに影響を及ぼすか検討を行った<sup>78)</sup>。その結果、TM とエチル水銀は精製懸濁液中でチオレドキシニン系酵素を阻害し、エチル水銀の毒性影響はメチル水銀毒性に匹敵した。TM またはエチル水銀を神経芽細胞腫と肝細胞に処置すると、細胞生存能力が減衰し、チオレドキシニン (Trx) とチオレドキシニン・リダクターゼ (TrxR) 活性が時間および用量依存的に低下した (神経芽細胞腫細胞へのエチル水銀処置で活性が Trx 60%、TrxR 80% 低下、肝癌細胞ではほぼ 100% 阻害)。亜セレン酸ナトリウムを添加して細胞培養した場合は、TrxR 阻害影響が軽減された。TM と特にその代謝産物であるエチル水銀は、チオレドキシニン系での NADPH の電子放出を妨害することで毒性を発揮すると予想される。

## 5) 発展途上国における水銀/メチル水銀の健康問題

小規模金鉱山における手掘りによる金の採掘量は年間 500~800 トン生産される。この量は世界の金総生産量の約 30% 相当する。今や小規模金鉱山における金採掘は中南米、東南アジア、アフリカなどの 70 カ国以上の発展途上国で行われている。採掘後の金抽出には水銀アマルガム法やシアン化法が用いられており、その結果、金鉱山周辺地域では水銀やシアンによる環境汚染や住民に対する健康影響を引き起こしていることが多くの研究者によって報告された。さらに金鉱山周辺の土壌や河川の堆積物の水銀汚染が深刻な事態にあり、河川で捕食される魚介類の水銀汚染による健康影響も危惧されている。一方、中国の水銀鉱山周辺では鉱石採掘に伴う水銀による環境汚染と住民への健康影響に加えて、土壌汚染によって生じた穀物へのメチル水銀蓄積が新たな問題になっている。

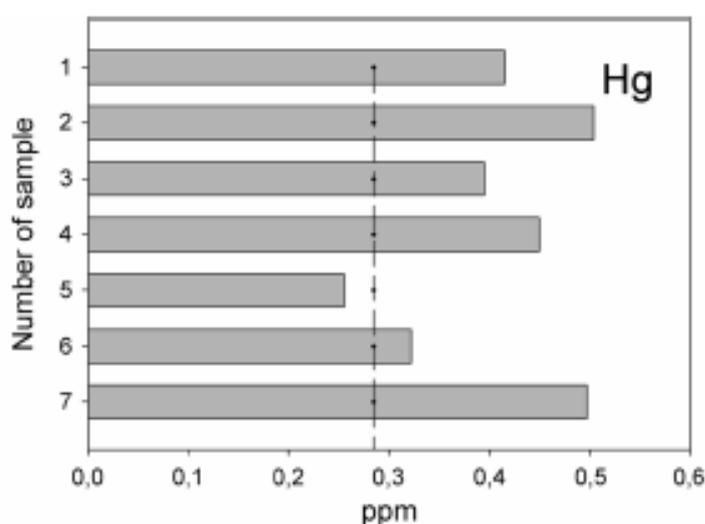
PubMed で "mercury gold mining", "mercury mining" および "mercury cyanide" のキーワードを入力し、2015 年に発表された論文を検索した。これらの中から小規模金鉱山や水銀鉱山における採掘に伴う水銀、シアンによる環境汚染および健康影響に関する論文を紹介する。

### ■ 小規模金鉱山周辺の水銀/メチル水銀による環境汚染と健康影響

小規模金鉱山では金を抽出する際に使用する水銀に起因する周辺の住民の水銀蒸気曝露による健康影響が危惧されている。Nakazawa *et al* はインドネシアの中部 Sulawesi 州の Palu 市住民の大気中水銀による健康リスクについて水銀濃度を測定した<sup>79)</sup>。Palu 市近郊に位置する Poboya 地域の水銀鉱山はインドネシアでも最も採掘が活発であり、海風や山風の向きにより住民の水銀蒸気曝露は左右される。携帯型水銀連続測定装置 (EMP-2) および水銀分析計 (UT-3000) で大気中水銀濃度測定を Poboya 地域と Palu 市の 4 か所で 3 年間行った。24 時間の平均水銀蒸気濃度は金処理地域で高く (9,172 ng/m<sup>3</sup>)、都市では北部地区 (524 ng/m<sup>3</sup>)、中央地区 (141 ng/m<sup>3</sup>)、南部地区 (116 ng/m<sup>3</sup>)、西部地区の順に高値を示した。都市の大気中水銀濃度は陸風の影響により、日中より夜間に高値を示した。2011 年 7 月の 3 日間にわたる市内 4 か所での日中の大気中水銀濃度測定では水銀濃度は 2,096~3,299 ng/m<sup>3</sup> であり、都市住民は常に高濃度の水銀蒸気に曝露されていた。一方、Poboya の金処理地域では 12,782 ng/m<sup>3</sup> であり、Poboya 地域、Palu 市の大気中水銀濃度は WHO の空気質

ガイドライン値 1,000 ng/m<sup>3</sup> より高値を示した。確率的リスク評価法で水銀曝露のハザード指数 (HQ) を計算すると、試料全体の 93%が HQ ≥ 1 の水銀毒性の危険があり、慢性水銀蒸気曝露による中枢神経系影響の危険性を示した。Palu 市では北部地区の 83%、中央地区の 84%、南部地区の 95%そして西部地区の 95%が HQ ≥ 1 であり、住民は一般大気から高濃度の水銀蒸気曝露の危険性が存在することを示唆した。

小規模金鉱山周辺では深刻な環境汚染/影響を未だもたらしている。López-Blanco *et al* はエクアドルのアマゾン地域 Yacuambi 川の土壌中の水銀濃度を測定し、この地域金の採掘に起因する水銀アマルガム法に伴う汚染範囲を評価した<sup>80)</sup>。上流地域 (No.1) から下流地域 (No.7) の土壌中水銀濃度はバックグラウンド値よりいずれも高値であるが、カナダの環境保全のための土壌推奨値 6.6 mg/kg よりも低値であった。彼らは河川土への水銀蓄積は水生生物の潜在的な毒性源であり、将来のヒトの健康へのリスクであると述べた。



川から採取した土壌中の水銀濃度 (mg/kg). 帯グラフは Canadian Soil Quality Guidelines for the Protection of Environmental and Human Healthの限界値(Canadian Council of Ministers of the Environment 2007), また破線はバックグラウンド値を示す (水銀のデータのみ抜粋).

コロンビアでも小規模金鉱山で採掘が活発であり、水銀汚染は廃鉱の堆積物、土壌および水路に至るまで及んでいる。Pinedo-Hernández *et al* はコロンビアのMojana地域の小規模金鉱山採掘に伴い影響を受けた堆積物の表面の水銀形態と生物学的利用能を調べた<sup>81)</sup>。鉱山地域から水銀を運んでくる水流の到達する観測点での総水銀濃度は僅かに高く、196.2~1187.6 ng/g (平均524.2±256.8 ng/g 乾燥重量) であった。メチル水銀濃度は総水銀と有機物との間に相関が見られ、総水銀に対する割合は1.7~3.6% (平均2.6%) であった。5段階連続抽出法で調べた堆積物中の総水銀は大部分が有機的に結合した水銀 (Hg-o) で48.4%、次にFe/Mn酸化物のような非晶質化合物と結合した金属水銀が26.5%、そして硫黄と結合した分画 (Hg-s) が18.7%であった。また水溶性水銀や胃酸可溶性水銀などの交換性水銀は1.7~4.7%であった。この分画の割合は低いけれども水中に入ったとき、健康に対する高いリスクを示すとともに、生物濃縮されることを報告している。そして有機物、総水銀とメチル水銀との間で見られた有意な相関は堆積物中の水銀の分布、移動性、生物学的利用能をコントロールすることが重要であることを示唆する。

Marrugo-Negrete *et al* は小規模金鉱山の影響を受ける2か所の熱帯沼地の沈殿物の水銀形態と生物学的利用能を調べた<sup>82)</sup>。Ayapel沼地では沈殿物の総水銀濃度は145~313 ng/g乾燥重量 (dw) (平均235±49 ng/g dw) であった。Grande Achi沼地ではAyapel沼地に比べ3倍高値 (543~1021 ng/g dw;

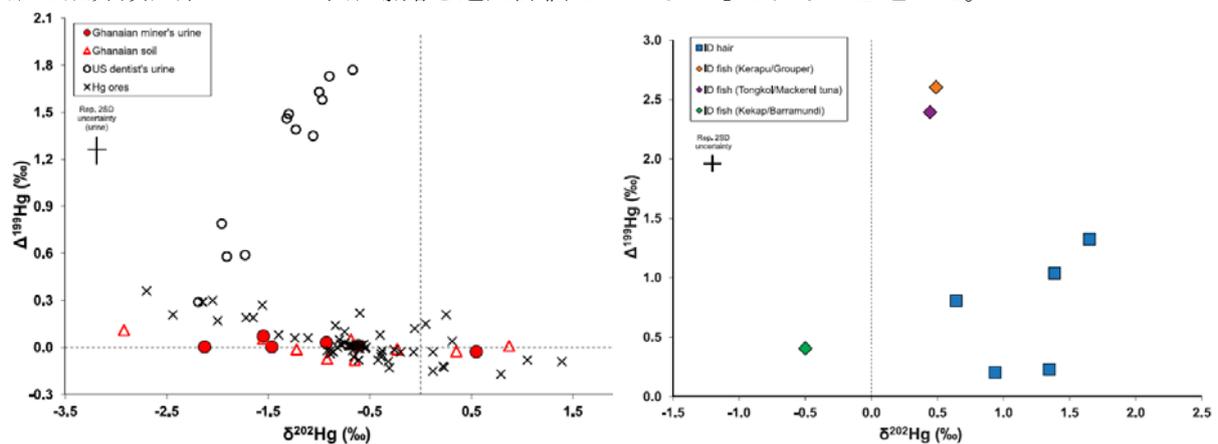
平均 $722 \pm 145$  ng/g dw) であった。Ayapel沼地の水銀レベルは低いが、メチル化はGrande Achi沼地より高く、しかも雨季より乾季に著しい。Ayapel沼地での高いメチル化は沼地の総水銀、メチル水銀と有機物質間の有意な相関に起因しており、メチル化の割合はGrande Achi沼地では $33 \pm 5\%$ 、Ayapel沼地は $43 \pm 5\%$ と両者の間に統計的に有意差が認められた。この差は有機画分と関係しており、有機画分はGrande Achi沼地に比べ、Ayapel沼地で高い。一方、上流の小規模金鉱山地区において金の回収工程で放出される水銀に関係した金属水銀画分の割合はGrande Achi沼地で高かった。生物学的利用能画分の割合の上昇は化学変化を起こし易い水銀が水中に入ることにより、生物相で濃縮され、その結果、水生の環境やヒトの健康に潜在的危険性が生じると述べている。

アマゾン川流域のマディラ川は金採掘活動、森林伐採、水力発電所ダムにより最も影響を受けている。Bastos *et al*はマディラ川の異なる栄養段階での84魚種から3,182検体の総水銀とメチル水銀濃度を測定し、魚食によるヒトへの健康影響に対する実態を明らかにした<sup>83)</sup>。第一栄養段階の魚種(魚食性魚、肉食性魚)は総水銀濃度平均 $51 \sim 1,242$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ と最も高く、プランクトン食性魚や雑食性魚の総水銀濃度は $26 \sim 494$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ と中間にあり、腐食性魚や草食性魚の総水銀濃度は平均 $9 \sim 275$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ と最も低かった。魚種の体長と総水銀濃度間の相関係数はプランクトン食性魚では $r = 0.474$  ( $P < 0.0001$ )、魚食性魚では $r = 0.459$  ( $P < 0.0001$ )、腐食性魚では $r = 0.227$  ( $P < 0.0001$ )、肉食性魚では $r = 0.212$  ( $P = 0.0001$ )、草食性魚では $r = 0.156$  ( $P = 0.01$ ) と有意であったが、雑食性魚では $r = 0.064$  ( $P = 0.0685$ ) と有意な相関は見られなかった。魚の食物連鎖はメチル水銀/総水銀比にも影響を与え、その割合は $70 \sim 92\%$ に達した。標準的な体長の範囲内の魚で比較すると、過去10年間で水銀濃度はある種の魚で顕著な増加しており、魚種特異性が見られた。生育環境による違いがある種の魚に見られたが、過去の砂金採掘活動による環境汚染に対し、時間的趨勢は認められなかった。魚への水銀の生物濃縮は種特異的であることから、魚介類から栄養を得る方法は水銀の生物濃縮パターンの顕著な影響を受けることになる。

小規模金鉱山での水銀アマルガム法による金回収は作業員や周辺住民への水銀曝露の他、水生環境でメチル水銀に汚染された魚介類の摂取による健康影響が問題となっている。Castilhos *et al*は鉱山従事者325名と非従事者321名を対象に水銀蒸気曝露とメチル水銀汚染魚摂取による健康リスク評価をブラジル・アマゾン川地域のPará州の2つの金鉱山地区(São ChicoとCreporizinho)で行った<sup>84)</sup>。生物学的指標は尿、血液、毛髪中の水銀測定に加え、各々の地区で13淡水魚種の73検体と11種の161検体を採取し、総水銀測定を行い、そして水銀曝露のハザード指数(HQ)を算出した。魚介類の水銀濃度はSão Chico地区で $2.53 \pm 0.43$   $\mu\text{g}/\text{g}$  ( $n=73$ )、Creporizinho地区で $0.36 \pm 0.33$   $\mu\text{g}/\text{g}$  ( $n=161$ )であり、両地区で捕獲した66検体の22%以上がWHO推奨のヒトにおける魚介類摂取の規制値 $0.5$   $\mu\text{g}/\text{g}$ を超えており、HQも $1.5 \sim 28.5$ であった。Creporizinho地区では殆どの場所でHQは約2であった。一方、São Chico地区ではメチル水銀に汚染されたホットスポット(貯水池)の魚介類を摂取することにより、HQは最高レベルの28になった。鉱山従事者の生体試料中の平均水銀濃度はSão Chico地区では尿 $17.37$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 、血液 $27.74$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 、毛髪 $4.5$   $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、Creporizinho地区では尿 $13.75$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 、血液 $25.23$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 、毛髪 $4.58$   $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。一方、非従事者の平均水銀濃度はSão Chico地区では尿 $5.73$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 、血液 $16.50$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 、毛髪 $3.16$   $\mu\text{g}/\text{g}$ そしてCreporizinho地区では尿 $3.91$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 、血液 $21.04$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 、毛髪 $1.88$   $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。明らかに両地区の鉱山作業員の数値は高値であり、水銀曝露を受けていることが示唆された。これらの結果は鉱山作業員や鉱山周辺に住む従事者の高い水銀

レベルは水銀蒸気の吸入とメチル水銀汚染魚の摂取による両者の水銀曝露による潜在的な危険性を示唆するものである。

Sherman *et al*はガーナとインドネシアでも小規模金鉱山作業員を対象に水銀アマルガム法による水銀蒸気曝露と魚介類由来メチル水銀曝露の評価を毛髪と尿中の総水銀濃度を生物学的指標に用いた<sup>85)</sup>。評価には水銀安定同位元素を用いている。ガーナの鉱山作業員の尿中の水銀安定同位元素比は平均 $^{199}\text{Hg}=0.01\text{‰}$  ( $n=6$ )で鉱床由来の $\Delta^{199}\text{Hg}$ 比と同じであり(左図)、鉱山作業員の尿中総水銀は無機水銀曝露を反映していた。毛髪の $\Delta^{199}\text{Hg}$ 水銀比は $0.23\sim 0.55\text{‰}$  ( $n=6$ )と低く、しかも総水銀に対するメチル水銀の割合が $7.6\sim 29\%$  ( $n=7$ )と低いことから、鉱山作業員の毛髪中水銀は外因性の無機水銀の吸着であり、魚介類由来のメチル水銀ではなかった。一方、毎日、魚介類を摂取するインドネシアの鉱山作業員の毛髪の $\Delta^{199}\text{Hg}$ 比は $0.21\sim 1.32\text{‰}$  ( $n=5$ )と幅広く(右図)、そして総水銀に対するメチル水銀の割合も $32\sim 74\%$  ( $n=4$ )であった。この結果はインドネシアの鉱山作業員の毛髪中総水銀は外部からの無機水銀の吸着と魚介類摂取によるメチル水銀の混合物であることを示した。ガーナとインドネシアの鉱山作業員のデータから小規模金鉱山の毛髪中の総水銀は魚介類由来のメチル水銀曝露を過大評価しているかもしれないと述べた。

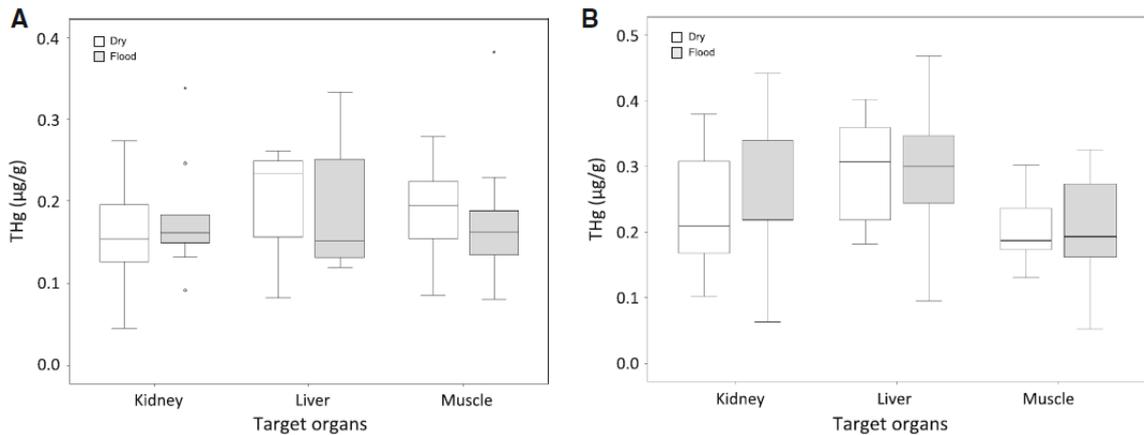


ガーナ鉱夫の尿と土壌の $\delta^{202}\text{Hg}$ と $\Delta^{199}\text{Hg}$ の関係 (単位はいずれも‰)

インドネシア鉱夫の毛髪と魚の $\delta^{202}\text{Hg}$ と $\Delta^{199}\text{Hg}$ の関係 (単位はいずれも‰)

Ceccatto *et al*はブラジルのPantanal湿地地域における魚介類摂取を介した水銀曝露によるヒトの健康リスク評価を行った<sup>86)</sup>。リスク評価は2種類の魚種 (Crenicichla lepidotaとPygocentrus nattereri)の水銀濃度と蓄積パターンで行った。評価に当たってはBento川とParaguay川の異なる生態系の魚を対象に洪水と干ばつの季節に水銀分析を行った。結果はBento川では金鉱山の直接的な影響を受けており、魚の水銀濃度は未開地域のParaguay川と比べ、高値であるが、有意差は見られなかった(箱ヒゲ図)。また季節変動による魚の水銀濃度にも差異は認められなかった。魚の水銀濃度はFAO/WHOの規制値 ( $0.5 \mu\text{g/g}$ )を上回ってはいないが、Pantanal湿地地域の住民は食習慣から1日6オンス以上の魚介類を摂食することもあり、多量の水銀摂取量による健康影響の可能性を示唆した。推定1日摂取量とHQを用いてヒトに対する水銀の健康リスク評価を行ったところ、大人(妊娠可能年齢女性を含む)や子どもの1日当たりの推定水銀摂取量は $0.49\sim 1.08 \mu\text{g Hg/kg}$ であり、この量は川辺に住む住民は推奨参照用量を超えており、危険な状況にあった(下表)。特に子ども、妊婦そして妊娠可能年齢の女性に対して魚介類摂取量に関する社会教育や規制措置が必要であると述べた。

Paraguay川 (A) およびBento Gomes川 (B) 大水期と渇水期の  
魚種Pygocentrus nattereriの総水銀濃度を表す箱ヒゲ図



メチル水銀含有魚を食べてPantanalで伝統的暮らしをしている住民の潜在的リスクの推定

	BW <sup>a</sup> (kg)	IR <sup>b</sup> (g)	EDI	MeHg <sub>PSL</sub>	HQ
Children	25	140	1.08 (0.36)	0.04 (0.01)	11
Women of childbearing age	67	170	0.49 (0.16)	0.09 (0.03)	5
Rest of the population	78	200	0.49 (0.16)	0.09 (0.03)	5

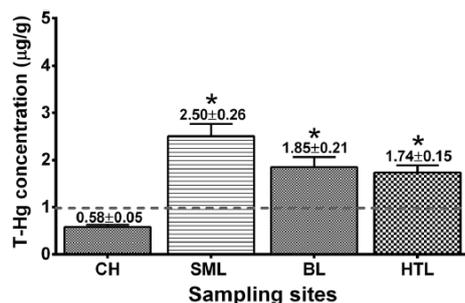
Values as mean (SD)

BW body weight (kg), IR ingestion rate (g/日), EDI estimated daily intake of methylmercury (µg/kg体重/日), MeHg<sub>PSL</sub> permissible safety level, which is the concentration of methylmercury in fish for human consumption (µg/g), HQ hazard quotient.

<sup>a</sup>NCHS 1993, US EPA 2011

<sup>b</sup>Considering 7.77 times a week (Tavares et al. 2005), C<sub>MeHg</sub> = 0.193 ± 0.064 µg/g was used

Olivero-Verbel *et al.*は南米コロンビアのSan Martin de Loba金鉱山地区の住民の毛髪、魚介類、水、大型植物、堆積物の総水銀レベルの測定し、総水銀摂取に対する魚介類摂取によるリスク評価を行った<sup>87)</sup>。San Martin de Loba金鉱山地区周辺の全住民の平均毛髪総水銀濃度は2.12 µg/gで、対照地であるCesarのChimichagua地区の住民は0.58 µg/gであった。平均総水銀濃度は鉱山周辺の地域住民の間で差異はないが、Chimichagua地区住民との間では差異がみられた (下図)。San Martin de Loba金鉱山地区を除く、調査した地域の総水銀濃度は年齢、身長そして魚介類摂取量との間に弱い相関関係を示した (下表参照)。高濃度の水銀を含む魚種はPseudoplatystoma magdaleniatum、Caquetaia kraussii、Ageneiosus pardalis、Cyrtrocharax magdalenae、Triportheus magdalenaeであり、低濃度の魚種はProchilodus magdalenae、Hemiancistrus wilsoniであった。魚介類摂取による水銀曝露に関しては、低濃度水銀の魚種のみが水銀に関連した健康問題に対するリスクが低いことを示した。また、水、浮遊大型水生植物そして鉱山周辺から流出する堆積物は高濃度の水銀値を示した。San Martin de LobaやHatillo de Loba金鉱山の堆積物は汚染指標であるgeoaccumulation指標は6を超えており、極めて汚染が高いことを示した。これらのことから金鉱山周辺の水銀に汚染された環境は鉱山周辺住民の健康に悪影響をもたらすリスクが存在することが明らかになった。



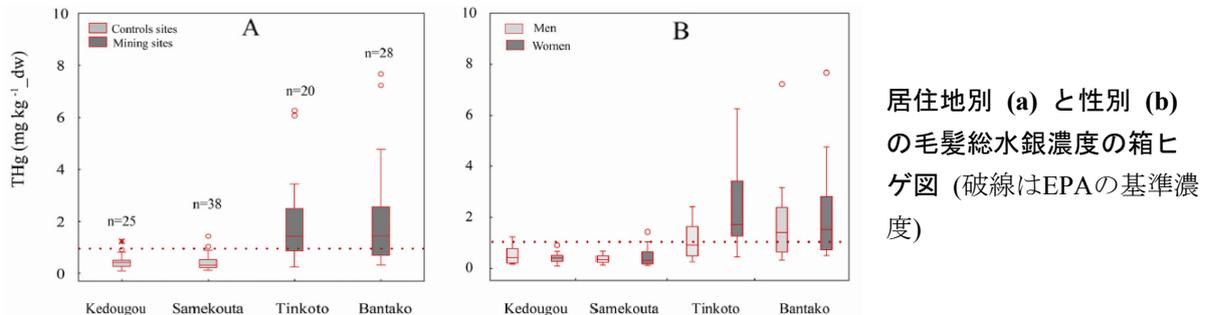
鉱山周辺地域 (SML, Ssan Martin de Loba; BL, Barranco de Loba; HTL, Hatillo de Loba) とChimichagua地区(CH)との毛髪水銀の比較 (Kruskal-Wallis test with Dunnett,  $P < 0.01$ )

地区毎の研究集団の年齢、身長、魚摂取量と毛髪総水銀濃度とのSpearman相関係数 (P値)

Characteristic	Municipality			
	SML	BL	HTL	CH
Age (years)	0.282 (0.001)	0.313 (0.001)	0.383 (0.001)	0.508 (0.001)
Height (cm)	0.370 (0.001)	0.316 (0.001)	0.265 (0.022)	0.334 (0.001)
Fish intake <sup>a</sup>	0.108 (0.136)	0.418 (0.001)	0.411 (0.001)	0.433 (0.001)

<sup>a</sup> Number of times (meals) a week that fish is part of the diet

Niane *et al*はセネガルの小規模金鉱山で水銀アマルガム法を使用しているKedougou地方のヒトや食物網への水銀曝露を調査した<sup>88)</sup>。食物網への影響はGambia川の魚類8種 (32検体) と甲殻類2種 (7検体) の総水銀測定、ヒトへの影響は性、年齢別にKedougouやSamekoutaの都市住民とTinkotoやBantakoの金鉱山周辺住民、合計111人の毛髪中総水銀測定で評価した。魚類の水銀濃度は0.03~0.51 mg/kg湿重量であり、甲殻類の水銀濃度は0.5~1.05 mg/kg湿重量であった。魚類の水銀濃度はWHOのガイドライン以下の濃度であったが、甲殻類は全てガイドライン以上の値を示した。2ヶ所の金鉱山周辺を流れるGambia川の魚介類を摂食している住民の毛髪中総水銀濃度 (中央値) はTinkotoで1.45 µg/g、Bantakoで1.50 µg/gであり、Kedougou市の0.42 µg/gや Samekouta市の0.32 µg/gに比べて高値であった。金鉱山周辺住民は毛髪水銀基準濃度 (RfD) 1 µg/gを住民の30%が超えていた。Tinkoto金鉱山周辺の女性は伝統的に水銀アマルガム燃焼を分担しており、高濃度の水銀蒸気に曝露されている。金鉱山周辺住民の毛髪中高濃度水銀は、魚介類の摂食より、直接的な水銀蒸気曝露であることを示唆する。



居住地別 (a) と性別 (b) の毛髪総水銀濃度の箱ヒゲ図 (破線はEPAの基準濃度)

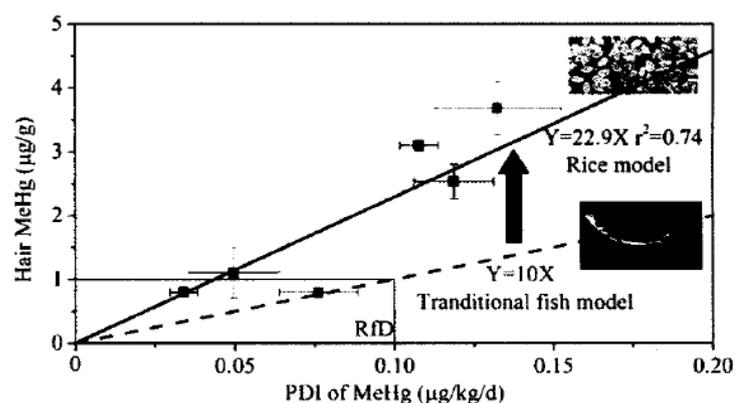
金採掘に伴う水銀曝露による健康影響に関して、Rajae *et al*はガーナのUpper East州の小規模金鉱山周辺のKejetia住民と自耕自給農業を営むGorogo住民を対象に水銀曝露による心血管系と血圧への影響に関する横断研究を行った<sup>89)</sup>。心血管系への影響評価は安静時心拍数と血圧を用い、水銀曝露評価は毛髪と尿の水銀濃度で行った。対象はKejetiaでは鉱山作業員75人と非作業員70人そして対照地区のGorogoの26人である。尿中水銀濃度の中央値はKejetiaの鉱山作業員で5.15 µg/L、非作業員で1.18 µg/L、Gorogoの住民で0.154 µg/Lであり、毛髪中水銀はKejetiaの鉱山作業員で0.946 µg/g、非作業員で0.419 µg/g、Gorogo住民で0.181 µg/gであり、Kejetiaの鉱山作業員は非作業員およびGorogo住民に比べ、尿および毛髪ともに水銀濃度は高値であった。高血圧の有病率はKejetia住民では17.7%で、Gorogo住民では21.3%であった。尿中および毛髪中水銀濃度と収縮期および拡張期血圧の間には性、年齢、喫煙状況を調整してもKejetiaとGorogo住民には関連性は認められなかった。

シアン化法による金抽出はその周辺住民や生態系に有害な影響を及ぼすことが知られている。Hassan *et al*はマレーシアの金鉱山周辺に居住する住民の環境からのシアン化物曝露による健康影響について報告した<sup>90)</sup>。曝露群 255 名と対照群 117 名に健康状態と金鉱山からのシアン物の曝露に関するアンケート調査を行い、生物学的指標として尿中チオシアン酸を測定した。尿中チオシアン酸濃度は曝露群で平均  $0.30 \pm 0.26$  mg/dL であり、対照群の平均  $0.24 \pm 0.23$  mg/dL より有意に高値であった ( $P = 0.0021$ )。曝露群において頭痛 (有病オッズ比 (OR) = 2.6,  $P = 0.001$ )、眩暈 (OR = 3.7,  $P < 0.001$ )、皮膚炎 (OR = 2.1,  $P = 0.04$ ) そして目の炎症 (OR = 5.1,  $P = 0.004$ ) の有病率が高かった。尿中チオシアン酸と食事性曝露の間には有意な関連は見られなかった。金鉱山周辺に住む喫煙者の尿中チオシアン酸濃度は  $0.56$  mg/dL であり、対照地区の喫煙者 ( $0.49$  mg/dL) に比べ高い値を示した。金鉱山周辺の住民は対照住民に比べ明らかにシアン物に曝露されており、喫煙者ではシアン化物の曝露が相加的要因となっている。

### ■ 水銀鉱山周辺の環境汚染と健康影響

中国の貴州省の水銀鉱山周辺地域では水銀汚染に伴う米へのメチル水銀の蓄積が地域住民のメチル水銀の曝露源となっている。しかしながら、水銀汚染地域の住民の無機水銀による影響に関する包括的研究は行われていない。Li *et al*は貴州省の万山水銀鉱山周辺のA~Gの7地域住民を対象に無機水銀曝露による腎機能への影響について調べた<sup>91)</sup>。採鉱廃棄物の山から3 km以内に住む住民 (A地区、D地区、E地区) の尿中水銀濃度は高く、幾何平均値はA地区  $8.29$   $\mu\text{g/g Cr}$ 、D地区  $5.13$   $\mu\text{g/g Cr}$ 、E地区  $10.3$   $\mu\text{g/g Cr}$ であった。尿中水銀濃度は汚染源に近い住民ほど高値であった。尿中水銀濃度と血清クレアチン (SCr) との間に有意な相関が見られたが、血清尿素窒素 (SBUN) との間に有意な関連は認められなかった。特に尿中水銀濃度で四分位 (Q1, Q2, Q3, Q4) にした時のQ3グループ以上で高いSCr値が観察されたことから、この地域の住民は無機水銀曝露による腎機能影響が見られたと考えられる。また、水銀の推定1日摂取量の計算から、地元住民の水銀の摂取は水銀蒸気曝露によるものではなく無機水銀曝露によるものと考えられた。

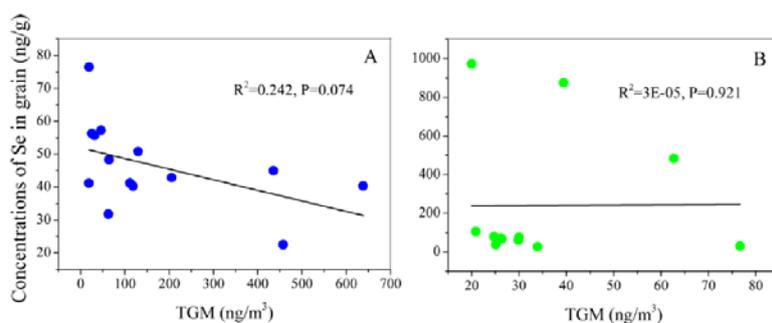
水銀汚染地域では米穀物中にメチル水銀が蓄積することが知られており、この地域に居住する住民の米からメチル水銀曝露を受ける。Li *et al*は中国貴州省万山水銀鉱山地域における米を主食とする住民を対象に食事性メチル水銀摂取量と体内負荷量との関係からリスク評価を行った<sup>92)</sup>。毛髪中メチル水銀濃度は  $2.07 \pm 1.79$  (平均  $\pm$  標準偏差)  $\mu\text{g/g}$  で、血液中メチル水銀濃度は  $2.2 \sim 9.36$   $\mu\text{g/L}$  であり、総水銀に対するメチル水銀の割合は毛髪では  $52.8 \pm 17.5\%$  で、血液では  $71.7 \pm 18.2\%$  であった。米を介したメチル水銀の1日摂取推定量は血液中メチル水銀 ( $R^2 = 0.83$ ,  $P < 0.001$ ) および毛髪水銀濃度 ( $R^2 = 0.74$ ,  $P < 0.001$ ) との間に高い正の相関を認めた。血液および毛髪中メチル水銀濃度は総水銀濃度よりメチル水銀曝露の指標として用いることができ、特に毛髪中メチル水銀濃度の月内変動は少なかった。しかしながら、毛髪中総水銀濃度は無機水銀曝露の影響を受けた。本研究の米消費集団における高い毛髪/血液メチル水銀比 ( $361 \pm 105$ ) の結果は魚介類摂取に基



づいたメチル水銀曝露の毒物動態モデルではヒトの毛髪中メチル水銀レベルは低く見積られる(前頁右図参照)。したがって、魚介類摂取に基づくリスク評価モデルの適用は米が主食である内陸の鉱山採掘地域には不適當かもしれないと述べている。

中国の水銀鉱山周辺では米が主なメチル水銀の曝露源となっており、高濃度の水銀に汚染された土壌で生育する米の水銀蓄積が大きな問題となっている。Zhou *et al*は米の生育に対する水銀汚染土壌の影響、米への水銀の取込みと水銀の化学形態について鉢植えを用いて調べた<sup>93)</sup>。米の生育が土壌中の水銀有機結合体への変換を促進することから、メチル水銀産生の危険性が増大することを明らかとした。生物濃縮係数は無機水銀については減少したが、メチル水銀は土壌中の総水銀の増加に対し一定であった。根や茎では土壌中無機水銀が主な汚染源であったが、葉では大気と土壌中水銀が関与していた。土壌中の水溶性や置換性の水銀割合から無機水銀やメチル水銀の生物学的利用能を予見でき、それは生物学的に利用可能な水銀の取込み割合を量的に説明することを可能にした。水田土壌中において0.0087 mg/kgを超える水溶性や置換性の水銀は米粒の規格の許容限度を超える総水銀濃度の原因となるとともに、メチル水銀濃度が0.0091 mg/kg以上の水田土壌はヒトに対する健康リスクを与え得る。

中国の穀物の水銀汚染はメチル水銀蓄積に加えて、新たな問題が持ち上がっている。中国では食事由来のセレン摂取は主として米(イネ科)からであるが、米のセレン濃度に対する水銀で汚染された土壌の影響は不明である。Zhang *et al*中国の万山地方の水銀汚染における必須微量元素である土壌中セレンの米への取り込みに対する水銀の影響について調査を行った<sup>94)</sup>。活動中の水銀鉱山地域と閉山水銀鉱山地域から29の稲全体を集めた。二つの水銀鉱山周辺の土壌中のセレン濃度はほぼ同じであるが、中国のバックグラウンド濃度より高値であった。しかしながら、米粒のセレン濃度は明らかに異なり、活動中の水銀鉱山周辺では $51 \pm 3$  ng/gで、閉山水銀鉱山周辺では $235 \pm 99$  ng/gであった。一方、大気中の水銀蒸気濃度は活動中の水銀鉱山周辺では $231$  ng/m<sup>3</sup>で、閉山水銀鉱山周辺では $34$  ng/m<sup>3</sup>であり、採鉱地域では穀物のセレン濃度と大気中水銀濃度との間に負の相関が見られた(下図)。米のセレンの由来は採鉱地域では土壌中セレンよりも大気であり、閉山地域では大気と土壌であることが主成分分析で明らかとなった。さらに大気中水銀蒸気の土壌への落下は水銀とセレンが反応を起こし、米穀物へのセレンの取り込みを阻害する。この結果、水銀鉱山周辺住民のセレン必要栄養量が不足するとともに水銀中毒のリスク因子となり得る。



採鉱地域 (A) と閉山鉱山周辺 (B) の大気中水銀濃度 (TGM) と米穀中セレン濃度の関係

#### IV. 考察

各国のメチル水銀摂取量ないしメチル水銀曝露量がFAO/WHO基準値ないし米国EPAの規制値

(*R/D*) より高い地域、低い地域という論文が2014年の *Bulletin of World Health Organization* に発表されて以後<sup>35)</sup>、2015年にはメチル水銀の曝露評価に関する論文が多数掲載された。この種の論文が増えた理由は、2013年の「水銀に関する水俣条約」が採択され、各国でメチル水銀/水銀曝露量を把握することが必要となったからとされる。ただ、そのような論文の多くは単に基準値を超えるのが何%である等々に終始し<sup>44,45,47,49,80,87,88)</sup>、研究論文として読む際に内容的につまらなくなつた感が否めない(このような調査報告は、例えばサンプルサイズが大きくとも症例報告と同等であり、少なくとも新奇性の高い論文とは言い難い)。同時に、FAO/WHOあるいは米国EPAから出された数値が一人歩きしているようであり、Myers *et al*が指摘したように<sup>31)</sup>、小児の神経発達について全く吟味することもなく、その数値を超えると神経発達障害があるかのように書く軽薄さまでもが世界共通になっているように映る。各々の国でメチル水銀の曝露状況(食物摂取量の推定や生体濃度の測定)を掌握するのは大いに結構であるが、その上でどのような健康問題あるいは社会問題の発生・派生と関連しているのか踏み込んだ研究であって欲しい。

Grandjean *et al*のグループは胎児期のメチル水銀曝露が高次神経機能の低下と関連することをフェロー諸島出生コホートの、7歳児および14歳児だけでなく、22歳児で再確認した<sup>22)</sup>。確かに、胎児性水俣病患者や森永ヒ素ミルク事件患者の自然経過の観察例を調べると<sup>95-97)</sup>、発症後の神経中毒症状が非可逆的と思われたものは幾つもある。このような神経発達影響に関して<sup>27-29)</sup>、もっと総合的に捉え直すことも重要と思われる。そのヒントは2011年に発生した東日本大震災前後の7歳児のIQ測定の結果である<sup>51)</sup>。IQは、本来、誕生の瞬間より持っている能力と考えられている。このため、両親の遺伝形質が左右するので、親のIQが交絡因子となりうると考えられている。しかしながら、そのような能力を測る検査法は人為的に考案されたものであり、生来の能力を評価する検査もあれば、生まれた後の教育・生活環境を反映する能力も含めて評価しているものもある。すなわち、それらを一纏めにしてIQと呼んでいる可能性が高いのである。Wechsler知能検査(WISC-III)には言語性IQと動作性IQの2種類がある<sup>98)</sup>。Kaufmanの心理・教育アセスメントバッテリー(K-ABC)は認知処理過程尺度と習得度尺度に大別される<sup>99)</sup>。これまでに知られている範囲では、認知処理過程尺度で評価される能力は学業等に影響されない生まれつきの能力と考えられ、習得度尺度は文化・学校教育環境によって変わりうる能力とされている<sup>100)</sup>。Tatsuta *et al*はこれまであまり明らかでなかったWISCのIQ値とK-ABC検査結果との関係を検討し、動作性IQは認知処理過程尺度と正に関連するが、言語性IQは認知処理過程尺度だけでなく習得度尺度とも正に関連することを示した<sup>51)</sup>。今後の知能検査に関する研究においては、神経毒性物質(例えば、メチル水銀、鉛、ヒ素など)によってどちらのIQが障害されうるのかを明らかにする必要がある。特に、生後曝露によるIQ低下なのか、胎児期影響としてのIQ低下なのかなどの具体的な記述が求められる可能性も出てこよう。一方、注意欠如/多動性障害や自閉症を持つ患者ではIQ検査細目の斑模様状の障害が見られると理解されており<sup>101)</sup>、IQ検査の再定義・再編成も考えねばならないかもしれない。

1970年代に低出生体重(特に2,500 g未満)では小児の神経発達遅延や欠陥のリスクが高くなるとの記述がある<sup>102)</sup>。1990年代になって、魚介類由来の高濃度メチル水銀曝露は出生体重の低下と関連することが示された<sup>103)</sup>。一方、Eyssens *et al*は高い出生体重は妊婦のメチル水銀を含む魚摂食と関連するかもしれないと述べた<sup>104)</sup>。このような背景にも拘わらず、胎児期メチル水銀曝露の出

生時体格（例えば、低出生体重）への影響をフェロー諸島出生コホート研究やセイシェル小児発達研究は直接扱っているように思えない（出生体重の中央値は前者で3,600 g前後、後者で3,200 gであった）<sup>27,105</sup>。ところで、出生時の体格指標が将来の生活習慣病発症と関連することは以前より示唆されており、2015年には3組の研究者が出生時体格について解析した。Obi *et al*は1.2~10.6（平均5.1） $\mu\text{g/L}$ の臍帯血水銀が出生体重（平均3.4 kg）、身長、頭囲および胸囲と有意な正の関連を示すことを報告した<sup>49</sup>。同様に、Miyashita *et al*も在胎週数相応より小さい体重児リスクが、多価不飽和脂肪酸を調整すると、メチル水銀の増加に伴い減少すると発表した（集団の平均出生体重3,073 g）<sup>50</sup>。これに対して、Wells *et al*はメチル水銀および多価不飽和脂肪酸が高い新生児では出生時の身長と頭囲長が短くなる可能性があるとして記した（臍帯血メチル水銀幾何平均値0.94  $\mu\text{g/L}$ 、平均出生体重3,212 g）<sup>56</sup>。最近の結果を見る限り、何を交絡因子として採択するかによってメチル水銀の出生時体格への影響が変わるようであり、一定の結論に到達したと判断することはできない。このような場合、出生時体格の異常頻度に関わる個々の因子の寄与率を重回帰分析などで検討し、その寄与が有意であっても極端に小さい（あるいは“ありそうにない”）ならば「考察」の中で正当化しない（＝コメントする価値があると考えない）ことも選択肢の一つである<sup>106</sup>。実際、妊娠中の詳細な喫煙情報（妊娠中のどの時期に1日当たり何本のタバコを吸っていたか [例えば、妊娠中の総喫煙本数]、およびどの程度・頻度の受動喫煙に晒されていたか）を調べることもせず議論しても詮なき事のように映る。

2014年の報告の中でも触れたが、先進国の有害化学物質の環境曝露濃度は低下の一途を辿っており、特定の一化学物質が特異的な健康障害を引き起こすに十分な濃度とは考えにくくなりつつある。換言すれば、毒性を有すると考えられる化学物質全ての同時曝露モデルとして解析することが重要になっている<sup>14,36,54,107-110</sup>。そして、毒性物質単独の影響か、毒性物質間の相乗作用あるいは拮抗作用として捉えるべきか、得られた結果を眺めながら決定しなくてはならない。また、出生から成人に至るまで臓器発達（とりわけ神経発達）の程度は年齢により異なる。つまり、同じ有害化学物質であっても異なる年齢で評価すれば結果が違って不思議ではないので、その変曲点（年齢）を見極めることが大切である。さらに、有害化学物質濃度を含む少数の交絡因子で解析した後に新たな化学物質を含めて解析する場合、単に「以前の化学物質を交絡因子として加えて解析した」と述べるのではなく、それらの詳細な関連性結果も表に提示すべきである。同時曝露を想定する際に、解析に加える化学物質の選択によって関連性が変わってしまうことは（低濃度曝露であるが故に）大いにありうる。一貫性の観点からは、以前の交絡因子で解析した用量-影響関係と、その後追加された後の用量-影響関係が同じであることが望まれる。しかし、新たな化学物質を説明変数に導入する際に、以前の有意な用量-影響関係が消失することもあり得る<sup>11</sup>。この事実を結果に記す/記さないによって、個々の化学物質の影響の方向と強さ（＝毒性評価）が科学史の中で変わってくる。かかる意味で、得られた事実を著者の都合で隠蔽することなく提示し、新規に得られた結果に基づいて説明や解釈を試みることが求められよう。

神経発達に及ぼすメチル水銀の影響に性差があることが報告された<sup>38</sup>。すなわち、Marques *et al*はBayley 発達検査 (BSID) を用い、6ヶ月男児の認知発達指標 (MDI) が毛髪水銀濃度と負の関連があった。一方、Goudarzi *et al*も同じBSIDを用いていたが、6ヶ月女児のMDIが有機フッ素化合物のパーフルオロオクタン酸 (PFOA) と負の関連があった<sup>110</sup>。これは調査で測定された有害化学物

質の違いによるかもしれない。また、Tatsuta *et al*が使用したKaufman心理・教育アセスメントバッテリー (K-ABC) においては、男児の得点が女児よりも低下し<sup>109)</sup>、かつ有害化学物質 (臍帯血中の難分解性環境汚染物質である高塩素化合物の9塩素化合物、9CB) との関連も認められた。研究対象のサンプルサイズにもよるが、このように性差を意識して解析することは新たな発見に結びつく。研究デザインの段階で性差を検出できるサンプルサイズとすることが鍵となる。

海棲哺乳動物のセレン濃度を測定した論文2編が発表され<sup>65,67)</sup>、いずれもセレン/水銀モル比が1以上であることが示された。特にSakamoto *et al*は、総水銀濃度が高くなるにつれ、無毒化されたセレン化水銀になっていることを示し、セレンが水銀毒性の軽減に一役買っていることを示唆した。ラットの動物実験では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既に推定されており<sup>111)</sup>、またゼブラフィッシュ胚でメチル水銀毒性がセレノネインに対して特異的なトランスポーターとして同定された有機陰イオン/オルニチントランスポーター (OCTN1) を介して解毒される機序も示されている<sup>112)</sup>。ヒトでは、Choi *et al*がフェロー諸島出生コホート研究のデータ解析を行い、セレンがメチル水銀毒性に保護作用を有するという証拠は見つからなかったと報告した<sup>113)</sup>。一方、Laird *et al*は18歳以上のイヌイットの伝統食でセレン摂取量が多く、これがパラオキシナーゼ (PON1) 活性を高めて健康に寄与したと推測した<sup>59)</sup>。Nakamura *et al*はわが国で伝統的にクジラを食べ続けている漁師に神経学的異常が観察されなかった理由として、漁師の血中水銀とセレン濃度との有意な正の相関とセレン/水銀モル比が1以上であったことを挙げてメチル水銀毒性がセレンによって防御されたのではないかと推測した<sup>114)</sup>。これらの事実を要約すると、ヒト成人において、セレンはメチル水銀の神経毒性に直接的な拮抗作用を示す証拠は未だないものの、メチル水銀の無毒化に対して寄与している可能性は高い。しかし、胎児期メチル水銀曝露を考える上で、臍帯血のメチル水銀濃度は母体血の2倍位高いにも拘わらず母子間のセレン濃度に差がないことから<sup>115)</sup>、今後水銀とセレン濃度との関連性が見られなかった胎児での検討が必要となる。

発展途上国における小規模金鉱山で金採取に使用する水銀の関心事は水生環境への影響、特にメチル化に伴う魚介類へのメチル水銀蓄積と魚摂食する住民の健康リスクに向けられている<sup>58,81-88)</sup>。水域系での水銀のメチル化に関して、総水銀およびメチル水銀と有機物質との間に関連があり、第一栄養段階では、魚食性魚や肉食性魚の総水銀濃度やメチル水銀の割合が高く、生物濃縮も顕著である<sup>81)</sup>。推定1日水銀摂取量とハザード指数 (HQ) を用いたヒトに対する健康リスク評価の研究では、メチル水銀汚染魚の摂食がHQを高めることから水銀蒸気とメチル水銀の曝露による危険性が指摘された<sup>84)</sup>。さらに、魚の水銀濃度はFAO/WHOの規制値以下であっても、妊娠可能年齢女性や子供の摂取量は推奨参照用量を超えており、健康影響の懸念があった<sup>86)</sup>。小規模金鉱山周辺住民の心血管系影響の評価では高血圧の有病率は鉱山従業員および非従業員と対照地域住民との間に差はなく、しかも尿中および毛髪中水銀濃度と収縮期および拡張期血圧との間には性、年齢、喫煙状況で補正しても関連性は認められていない<sup>89)</sup>。一方、シアン化法による金抽出を行う鉱山周辺住民のシアン化合物曝露の健康影響調査では頭痛、眩暈、皮膚炎、目の炎症等の有病率が高く、鉱山からのシアン曝露も認められた<sup>90)</sup>。

水銀鉱山周辺住民の無機水銀曝露による腎機能影響に対する調査では、採鉱廃棄物地域に近い住民ほど無機水銀曝露が高く、尿中水銀濃度と血清クレアチン濃度との間に関連が認められた。

また住民の水銀曝露は水銀の推定1日摂取量から、水銀蒸気ではなく無機水銀であることが明らかになった<sup>91)</sup>。水銀鉱山周辺の水銀汚染地域の住民は米穀類に含まれるメチル水銀 (2012年に報告された中国南部地域の米穀総水銀濃度は平均0.01 ppm、範囲0.00086~0.047 ppm) 曝露の危険性が指摘されている<sup>116)</sup>。米由来のメチル水銀摂取量と体内負荷量から曝露評価を行った結果、米食集団の毛髪/血液メチル水銀比は魚介類摂取からのメチル水銀曝露による薬物動態モデルで算出される毛髪/血液メチル水銀比に比べ高く、従来の曝露評価モデルに当てはまらないとしている。水田土壌中のメチル水銀濃度が0.0091 mg/kg以上の場合、米粒の総水銀濃度の許容限度を超え、ヒトに健康リスクを与え得ると警鐘している<sup>92)</sup>。なお、わが国でも有機水銀系農薬が使用されていた頃は米の中に水銀が含まれていたが、この農薬の使用が1973年に中止されて以後低下し<sup>117)</sup>、現在、わが国の玄米に含まれる水銀量は検出限界 (0.03 ng/mL) 以下と報告されている<sup>118,119)</sup>。

小規模金鉱山および水銀鉱山の作業員や周辺住民の水銀曝露によるリスクは水銀蒸気に加えて食事由来のメチル水銀が存在しており、今後、複合曝露による健康影響について調査研究を重ねることが重要である。最近、金の抽出に水銀やシアンを用いないホウ砂による新しい抽出技術が開発され、フィリピンの小規模金鉱山で導入されており、発展途上国におけるホウ砂法の実用化の拡大が期待される<sup>120)</sup>。

## V. 結論

2015年の文献レビューにより、以下のことが示された。①近年 Open Access 誌が多数発行され、その結果メチル水銀・水銀に関する論文総数も増加している。また水俣会議での水銀条約の採択以後、各国でメチル水銀の曝露評価に関心が高まっていると思われる。②メチル水銀の主たる健康影響は神経毒性と考えられているが、フェロー諸島出生コホートの22歳児研究で胎児期メチル水銀曝露が言語性理解・知識の低下と関連していることが示された。③メチル水銀曝露以外にPCB、有機塩素系殺虫剤なども曝露指標とした研究で、胎児期メチル水銀曝露が小児の記憶および学習(特に視覚性記憶)の低下と関連することを示した。④小児の発達影響を評価するために多くの検査法が開発されているが、神経発達検査で性差が散見されるようになった。このため研究デザインを考える際に、神経発達の男女差が検出できるサンプルサイズを有することが重要と考えられた。⑤海棲哺乳動物の総水銀とセレン濃度は強い正の相関があり、セレン/水銀モル比は無機水銀レベルが高くなるにつれて低下し、1に近づくことが確認された。この機序がヒトのメチル水銀毒性を軽減することを説明するかもしれない。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。特に、これらの住民については米食に由来する水銀曝露を今後も監視することが重要と考えられた。

## 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)やセレンなどにより、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、疫学研究

のデザイン・実施・解析方法に係わる注視点や考慮すべき点を文献レビューの中で例示することにより、わが国で実施されているエコチル調査の参考となるよう努めたい。本年度の文献レビューで、各国のメチル水銀の曝露評価に関する研究報告が盛んになってきた。これは論文としての新奇性には乏しいものの、水銀条約後に世界のメチル水銀/水銀曝露がどのように推移していくのかを見据える上で重要である。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, vant 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. 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.
  15. Landrigan PJ, Baker DB. The National Children's Study - end or new beginning? *N Engl J Med* 2015; 372: 1486-1489.
  16. Pearson H. Wanted: 80,000 British babies for massive study: UK launches effort to track children from birth, months after US counterpart closes. *Nature* 2015; 518: 464-465.
  17. 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>]
  18. 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>]
  19. Perry MJ, Young HA, Grandjean P, Halling J, Petersen MS, Martenies SE, Karimi P, Weihe P. Sperm aneuploidy in Faroese men with lifetime exposure to dichlorodiphenyldichlorethylene (DDE) and polychlorinated biphenyl (PCB) pollutants. *Environ Health Perspect* 2015; [DOI: 10.1289/ehp.1509779].
  20. Mogensen UB, Grandjean P, Nielsen F, Weihe P, Budtz-Jørgensen E. Breastfeeding as an exposure pathway for perfluorinated alkylates. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 10466-10473.
  21. Tang-Péronard JL, Heitmann BL, Jensen TK, Vinggaard AM, Madsbad S, Steuervald U, Grandjean P, Weihe P, Nielsen F, Andersen HR. Prenatal exposure to persistent organochlorine pollutants is associated with high insulin levels in 5-year-old girls. *Environ Res* 2015; 142: 407-413.
  22. Debes F, Weihe P, Grandjean P. Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. *Cortex* 2015; [DOI: 10.1016/j.cortex.2015.05.017].
  23. Timmermann CA, Osuna CE, Steuerwald U, Weihe P, Poulsen LK, Grandjean P. Asthma and allergy in

- children with and without prior measles, mumps, and rubella vaccination. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 742-749.
24. Tøttenborg SS, Choi AL, Bjerve KS, Weihe P, Grandjean P. Effect of seafood mediated PCB exposure on desaturase activity and PUFA profile in Faroese septuagenarians. *Environ Res* 2015; 140: 699-703.
  25. Grandjean P, Herz KT. Trace elements as paradigms of developmental neurotoxicants: lead, methylmercury and arsenic. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 31: 130-134.
  26. Petersen MS, Halling J, Weihe P, Jensen TK, Grandjean P, Nielsen F, Jørgensen N. Spermatogenic capacity in fertile men with elevated exposure to polychlorinated biphenyls. *Environ Res* 2015; 138: 345-351.
  27. Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth. *J Pediatr* 2004; 144: 169-176.
  28. 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.
  29. Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28: 627-632.
  30. Yeates AJ, Love TM, Engstrom K, Mulhem MS, McSorley EM, Grzesilk K, Alhamdow A, Wahlberg K, Thurston SW, Davidson PW, van Wijngaarden E, Watson GE, Shamlaye CF, Myers GJ, Strain JJ, Broberg K. Genetic variation in FADS genes is associated with maternal long-chain PUFA status but not with cognitive development of infants in a high fish-eating observational study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2015; 102-103: 13-20.
  31. Myers GJ, Davidson PW, Watson GE, van Wijngaarden E, Thurston SW, Strain JJ, Shamlaye CF, Bovet P. Methylmercury exposure and developmental neurotoxicity. *Bull World Health Organ* 2015; 93: 132-133.
  32. Periard D, Beqiraj B, Hayoz D, Viswanathan B, Evans K, Thurston SW, Davidson PW, Myers GJ, Bovet P. Associations of baroreflex sensitivity, heart rate variability, and initial orthostatic hypotension with prenatal and recent postnatal methylmercury exposure in the Seychelles child development study at age 19 years. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 3395-3405.
  33. Strain JJ, Yeates AJ, van Wijngaarden E, Thurston SW, Mulhem MS, McSorley EM, Watson GE, Love TM, Smith TH, Yost K, Harrington D, Shamlaye CF, Henderson J, Myers GJ, Davidson PW. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 mo of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 530-537.
  34. Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Dakeishi M, Iwata T, Liu XJ, Satoh H. Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 379-386.
  35. Sheehan MC, Burke TA, Navas-Acien A, Breyse PN, McGready J, Fox MA. Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review.

*Bull World Health Organ* 2014; 92: 254-269.

36. Orenstein STC, Thurston SW, Bellinger DC, Schwartz JD, Amarasiriwardena CJ, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine and methylmercury exposure and memory and learning in school-age children in communities near the New Bedford harbor superfund site, Massachusetts. *Environ Health Perspect* 2015; 122: 1253-1259.
37. Gaskin J, Rennie C, Coyle D. Reducing periconceptional methylmercury exposure: cost-utility analysis for a proposed screening program for women planning a pregnancy in Ontario, Canada. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 1337-1344.
38. Marques RC, Bernardi JVE, Abreu L, Dorea JG. Neurodevelopment outcomes in children exposed to organic mercury from multiple sources in a tin-ore mine environment in Brazil. *Arch Environ Contam Toxicol* 2015; 68: 432-441.
39. Peplow D, Augustine S. Neurological abnormalities in a mercury exposed population among indigenous Wayana in Southeast Suriname. *Environ Sci Processes Impacts* 2014; 16: 2415-2422.
40. Ginsberg G, Sonawane B, Nath R, Lewandowski P. Methylmercury-induced inhibition of paraoxonase-1 (PON1)-implications for cardiovascular risk. *J Toxicol Environ Health A* 2014; 77: 1004-1023.
41. Rothenberg SE, Korrick SA, Fayad R. The influence of obesity on blood mercury levels for U.S. non-pregnant adults and children: NHANES 2007-2010. *Environ Res* 2015; 138: 173-180.
42. Kioumourtzoglou MA, Roberts AL, Nielsen F, Tworoger SS, Grandjean P, Weisskopf MG. Within-person reproducibility of red blood cell mercury over a 10-to 10-year period among women in the Nurses' Health Study II. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014; [DOI: 10.1038/jes.2014.82].
43. Jo S, Woo HD, Kwon HJ, Oh SY, Park JD, Hong YS, Pyo H, Park KS, Ha M, Kim H, Sohn SJ, Kim YM, Lim JA, Lee SA, Eom SY, Kim BG, Lee KM, Lee JH, Hwang MS, Kim J. Estimation of the biological half-life of methylmercury using a population toxicokinetic model. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 9054-9067.
44. Buchanan S, Anglen J, Turyk M. Methyl mercury exposure in populations at risk: analysis of NHANES 2011-2012. *Environ Res* 2015; 140: 56-64.
45. Xu X, Newman MC. Mercury exposure as a function of fish consumption in two Asian communities in Coastal Virginia, USA. *Arch Environ Contam Toxicol* 2015; 68: 462-475.
46. Goodrich JM, Chou HN, Gruninger SE, Franzblau A, Basu N. Exposures of dental professionals to elemental mercury and methylmercury. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016; 26: 78-85.
47. Yang HR, Kim NY, Hwang LH, Park JS, Kim JH. Mercury contamination and exposure assessment of fishery products in Korea. *Food Addit Contam (Part B)* 2015; 8: 44-49.
48. Lei B, Zhang K, An J, Zhang X, Yu Y. Human health risk assessment of multiple contaminants due to consumption of animal-based foods available in the markets of Shanghai, China. *Environ Sci Pollut Res* 2015; 22: 4434-4446.
49. Obi E, Okafor C, Igwebe A, Ebenebe J, Afonne OJ, Ifediata F, Orisakwe OE, Nriagu JO, Basu N. Elevated prenatal methylmercury exposure in Nigeria: evidence from maternal and cord blood.

- Chemosphere* 2015; 119: 485-489.
50. Miyashita C, Sasaki S, Ikeno T, Araki A, Ito S, Kajiwara J, Todaka T, Hachiya N, Yasutake A, Murata K, Nakajima T, Kishi R. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and polyunsaturated fatty acids on birth size. *Sci Total Environ* 2015; 533: 256-265.
  51. Tatsuta N, Nakai K, Satoh H, Murata K. Impact of the Great East Japan Earthquake on child's IQ. *J Pediatr* 2015; 167: 745-751.
  52. Sakamoto M, Chan HM, Domingo J, Oliveira RB, Kawakami S, Murata K. Significance of fingernail and toenail mercury concentrations as biomarkers for prenatal methylmercury exposure in relation to segmental hair mercury concentrations. *Environ Res* 2015; 136: 289-294.
  53. 二塚 信. 水俣病の疫学～病像のとられ方を中心に～. *日衛誌* 2015; 70: 271-276.
  54. Matsuyama A, Yano S, Hisano A, Kindaichi M, Sonoda I, Tada A, Akagi H. Reevaluation of Minamata Bay, 25 years after the dredging of mercury-polluted sediments. *Mar Pollut Bull* 2014; 89: 112-120.
  55. Gilman CL, Soon R, Sauvage L, Ralston NV, Berry MJ. Umbilical cord blood and placental mercury, selenium and selenoprotein expression in relation to maternal fish consumption. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 30: 17-24.
  56. Wells EM, Herbstman JB, Lin YH, Jarrett J, Verdon CP, Ward C, Caldwell KL, Hibbeln JR, Witter FR, Halden RU, Goldman LR. Cord blood methylmercury and fetal growth outcomes in Baltimore newborns: potential confounding and effect modification by omega-3 fatty acids, selenium, and sex. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 373-379.
  57. Lei HL, Wei HJ, Chen PH, Hsi HC, Chien LC. Preliminary study of blood methylmercury effects on reproductive hormones and relevant factors among infertile and pregnant women in Taiwan. *Chemosphere* 2015; 135: 411-417.
  58. Faial K, Deus R, Deus S, Neves R, Jesus I, Santos E, Alves CN, Brasil D. Mercury levels assessment in hair of riverside inhabitants of the Tapajós river, Pará State, Amazon, Brazil: fish consumption as a possible route of exposure. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 30: 66-76.
  59. Laird BD, Goncharov AB, Ayotte P, Chan HM. Relationship between the esterase paraoxonase-1 (PON1) and metal concentrations in the whole blood of Inuit in Canada. *Chemosphere* 2015; 120: 479-485.
  60. Ralston NV, Ralston CR, Raymond LJ. Selenium health benefit values: updated criteria for mercury risk assessments. *Biol Trace Elem Res* 2015; [DOI 10.1007/s12011-015-0516-z].
  61. Reash RJ, Brown L, Merritt K. Mercury and other trace elements in Ohio River fish collected near coal-fired power plants: Interspecific patterns and consideration of consumption risks. *Integr Environ Assess Manag* 2015; 11: 474-480.
  62. Lemire M, Kwan M, Laouan-Sidi AE, Muckle G, Pirkle C, Ayotte P, Dewailly E. Local country food sources of methylmercury, selenium and omega-3 fatty acids in Nunavik, Northern Quebec. *Sci Total Environ* 2015; 509-510: 248-259.
  63. Ruus A, Øverjordet IB, Braaten HF, Evensen A, Christensen G, Heimstad ES, Gabrielsen GW, Borgå K. Methylmercury biomagnification in an Arctic pelagic food web. *Environ Toxicol Chem* 2015; 34:

2636-2643.

64. Ouédraogo O, Chételat J, Amyot M. Bioaccumulation and trophic transfer of mercury and selenium in African sub-tropical fluvial reservoirs food webs (Burkina Faso). *PLoS One* 2015; 10: e0123048.
65. Sakamoto M, Itai T, Yasutake A, Iwasaki T, Yasunaga G, Fujise Y, Nakamura M, Murata K, Chan MH, Domingo JL, Marumoto M. Mercury speciation and selenium in toothed-whale muscles. *Environ Res* 2015; 143: 55-61.
66. Scheuhammer A, Braune B, Chan HM, Frouin H, Krey A, Letcher R, Loseto L, Noël M, Ostertag S, Ross P, Wayland M. Recent progress on our understanding of the biological effects of mercury in fish and wildlife in the Canadian Arctic. *Sci Total Environ* 2015; 509-510: 91-103.
67. Squadrone S, Chiaravalle E, Gavinelli S, Monaco G, Rizzi M, Abete MC. Analysis of mercury and methylmercury concentrations, and selenium: mercury molar ratios for a toxicological assessment of sperm whales (*Physeter macrocephalus*) in the most recent stranding event along the Adriatic coast (Southern Italy, Mediterranean Sea). *Chemosphere* 2015; 138: 633-641.
68. Kehrig HA, Hauser-Davis RA, Seixas TG, Fillmann G. Trace-elements, methylmercury and metallothionein levels in Magellanic penguin (*Spheniscus magellanicus*) found stranded on the Southern Brazilian coast. *Mar Pollut Bull* 2015; 96: 450-455.
69. Kenow KP, Meyer MW, Rossmann R, Gray BR, Arts MT. Influence of in ovo mercury exposure, lake acidity, and other factors on common loon egg and chick quality in Wisconsin. *Environ Toxicol Chem* 2015; 34: 1870-1880.
70. Rothenberg SE, Mgutshini NL, Bizimis M, Johnson-Beebout SE, Ramanantsoanirina A. Retrospective study of methylmercury and other metal(loid)s in Madagascar unpolished rice (*Oryza sativa* L.). *Environ Pollut* 2015; 196: 125-133.
71. Matos J, Lourenço HM, Brito P, Maulvault AL, Martins LL, Afonso C. Influence of bioaccessibility of total mercury, methyl-mercury and selenium on the risk/benefit associated to the consumption of raw and cooked blue shark (*Prionace glauca*). *Environ Res* 2015; 143: 123-129.
72. Afonso C, Costa S, Cardoso C, Bandarra NM, Batista I, Coelho I, Castanheira I, Nunes ML. Evaluation of the risk/benefit associated to the consumption of raw and cooked farmed meagre based on the bioaccessibility of selenium, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, total mercury, and methylmercury determined by an in vitro digestion model. *Food Chem* 2015; 170: 249-256.
73. Afonso C, Costa S, Cardoso C, Oliveira R, Lourenço HM, Viula A, Batista I, Coelho I, Nunes ML. Benefits and risks associated with consumption of raw, cooked, and canned tuna (*Thunnus* spp.) based on the bioaccessibility of selenium and methylmercury. *Environ Res* 2015; 143: 130-137.
74. Amlund H, Lundebye AK, Boyle D, Ellingsen S. Dietary selenomethionine influences the accumulation and depuration of dietary methylmercury in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol* 2015; 158: 211-217.
75. MacDonald TC, Korbas M, James AK, Sylvain NJ, Hackett MJ, Nehzati S, Krone PH, George GN, Pickering IJ. Interaction of mercury and selenium in the larval stage zebrafish vertebrate model. *Metallomics* 2015; 7: 1247-1255.

76. Olsvik PA, Amlund H, Sæle Ø, Ellingsen S, Skjaerven KH. Impact of dietary selenium on methylmercury toxicity in juvenile Atlantic cod: a transcriptional survey. *Chemosphere* 2015; 120: 199-205.
77. Usuki F, Fujimura M. Decreased plasma thiol antioxidant barrier and selenoproteins as potential biomarkers for ongoing methylmercury intoxication and an individual protective capacity. *Arch Toxicol* 2015; [DOI 10.1007/s00204-015-1528-3].
78. Rodrigues J, Branco V, Lu J, Holmgren A, Carvalho C. Toxicological effects of thiomersal and ethylmercury: Inhibition of the thioredoxin system and NADP(+)-dependent dehydrogenases of the pentose phosphate pathway. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 286: 216-223.
79. Nakazawa K, Nagafuchi O, Kawakami T, Inoue T, Yokota K, Serikawa Y, Cyio B, Elvince R. Human health risk assessment of mercury vapor around artisanal small-scale gold mining area, Palu city, Central Sulawesi, Indonesia. *Ecotoxicol Environ Saf* 2015; 124: 155-162.
80. López-Blanco C, Collahuazo L, Torres S, Chinchay L, Ayala D, Benítez P. Mercury Pollution in soils from the Yacuambi river (Ecuadorian Amazon) as a result of gold placer mining. *Bull Environ Contam Toxicol* 2015; 95: 311-316.
81. Pinedo-Hernández J, Marrugo-Negrete J, Díez S. Speciation and bioavailability of mercury in sediments impacted by gold mining in Colombia. *Chemosphere* 2015; 119: 1289-1295.
82. Marrugo-Negrete J, Pinedo-Hernández J, Díez S. Geochemistry of mercury in tropical swamps impacted by gold mining. *Chemosphere* 2015; 134: 44-51.
83. Bastos WR, Dórea JG, Bernardi JV, Lauthartte LC, Mussu MH, Lacerda LD, Malm O. Mercury in fish of the Madeira river (temporal and spatial assessment), Brazilian Amazon. *Environ Res* 2015; 140: 191-197.
84. Castilhos Z, Rodrigues-Filho S, Cesar R, Rodrigues AP, Villas-Bôas R, de Jesus I, Lima M, Faial K, Miranda A, Brabo E, Beinhoff C, Santos E. Human exposure and risk assessment associated with mercury contamination in artisanal gold mining areas in the Brazilian Amazon. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015; 22: 11255-11264.
85. Sherman LS, Blum JD, Basu N, Rajae M, Evers DC, Buck DG, Petrlik J, DiGangi J. Assessment of mercury exposure among small-scale gold miners using mercury stable isotopes. *Environ Res* 2015; 137: 226-234.
86. Ceccatto AP, Testoni MC, Ignácio AR, Santos-Filho M, Malm O, Díez S. Mercury distribution in organs of fish species and the associated risk in traditional subsistence villagers of the Pantanal wetland. *Environ Geochem Health* 2015; [DOI 10.1007/s10653-015-9754-4].
87. Olivero-Verbel J, Caballero-Gallardo K, Turizo-Tapia A. Mercury in the gold mining district of San Martín de Loba, South of Bolívar (Colombia). *Environ Sci Pollut Res Int* 2015; 22: 5895-5907.
88. Niane B, Guédron S, Moritz R, Cosio C, Ngom PM, Deverajan N, Pfeifer HR, Poté J. Human exposure to mercury in artisanal small-scale gold mining areas of Kedougou region, Senegal, as a function of occupational activity and fish consumption. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015; 22: 7101-7111.

89. Rajae M, Sánchez BN, Renne EP, Basu N. An investigation of organic and inorganic mercury exposure and blood pressure in a small-scale gold mining community in Ghana. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 10020-10038.
90. Hassan NA, Sahani M, Hod R, Yahya NA. A study on exposure to cyanide among a community living near a gold mine in Malaysia. *J Environ Health* 2015; 77: 42-48.
91. Li P, Du B, Chan HM, Feng X. Human inorganic mercury exposure, renal effects and possible pathways in Wanshan mercury mining area, China. *Environ Res* 2015; 140: 198-204.
92. Li P, Feng X, Chan HM, Zhang X, Du B. Human body burden and dietary methylmercury intake: the relationship in a rice-consuming population. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 9682-9689.
93. Zhou J, Liu H, Du B, Shang L, Yang J, Wang Y. Influence of soil mercury concentration and fraction on bioaccumulation process of inorganic mercury and methylmercury in rice (*Oryza sativa* L.). *Environ Sci Pollut Res Int* 2015; 22: 6144-6154.
94. Zhang C, Qiu G, Anderson CW, Zhang H, Meng B, Liang L, Feng X. Effect of atmospheric mercury deposition on selenium accumulation in rice (*Oryza sativa* L.) at a mercury mining region in southwestern China. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 3540-3547.
95. Dakeishi M, Murata K, Grandjean P. Long-term consequences of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk powder. *Environ Health* 2006; 5:31.
96. Murata K, Sakamoto M. Minamata disease. In: Nriagu JO (ed). *Encyclopedia of Environmental Health, Volume 3*. Burlington: Elsevier, 2011; 774-780.
97. 西村 肇, 岡本達明. *水俣病の科学 (増補版)*. 東京: 日本評論社, 2006.
98. Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children - Third Edition (WISC-III)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1991.
99. Kaufman AS, Kaufman NI. *Kaufman Assessment Battery for Children Interpretive Manual*. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1983.
100. Lange RT. Performance IQ. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer, 2011; 1907-1908.
101. 苗村育郎. *自殺の内景—若者の心と人生*. 秋田: 無明舎出版, 2015.
102. Grandjean P, Weihe P. Neurobehavioral effects of intrauterine mercury exposure: potential sources of bias. *Environ Res* 1993; 61: 176-183.
103. Foldspang A, Hansen JC. Dietary intake of methylmercury as a correlate of gestational length and birth weight among newborns in Greenland. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 310-317.
104. Eyssen GEM, Ruedy J, Neims A. Methylmercury exposure in northern Quebec. II. Neurologic findings in children. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 470-479.
105. Shamlaye CF, Marsh DO, Myers GJ, Cox C, Davidson PW, Choisy O, Cernichiari E, Choi A, Tanner MA, Clarkson TW. The Seychelles child development study on neurodevelopmental outcomes in children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: background and demographics. *Neurotoxicology* 1995; 16: 597-612.
106. Rushton L. Reporting of occupational and environmental research: use and misuse of statistical and

- epidemiological method. *Occup Environ Med* 2000; 57: 1-9.
107. Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Murata K, Satoh C, Satoh H. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs and seafood intake: Neonatal Behavioral Assessment Scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res* 2010; 110: 699-704.
  108. 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 factor for child behavior problems. *Environ Res* 2012; 114: 47-52.
  109. Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Kurokawa, Hosokawa T, Satoh H. Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. *Environ Res* 2014; 133: 321-326.
  110. Goudarzi H, Nakajima S, Ikeno T, Sasaki S, Kobayashi S, Miyashita C, Ito S, Araki A, Nakazawa H, Kishi R. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy: The Hokkaido Study. *Sci Total Environ* 2016; 541: 1002-1010.
  111. 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.
  112. 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: 55-570.
  113. Choi AL, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Steuerwald U, Debes F, Weihe P, Grandjean P. Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ Res* 2008; 107: 45-52.
  114. Nakamura M, Hachiya N, Murata KY, Nakanishi I, Kondo T, Yasutake A, Miyamoto K, Ser PH, Omi S, Furusawa H, Watanabe C, Usuki F, Sakamoto M. Methylmercury exposure and neurological outcomes in Taiji residents accustomed to consuming whale meat. *Environ Int* 2014; 68: 25-32.
  115. Sakamoto M, Murata K, Kubota M, Nakai K, Satoh H. Mercury and heavy profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population. *Ecotoxicol Environ Saf* 2010; 73: 1-6.
  116. Li P, Feng X, Yuan X, Chan HM, Qiu G, Sun GX, Zhu YG. Rice consumption contributes to low level methylmercury exposure in southern China. *Environ Int* 2012; 49: 18-23.
  117. Nakagawa R, Yumita Y. Change and behavior of residual mercury in paddy soils and rice of Japan. *Chemosphere* 1998; 37: 1483-1487.
  118. 大島晴美, 上野英二, 斎藤 勲, 松本 浩. 玄米および魚介類中カドミウム鉛水銀ヒ素セレンマンガン銅および亜鉛の分析における誘導結合プラズマ質量分析法と原子吸光光度法の比較. *食衛誌* 2004; 45: 270-276.
  119. Kido M, Yustiawati Syawal MS, Sulastri, Hosokawa T, Tanaka S, Saito T, Iwakuma T, Kurasaki M. Comparison of general water quality of rivers in Indonesia and Japan. *Environ Monit Assess* 2009;

156: 317-329.

120. Køster-Rasmussen R, Westergaard ML, Brasholt M, Gutierrez R, Jørs E, Thomsen JF. Mercury pollution from small-scale gold mining can be stopped by implementing the gravity-borax method: a two-year follow-up study from two mining communities in the Philippines. *New Solut* 2015; 25: 567-587.

# A review on health effects of methylmercury exposure in humans

Katsuyuki Murata<sup>1</sup>, Minoru Yoshida<sup>2</sup>, Kanae Karita<sup>3</sup>, Nozomi Tatsuta<sup>4</sup>, Kunihiro Nakai<sup>4</sup>, Miyuki Iwai-Shimada<sup>5</sup>, Kozue Yaginuma-Sakurai<sup>6</sup>, Eri Maeda<sup>7</sup>, Mineshi Sakamoto<sup>8</sup>, Toyoto Iwata<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> Department of Hygiene and Public Health, Kyorin University School of Medicine

<sup>4</sup> Development and Environmental Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>5</sup> Laboratory of Molecular and Biochemical Toxicology, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

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

<sup>7</sup> Department of Public Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

<sup>8</sup> Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease

**Keywords:** methylmercury; mercury; selenium; low-level exposure; developing countries; review

## *Abstract*

Approximately sixty years have passed since the outbreak of Minamata disease, and there seems to exist no high-level methylmercury contamination in Japan. But, mercury is continuously discharged from natural sources and industrial activities, and health problem of low-level exposure to methylmercury among fetuses and children has not fully been resolved. Meanwhile, mercury contamination due to gold mining is a worldwide problem especially in developing countries such as Brazil, in southeastern Asia, or in Africa. From this view point, we provide an overview of epidemiological studies, mainly issued in 2015, addressing health effects of low-level exposures to methylmercury and mercury.

The following findings were obtained in this fiscal year: (1) A number of papers addressing exposure assessment of methylmercury/mercury were published, probably because an international treaty to control anthropogenic mercury emissions (i.e., the Minamata Convention on Mercury) was adopted in October, 2013. (2) The principal health effect of methylmercury is thought to be neurotoxic, and a consistent association between cord-blood mercury concentration and deficits in Boston Naming Test and other tests of verbal performance was observed in Faroese cohorts at age 22 years. (3) In a model with concurrent exposures to methylmercury, polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides, an adverse relationship between low-level prenatal methylmercury exposure and childhood memory and learning, particularly visual memory, was demonstrated. (4) Many methods for the assessment of child neurodevelopment have been developed, and sex differences in such test scores are frequently reported. For this reason, it is important to consider sample size of the epidemiological study in order to detect the sex difference in study design. (5) In marine mammal tissues, strong positive correlations were observed between the levels of mercury and selenium, and selenium/mercury molar ratios decreased with the increase of mercury and tended to reach almost 1. This evidence may explain the role of selenium in the detoxification of methylmercury. (6) Toxic effects of methylmercury and mercury are of great concern to workers engaged in small-scale gold mining and smelting and to people residing in the surrounding area.

These data suggest that continuous collection and analysis of published papers are needed to clarify other adverse effects of methylmercury and mercury on human health and to find a key to resolve contamination problems in developing countries.