

## 平成 28 年度メチル水銀曝露による健康影響に関するレビュー

村田勝敬（秋田大学大学院医学系研究科環境保健学・教授）  
荏田香苗（杏林大学医学部衛生学公衆衛生学・教授）  
吉田 稔（八戸学院大学健康医療学部・教授/学長補佐）  
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（国立環境研究所環境リスク・健康研究センター・研究員）  
柳沼 梢（尚絅学院大学総合人間科学部健康栄養学科・講師）  
坂本峰至（国立水俣病総合研究センター疫学・部長）  
岩田豊人（秋田大学大学院医学系研究科環境保健学・助教）  
前田恵理（秋田大学大学院医学系研究科環境保健学・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、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、2016 年に発表された低濃度曝露を含むメチル水銀／水銀由来の健康障害に関する疫学研究の文献レビューをおこなった。

PubMed で検索されるメチル水銀および水銀に関する論文は 2010 年以降、各々 300 編および 1700 編を超えているが、疫学研究の割合は 2015 年以降減少しているように思われた。(1) メチル水銀に関する疫学研究では、胎児期メチル水銀曝露による神経発達影響が既知の事実として書かれることが多くなったが、小児の鉛曝露による知能障害ほど明確ではなく、メチル水銀濃度の増加に伴う IQ 低下の傾きなどの精度を高める研究（メタ分析）が必要である。この一環として胎児期メチル水銀曝露と神経発達影響の関係を種々の発達（知能）検査毎に整理することが有用と考えられ、第一弾として、Bayley 乳幼児発達検査（BSID）を用いた研究で調べると、曝露条件・設定が各々の研究で異なることから一貫性が必ずしもあるとは言えないものの、メチル水銀は認知発達指標（MDI）よりも運動発達指標（PDI）に影響が出やすいことが示唆された。(2) 脳神経系の発達が著しい乳幼児においてメチル水銀曝露による影響については殆ど情報がなく、可及的速やかに研究する必要がある。(3) メチル水銀とセレンの関係についての疫学研究では、水銀による脂質異常症のリスク上昇をセレンが抑制する可能性が報告されたが、この機序は一定レベル以上の水銀曝露がある場合のみに限られる可能性も示唆された。セレンのヒト研究の場合、毒性緩和に有効な生体内でのセレンの存在形態を明らかにする研究が必要と考えられた。(4) 小規模金鉱山での水銀-アマルガム燃焼時の作業者の水銀曝露量はかなり高いことが示され、またアマルガム燃焼を家屋でおこなうと作業者の腎障害の他、小児の運動機能への影響も観察された。

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 60 年以上が経過し、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气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おこなう。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<以下、PUFA と略す>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おこなわれる場合) においても大いに参考になろう。

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、②2016 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おこない、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、2016 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 2005 年から 2016 年まで PubMed を用いて検索すると、227 編～364 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 27 編から 127 編であった (表 1)。特に 2011 年以降は 300 編以上となり、新興 Open Access 誌が PubMed に掲載されるようになったためと考えられる。このうち 2004 年まではヒトを対象とした疫学研究は 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。同様に、“mercury”をキーワードとする論文も 1.5 倍近く増えた。しかし、ヒトを扱った水銀論文の比率は “methylmercury”と同様に 4 割未満であり、特に 2011 年以降は 30%前後を低迷している。理由はよく判らないが、“methylmercury” および “mercury” とも 2015 年はヒト研究が激減している。

表 1 「メチル水銀」関連の PubMed 上の論文数の推移 (2016 年 11 月 17 日現在)

	西 暦 年											
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
“methylmercury” の 入った論文数	227	241	313	317	274	303	354	349	306	364	341	313
ヒトを対象とした 論文数	78	81	113	119	95	118	119	127	109	127	77	27
割合 (%)	34.4	33.6	36.1	37.5	34.7	38.9	33.6	36.4	35.6	34.9	22.6	8.6
“mercury” の入っ た論文数	1240	1327	1422	1504	1440	1577	1745	1779	1767	1930	1877	1563
ヒトを対象とした 論文数	398	440	456	505	435	511	535	532	551	584	414	126
割合 (%)	32.1	33.2	32.1	33.6	30.2	32.4	30.7	29.9	31.2	30.3	22.1	8.1

2013 年 10 月に熊本で「水銀に関する水俣条約 (Minamata Convention on Mercury)」が採択・署名された<sup>1,2)</sup>。これは、2009 年にナイロビで開催された第 25 回国連環境計画 (UNEP) 管理理事会で交わされた水銀によるリスク削減のための法的拘束力のある「水俣条約」制定に向けた議論を受けてのことであった。条約では、1) 水銀のリスクに対する認識や国際的な水銀対策の推進と必要性、水銀対策を進める際の基本的な考え方を記載し、2) 水俣病の教訓として水銀汚染による人の健康および環境への深刻な影響、水銀の適切な管理の確保の必要性および同様の公害の再発防止を謳い、3) 汚染者負担原則および“予防的アプローチ”<sup>3)</sup>を宣言したりオ原則が記されている。この意義は、i) 先進国と途上国が協力して水銀の供給、使用、排出、廃棄等の各段階で総合的な対策に取り組むことにより、水銀の人為的排出を削減し、越境汚染をはじめとする地球規模の水銀汚染の防止を目指し、ii) 世界最大の水銀利用・排出国である中国や、化学物質や廃棄物に関する条約をこれまで批准していない米国を含め、多くの国の積極的な参加を確保しつつ、その中で水銀のリスクを最大限低減できる内容の条約に合意し、iii) “Minamata”を冠したのは「水俣病」と同様の健康被害や環境破壊を繰り返してはならないという決意と、こうした問題に直面している国々が対策に取り組む意志を世界で共有したことであった。

この「水銀に関する水俣条約」を受けて、Sheehan らは 2014 年に “Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review” という論文を発表した<sup>4)</sup>。同様のレビューは存在するが<sup>5)</sup>、これは「水銀に関する水俣条約」の採択を受け、これまでに報告された魚摂食集団のメチル水銀曝露レベルを地域枠で改めて要約したものである。同時に、各国にメチル水銀/水銀の曝露評価を促すことを目的とした。したがって、今後数年間は この論文に沿う形で、各国/各地域の曝露濃度が測定され、FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) の暫定耐容週間摂取量 (PTWI) や米国環境保護庁 (EPA) の参照値 (*RfD*) を超過する度合いについて発表されよう。

## 2) 2016 年に発信されたメチル水銀研究

最近のメチル水銀に関する論文は、小児神経発達から離れ、他臓器への影響が取り上げられるようになってきた。この理由として、上述した Sheehan らが（彼らは一切神経毒性について研究していないにも拘わらず）発達神経毒性を既知の事実として扱っているためと考えられる<sup>4)</sup>。特に、免疫系影響に関する論文は注目に値するが、その他は種々の疾患等が研究課題となっている。ここでは、メチル水銀の疫学研究の元祖となった①フェロー諸島出生コホート研究とセイシエルの小児発達研究が現在どのような研究をおこなっているのか、②わが国でメチル水銀に関連した論文でどのような研究成果が出たのか、③他臓器の健康影響としてどのような報告があるのか、④メチル水銀の曝露評価としてどのような論文が発表されているのかについて、概説する。

### ■ フェロー諸島出生コホート研究からの発信

Grandjean らの研究グループは、フェロー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が、2016 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<sup>6-13)</sup>。ここではメチル水銀に関する論文 2 編を紹介するが、その他の論文はメチル水銀以外の難分解性化学物質 (POPs) を扱った論文が多い。

発達免疫毒性を検討するために、Oulhote らはフェロー諸島出生コホートの母子 56 組で 5 歳児の白血球を精査した<sup>10)</sup>。末梢血中の白血球とは好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球 (T 細胞、NK 細胞、B 細胞)、単球であり、PCB や殺虫剤を含む有機リン系化合物、5 種類のパーフルオロアルキル化合物 (PFHxS、PFOA、PFOS、PFNA、PFDA) および総水銀が生後 18 ヶ月の母子および 5 歳児で測定された。胎児期のメチル水銀曝露 (臍帯血水銀幾何平均 4.65  $\mu\text{g/L}$ 、0.77~21.06  $\mu\text{g/L}$ ) は総白血球数 (特に、リンパ球) の減少と関連 (臍帯血水銀の 1 SD の変化で白血球数の SD で -23% (その 95%信頼区間<以後、95% CI と略す>は -43~-4%) の減少) していた。有機リン系化合物の胎児期曝露は好中球数の減少と関連していた。逆に、5 歳児のパーフルオロアルキル化合物曝露は好塩基球の増加 (1 単位当たり 46% の増加、95% CI は 13~79%) と関連した。B 細胞や CD4+T ヘルパー細胞、および CD4+胸腺由来細胞のようなリンパ球の有意な減少は細胞性免疫影響と T 細胞由来の免疫の調整不全を示唆しているかもしれない。このように、環境由来の免疫毒性物質の発達期曝露は小児期の白血球数に異なる影響を示すと考えられたと著者らは述べているものの、白血球数以外の免疫細胞は相対値 (%) を使った解析であり、絶対値での増加あるいは減少 (反応) を見ておらず、免疫機能を正しく評価しているかどうか疑問が残る。

メチル水銀曝露は神経幹細胞を減らすことが知られているが、有酸素運動機能は海馬の神経生成に依存する成人の脳に良好な影響を及ぼす事が知られている。そこで青年の最大酸素摂取量 ( $\text{VO}_{2\text{Max}}$ ) と神経認知機能との関連を、胎児期メチル水銀曝露による効果修飾の可能性とともに

Oulhote らは検討した<sup>12)</sup>。対象は 1986-1987 年に形成したフェロー諸島出生コホート 1,022 名のうち 262 名で、22 歳時で多段階負荷有酸素運動機能検査をおこなない VO<sub>2Max</sub> を測定した。出生前メチル水銀曝露は臍帯血総水銀濃度 (中央値 23.5 µg/L) を用いた。神経認知機能は多項目検査結果を探索的因子分析から取り出した 3 つの潜在機能指標を用いておこなった。構造方程式モデルに性別、運動習慣、喫煙、BMI、喫煙、両親の雇用状態や教育水準等、臍帯血水銀濃度を加えて VO<sub>2Max</sub> と神経認知機能の関連を検討したところ、VO<sub>2Max</sub> の 1 標準偏差 (SD) の増加は短期記憶と認知処理速度のそれぞれ 0.21 SD (95% CI、-0.04~0.46)、0.28 SD (95% CI、0.02~0.54) の好得点と関連していた。胎児期メチル水銀曝露の低い (35 µg/L 未満) 群では、VO<sub>2Max</sub> の 1 SD 増加は認知処理速度 0.45 SD (95% CI、0.08~0.81) の高得点および極めて軽微ではあるが短期記憶の高得点と関連していた。胎児期メチル水銀曝露の高い群ではこのような関連は見られなかった。以上より、有酸素運動機能が良好ほど短期記憶と処理速度が良好になる関連があるものの、胎児期メチル水銀曝露はこれらの良好影響を弱めてしまうと考えられた。

### ■ セイシェル小児発達研究からの発信

セイシールの小児発達研究 (Seychelles Child Development Study) および小児発達栄養研究 (Seychelles Child Development and Nutrition Study) をおこなっている Rochester 大学グループの成果として論文 3 編が発表された<sup>14-16)</sup>。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 2 編であった。なお、Rand らの論文<sup>16)</sup>はセイシールのコホートを対象としていない。

ABC トランスポーターは、細菌からヒトに至るまでよく保存された ATP-結合ドメインをもつ膜タンパク質で、様々な物質の輸送をおこなっている。ABCC サブファミリーのうち ABCC1、ABCC2 は GSH/グルクロン酸抱合体排出に関わり、ハエやマウスでメチル水銀毒性との関連が知られている。ABCB1 はがん細胞の多剤耐性と関連するが、メチル水銀毒性との関連は不明である。母親の ABC トランスポーターの遺伝子多型について、①母親の妊娠中毛髪メチル水銀と②子の神経発達との関連を Engstrom らは検討した<sup>15)</sup>。対象は 2008~2011 年にセイシェル共和国で集められた母子観察コホート 1,331 組であり、胎児期メチル水銀曝露指標として妊娠期間に生えた母親毛髪総水銀を測定した (平均 3.9 µg/g)。また 20 ヶ月児に Bayley 乳幼児発達検査 (BSID-II) をおこない、母の ABCC1、ABCC2、ABCB1 の 15 の遺伝子多型について検討した結果、15 のうち 7 個 (ABCC1 rs11075290、rs212093、rs215088; ABCB1 rs717620; ABCB1 rs10276499、rs1202169、rs2032582) は母親毛髪総水銀濃度と関連していた ( $p < 0.001$  から 0.013)。ABCC1 rs1107290 の遺伝子多型は神経発達と関連していた。ABCC1 の rs11075290 の CC 型の母親 (平均毛髪水銀 3.6 µg/g) から生まれた子は TT 型の母親 (平均毛髪水銀 4.7 µg/g) から生まれた子よりも認知発達指標 (MDI) で平均 2 点、運動発達指標 (PDI) で平均 3 点低く、CT 型 (平均毛髪水銀 4.0 µg/g) は中間の得点であった。以上より、ABC トランスポーターの遺伝子多型は母親毛髪水銀濃度と関連が見られ、神経発達にも違いが見られたことから更なる検討が必要である。

食事からの魚由来のメチル水銀曝露は公衆衛生の優先的関心事となっている。所与のメチル水銀曝露に対する反応の個人差およびその後のメチル水銀の生体内変換はこの問題の理解を複雑にする。体内からのメチル水銀の排出は (1 日当たりの排出速度  $k_{el}$  が約 0.01 であり、半減期  $t_{1/2}$  も約 70 日とされているように) 緩徐であり、それも魚摂食に由来する水銀負荷の主要な決定要素となる。体内からのメチル水銀の排出をコントロールする当該機序は殆ど明らかにされていない。そこで、レーザーアブレーション ICP-MS を用いた毛髪の水銀分析でメチル水銀排出速度を算出する改良方法を Rand らは開発した<sup>16)</sup>。4 ヶ月間の洗い出し期間 (魚を食べてはならない期間)

を挟む、週一回計3回の魚料理（マグロステーキ）を食べさせた後に75日間追跡する2回の試行をおこなった対象8名（24～51歳、男女各4名）で毛髪水銀の排出速度を測定した。さらに、メチル水銀の無機水銀への生体内変換は水銀排出と関連するので、対象者のメチル水銀の脱メチル化状態を推定するために糞便中の無機、メチル、総水銀濃度を測定した。個人間および個人内のメチル水銀排出速度はかなり異なり、排出速度  $k_{el}$  は 0.0054～0.0163/日、推定の半減期  $t_{1/2}$  は 42.5～128.3 日であった。糞便中のメチル水銀と無機水銀の比率も個人で大きく異なった。糞便中の無機水銀比率は歯アマルガムによって影響されたが、アマルガムのない対象者の所見では、メチル水銀排出速度が早い程、より完全な脱メチル化を示す糞便中の無機水銀比率が高いという関係を示した。これらの方法はメチル水銀不活化に影響する遺伝的要因あるいは食事因子に関する今後の研究に寄与するものと考えられる。

### ■ 日本から発信しているメチル水銀に関する研究

熊本市内の産科病院で出産時に得られた54組の湿/乾重量臍帯組織のメチル水銀/総水銀濃度、母体血、臍帯血および母親頭髪の総水銀濃度を測定し、臍帯組織中水銀濃度が母親および胎児のどの妊娠時期におけるメチル水銀曝露を反映するのかを Sakamoto らは検討した<sup>17)</sup>。その結果、乾燥臍帯組織総水銀濃度（中央値 62.2 ng/g、範囲 7.6～164 ng/g）は臍帯血総水銀濃度（7.26 ng/g、1.48～14.4 ng/g）と強い相関（ $r = 0.91$ ）を示した。また、これらの総水銀濃度は毛髪 1 cm 毎に測定した総水銀濃度のうち 0-1 cm の値（1.35  $\mu\text{g/g}$ 、0.18～3.47  $\mu\text{g/g}$ ）との間で最も相関係数が高く（ $r = 0.85$ ）、頭皮より遠位部にいくにつれて相関係数は小さくなった。乾燥臍帯組織中の総水銀およびメチル水銀濃度から母親頭皮 0-1 cm の頭髪総水銀濃度への換算係数は 22.4 と 24.1 であった。この換算係数を用い、和歌山県太地町・勝浦町の小児検診時に得られた保存臍帯 41 検体から推定される出産時の母親頭髪水銀濃度は太地町で 2.1  $\mu\text{g/g}$ 、勝浦町で 3.2  $\mu\text{g/g}$ （最大 19.2  $\mu\text{g/g}$ ）であった。本研究により、保存臍帯組織は妊娠後期の胎児のバイオマーカーであり、かつこれを用いた後ろ向き研究で出産当時の母親のメチル水銀曝露レベルを評価することが可能と考えられた。

2006年時点で、50歳前後の約40人の公式患者が胎児性水俣病の生き証人として水俣市に存在した。これら患者のうちの24名と性・年齢がマッチした対照群67名（患者および対照群の曝露レベルは不明）に対し、神経運動機能の病態生理学的特徴を調べる目的でコンピュータを用いた手のふるえ検査および身体重心動揺検査をおこない、2016年にその成果が Iwata らによって報告された<sup>18)</sup>。胎児性水俣病患者の手のふるえ強度は両手とも全周波数帯で対照群よりも有意に大きかった。また対照群と比べ、患者群では両手とも 1-6 Hz のふるえ強度の割合が大きく、逆に 6-10 Hz の強度割合は小さかった。この結果、患者群のふるえの中心周波数は対照群よりも有意に低かった。患者の日常生活活動レベルが極端に低いため、患者群のうち男性8名しか身体重心動揺検査をおこなうことができなかった。開眼時および閉眼時ともに身体重心動揺変数の多くは、男性対照群に比べ、患者で有意に大きかった。同様に、重心動揺の前後方向の Romberg 指数は患者群で有意に高かった。以上の結果より、胎児性水俣病患者は、水俣病の公式確認から50年以上経ているにも拘わらず、6 Hz 以下の低周波の手のふるえおよび身体不安定性の増強を示した。手のふるえおよび身体重心動揺のスペクトル解析は胎児期メチル水銀曝露に由来する小脳病変に関連する病態的变化を評価するのに有用であると考えられた。

メチル水銀 (MeHg) は主に魚介類摂食により曝露される。メチル水銀曝露パターンは、魚介類から毎日ほぼ一定量を摂取する場合と、かなり高い水銀濃度を有する歯鯨などを月に2～3回食することで間欠的に多量摂取する場合があります。胎児への影響は後者の研究（フェロー出生コホ

ート研究) から示されたことから、米国科学アカデミーはメチル水銀の間欠的多量曝露が体内水銀蓄積量や神経系に与える影響を解明すべきと指摘した<sup>19)</sup>。Sakamoto らは、成獣ラットと妊娠ラットを用いて、毎日一定量メチル水銀を摂取させた場合と間欠的多量メチル水銀摂取させた場合の2群を比較し、間欠的多量メチル水銀曝露が水銀蓄積量や神経系に与える影響を検討した<sup>20)</sup>。成獣ラットへのメチル水銀曝露は①毎日0.3または1.5 mg MeHg/kg と、②週1回2.1または10.5 mg MeHg/kg であり、5週間経口投与した。その結果、成獣ラットに週1回7倍量のメチル水銀を投与した群の血中水銀濃度は漸増波形を示したものの、最終的な解剖時に脳の水銀濃度は毎日投与群とほぼ同等であり、神経病変に差は認められなかった。また、妊娠ラットに③毎日1 mg MeHg/kg 投与した群と④5日間に1回5 mg MeHg/kg (③の5倍量) を投与した群を設け20日間投与したが、両群の出産直前の妊娠ラットおよび胎児ラットの血液・脳中水銀濃度はほぼ同様であった。胎児ラットの脳の平均水銀濃度は妊娠ラットと比べて約2倍高かった。ヒトのメチル水銀曝露蓄積ワンコンパートメントモデル(メチル水銀の半減期を70日と想定)では、体重70kgの成人に7 μg MeHg/日、49 μg MeHg/週、98 μg MeHg/2週を投与する時の水銀蓄積曲線は、間欠群の振れに量依存関係があるものの、ほぼ同様と推定された(図1)。以上より、メチル水銀の曝露量が積算量として同じ場合、一定量連続曝露と間欠的多量曝露でメチル水銀の体内・脳内蓄積量および脳組織病変に差は見られないと考えられた。

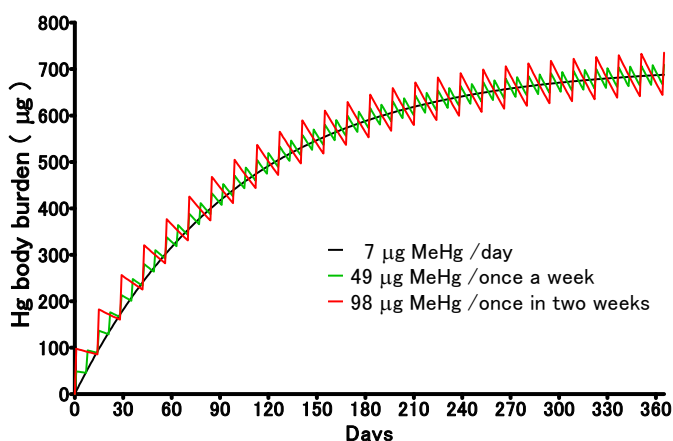


図1 一定期間内の総投与量を同量にして連続曝露と間欠的多量曝露した場合の体内水銀蓄積量の変化

荻田らは2013~2015年度の本研究班のまとめとして総説を報告した<sup>21)</sup>。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おり、メチル水銀/水銀に関する論文総数は増加している。疫学研究で依然として注目されているのはメチル水銀の神経毒性に最も感受性の高い胎児期の曝露影響である。これは環境汚染に由来する低濃度曝露による小児発達影響という環境保健学的にも究明すべき最重要課題の一つであるが、軽度でかつ特異性も乏しい影響をより精確に把握する必要がある、この困難を克服する方策を新たに開発していかねばならないことを指摘した。また、出生コホートが成長する中でIQ低下や機能低下が持続するのか、生後の低濃度メチル水銀曝露によって悪影響がもたらされるのか、今後の課題は尽きない。さらに、検出しようとする影響を攪乱するPCBや殺虫剤系毒性物質など、低濃度での同時曝露による影響の評価も益々重視される。このために検査法や相互作用の見直しを踏まえた研究デザインの立案が求められる。以上より、メチル水銀毒性の修飾作用機序については未だ不明な点も多く、ヒトでのデータの蓄積が重要であることは言うまでもないが、さらに実験的および分子毒性的研究を組み合わせた双方向のアプローチによって毒性機序の解明が一層進展することに期待したい、と最後を結んだ。

なお、北海道スタディは2016年に14編の論文を発表しているが<sup>22-35)</sup>、メチル水銀に関連した論文はなかった。

### ■ メチル水銀の神経／発達に及ぼす影響に関する論文

Bellingerらは胎児期メチル水銀曝露による知的障害発生頻度を国別に推計した<sup>36)</sup>。最初に系統的レビューをおこない80カ国、305論文について検討した。一般集団での母親毛髪水銀の代表値と広がりについての推定値が得られる信頼性の最も高い論文を国毎に1編選定した。論文の得られない国は、WHO 地球環境モニタリングシステム／食品汚染モニタリングプログラム(GEMS/Food)で同じ地域に分類されるうち代表的な国の結果を用いた。血中水銀濃度しか得られない場合は250:1で毛髪水銀濃度を推定し、いずれも得られない場合は魚摂取量から推定した。フェロー諸島、セイシェル、ニュージーランドでのメチル水銀曝露と子どものIQの量-影響関係から「母親の毛髪水銀1 µg/g増加に伴い子どものIQは0.18低下する」と仮定し、メチル水銀曝露による軽度・中等度・重度・最重度知的障害(各々IQ 50~69、35~49、20~34、20未満)の発生率を国別に推計した。毛髪中水銀の分布は0~18 µg/gであったことから、メチル水銀曝露による軽度知的障害発生率の地域内中央値は出生千人当たり0.55件未満から9.9件まで大きな差があり、特に10/1,000を超える国はアンティグア(19.47/1,000)、フランス領ポリネシア(17.21/1,000)、バルバドス(15.08/1,000)、グレナダ(13.33/1,000)、サンタルチア(13.81/1,000)、ポルトガル(15.39/1,000)であった。中等度知的障害では1/1,000を超える国はなく、重度知的障害では2/100,000未満となり、最重度知的障害が認められる国はなかった。島嶼諸国で推定値が高かったが、発生率が低くても中国、ブラジル、フィリピンなど出生数の多い国では世界疾病負荷への寄与は大きくなる。今後の課題として、知的障害の有無だけでは影響を過小評価する可能性があるため、曝露量および量-影響関係の推定精度を向上させる必要がある。

アマゾン川流域の伝統的生活では魚摂取量が多く授乳期間も長い。Marquesらはブラジル西部Rondonia州の非都市部の健康な母と先天性障害のない子のペアでおこなわれているコホート研究の対象者のうちの690組を用いて、母乳栄養および水銀曝露の神経発達に及ぼす影響を検討した<sup>37)</sup>。母乳栄養期間により第1群(6ヵ月)、第2群(7~12ヵ月)、第3群(24ヵ月)に分けると、離乳時毛髪総水銀は母では第1群(平均12.6 µg/g)が第3群(平均9.8 µg/g)より高く、子では第1群(平均2.7 µg/g)より第3群(平均4.1 µg/g)が高かった。出産時母の毛髪水銀は週当たり魚摂取回数と有意な正の相関があり( $r_s = 0.86$ )、離乳時の子の毛髪水銀は授乳月数と有意な正の相関があった( $r_s = 0.15$ )。生後6ヵ月、24ヵ月におこなったBayley乳幼児発達検査(BSID)の認知発達指標(MDI)と運動発達指標(PDI)に3群間に差はなかったが、母の5段階毛髪水銀濃度と母の教育年数(2区分)で差があった。したがって、授乳期間や水銀曝露の神経発達影響を検討する場合、これらの交絡要因を慎重に考慮する必要がある。

妊娠中の魚介類摂取量は小児の神経心理発達に有益であると考えられているが、大規模コホート研究で具体的な魚摂食量も扱い、魚種毎にその関連性を解析したものは見当たらない。Julvezらは2004-2008年にスペインで立ち上げた集団ベースのコホート調査において、14ヵ月児(1,892名)と5歳児(1,589名)の神経心理発達を評価するために、BSID(14ヵ月児)とMcCathy知能検査(5歳児)、そして小児アスペルガー症候群検査をおこなった<sup>38)</sup>。多変量線形回帰モデルの結果は、社会人口学的特徴の他、臍帯血水銀濃度とPUFA濃度で調整した。魚介類摂食頻度調査(FFQ)で調べられた妊娠初期3ヵ月の魚介類の総摂取量は平均498(中央値454)g/週であり、週に約3回魚を食べている計算になった。高い魚摂食量を示した母親はスペイン生まれが多く、社会経済



状態および教育歴の高い年配者であり、妊娠中喫煙率は低いが飲酒率は高く、臍帯血水銀濃度も PUFA も高かった (臍帯血水銀濃度 8.5  $\mu\text{g/L}$  を超えたのは 795 で、それ未満は 746)。全体として、魚摂取量が推奨限界の 340g/週を超えた母親の子どもで BSID の MDI 得点が高くなった。赤身魚に加えて、脂ののった大型魚の摂食は正の関連を示した。魚摂食量 4 分割した際、238 g/週以上の最も多く魚を食べていた母親から生まれた子どもでは McCathy の一般知能が、最も少量しか魚を食べなかった群に比べ、2.29 点 (95% CI は 0.42~4.16) 高かった。同様の結果は小児アスペルガー症候群検査でも得られた。水銀または PUFA で調整すると回帰係数の  $\beta$  値は 15~30%小さくなった。妊娠中の脂ののった大型魚の摂食は適度の小児神経心理発達に有益であり、これには認知機能の向上や自閉症スペクトラム障害になりにくいことなども含まれた。

魚介類の摂取は健康への様々な良好影響で勧奨されているが、既知の神経毒である水銀を含有していることへの憂慮が高まっている。Morris らは魚介類摂取が脳の水銀レベル増加と関連しているか、さらに魚介類摂取または脳の水銀レベルが脳の神経病理と関係があるのか検討した<sup>39)</sup>。2004-2013 年に行われた臨床神経病理学的コホート研究対象者の死亡者に関する横断研究であり、参加者はシカゴの退職者コミュニティおよび扶助住宅に居住していた。研究は 554 名の死亡者から 286 個 (51.6%) の剖検脳を得ておこなった。死亡時年齢 (SD) は 89.9 (6.1) 歳で、女性は 67% (193 名) で、就学年数の平均 14.6 (2.7) 年であった。認知症に関わる病理ではアルツハイマー病、レビイ小体、肉眼的および微小梗塞巣の数が調べられ、魚介類と *n*-3 PUFA の食事摂取量は死亡以前 (平均 4.5 年前) に毎年食事頻度調査 (FFQ) で測定した。水銀とセレンの組織内濃度は機器中性子放射化分析 (INAA) で測定した。剖検脳の水銀レベルは 3 分割集団で、0.02 (25-75 パーセンタイル値 0.01~0.03)  $\mu\text{g/g}$  (67 名)、0.06 (0.03~0.20)  $\mu\text{g/g}$  (69 名)、0.56 (0.20~6.88)  $\mu\text{g/g}$  (67 名) であり、一週間当たりの魚介類食頻度と有意な正の関連を示した ( $\rho=0.16$ )。年齢、性別、教育、総摂取エネルギー量を調整したモデルで魚介類摂取 (週 1 食以上) は、老人斑が少ないこと ( $\beta=-0.69$  スコアユニット [95% CI, -1.34~-0.04])、神経原線維変化がより弱く広がっていること ( $\beta=-0.77$  スコアユニット [95% CI, -1.52~-0.02])、神経病理学的に決定されたアルツハイマー病が少ないこと ( $\beta=-0.53$  スコアユニット [95% CI, -0.96~-0.10]) を含む、アルツハイマー病病理変化が少ないことと関連していた (但し、アポリポ蛋白 E (APOE $\epsilon$ ) 保有者に限定した場合)。高濃度  $\alpha$ -リノレン酸 (18:3 *n*-3) は脳肉眼的梗塞巣 Odds が低い (第 3 三分位の第 1 に対する Odds 比 0.51 [95% CI, 0.27~0.94]) ことと関連していた。魚油サプリメントはいずれの神経病理指標とも有意な関連はなかった。脳水銀濃度は脳神経病理的变化の増加と関連しなかった。以上の横断研究より、中程度の魚介類摂食はアルツハイマー病病理の少ないことと関連があった。一方、魚介類摂取は脳水銀濃度と相関するものの、その濃度と脳神経病理との相関は見られないと考えられた。

#### ■ メチル水銀の免疫機能に及ぼす影響に関する論文

水銀曝露が免疫状態に影響する事は実験動物のサイトカイン発現において示されているが、胎児ないし小児期の低濃度曝露がヒトの免疫状態に影響するのか明らかでない。Hui らは胎児、小児の水銀曝露が小児のサイトカインプロファイルに関連するという仮説を検討し、小児のセレン濃度と検出された関連とに交互作用があるか調べた<sup>40)</sup>。以前構築した出生コホートから募った 6~9 歳児 407 名で血中の水銀、セレン、サイトカインプロファイル (インターロイキン (IL)-4、6、8、10、13 および TNF- $\alpha$ ) を測定した。重回帰分析を用いて現在の水銀濃度 (中央値 2.6  $\mu\text{g/L}$ 、25~75 パーセンタイル値 1.7~3.7  $\mu\text{g/L}$ )、現在のセレン濃度、臍帯血水銀濃度 (9.2  $\mu\text{g/L}$ 、6.6~13.0  $\mu\text{g/L}$ ) との関連も検討すると、IL-10 と現在の血中水銀濃度との間に負の関連があった。こ

の影響は臍帯血水銀濃度が低く現在のセレン濃度が低い対象者で最も強かった。他のサイトカイン濃度は、臍帯血水銀濃度と IL-6 との間に負の関連があった以外、臍帯血水銀濃度とも現在の血中水銀濃度とも関連は見られなかった。以上より、小児の水銀曝露は IL-10 と負の関連を示した。セレンは防御的に働くが、中央値よりも低い群の胎児期水銀曝露は小児期の負の関連の程度の増強させると思われた。この観察結果の臨床的意義についてはさらなる研究が必要である。

#### ■ メチル水銀のその他臓器・疾病に及ぼす影響に関する論文

Al-Saleh らは小児神経発達検査結果に及ぼす水銀曝露による酸化ストレスの役割を検討した<sup>41)</sup>。944 人のサウジアラビア王国の健康な母親とその子 (3-12 ヶ月) をリヤドの 57 保健所で集め、総水銀を母子の尿と毛髪、母体血、母乳で測定し、メチル水銀 (MeHg) を母子の毛髪と母体血で測定した。尿中の 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG)、マロンジアルデヒド (MDA)、ポルフィリンを酸化ストレス評価に用いた。子の神経発達はデンバー発達判定法 (DDST-II) と「親による発達状況評価」(PEDS) で測定した。母の尿、子の尿、母の毛髪、子の毛髪、母体血、母乳の総水銀中央値はそれぞれ 0.995  $\mu\text{g/L}$ 、0.716  $\mu\text{g/L}$ 、0.118  $\mu\text{g/g dw}$ 、0.101  $\mu\text{g/g dw}$ 、0.635  $\mu\text{g/L}$ 、0.884  $\mu\text{g/L}$  であった。母の毛髪、子の毛髪、母の血液の MeHg 中央値はそれぞれ 0.132  $\mu\text{g/g dw}$ 、0.091  $\mu\text{g/g dw}$ 、2.341  $\mu\text{g/L}$  であった。母の尿、血液、毛髪、母乳、子の尿、毛髪の水銀測定値間の相関に注目された。この事は母の様々な経路からの異なった形態の水銀 (総水銀と MeHg) への曝露がその子の金属負荷に有意に寄与することを示している。水銀曝露は低かったが、母と子の水銀測定値と酸化ストレス指標との間に有意な相関が認められた。水銀測定値と酸化ストレス生体指標との相乗効果作用を重回帰分析で検討した。母と子の尿中水銀と酸化ストレス生体指標 (8-OHdG と MDA) とに有意な相互作用が認められた。母と子の毛髪 MeHg 濃度にも類似した相互作用パターンが認められ、いずれも  $p$  値は 0.001 未満であった。これらの結果は、対象児の胎児ないし新生児期に母を介した水銀曝露が酸化ストレスを増悪させ、それが我々が以前報告した子の神経発達遅延に影響したことを示唆する。結果は子の毛髪 MeHg と 8-OHdG および MDA との相互作用が有意に DDST-II 得点の低下と関連していた事を支持する ( $\beta = -0.188$ 、 $p = 0.028$ )。この知見は水銀に引き起こされた酸化ストレスが子の認知神経発達につながる可能性のあることを初めて提示したものであるが、実際にそうであるか否かは将来の研究で検証されるべきである。当研究の対象者の MeHg レベルは低いので結果は特に重要である、と著者は述べた。ただ、母児の水銀濃度と酸化ストレス指標との関連を、水銀濃度と酸化ストレス指標との交互作用項を加えた重回帰分析で検討する際、交互作用項に含めた変数の主作用が検討されていないようであり、交互作用項が 3 項もの積であること、神経発達指標と水銀濃度との関係を検討する重回帰分析で神経発達指標を独立変数としているなど、統計解析が適切におこなわれたかどうか疑問が残る。

最も頻繁な水銀曝露経路である海産食品摂取による低用量毒性機序はよく知られていない。Karimi らは海産食品による水銀曝露は酸化還元状態の変化に関係しており、血中還元型グルタチオンの酸化型に対する比 (GSH:GSSG) の減少ないし酸化還元ポテンシャル (Eh) の増加に反映される、という仮説を検討した<sup>42)</sup>。同時に、主要な海産食品の栄養素 (セレン (Se)、 $\omega 3$  脂肪酸) がこの変化に交絡または効果修飾している可能性も検討した。血中総水銀、Se、GSH、GSSG、 $\omega 3$  指数 (赤血球膜総脂肪酸中  $\omega 3$  脂肪酸%) をニューヨーク州ロングアイランドの海産食品摂取者 (US EPA の RfD 0.1  $\mu\text{g Hg/kg BW/day}$  を超える量の魚を食べているので水銀の影響が現れやすいと考えられる対象者) 268 名で測定した (血中総水銀の平均値は 7.71  $\mu\text{g/L}$ 、25-75 パーセンタイル値 2.46~10.50  $\mu\text{g/L}$ )。総水銀、GSH:GSSG 比、Eh 間の関連を検討すると、血中水銀増加 ( $> 5.8 \mu\text{g/L}$ )

と GSH:GSSG 比減少は関連していた ( $\beta = -116.73$ ,  $p = 0.01$ ) が、Se や  $\omega 3$  指数による交絡の証拠は認められなかった。しかし、 $\omega 3$  指数で層化したモデルにおいて、 $\omega 3$  指数の高値者 ( $> 6\%$ ) では水銀と GSH:GSSG 比との関連は弱まり ( $\beta = -63.46$ ,  $p = 0.28$ )、低値者では強まっていた ( $\beta = -182.53$ ,  $p = 0.01$ )。Eh の水銀に対する関連でも類似のパターンが認められた。これらの結果は本研究の対象者では  $\omega 3$  脂肪酸に修飾されながら「海産食品からの水銀曝露が、酸化ストレスにつながる酸化還元状態の変化に関連している」という仮説を支持する。他の海産食品栄養素や水銀で生じる酸化還元状態の変化の、水銀曝露増加に伴う様々な健康影響における役割をさらに検討しなくてはならない。

水銀は地学的小よび人為的発生源から環境中に放出される地球汚染物質である。生体中に入るや複数の中毒機構を惹起し、酸化ストレスがその主要なるものとして提案されている。金属への感受性は、生理行動学的結果として小児で大きい。メキシコ・ユカタン地方では、不法投棄物や家庭ごみの焼却、海洋の頂点捕食動物の摂取、陶器製造がとりわけ水銀曝露を進展させる。しかしながら、ユカタン住民について、水銀レベルとそれに関係する小児の酸化ストレス状態について報告されていない。そこで Rangel-Mendez らはユカタン地方の 3 地域の健康な小児 107 名で、水銀レベル (血中総水銀および尿中総水銀のレンジは Progreso 地区 36 名で血中濃度が検出限界以下 [ $< 0.1 \mu\text{g/L}$ , 以下 LOQ]  $\sim 77.0 \mu\text{g/L}$  および尿中濃度が LOQ  $\sim 44.8 \mu\text{g/L}$ 、Merida 地区 35 名で血中 LOQ  $\sim 11.0 \mu\text{g/L}$  および尿中 LOQ  $\sim 54.5 \mu\text{g/L}$ 、Ticul 地区 36 名で血中 LOQ  $\sim 12.7 \mu\text{g/L}$  および尿中 LOQ  $\sim 20.1 \mu\text{g/L}$ ) と酸化ストレス生体指標 - 脂質過酸化物を反映するマンデル酸 (MDA)、酸化ストレスにより減少する還元型グルタチオン (GSH)、抗酸化酵素の 1 つで癌化や心血管疾患発症に関連するとされるパラオキシナーゼ (PON-1) を測定し、これらの関連を検討した<sup>43)</sup>。水銀測定では LOQ 以上の血中レベルの対象児は 11 名 (10.28%) であり、LOQ 以上の尿中レベルの対象児は 38 名 (35.51%) であった。14 名は水銀推奨レベル (血中水銀  $10 \mu\text{g/L}$  または尿中水銀  $20 \mu\text{g/L}$ ) より高値だった。酸化ストレス生体指標は他の研究との比較ではわずかに高く、また対象地区間で有意に異なっていた (MDA は Merida および Ticul 地区の方が Progreso 地区より高く、GSH は Progreso および Merida 地区の方が Ticul 地区より高かった)。水銀レベルと酸化ストレス生体指標間に有意な相関はなかった。しかし、探索的に用いた多変量のクラスター分析をおこなうと、測定された変数間で非線形の関係が認められた。要約すると、本研究はメキシコの東南 (ユカタン) 地方の若年対象者において水銀レベルに関する情報とそれらの酸化的ストレス生体指標との関連について初めて提供するものである。水銀に関する世界的関心に応じて、本研究はメキシコ国内の研究者間にヒト (特に小児) の金属モニタリングに関する研究、規制政策樹立、人への健康リスク軽減を振興させんとするものである。

PUFA は心血管疾患のリスクの低下と関連するが、脳卒中との関連については知られていない。 $n-3$  PUFA の主たる源である魚はまたメチル水銀を含むので、魚は心血管系疾患の高リスク要因ともなり、また  $n-3$  PUFA の有益性を損なう要因ともなる。Daneshmand らの調査では、血清  $n-3$  および  $n-6$  PUFA および毛髪水銀の男性脳卒中リスクとの関連を調べるため、前向き Kuopio 虚血性心疾患リスク要因研究の対象者 (すなわち、1984-1989 年に登録された 42~60 歳の心血管疾患のない男性) 1,828 名について、1993 年から 2012 年の間に脳卒中の発症があったかどうか調べられた<sup>44)</sup>。年齢や検査年を考慮すると、唯一統計的に有意な関連が見られたのは  $n-3$  PUFA の  $\alpha$  リノレン酸と脳出血の間であり、最も低い 4 分位に対する最も高い 4 分位のハザード比は 0.33、95% CI は 0.13~0.86 であった。しかしながら、さらに交絡因子を考慮すると、その関連は有意でなく

なった。毛髪水銀は脳卒中のリスクと関連しなかったが、中央値 (1.26  $\mu\text{g/g}$ ) 以上の毛髪水銀を持つ者の中では血清 *n*-3 PUFA (EPA、ドコサペンタエン酸、DHA および EPA 単独) は脳梗塞の発症リスクと関連があった。本研究の男性コホートにおいて、血清 *n*-3 あるいは *n*-6 PUFA あるいは毛髪水銀が脳卒中リスクと関連すると結論できなかったが、脳梗塞に対する水銀と *n*-3 PUFA の間の相互作用についてはさらに研究が必要であると考えられた。

Yeter らは、西洋に住んでいても東アジアの子どもは 10-20 倍川崎病に罹り易いことから、魚介多食の文化的背景が影響している可能性について、米国 0-4 歳児の川崎病入院率と 1~5 歳の血液サンプルという別々の公開データベースを用いて検討した<sup>45)</sup>。アジア系の血中総水銀平均 0.92 (0.11~5.18)  $\mu\text{g/L}$ 、カドミウム 0.17  $\mu\text{g/L}$ 、マンガン 12.69  $\mu\text{g/L}$  は他の人種 (ヒスパニック系、白人、アフリカ系) よりも高かったが、鉛濃度 0.092  $\mu\text{g/dL}$  は最も低かった。人種別 (ヒスパニック系、白人、アジア系、アフリカ系) の平均血中水銀値 (2011-2012 年国民健康栄養調査 NHANES の 1-5 歳 713 名から算出) と川崎病の人種別入院率 (小児入院患者データベース KID コホート 10,880 名の 1997 年、2000 年、2006 年の 0-4 歳 10 万人当たりの入院率) の相関を調べると、相関係数 0.967 ( $p < 0.05$ ) の有意な量-影響関係が見られ、次にカドミウムが有意な正の相関を示したが、マンガン、鉛、セレンは有意な関係を認めなかった。川崎病になりやすい体質の子どもが川崎病を発症するのに Hg (と Cd) が影響している可能性が示唆された。

鉛、水銀、カドミウムなどの重金属が中国長江河口域や浙江省杭州湾にある島々で検出され、それら曝露が住民の潜在的な健康リスクとなっている。そこで、Tang らはこれら重金属の曝露レベルを評価するために 103 組の母子から非侵襲性生体試料として臍帯血を収集し、出生児指標との関係を調べた<sup>46)</sup>。曝露レベルは高く、その中央値 (および 25~75 パーセンタイル値) は鉛で 76.20 (44.71~115.8)  $\mu\text{g/L}$ 、水銀で 21.94 (15.1~27.64)  $\mu\text{g/L}$ 、カドミウムで 6.36 (3.63~13.34)  $\mu\text{g/L}$  であった。母親の BMI、年齢、教育歴、児の性別、流産数、出生順位、妊娠中の体重増加を調整するために重回帰分析を用いた結果、臍帯血清鉛濃度の 1  $\mu\text{g/L}$  増加により出生時身長が 0.29 (95% CI -0.50~-0.09) cm および頭囲が 0.22 (-0.44~-0.00) cm 短縮するという関係が見られたが、出生時体重には有意な関連は認められなかった。各々の濃度で 3 分割して検討すると、鉛と水銀曝露の第二分位 (middle tertile) 集団では、第一分位 (low tertile) 集団と比べて、出生指標と有意な負の関連が見られた。カドミウムはいずれの出生児指標とも有意な関連が認められなかった。以上より、長江河口域および杭州湾に住む魚摂食者においては、鉛および水銀曝露が出生児指標に潜在的な悪影響を持ちうると思われた。

#### ■ メチル水銀の曝露評価に関する研究

Al-Saleh らは、健康なサウジアラビア王国の母子 (3~12 か月) の水銀レベルを測定し、デンバー発達スクリーニング検査 (Denver Developmental Screening Test II、DDST-II) と親による発達状況評価 (Parents' Evaluation of Developmental Status、PEDS) のスクリーニング法を用いて水銀の小児神経発達への影響を検討する横断研究をおこなった<sup>47)</sup>。リヤドの 57 保健所で母子 944 組が集められた。母子の尿中総水銀、毛髪総水銀、母乳中および母体血中総水銀が測定された。メチル水銀は母子の毛髪から測定された。毛髪メチル水銀量で米国環境保護庁 (EPA) の基準値 (*RfD*、1  $\mu\text{g/g}$ ) を超過していた母は 1.8% (中央値 0.132  $\mu\text{g/g}$ )、小児は 0.3% (0.091  $\mu\text{g/g}$ ) であったが、このメチル水銀濃度は DDST-II 得点と有意な関連を示した。一方、母親のクレアチニン補正した尿中総水銀、母親毛髪総水銀、小児毛髪総水銀、母親毛髪メチル水銀は小児 PEDS 得点との有意な関連を示した。WHO の尿 (5  $\mu\text{g/g Cr}$ ) および EPA の毛髪 (1  $\mu\text{g/g}$ ) の基準値を超える割合とその

集団中央値は尿中総水銀で3%と 0.695  $\mu\text{g/g Cr}$ 、母親毛髪総水銀で4.1%と 0.118  $\mu\text{g/g dw}$ 、小児毛髪総水銀で2.8%と 0.101  $\mu\text{g/g}$ 、母親毛髪メチル水銀で1.8%と 0.132  $\mu\text{g/g}$ であった。この研究は、低濃度曝露でかつ小児の授乳状態に関係なく、水銀測定値の一部と小児神経発達遅延が関連する証拠を提供した。他の研究でも示されているように、幼児期の精神発達の遅延は子どもの神経認知発達の指標で、かつ成人期まで続き得るので、この結果は危惧すべき問題である。DDST-II は長年使用されてはいるものの、サウジアラビアで DDST-II や PEDS が標準化されていないことは多少問題となろう。したがって、標準化された発達スクリーニング検査を開発することは、幼少期より神経発達問題の危険に晒されている全ての子どもを見つけ出し、適切かつ時宜を得た治療(介入)を受けられるようにするために必要である。

金属汚染物質は胎盤を經由し、胎児発達を攪乱するリスクを発現する。胎盤濃度や低～中等度曝露からの潜在的毒性金属の移行に関する情報は欠けている。Punshon らは New Hampshire Birth Cohort Study に参加した女性から集めた胎盤 750 個のカドミウム、鉛、水銀、マンガン、セレンおよび亜鉛濃度を測定し、主成分分析を使ってこれら金属間の相関、それに亜鉛およびセレン濃度で二分割した時の毒性金属(カドミウム、鉛、水銀、マンガン)間の関係を調べた<sup>48)</sup>。年齢別では、胎盤カドミウム濃度は母親 30 歳未満 ( $3.0 \pm 1.9 \text{ ng/g}$ ) と 30 歳以上 ( $3.9 \pm 2.6 \text{ ng/g}$ ) で有意差があり、BMI 別 (BMI <25、30 > BMI  $\geq$  25、BMI  $\geq$  30) では胎盤カドミウム(順に、 $3.8 \pm 2.6$ 、 $3.6 \pm 2.2$ 、 $2.8 \pm 1.6 \text{ ng/g}$ )、鉛 ( $2.7 \pm 4.6$ 、 $2.0 \pm 1.9$ 、 $1.8 \pm 1.6 \text{ ng/g}$ )、水銀 ( $2.7 \pm 10.0$ 、 $1.9 \pm 2.1$ 、 $1.9 \pm 2.1 \text{ ng/g}$ )、マンガン ( $78.3 \pm 47.7$ 、 $71.3 \pm 24.3$ 、 $66.7 \pm 24.9 \text{ ng/g}$ )、亜鉛 ( $11.0 \pm 4.6$ 、 $10.3 \pm 2.7$ 、 $10.1 \pm 2.8 \mu\text{g/g}$ ) 濃度が肥満度の上昇につれ有意に低かった。なお、喫煙状態によって胎盤金属濃度が有意に異なるものはなかった。胎盤金属濃度は 6 金属全ての間、特に亜鉛とマンガン、亜鉛とカドミウム、で有意な相関があり、加えて亜鉛あるいはセレンを高い/低い群に分けるとその 2 群間で主成分に有意な差があった。胎盤と母体足爪の間の相関ではセレンと鉛濃度が有意であったが、その他の金属では有意な相関はなかった。

腸内細菌叢がメチル水銀代謝に果たす役割には不明な点が多い。Rothenberg らは、腸内細菌叢とメチル水銀生体指標(便、毛髪、臍帯血)との関連、腸内細菌叢による水銀のメチル化/脱メチル化と便中メチル水銀との関連について妊婦コホートをを用いてパイロットスタディをおこなった<sup>49)</sup>。36-39 週の妊婦 17 人の毛髪・便検体および、うち 7 名の臍帯血を用いた(毛髪水銀の平均値 57  $\text{ng/g}$ )。メチル水銀値の高い 6 検体および低い 6 検体についてゲノム解析をおこなって水銀メチル化遺伝子(hgcA)および脱メチル化に関する遺伝子(merA と merB)を検索した。Chao1 という稀な細菌を除いて毛髪および便中水銀と細菌量に関連はなかった。merA は低メチル水銀濃度の 6 サンプル全てで検出されたが、hgcA 及び merB について明らかな結果は得られなかった。便中のメチル水銀の違いは腸内細菌のメチル化/脱メチル化による直接的影響ではないと考えられた。

### 3) メチル水銀とセレンの関係

PubMed に収録された 2016 年 1 月以降の報告のうち、ここでは”methylmercury”と”selenium”の 2 語をキーワードに抽出された文献についてレビューをおこなった。この 2 語をキーワードとして含む原著論文の年間報告数は、2013~2015 年の 3 年間は 23~26 編であったが、2016 年は 16 編に減少し、新たに報告された疫学研究は以下の 3 編であった。

#### ■ 疫学研究

魚食由来の水銀摂取に伴う幼・小児への神経発達影響に関する疫学研究はこれまで数多く報告されているが、成人での神経行動学的影響を調べた研究は少ない。Vacchi-Suzzi らは、ニューヨーク州ロングアイランド在住の魚介類多食者 199 人 (うち男性 84 人) の血中総水銀、セレンおよび *n*-3 PUFA 濃度を測定し、各種神経行動学的検査 (符号数字テスト、タッピングテスト、反応時間、持続処理課題、遅延見本合わせ、数唱、逆転学習検査) をおこなった<sup>50)</sup>。血中水銀濃度は年齢、*n*-3 PUFA、魚の摂取頻度と正の相関を示したが、血中セレン濃度との間に相関関係は見られなかった。性別、年齢 (18~84 歳)、人種、教育歴、所得、飲酒習慣、食物摂取頻度その他の交絡因子を調整すると、神経行動学的検査のアウトカムはいずれも血中水銀濃度とは関連しなかった。魚の摂取頻度はいずれの神経行動学的検査結果にも関与しなかったが、自覚症状の疲労の Odds 比は魚摂取の増加に伴い 0.85 (95% CI 0.72~1.01) となり、また神経症状を合わせた指標 (平衡感覚または協調運動の失調、口もとの痺れ感、集中力低下のいずれかの自覚症状有り) の Odds 比は 0.79 (95% CI 0.66~0.96) となった。本研究結果では魚介類摂取習慣のある成人における水銀・*n*-3 PUFA レベルと神経行動学的機能との間に関連は認められず、魚の多食が神経学的障害や疲労感に影響を及ぼす可能性について、さらに大規模な調査をおこなって検討する必要があると述べている。

*in vivo* や *in vitro* 実験では検証されているものの、慢性水銀曝露と脂質異常症との関係については限定的にしか調べられておらず、セレンの関与まで含めて検討した研究は稀である。そこで Park らは、脂質異常症との関係を調べる横断研究を実施し、韓国南部ヨンナム地域の住民コホート男性 232 人と女性 269 人を対象に、健診の際に足爪と空腹時血液を採取して血清中脂質濃度と爪の水銀・セレン濃度を放射化分析により測定した<sup>51)</sup>。交絡因子となる年齢、世帯所得、喫煙・飲酒習慣、身体活動度、身長・体重等の情報は質問票で収集した。男性の爪の平均水銀濃度は 0.47 $\mu$ g/g、女性では 0.34 $\mu$ g/g であり、濃度を 3 分位に分割して交絡因子を調整のして比較したところ、爪濃度が最高分位であった者は最低分位であった者に比べ LDL コレステロール異常高値となる Odds 比が 4.08 (95% CI 1.09~15.32, 傾向性検定  $p = 0.02$ )、脂質異常症となる Odds 比が 2.24 (95% CI 1.15~4.37, 傾向性検定  $p = 0.004$ ) となった。セレンはこれらの関連を有意に修飾する因子となり、爪セレン濃度が 0.685 $\mu$ g/g 以下であった者では、爪水銀濃度 3 分位比較における高 LDL コレステロール値と高脂血症リスクの Odds 比がともに上昇した (前者の Odds 比 5.25, 95% CI 1.04~26.38、後者 Odds 比 2.98, 95% CI 1.16~7.66)。一方、セレン濃度が 0.685  $\mu$ g/g を超える者では統計的に有意なリスク上昇は認められなかった (それぞれ Odds 比 0.98, 95% CI 0.25~3.80、Odds 比 1.99, 95% CI 0.73~5.45)。水銀曝露が危惧される魚の多食者でもセレンの摂取量次第で有害影響を抑制できる可能性があり、適切な魚摂取の推奨量を算定するためには、前向きコホート調査や RCT 研究が求められる。

日本では和歌山県太地町に居住する男性 48 人、女性 68 人 (年齢 33~82 歳) の毛髪と血中の水銀およびセレン濃度の分析と食物摂取頻度調査がおこなわれた<sup>52)</sup>。血中総水銀濃度は血中および血清中セレン濃度と正相関していたが、層別化すると水銀濃度が中央値より高い群でのみ、セレンとの有意な相関関係が認められた (図 2)。過去 3 か月間の魚や鯨の摂取頻度が多かった者では血中水銀濃度も有意に高かったが、セレン濃度との関連は見られず、水銀とセレンの相関関係が魚の摂取量に依存するものではないと考えられた。血清中のセレン蛋白であるグルタチオン・パーオキシダーゼ (GPx) とセレノプロテイン P (SePP) を分離定量した結果、高水銀濃度群では SePP のみが血中水銀レベルと有意な相関を示し、低水銀濃度群では GPx と SePP いずれも関連性

を示さないことがわかった。血中水銀が血清セレン濃度と相関する機序として、水銀の曝露に伴い臓器での SePP の要求度が増すことで血清セレンは上昇するのだろうと考察している。

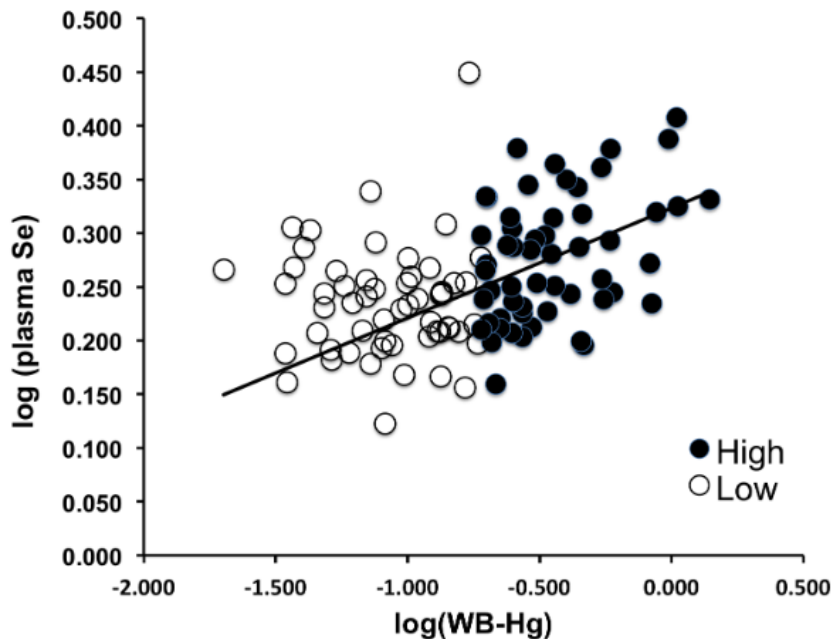


図 2 Relationship between plasma selenium (Se) concentration (ordinate) and blood Hg concentration (abscissa) in the low (open triangle,  $n = 56$ ) and high (closed circle,  $n = 55$ ) Hg exposure groups. Both values are expressed as the logarithm of  $[\mu\text{mol/L}]$ . The solid line is the regression for the high Hg exposure group, which was statistically significant ( $p = 0.031$ ). Regression for the low Hg group was not significant and is not shown.

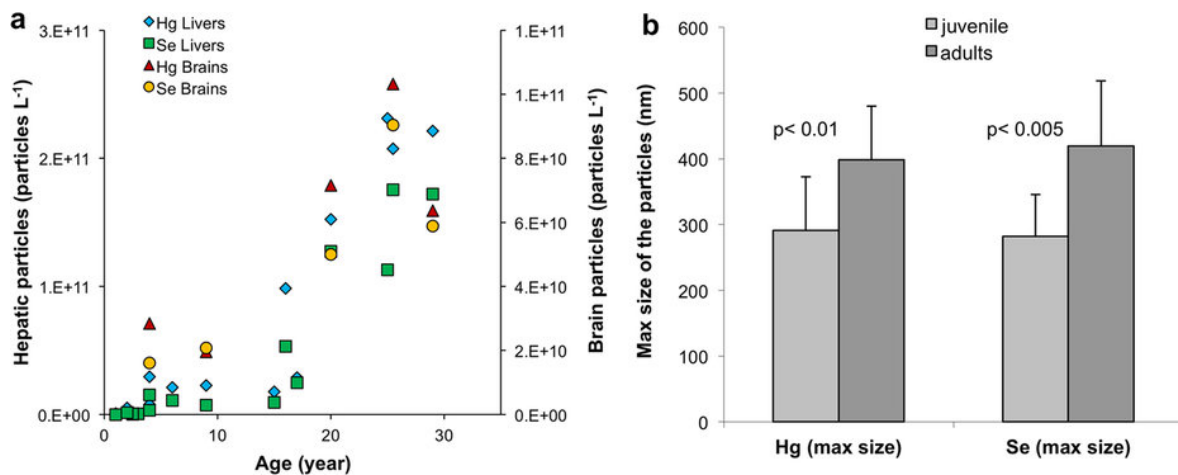
#### ■ 動物におけるモニタリング結果

魚食習慣のある者の水銀基準値を検討する際には、毒性学研究から特異的に導出して外挿したり、生態系フィールド内の魚類への影響濃度を調べたりするほか、魚介類中の水銀レベルを産業化が進む以前と現在の濃度とで比較したデータなどを基に算定しているが、いずれもエビデンスは限定的で、基準値の推計は十分になされていない。Fuchsman らは、有効とされる現行の水銀基準値を超えているにも拘わらず有害影響が見られなかったとする報告もあると指摘した<sup>53)</sup>。その理由として、魚におけるセレンの栄養状態が交絡因子となったり、実験研究で用いられたメチル水銀の化学形態が自然の生態系のもとの乖離していた可能性があるとして述べている。これまでの報告の量-反応関係から導出された水銀の影響濃度 (EC20; 20%影響量など) は、実験データに基づく影響閾値と近似していたが、さらに強固な量-反応関係の根拠となる研究が必要であると結論付けている。

Gajdosechova らは、Scotland の海岸に打ち上げられた 21 匹のヒレナガゴンドウクジラの肝、腎、筋肉、脳組織中の各種金属濃度を分析した。どの組織にもある程度の水銀蓄積が観察されたが、カドミウムは肝臓にのみ蓄積が認められ、血液脳関門での防御機構がゴンドウクジラにおいても稼働していることが示された<sup>54)</sup>。成体および亜成体での脳組織中の総水銀濃度は、神経系に影響するとされる閾値の上限を超えており、脳組織のメチル水銀濃度は平均 2.2 mg/kg であった。相関関係を調べたところ、全ての組織において水銀とセレンおよびカドミウムとセレン濃度の間に正の相関が認められた。脳と肝臓組織中の各金属濃度は、若年、亜成体、成体の個体群でそれぞれ有意な差異がみられ、マグネシウム、鉄、亜鉛、セレン、水銀、メチル水銀は肝臓中濃度が最も高かったのに対し、カドミウムは主に腎臓への蓄積が見られた。高濃度の水銀とカドミウムがゴンドウクジラの各組織で認められたことから、海棲哺乳動物への重金属汚染の拡大が危惧される。

メチル水銀の毒性軽減に係るセレンの役割を理解するためには、メチル水銀から水銀・セレン

の結合体が形成される過程を生化学的に解明することが重要である。Gajdosechova らは<sup>55)</sup>さらに、座礁したヒレナガゴンドウクジラの組織を誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) と X 線吸収微細構造解析 (XANES) により詳細に分析し、水銀とセレンの化学形態別の構造分析をおこなった。クジラの個体年齢が上がるにつれ、肝臓および脳組織で見出された水銀とセレン含有粒子径は増大しており、セレン・水銀複合体を形成して脱メチル化した不活性の水銀が蓄積されていた (図 3-a)。肝臓組織で見られた水銀およびセレン含有の最大粒子サイズは、いずれも平均して若年体に比べ成体クジラで有意に大きかった (図 3-b)。XANES で分析すると、肝臓と脳組織のセレン化水銀 (HgSe) ナノ粒子はセレン豊富な層に付着しており、分子量の大きいセレン・水銀結合体を形成する際の核となり、クジラ個体の成長に伴って 5  $\mu\text{m}$  を超える大きさにまでなることを確認した。水銀微粒子体は幼若なクジラの組織からも観察され、毒性軽減のシステムは成長の早い段階から十分に機能していることがわかった。メチル水銀を無毒化するために、セレン貯蔵物であるセレノメチオニンが使われて減少する一方、必須であるセレノシステインの脳や肝臓中レベルは保持されていた。生物学的に利用可能な貯蔵セレンが減少するという観察結果より、メチル水



銀を経口摂取した際に働く神経毒性緩和のための生体内メカニズムの存在が示唆された。

図 3 Number and size of Se and Hg containing particles in the liver and brain is increasing during the lifespan of pilot whales.

Looi らは、マラッカ海峡で採取されたポロトススカニウス (ゴンズイ科魚類) とジャイアントマッドスキッパー (ハゼ科魚類) の組織中水銀、メチル水銀、セレン濃度を分析した<sup>56)</sup>。筋組織中の平均メチル水銀濃度はコーデックス公表の食品及び飼料中の汚染・毒性物質の一般基準値 (CODEX STAN 193-1995) よりも低く、また、マレーシアや日本の同様な食品基準値よりも低値であった。水銀とメチル水銀濃度は、ポロトススカニウスでは肝臓、マッドスキッパーでは鰓組織で最も高く、またセレン濃度は前者では肝臓、後者では消化管組織で最も高い値を示した。セレン・水銀モル比は 1 を超えて、セレン健康便益値 (HBVSe) が正の値となっており、水銀毒性に対するセレンの防御機構が作用していることが示唆された。両魚の摂取による水銀とメチル水銀の推定週間摂取量は、JECFA (FAO/WHO 食品添加物専門家会議) の暫定耐容週間摂取量より低く見積もられ、現状ではこれらの魚類摂取による差し迫った問題はないと述べている。

コロンビア河流域に生息する淡水魚 10 種類におけるセレンと水銀濃度のモル比を Cusack らが調べたところ、両者の差異が最も少なかったのがウォールアイ (スズキの一種) で 3.42:1 であり、



差異が最も大きかったチヌークサーモン (サケの一種) では 27.2:1 と魚種ごとでばらつきが見られた<sup>57)</sup>。イエローパーチやニジマスなどの例外を除いて、どの魚も体長に伴って水銀とセレンの相関関係が強くなる傾向がみられ、健康便益値  $HBV_{Se}$  はすべて 2 を上回っていた。魚介類摂取は低脂肪蛋白の栄養源となる一方、メチル水銀の取り込み源ともなるため、魚摂取のリスクマネージメントをおこなう際に水銀毒性拮抗作用のあるセレン比の情報をどのように盛り込んでいくか、今後の検討課題であると著者らは述べている。

Ackerman らは、3 種の鳥の雌親計 107 匹の血液、筋肉、肝、腎、胸部羽毛、頭毛とそれらの卵 399 個について水銀とセレン濃度を分析した<sup>58)</sup>。総水銀およびメチル水銀濃度は母鳥の臓器と卵とで高い正の相関関係がみられたが ( $R^2 \geq 0.95$ )、羽毛と卵の間には相関関係は見られなかった。母鳥の水銀濃度が上昇するにつれ、卵へ移行した水銀の割合は低下していた。水銀レベルが同程度の母鳥では、卵に移行する水銀割合が鳥種ごとで異なり、メリケンアジサシとクロエリセイタカシギの雌鳥では、アメリカソリハシセイタカシギと比べ、より多い割合でメチル水銀が卵に移行していた。セレン濃度は、雌親の肝臓と卵とで高い相関があり ( $R^2 = 0.87$ )、またアジサシの卵中セレン濃度と水銀濃度は、雄親の臓器中濃度とも高い相関関係がみられた。孵化した雄のアジサシでは、雌に比べて血中水銀濃度が平均で 21% 高かった。本研究結果に基づき、採取した鳥の組織から卵の汚染レベルを推定できる予測式を著者らは提示した。

#### ■ 動物へのメチル水銀およびセレンの投与実験

ラットの実験ではこれまで、亜セレン酸ナトリウムの投与後にメチル水銀に曝露すると、肝臓のマロンジアルデヒド (MDA) と尿中水銀濃度が低下することが報告されている。Li らは、ラットへ亜セレン酸 ( $Na_2SeO_3$ , 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) とメチル水銀 (4  $\text{mg}/\text{kg}$ ) を隔日で強制経口投与し、血清中水銀濃度とその存在形態について調べた<sup>59)</sup>。処理 30 日および 90 日後のラット血清で水銀濃度の上昇が認められ、クロマトグラフィー誘導結合プラズマ質量分析法でそれらの血清を精査したところ、水銀結合蛋白分画は分子量約 21、40、75 kDa のもの 3 種類、セレン結合蛋白分画は 40、75 kDa の 2 種類が同定された。分子量 75 kDa の蛋白分画では水銀濃度が特に増加しており、水銀とセレンの複合体が観察された。セレンを前投与したメチル水銀中毒のラットで、尿中水銀排泄量が減る現象を説明できる観察結果であったと述べている。さらに、マトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (MALDI-TOF-MS) による分析をおこなうと、75 kDa 蛋白分画では水銀とセレンにアルブミンが結合しており、21 kDa 蛋白分画では水銀に結合したメタロチオネインが存在することがわかり、ラット生体内でのセレンと水銀の存在形態が明らかとなった。

Evans らは、捕獲した 106 匹の若年 (生後 1 年未満) の雄ミンクに様々な濃度のメチル水銀とセレンを餌に混ぜて飼育し、13 週間後に毛皮、血液、脳、肝臓、腎臓中の総水銀レベルと脳組織中のセレン濃度を分析した<sup>60)</sup>。餌のメチル水銀濃度 (0.1~2.0  $\mu\text{g}/\text{g}$  湿重量) が上がるにつれ、各組織中の総水銀濃度も上昇し、毛皮、肝臓および腎臓、血液の順で濃度が高かった。毛皮の水銀濃度は肝、腎、血液、脳組織中濃度と正相関していた。セレン 0.8  $\mu\text{g}/\text{g}$  湿重量の餌への添加は、どの組織の総水銀濃度へも影響を与えず、肝臓/血液、腎臓/血液、脳/血液の存在比も不変であったが、毛皮と血液の存在比には若干の変化が見られたと報告している。

#### ■ 土壌中セレンと穀類への影響

Wang らは、メチル水銀に対するセレンの修飾影響を調べる目的で、セレンを添加した土壌または葉面施肥を用いて稲を栽培したところ、セレン入り土壌改良剤で穀類と土のメチル水銀濃度を最大で 73% 低減することができたと報告した<sup>61)</sup>。一方、セレン入り葉面施肥 (肥料葉面散布) で

は、穀類中のメチル水銀濃度は変わらないままセレン濃度が3~12倍高くなった。セレン改良剤による穀類へのメチル水銀毒性の低減効果は、植物内部での作用ではなく、土壌において水銀とセレンの拮抗作用が働いてもたらされることがわかった。さらに、エネルギー分散型X線分光法(TEM-EDX)とX線吸収微細構造解析(XANES)の結果から、土壌中で水銀・セレン複合体が形成されたことで、土の微生物のメチル水銀濃度が抑制されると考えられた。セレン化合物は速やかに化学形態が変化し、土壌の水銀濃度の改善に亜セレン酸とセレン酸塩は同程度の効能を保持していることが推測された。

水銀で汚染された水田では土壌でのメチル水銀産生を制御することが重要だが、自然界では無酸素条件下で硫酸塩還元菌が産生に関与することが知られている。また、セレン添加が土壌中メチル水銀毒性の低減効果をもたらすことが近年の研究で明らかになっており、土壌の酸化還元条件の違いにより硫酸塩やセレンがメチル水銀産生にどのように関わるか小生態系を実験的に作って調べる必要がある。主に硫酸塩還元菌がメチル水銀産生に関与する土壌に亜セレン酸やセレン酸塩を添加し、穀類を育てた Wang らの一連の研究で、硫酸塩の添加により土壌中のメチル水銀量が固体で18%以下、溶解物質では25%以下となることが報告された<sup>62)</sup>。亜セレン酸の添加により、さらにメチル水銀産生が抑制されたため、無酸素環境下で水田などの水銀リスクを評価する際は、慎重に硫酸塩とセレン両者の影響を考慮しなければならないと述べている。

同著者グループはさらに、土壌に40日間または5日間の無酸素状態で3.0 mg/kgのセレンを添加した場合と添加しない場合で0~960 mg/kgの硝酸塩を加えると、土壌のメチル水銀レベルがある程度影響を受け、有酸素環境で再酸化するとコントロールに比べメチル水銀濃度が18~40%高くなったと報告した<sup>63)</sup>。硫酸塩と鉄の動態がメチル水銀産生に関与していたが、セレンを添加した場合には、硫酸塩添加の有無にかかわらず土壌中メチル水銀産生をコントロール群の23~86%に抑制した。エネルギー分散型X線分光法(TEM-EDX)とX線吸収微細構造解析(XANES)の分析結果より、硫酸塩の存在の有無にかかわらずHgSeナノ粒子体の形成が観察され、メチル水銀の産生には硫酸塩よりセレン存在の役割が大きいと考察されている。

#### ■ セレンのメチル水銀に対する防御効果に関する *in vitro* 実験

北海に生息するゼニガタアザラシの血中水銀とセレン濃度は比較的高レベルであると報告されているが、Das らは、メチル水銀に曝露したゼニガタアザラシのリンパ球増殖に対する亜セレン酸ナトリウムおよびセレノメチオニンの潜在性の防御効果について *in vitro* で評価した<sup>64)</sup>。コンカナバリンA刺激活性化Tリンパ球へのメチル塩化水銀0.75  $\mu\text{M}$  の *in vitro* 曝露では、ミトコンドリア膜が失われることによりDNA合成が著しく抑制されることがうかがわれた。アザラシのTリンパ球増殖を指標とした場合に、メチル水銀毒性に対する亜セレン酸やセレノメチオニンの防御影響は見られなかった。また、亜セレン酸とセレノメチオニンの添加によりリンパ球増殖やミトコンドリア膜電位へ悪影響は及ぼされていなかった。水銀・セレン比が1:10である北海ゼニガタアザラシでは、免疫細胞への *in vitro* のメチル水銀曝露ではセレンの防御効果は認められないと結論付けている。

メチル水銀毒性に対する有機セレン化合物の有益影響についての研究が蓄積されつつあり、マウスの実験研究においてメチル水銀誘導のミトコンドリア機能不全やその他の毒性に対する二セレンジフェニルの防御効果が報告済みである。Dalla Corte らは、二セレンジフェニル( $\text{PhSe}$ )<sub>2</sub>とメチル水銀を同時投与したラットで、肝臓の水銀蓄積量が低減するかを調べた<sup>65)</sup>。ラットの肝臓切片に37度で30分間、二セレンジフェニル(0.5または5  $\mu\text{M}$ )とメチル水銀(25  $\mu\text{M}$ )を同時処理

した後、ホモジネートした切片、P1 フラクション、ミトコンドリアおよび培養培地中のセレンと水銀濃度を誘導結合プラズマ質量分析計で測定した。どのサンプルにおいても単独処理したものと、セレンと水銀を同時処理したものとでセレン濃度や水銀濃度に有意な差異は見られなかった。二セレンジフェニルの防御効果は、メチル水銀自体のレベルの低減をもたらすものではなく、細胞の重要分子構造部とメチル水銀との結合を阻害する複合体の形成で生じるものだとしている。すなわち、二セレンジフェニルが内因性チオールにより還元され、中間生成体であるセレノール／セレノラート (PhSeH/PhSe<sup>-</sup>) とメチル水銀とが結合して複合体 PhSeHgMe を生成することで、ミトコンドリア機能不全の原因となる分子結合が妨げられたと考えられる (図 4)。

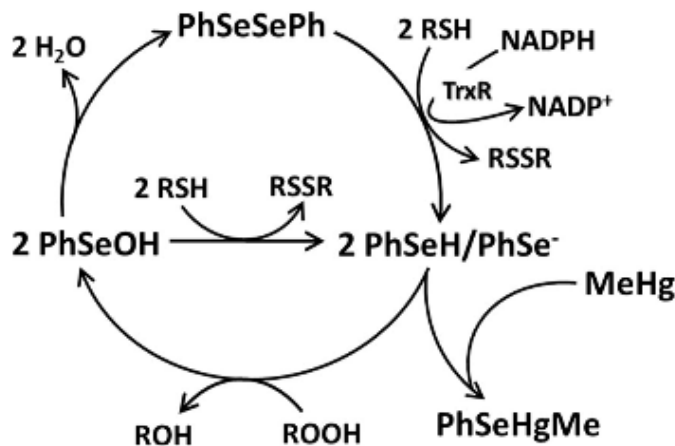


図 4 Scheme on (PhSe)<sub>2</sub> mechanism of protection against MeHg toxicity

#### 4) 発展途上国における水銀／メチル水銀の健康問題

発展途上国における小規模金鉱山での金鉱石の採掘は、手掘りで、金の抽出には水銀アマルガム法が世界 70 国以上で用いられており、水銀の人為的汚染として最大である。特に、ブラジル・アマゾン川流域では 1970 年以来、2,000~3,000 トンの水銀が環境中に放出された。このような小規模鉱山には推定 5000 万人の労働者が従事しており、金採掘に伴う水銀の使用は生態系の水銀汚染問題とともに採掘作業や周辺住民への健康影響が問題となっている。特に、河川の水銀汚染は魚介類へのメチル水銀蓄積そして土壌汚染は穀物へのメチル水銀蓄積という新たな問題を引き起こした。

ここでは PubMed を用い検索キーワード“mercury gold mining”、“mercury mining”および“mercury cyanide”を入力し、2016 年度に発表された論文を検索した。検索した論文の中から小規模金鉱山や水銀鉱山における採掘に伴う水銀、シアンによる環境汚染および健康影響に関する内容を紹介する。

##### ■ 小規模金鉱山採掘作業員および周辺住民の健康影響と環境への影響

発展途上国における小規模金鉱山における水銀—金アマルガム法による金抽出は作業員のみならず周辺住民に対し、深刻な健康影響を及ぼしている。Black らは、西アフリカに位置するブルキナファソの Zopal 小規模金鉱山で作業員の職業性水銀曝露量を個人サンプラー (マーキュリーバッジ) を用いて評価した<sup>66)</sup>。住民 100 名に対するアンケート調査と作業員 44 名に対する個人サンプラーによる曝露量の測定をおこなった。水銀曝露量は屋外でアマルガムの燃焼をおこなう作業員では時間加重平均値 (TWA) で  $7,026 \pm 6,857 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、傍観者では  $1,412 \pm 2,870 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、燃焼時には 82% の人々が許容曝露限界値 (PEL)  $1,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  を超えた曝露があり、その内、11% の

ヒトが米国産業衛生協会の脱出限界許容濃度 (Immediately Dangerous to Life and Health, IDLH)  $10,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  を超える曝露であった。アマルガム燃焼作業に従事しない対照作業員でも 24% が PEL を超えており、大気中に潜在的に水銀放出は水銀アマルガムの燃焼に由来するものであった。86% のアマルガム燃焼作業員そして 59% の対照作業員の 8 時間 TWA 値は推奨限界値を超えていた (図 5)。この研究はアマルガム燃焼により高濃度の水銀が発生するというこれまでの研究を生物学的曝露手法と異なる水銀の個人サンプラーを用いて明らかにした。

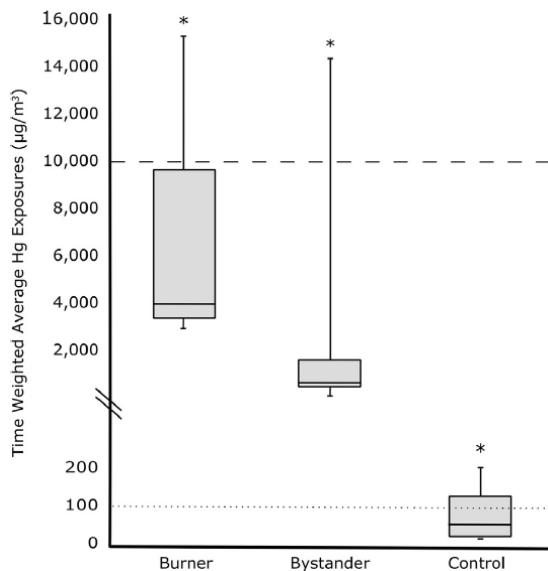


図 5 Box and whisker plot of the time-weighted average (TWA) personal Hg exposure of the burners ( $n = 3$ ) and by standers ( $n = 25$ ) during the 3 open-air burn events, compared to controls who were not present at the burn ( $n = 17$ ). The PEL (dotted line;  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) was exceeded by 82% of the burners and bystanders and 24% of the control miners. The IDLH (dashedline;  $10,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) was exceeded by 11% of the burners and bystanders. \*Significantly different TWA values ( $p < 0.05$ ).

小規模金鉱山採掘作業員の水銀曝露による腎機能への影響について、Rodríguezらは、コロンビアの北東部に位置する小規模金鉱山に従事している作業員を対象に水銀による腎機能への影響について横断調査をおこなった<sup>67</sup>。金鉱山作業員 164 名と非鉱山地域住民 127 名を対象に、血液中、尿中そして毛髪中水銀濃度と腎機能のバイオマーカーとして血清クレアチニン、アルブミン、 $\beta_2$ -ミクログロブリン排泄量を測定するとともに推定糸球体濾過率 (eGFR) も求めた。金鉱山作業員は非鉱山地域住民より血液中、尿中、毛髪中水銀濃度が有意に高かったが、eGFR は非鉱山地域住民の方が有意に低く、他の腎機能指標には有意差はなかった。多重ロジスティック回帰モデルで年齢、性別、喫煙、コーヒー摂取、魚食による水銀推定摂取量を調整して検討しても水銀濃度と eGFR 低下 ( $< 76.4 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) とに関連は認められず、重回帰分析では尿中水銀濃度が 10 倍になると eGFR が  $3.3 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  上昇する関連が認められた。これは金鉱山作業員の血液中水銀濃度が  $3.4 \sim 11.0 \mu\text{g}/\text{L}$ 、尿中水銀濃度が  $1.3 \sim 9.6 \mu\text{g}/\text{g Cr}$  で水銀曝露レベルが低または中レベルであったこと、作業員の年齢が若く eGFR と年齢の関連が調整しきれなかったことから、水銀曝露による腎機能への影響が認められなかったと考えられた。

小規模金鉱山周辺の住民健康調査について、Bose-O'Reillyらはインドネシアの Cisitu の小規模金鉱山の住民の水銀による健康影響を調べた<sup>68</sup>。この地域は大気、土壌、農作物、魚介類が水銀によって汚染されている。しかも住民の主食であるコメも水銀に汚染されており、住民はコミュニティにおける重症疾患が金鉱山から放出される水銀に関連することに危惧し、医学的検査で神経学的徴候をもつ 18 名の尿中、毛髪中の水銀濃度を測定し、水銀曝露との関連性について調べた。18 名は慢性水銀中毒の典型的な自覚症状である唾液分泌過多、睡眠障害、振戦、運動失調、拮抗運動反復不全、共同運動の検査異常 (pathological coordination tests)、口腔内の青みがかった色素沈着が見出された (表 2)。尿中水銀濃度は 8 名の患者が  $7 \mu\text{g Hg}/\text{L}$  以上であり、毛髪中水銀濃

度は全員が 1 µg Hg/L 以上であった。15 名の患者は幾つかの症状を呈し、尿、毛髪の水銀レベルは高く、水銀中毒と診断された。Cisitu は水銀に汚染された灌漑用水で耕作し、そのコメを住民は喫食するという特殊な状況下にある。重症な神経学的徴候や尿、毛髪中水銀の増加は大気中の無機水銀による曝露や水銀に汚染された魚介類や穀類の摂食によるものと述べている。

表 2 Frequency and confidence intervals of pathological findings; Medical score sum points; 0–2 low score sum; 3–5 medium score sum; 6–10 high score sum.

Sign	Absolute frequency (%)	95% confidence interval (%)	Score point if pathologic finding or positive result
Excessive salivation	7/18 (38.9)	17.3–64.3	1
Sleep disturbances	13/18 (72.2)	46.5–90.3	1
Subjective tremor	13/18 (72.2)	46.5–90.3	1
Ataxia of gait	13/18 (72.2)	46.5–90.3	1
Finger-to-nose tremor	12/17 (70.6)	44.0–89.7	1
Dysdiadochokinesia	12/16 (75.0)	47.6–92.7	1
Gray to bluish discoloration of the oral cavity	5/18 (27.8)	9.7–53.5	1
Proteinuria	2/15 (13.3)	1.7–40.5	1
Pencil tapping test	8/14 (57.1)	28.9–82.3	1
Matchbox test	8/14 (57.1)	28.9–82.3	1
Maximum medical score			10

金鉱山周辺の子どもへの水銀影響を調査した報告は少ない。Ohlander らは南米チリの田舎町の子どもを対象に水銀曝露と神経運動機能との関連を調べた<sup>69)</sup>。288 人の子どもの水銀リスク因子と実態の人口統計学に関する横断データを集めた。解析に必要なデータが揃っていたのは 130 名であったため、その 130 名の結果と、データ補完をおこなった 288 名のデータ (平均年齢 9.6±1.9 歳) を用いて、交絡要因を調整したロジスティック回帰分析により、爪の水銀濃度 (中央値 0.11 µg/g、範囲 0.02~2.36 µg/g) と 4 つの異なる神経運動機能との関連性を調べた。その結果、病的低下が見られた子どもは pure motor skills で 11.1%、adaptive fine motor skills で 14.9%、gross motor skills で 63.9%、そして片足立ち検査で 10.4%であった。これらの運動機能と爪中水銀濃度の間に関連性は認められなかったが、家屋内でアマルガム燃焼している家では子どもの病的 pure motor skills と高い関連性 (Odds 比 3.07、95% CI 1.03-9.18) を有した。以上より、家屋でのアマルガム燃焼に伴う水銀蒸気曝露は子どもの pure motor skills に長期悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

ラテンアメリカやカリブ海沿岸諸国でも小規模金鉱山での水銀の消費と放出そして水銀生産が水銀の環境汚染の主要因となっている。メキシコでは過去 2 年間に水銀採掘量が非公式であるが約 10 倍に増加している。Camacho らは、Queretaro 州 Peñamiller 行政区の Plazuela 村で、住民の尿そして環境中の水銀の濃度を測定し、鉱山地域住民の健康リスクを軽減するためのプログラム作成に着手した<sup>70)</sup>。尿試料は出産後からこの地域に住んでいる 6~14 歳の子ども、女性そして現在も鉱山に従事する作業員から採取した。またこの地域の水銀汚染状況を把握するため居住地周辺でより危険性高い地域の採鉱廃棄物、水、土壌を採取した。尿中水銀濃度は子ども 5 名では平均 22.5 (6.1~32.7) µg/g Cr、女性 3 名では均 39.7 (20.2~63.4) µg/g Cr そして鉱山作業員 8 名で平均 54.1 (11.5~144) µg/g Cr であった (表 3)。また土壌中水銀濃度は一般土壌で平均 750 (28.8~3493) mg/kg、堆積物では平均 9,004 (107.8~35,589) mg/kg、汚染地域では平均 5,231 (3,979~7,864) mg/kg であり、いずれもメキシコの水銀に対するガイドライン (23 mg/kg) の 150 倍以上であった。住民の水銀毒

性に対するリスク認識の低さや水銀採掘が唯一の経済活動であることを考慮しながらリスク軽減のためのプログラムが開始された。

表3 Plazuela 住民における尿中水銀レベル (µg/g Cr)

	子ども	女性	鉱山作業員
Number	5	3	8
Mean	22.5	39.7	54.1
Minimum	6.1	20.2	11.5
Percentile 25	13.8	20.2	17.8
Median	22.7	35.5	52.9
Percentile 75	31.1	63.4	70.3
Maximum	37.7	63.4	14.4
Action level	5	5	25
Risk level	20	20	35

\* Action level for children and women risk level for children and women; action level for workers risk level for workers (occupational guideline).

Sari らは、インドネシア中部ジャワ州の Cihonje 村にある金鉱山地域と Semarang 地域の非金鉱山地域について、4つの地域社会脆弱性指標（曝露程度、汚染率、慢性・急性毒性）を用いて地域の脆弱性の比較研究をおこなった<sup>71)</sup>。急性毒性指標として8種類の自覚症状（図5）について頻度を調べた。他の指標として金鉱山からの排水、Tajum 川の河川水そして毛髪の水銀濃度を用いた。排水中水銀濃度は金鉱山における水銀-金アマルガム工程後が 37.3 µg/mL と最も高く、次に排水管の水が 22.4 µg/mL であり、いずれもインドネシアの排水基準値 (0.005 mg/L) に比べ、2,420 倍の高値であった。さらに Tajum 川の水銀濃度は7か所の平均で 0.27 ng/L であったが、金鉱山が位置しているところの濃度は 685 ng/L と WHO の品質閾値 (the quality threshold standards) を超えていた。住民の健康の質レベルそして慢性毒性の指標として用いた毛髪水銀濃度は非金鉱山地域住

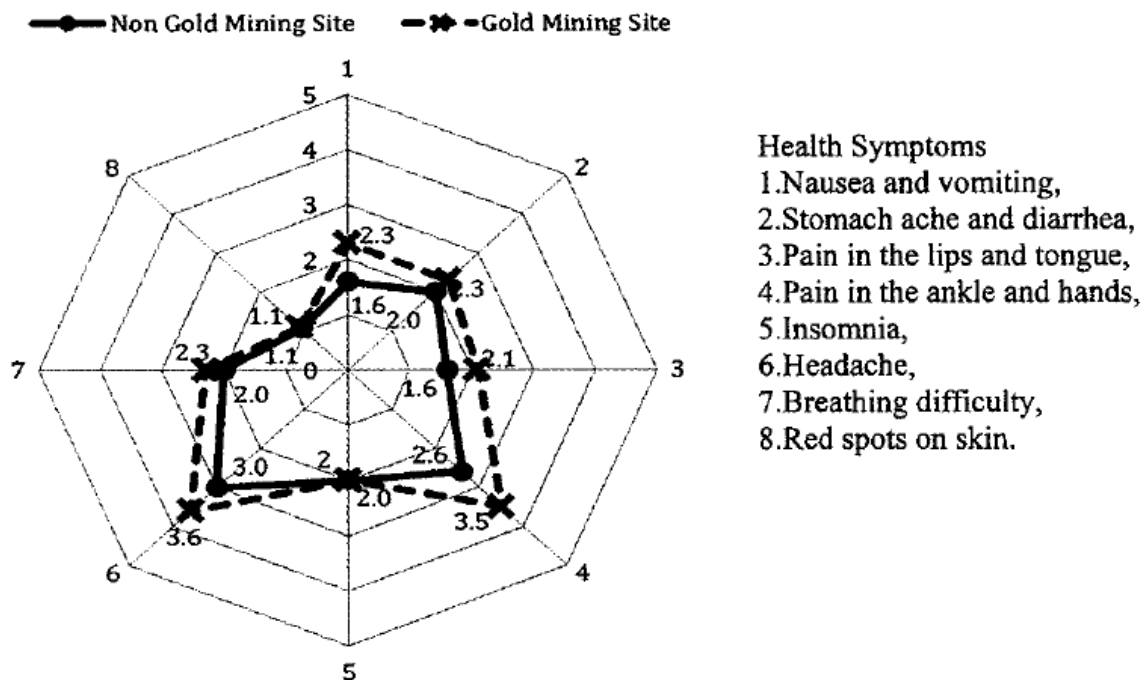


図6 Health symptoms frequency of respondents as acute toxicity indicator.

民では 0.01~5.38 ng/mg、金鉱山地域住民では 0.90~17.07 ng/mg であり、金鉱山地域住民が高値を示した。水銀による症状の出現頻度をスコア化 (1 点 : 1 回/週、2 点 : 2 回/週、3 点 : 3~4/週、4 点 : 6~7 回、5 点 : しばしば出現) した結果 (図 6)、水銀康影響を示す自他覚症状も非金鉱山地域住民に比べ、金鉱山地域住民により影響が認められた。以上より、4 つの地域社会脆弱性指標から金鉱山居住地域は非金鉱山居住地域に比べ水銀汚染に脆弱であると結論づけている。

小規模金鉱山周辺の河川の水銀汚染は魚介類へのメチル水銀の蓄積を引き起こし、魚介類摂取による健康影響が問題となっている。Olivero-Verbel らはコロンビアのアマゾンの Caqueta 川の魚そして周辺住民の毛髪中水銀を測定し、魚摂取による総水銀摂取のリスク評価をおこなった<sup>72)</sup>。Caqueta 川周辺住民 200 名の毛髪中の平均水銀濃度は  $17.29 \pm 0.62 \mu\text{g/g}$  ( $1.2 \sim 47.0 \mu\text{g/g}$ ) であり、94% の人が WHO の閾値である  $5 \mu\text{g/g}$  を超えていた (図 7)。また 79% の人が  $10 \mu\text{g/g}$  を超える値を示した。魚類中の平均水銀濃度は非肉食性では  $0.10 \sim 0.15 \mu\text{g/g}$  であり、肉食性魚介類では  $0.10 \sim 1.5 \mu\text{g/g}$  であった。成人の最大許容魚肉摂食率 (maximum allowable fish consumption rate) に基づく住民のハザード指数は  $2.96 \sim 31.5$  であった。この値は水銀に関連した健康リスクが高いことを意味しており、肉食性魚類の摂取を避けるべきであると述べ、特に母乳による保育は子どもの健康保護のために避けるべきと提言している。

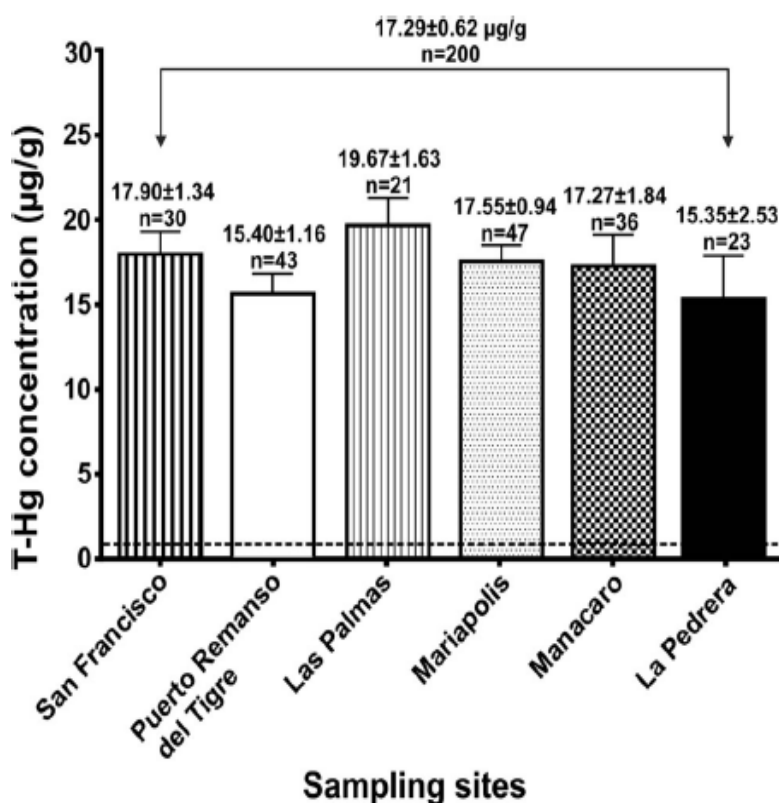


図7 異なる収集地域の毛髪総水銀(T-Hg)濃度の分布。収集地域間に有意な差は見られなかった(分散分析、 $p = 0.438$ )。破線は国際的に推奨されている毛髪水銀濃度 ( $1 \mu\text{g/g}$ ) を指す。

インドネシアのBuru島でも小規模金鉱山で水銀アマルガム法による金抽出が2012年からおこなわれており、急速に河川、河口、海の堆積物への水銀の蓄積が生じている。Reichelt-Brushett らはMount Botak 小規模水銀鉱山付近を流れる下流の堆積物を採取するとともに、Gogrea 小規模金鉱山でも採取をおこなった<sup>73)</sup>。採取した全ての堆積物はインドネシアの沈積土品質ガイドライン( $1 \text{ mg/kg}$ )を超える総水銀濃度を示し、特にWamsit 川河口堆積物は基準値を82倍超えていた。このような環境下では水銀のメチル化といった高い生物学的利用能の水銀種を産生する可能性があることを示唆している。また地元産魚介類の消費による現在の汚染の脅威を評価するため、

Namlea 魚市場から魚介類、軟体動物、甲殻類を購入し、総水銀濃度を測定した。その結果、殆どのサンプルの食用部位が高い水銀濃度を示し、食品安全に対する懸念が高まったと述べている (図 8)。さらに Buru 島における金採掘操業地の下流の河川、河口、海洋の生態系は水系食物連鎖そして漁場資源に大きな影響を与えてほどの危険性の高い水銀に曝されていることを示した (図 9)。またこれらの地域や Mollucas 州の住民の海洋性タンパク質に対する高い食物依存性を考慮すると早急に更なる調査、リスク緩和そして住民に対する教育が必要であると述べている。

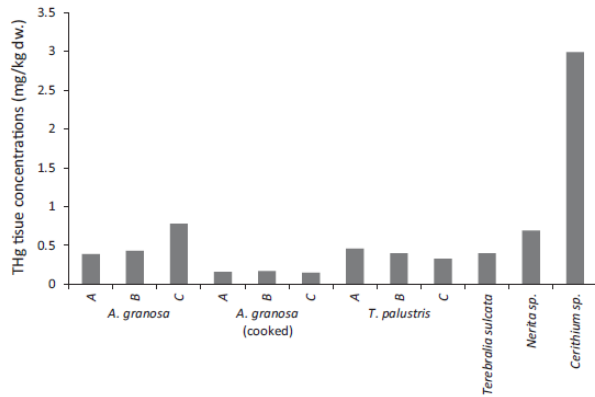


図 8 Total Hg tissue concentrations (mg/kg dw.) of single and replicate (A, Band C) samples of 12 fish species collected from Namlea, Buru Island, Indonesia.

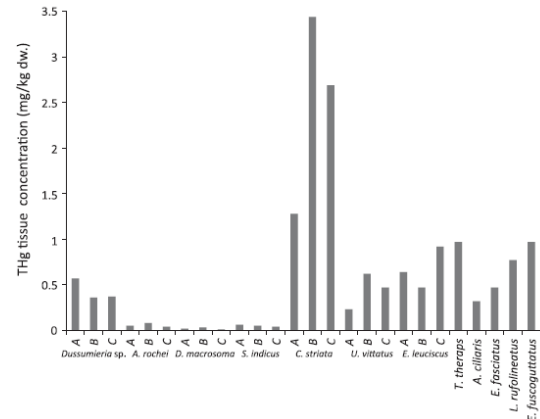


図 9 Total mercury (THg) concentrations (mg/kg dw.) in single and replicate samples (A, B and C) of molluscs collected on Buru Island, Indonesia

ペルーでも南東部を流れるアマゾン川に小規模金鉱山から過去 30 年以上にわたって 69 トンの水銀が放出された。Moreno-Brush らは長年にわたる小規模金鉱山から放出された水銀に対する浮遊物質や水分因子の役割を明らかにするため、ブラジル・アマゾンの Malinowski-Tambopa 川系に沿って河岸沈殿物や浮遊物を分析するとともに魚介類への水銀蓄積を調べた<sup>74)</sup>。加えて、大気中への水銀の放出により生じる水生系への局所的な影響を三日月湖の堆積物コアの分析によって評価した。河岸沈殿物中の水銀濃度 (20~53 ng/g) は浮遊物の水銀濃度 (400~4,000 ng/g) と比べると粒径の相違により低かった。小規模金鉱山の影響を受けた河川域の浮遊物質の水銀濃度は~1400 ng/L であり、影響を受けない河川域 30~120 ng/L に比べ、高値であった。これは浮遊物中の水銀濃度が高いのではなく浮遊物量が多いことに起因していた。三日月湖の沈殿物の値は 64~86 ng/g と低く、金鉱山採鉱活動によって増加する大気への水銀放出に起因するものではなかった。水銀の流動変動は殆どが沈殿物蓄積率の変動によるものであった。分析した魚の 5% (全て魚食性) が、WHO が推奨したヒトにおける摂取量 (500 ng/g) を超えていた。Malinowski-Tambopata 川系の小規模金鉱山の影響を受けた河川域では必ずしも水銀蓄積の増加が認められず、放出された水銀はそこに止まるかあるいは小規模金鉱山地域から離れた地域に運搬されるかのいずれかであることが明らかとなった。特に満潮時の間は浮遊物とともに移動し、小規模金鉱山地域の水生系における水銀濃度の変動の要因であるとした。

小規模金鉱山周辺の地域では水銀に加えて、尾鉱からの流出した重金属による健康リスクが危惧されている。南エクアドルのアマゾン川の山麓地帯の小規模金鉱山でも採掘活動が活発におこなわれている。その結果、金鉱山に隣接する地域の住民の水生系は幾つかの重金属によって汚染され、曝露の危険性が増している。González-Merizalde らは、Nangaritza 川流域の幾つかの支流の水銀とマンガンの汚染を評価するとともに金鉱山周辺に住む 7~12 歳の学童の曝露評価をおこなった<sup>75)</sup>。河川水と沈殿物は鉱山近く高度汚染地域と下流の中等度汚染地域から採取した。測定は



毛髪中マンガン濃度と尿中水銀濃度を両地区の学童を対象に実施した。高濃度の不溶性マンガが高度汚染地域の河川水から 2,660~3,990  $\mu\text{g/L}$  検出されたが、水銀は検出限界 (1.0  $\mu\text{g/L}$ ) 以下であった。同様に沈殿物中のマンガン濃度は 3,090  $\mu\text{g/g}$ ~4,086  $\mu\text{g/g}$  に増加していた。学童の毛髪中マンガン濃度は高度汚染地域では 5.5  $\mu\text{g/g}$ 、中等度汚染地域では 3.4  $\mu\text{g/g}$  であった。一方、尿中水銀濃度は高度汚染地域では 4.4  $\mu\text{g/g}$  クレアチニン補正 (Cr)、中等度汚染地域では 0.62  $\mu\text{g/g Cr}$  であり、2 つのバイオマーカーは高度汚染地域の方が中等度汚染地域より有意に高かった。沖積地域に住む子どもは毛髪中マンガン濃度が高く、一方、鉱石処理施設の近くにある学校や家の学童の尿中水銀濃度は極めて高濃度であった。

小規模金鉱山での採掘活動は水銀化合物の汚染を引き起こすとともにヒトの健康リスクをもたらす他の重金属が放出されると述べている。Kamunda らは南アフリカの Witwatersrand 金鉱山地域の 2 ヶ所の鉱山村落の土壌 17 試料と 5 か所の選鉱尾鉱土壌 56 試料を採取し、ヒ素、鉛、水銀、カドミウム、クロム、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛を ICP-MS で測定し、これらの重金属濃度から成人と子どもの健康リスクの評価をおこなった<sup>76)</sup>。土壌中のヒ素、クロム、ニッケルが許容濃度を超えていた。成人に対するハザード指標 (HI、複数のハザード指数 HQ の総和) は全ての侵入経路において 2.13 であり、成人集団に対し発癌性以外の重大な影響を認められた。子どもにおいても HI は 43.8 と金鉱山周辺に住む子どもに発癌性以外の重大な影響が認められた。発癌性リスクは大人では  $1.7 \times 10^{-4}$  であり、これは成人 5,882 名当たり 1 名が影響を受けるかもしれないことを意味している。子どもにおいては  $3.67 \times 10^{-4}$  と 2,725 人当たり 1 人が影響を受けると算出された。大人と子どもの発癌性リスクの値は許容値より高値であったと述べている。

Mataba らはタンザニアの Thigithe 川における水界生態系の微量元素の分布に調べ、健康リスク評価をおこなった<sup>77)</sup>。調査は北 Mara 金鉱山の upstream と downstream で表層水、沈殿物、魚介類 (コイ科、学名 ラベオビクトリアヌス、一般名 Ningu) を採取し、ヒ素、カドミウム、コバルト、クロム、銅、水銀、ニッケル、鉛そして亜鉛濃度を測定した。表層水の微量元素濃度は全て地点で検出限界に近い値か、それ以下であった。沈殿物に関してはヒ素が全ての地点で、そして高濃度の水銀は小規模金採掘をおこなっている downstream 地点で観察された。Ningu の組織中の微量元素濃度は非汚染地地域の魚介類より僅かに高い値であった。Thigithe 川の魚介類摂取ヒトの健康リスクを計算したとき、タンザニア人の平均体重 70kg そして 1 日平均摂取量を 17g とした場合、全ての微量元素に対するハザード指数 (HQ) は 1 以下であり、計算上では影響は認められなかった。しかしながら、ヒ素と水銀については Ningu の推奨最大摂取量は 100 g 以下であるが、川岸に住む住民や漁師は FAO によって定められた魚介類の平均摂取量を超える量を摂取しており、健康リスクの可能性を示唆している。

Obiri らは ガーナの PresteaHuni Valley 地域の河川水と沈殿物中の毒性重金属に曝露される小規模金鉱山作業員の健康リスク評価をアメリカ環境保護局のリスク評価ガイドラインに沿っておこなった<sup>78)</sup>。試料は 70 ヶ所の水と 30 ヶ所の沈殿物を小規模金鉱山の採掘作業によって影響を受ける地域の水域から採取し、ヒ素、カドミウム、水銀そして鉛濃度を測定した。水試料中の金属濃度はヒ素 15~325  $\mu\text{g/L}$ 、カドミウム 0.17~340  $\mu\text{g/L}$ 、鉛 0.17~122  $\mu\text{g/L}$  そして水銀 132~866  $\mu\text{g/L}$  であった。測定したヒ素、カドミウム、水銀そして鉛濃度から中心傾向曝露 (central tendency exposure、CTE) と合理的最大曝露 (reasonable maximum exposure、REM) を推定し、職業性曝露のシナリオに基づき河川水と沈殿物中のこれら重金属濃度による曝露が発癌および非発癌リスクを計算するための入力パラメーターとして用いた。CTE に基づく HQ を計算すると、Anikoko 川周辺で働く

小規模鉱山作業者の非発癌リスクの評価はカドミウム 0.04、鉛 1.45、水銀 4.60 そしてヒ素 1.98 であった。一方、飲料水として Mansi 川からヒ素を摂取する Dumase の小規模鉱山作業者の発癌リスクは  $3.1 \times 10^{-3}$  であった。本研究の結果、HQ は 1 以上を示し、小規模鉱山作業員の健康リスクが認められた。特に発癌リスクの結果はアメリカ環境保護庁 (EPA) のガイドライン値  $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-6}$  より高い値を示した。

小規模金鉱山では水銀アマルガム法とともにシアン化法による金抽出がおこなわれており、その結果、生態系に著しい影響を及ぼしている。西アフリカのブルキナファソではシアン化法を用い、違法な金抽出もおこなわれている。Razanamahandry らは、Zougnazamiline 地区の川の流域から土壌と水の試料を採取し、シアン化物汚染とシアン化物分解細菌 (cyanide degrading bacteria) の評価をおこなった<sup>79)</sup>。8 地点から採取した水試料の遊離シアン濃度は  $0.7 \sim 23 \mu\text{g/L}$  であり、そして 30 地点から採取した土壌試料の遊離シアン濃度は  $0.023 \sim 0.9 \text{ mg/kg}$  であった。試料中にはシアン化物分解細菌が存在しており、分離したシアン化物分解細菌種の遊離シアンの分解能力を試験するため 40、60、80 mg/L の遊離シアンを含む培養液を室温で、pH 9.5 そして栄養素の有無の条件下で培養した。遊離シアンの 95%以上が 25 時間以内に分解し、しかもこの分解は細菌の増殖とアンモニアの産生と関連していた。しかし、遊離シアン濃度が 100 mg/L 以上では菌の増殖とシアン化物の分解が阻害された (図 10)。無生物下での試験では 3%の遊離シアンが蒸発により揮散した。遊離シアンの分解は主に生物学メカニズムによっておこなわれることから、このシアン化物分解細菌によるシアンで汚染された土壌、水質の改善に活用すべきと提言している。本研究に用いた細菌群は長く暑く乾燥したサヘル気候の中でも生存している。この菌はローカルな気候条件にも適応し、シアン化物の生物学的分解の潜在力を示すので、違法にシアン化法で金採掘をおこなっている西アフリカの他の汚染地域への適応を探索すべきと述べている。

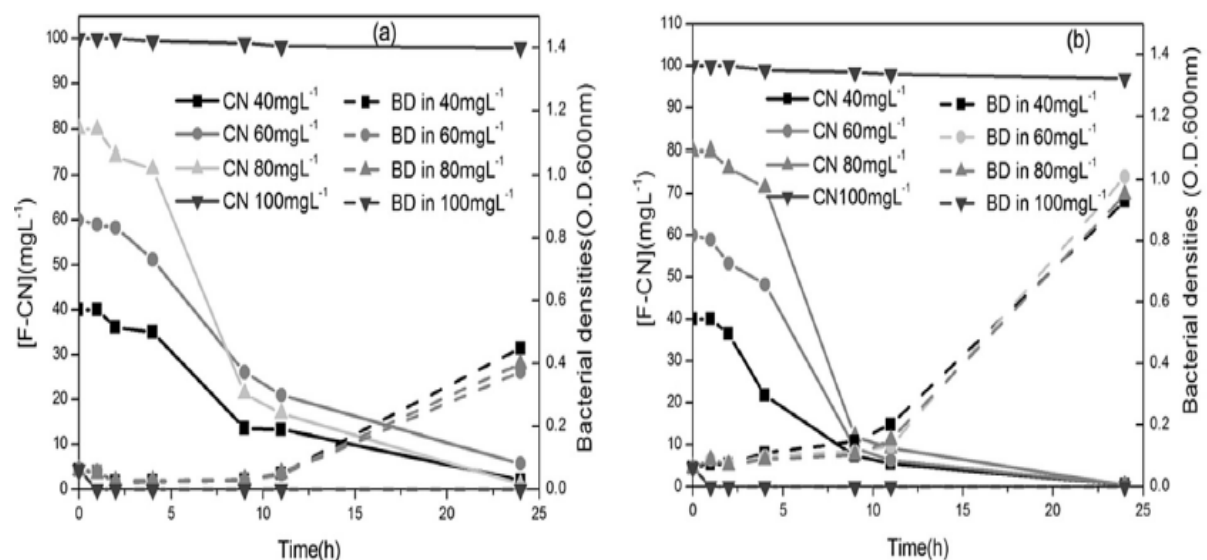


図 10 F-CN removal and bacterial growth in liquid medium (a) without nutrients (M1) and (b) with nutrients (M2) in aerobic conditions.

#### ■ 水銀鉱山における環境汚染と健康影響について

中国では水銀鉱山周辺の水田で栽培される稲のメチル水銀汚染が問題となっている。水銀のメチル化と脱メチル化反応や水銀採掘地域の稲作水田の生態系でのメチル水銀生成をコントロール

する因子の把握は米粒の MeHg 汚染を評価する上で重要である。Zhao らは現在も水銀採掘がおこなわれている地域 (Gouxi、溝溪) と廃鉱になった地域 (Wukeng、呉坑) を対象に水田における水銀のメチル化の調査をおこない、稲の生育期間に水田土壌でのメチル化/脱メチルの関係について調べた<sup>80)</sup>。現在も採掘活動をおこなっている Gouxi 地区の水田土壌中のメチル化/脱メチル化速度定数比は過去に水銀の汚染のあった Wukeng 地区に比べ高く、しかも、メチル水銀濃度は最近、土壌に沈着した水銀濃度と一致していた (図 11)。Gouxi 地区では新しく沈着した水銀は土壌中で素早くメチル水銀に変換されるが、Wukeng 地区のように過去に沈着した水銀は土壌中で有機物と結合しており、メチル化に利用されないことを明らかにした。Gouxi 地区の表層土の高濃度のメチル水銀は微生物により利用される水銀の増加とメチル化のための微生物の活性化との相互作用によって生じることから、水田土壌中のメチル水銀濃度の制御には微生物の活性と水銀種が重要である。嫌気性条件下では水銀のメチル化は硫酸塩還元菌や鉄還元菌によって促進されることが知られている。メチル化の代謝過程において、硫酸塩還元菌の活性をコントロールする硫酸塩と水銀の生物学的利用能をコントロールする硫化物の生成と蓄積のバランスが重要であると述べた。しかしながら、硫酸塩還元菌活性を活性化させる硫酸塩は水田での水銀のメチル化の一因子であり、大気から降下した水銀が水田におけるメチル水銀産生に関わる主要な因子であると結論づけた。

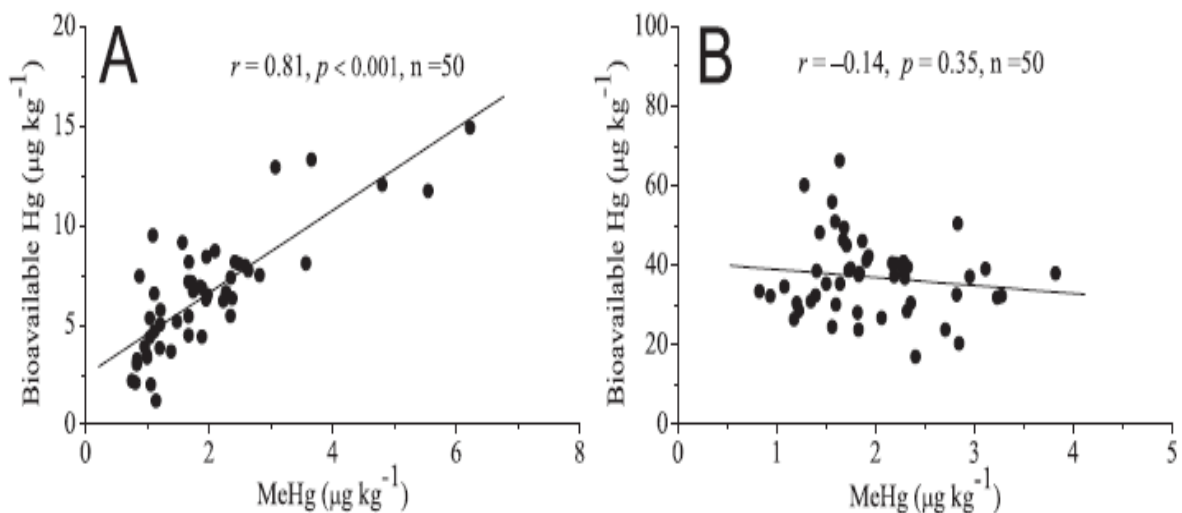


図 11 Correlations between bioavailable Hg and MeHg concentrations in soil cores at Gouxi (A) and Wukeng (B) during the rice growing seasons.

Li らは、万山水銀鉱山周辺 4 か所 (A、D、E、G) で地域住民を対象に血液中水銀、セレンや他の微量元素との相互関係について調べた<sup>81)</sup>。採鉱廃棄物の山の近くに住む住民の血液中水銀、セレンそしてヒ素濃度は著しく高く、水銀採掘や溶融活動による影響が大きいことを示した。米試料中のセレン濃度は高く、米からセレン摂取量は総セレン量の 72.6%に達した。セレン/総水銀のモル比、セレン/メチル水銀のモル比はそれぞれ  $60.7 \pm 27.1$  と  $110 \pm 53.6$  であり、血液中のセレン/総水銀モル比は血液中水銀濃度と負の相関関係にあった (図 12)。本研究対象の 80.2%が米国環境保護庁 (US EPA) の水銀曝露の危険性を示す規制値  $5.8 \mu\text{g/L}$  を超える血液中水銀濃度であった。一方、血液中セレン濃度は安全範囲内にあり、住民にとっては食事性のセレン摂取は水銀曝露の防御機構としての役割を果たしていることを示唆した。

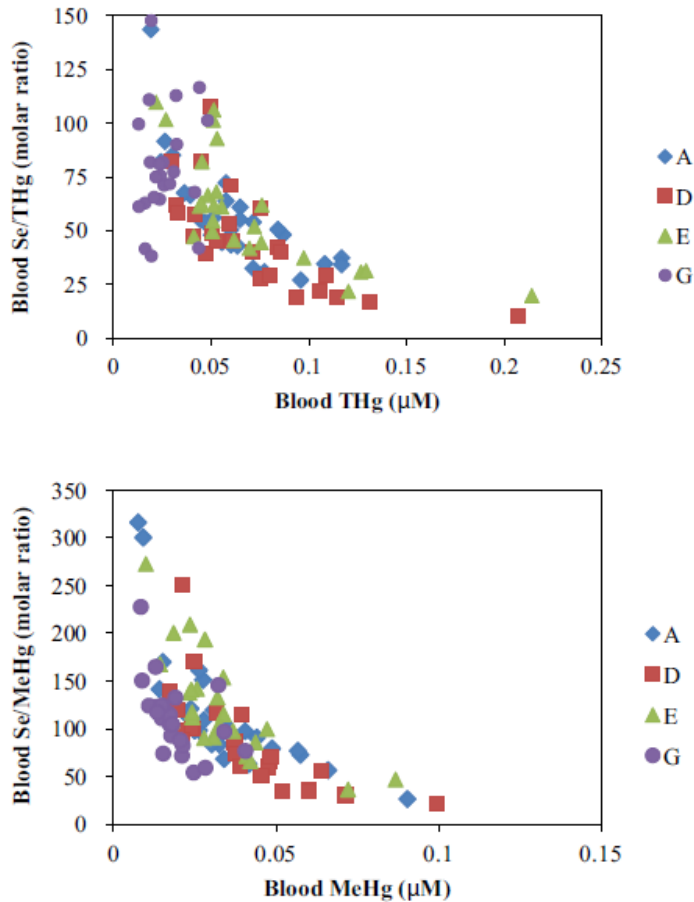


図 12 総水銀 (THg)、メチル水銀 (MeHg) およびセレン/水銀 (Se/Hg) モル比の間の関係. 血中水銀と Se/Hg モル比との相関係数は  $r = -0.68, p < 0.01$ .

水銀鉱山閉鎖後の水銀による環境および健康影響に関する研究がおこなわれている。スロベニアの Idrija 町の水銀鉱山は 500 年間における水銀採掘は Idrija 町とその周囲に深刻な環境汚染を引き起こした。1995 年後の鉱山閉鎖後もなお水銀汚染は引き続いている。Kobal らは、金属水銀、無機水銀、メチル水銀の曝露源の同定と潜在的な環境曝露の評価そして感受性の高い学童や妊婦の曝露評価を Idrija 町と対照として農村部/都市部でおこなった<sup>82)</sup>。調査は妊婦 31 名については 2003 年～2008 年におこない、学童 176 名については 2008 年に実施した。曝露評価は水銀に対し相互作用を有する血漿中セレン濃度や妊婦の赤血球と臍帯血の抗酸化酵素活性 (グルタチオンペルオキシダーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ) を測定した。また血液、毛髪そして尿の水銀を測定し、曝露評価をおこなった。学童の血中水銀濃度は幾何平均  $0.92 \mu\text{g/L}$ 、母体血では幾何平均  $1.86 \mu\text{g/L}$  であり、尿中水銀濃度は学童では幾何平均  $1.08 \mu\text{g/g}$  クレアチニン補正 (Cr)、母親では  $2.51 \mu\text{g/g Cr}$  であり、そして毛髪中水銀濃度は学童では幾何平均  $241 \text{ng/g}$ 、母親では  $251 \text{ng/g}$  と対照群である農村部に比べると高値であるが一般集団の範囲内であった。生体試料中の水銀値はある程度は大気中水銀を反映しているが、主として歯科アマルガムからの曝露を反映するものであった。しかも妊娠中の体内水銀の負荷量はセレンの生物学的利用能を減少させるものではなかった。また学童においてはセレノプロテインの発現の増加は適度に上昇した水銀曝露によるものかも知れない。酸化ストレスの生物学的指標である抗酸化酵素の変化は水銀曝露の増加によるものではなく妊娠と関連していると思われる。しかしながら、旧水銀鉱山に居住する妊婦については継続的にしかも潜在的な水銀曝露の観点から大規模な縦断研究が必要であると述べた。

水銀鉱山地域の閉山は採鉱廃棄物による水銀や他の重金属が環境中に放出される。これらの重金属は潜在的に毒性を所有するため、粒子状や可溶性金属の動員は主な懸念となっている。Bori ら

は、スペイン・アンダルシア州アルメリア県の Valle del Azogue にある水銀廃鉱周辺の土壌によってもたされる環境リスクを物理化学的パラメーター、重金属濃度の定量、水生・陸生生態毒性バイオアッセイ (aquatic and terrestrial ecotoxicity bioassays) を通して評価した<sup>83)</sup>。土壌中の化学的分析では水銀、ヒ素、バリウム、鉛、アンチモン、亜鉛濃度が国際介入レベル (international intervention values) を超える値を示した。陸生毒性試験の結果は調査した生物 (シマミミズ、トビムシ、種々の植物種) 全てに有害な影響が見られ、中でもミミズの回避反応が最も鋭敏なエンドポイントであった。驚くべきことに、最も有毒なサンプルは高い金属含量によるものではなく、より高い電気抵抗を示すものであった。ビブリオ・フィッシャリ、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata*、オオミジンコ、ゼブラフィッシュによる水生生態毒性試験は陸生試験の結果と一致しており、金属汚染地域の評価に対し、生態毒性ツールと環境化学と組み合わせることが必要であることを確認した。

#### IV. 考察

わが国の環境省肝煎りでエコチル調査 (JECS) が始まり、そのプロトコル論文が 2014 年に出て以後<sup>84)</sup>、現在に至るまで“JECS”を Keywords として PubMed 検索で現れる新規論文は 13 編である<sup>85-97)</sup>。出生コホート研究の魁となったメチル水銀に関する研究論文を数多く紹介してきた本報告書であるが、未だエコチル調査からのメチル水銀に関する研究は発表されておらず、ここで紹介できないのは残念至極と言わざるを得ない。今後のエコチル調査の研究結果発表に対して、本研究が何等かの示唆を示せるよう努力したい。

##### ■ メチル水銀に関する疫学研究的考察

胎児期メチル水銀曝露による障害のうち神経発達への影響は既知の事実であると見做されている<sup>3,34)</sup>。今回紹介した Bellinger らの論文は<sup>34)</sup>、各々の国の平均母親毛髪水銀濃度を用い、母親毛髪水銀が 1 µg/g 増加する度に子どもの IQ が 0.18 低下すると仮定して、世界のどの地域で知的障害 (IQ 低下) が出やすいのか推定した。上の仮定は小児の鉛曝露による知能 (IQ) 障害の現れ方<sup>98,99)</sup>ほど強くはないと考えられるので、まずは毛髪水銀濃度の増加に対する IQ 低下の傾きの精度を高めるためのメタ分析が必要となろう。

胎児性メチル水銀曝露による Bayley 乳幼児発達検査 (BSID) の運動発達指標 (PDI) と認知発達指標 (MDI) を検討した報告は 1995 年の Davidson らの論文発表以降<sup>100)</sup>、PubMed で調べた範囲で 20 編あった (表 4)<sup>37,38,101-117)</sup>。これらは、生体試料として臍帯血、母親毛髪、乳児毛髪が用いられ、かつ調査月齢および曝露レベルが異なる対象集団であることから、比較可能性があるとは言いがたい。生体試料間で有意な関連の認められた論文の割合を比べると、両者に違いはなかった (毛髪試料で 8/12、臍帯血試料で 5/8、 $p > 0.2$ )。BSID の内、PDI で有意な結果が多く得られており (PDI では 11/20、MDI では 3/20 であり、指標間の差は Fisher 直接確率で  $p = 0.019$ )、その関連はメチル水銀の増加に伴い PDI が低下するというものであった。フェロー諸島出生コホート研究は、BSID を使用していないものの、メチル水銀の胎児期曝露により運動発達に関連する指標が影響され易いと主張しており<sup>118,119)</sup>、今回の BSID 研究の結果と一致する。なお、男女別々に解析をおこなったのはセイシェル、スペイン、イタリア、ブラジル・アマゾンであるが、男女ともに有意な関連が認められる報告はなく、メチル水銀の神経発達影響がいずれかの性に偏っていると判断する根拠にもなり得なかった。とは言え、わが国では BSID を用いたメチル水銀の神経発達影響

に関する研究は未だ報告されておらず、魚消費量の比較的多いと言われる日本における今後の成果に期待が寄せられる。

表 4 Bayley 乳幼児発達検査の運動発達指標 (PDI) および認知発達指標 (MDI) に及ぼすメチル水銀曝露の影響

調査地域	対象者数 (男/女)	水銀 指標*	曝露レベル (集団代表値)	調査 月齢	有意性**		その他の考慮され た有害/有益因子†	発表 年	文献
					PDI	MDI			
セイシェル	736	MTHg	5.9 µg/g	29	M+/F-	M-/F-		1995	100
セイシェル	229	MTHg	5.9 µg/g	30	MF+	MF-	鉛, PUFA	2008	103
セイシェル	228	MTHg	5.7 µg/g	30	MF+	MF-	PUFA	2011	106
セイシェル	242	MTHg	5.6 µg/g	9	MF-	MF-	PUFA	2012	108
セイシェル	1,265	MTHg	3.9 µg/g	20	MF+	MF-	PUFA	2015	112
ポーランド	233	CTHg	0.85 µg/L	12	MF+	MF+	鉛	2006	101
ポーランド	374	CTHg	0.9 µg/L (?)	12	MF+	MF-		2007	102
米国ニューヨーク	111	CTHg	4.3 µg/L	36	MF+	MF-		2008	104
カナダ北極圏	110	CTHg	22.2 µg/L	65	MF-	MF-	鉛, PCB, PUFA, Se	2010	105
カナダ北極圏	91	CTHg	17.0 µg/L	6.5	MF-	MF-	鉛, PCB, PUFA, Se	2014	110
スペイン	882/801	CTHg	8.4 µg/L	14	M-/F+	M-/F-	鉛, PCB	2012	107
スペイン	1541	CTHg	8.5 µg/L (?)	14	MF-	MF-	鉛, PCB, PUFA	2016	38
イタリア	307/299	MTHg	1.06 µg/g	18	M-/F-	M-/F-	PUFA	2013	109
台湾	83	MMHg	1.96 µg/g	36	MF+	MF-		2014	111
ブラジルアマゾン	105/189	NTHg	0.81µg/g/0.79µg/g	6	M+/F-	M-/F-		2015	113
ブラジルアマゾン	365	MTHg	病院 12.2/家 23.9 µg/g	24	MF-	MF-	エチル水銀	2016	114
ブラジルアマゾン	690	MTHg	6.4 µg/g	24	MF-	MF-	エチル水銀	2016	37
ブラジルアマゾン	1,139	MTHg	6.4 µg/g	24	MF-	MF+	エチル水銀	2016	116
中国貴州	270	MTHg	0.39 µg/g	12	MF-	MF+	鉛, PUFA	2016	115
クロアチア・リエカ	135	CTHg	2.98 ng/g	18	MF+	MF-		2017	117

\* MTHg, 母親毛髪総水銀; NTHg, 乳児毛髪水銀; MMHg, 母親毛髪メチル水銀; CTHg, 臍帯血総水銀.

\*\* “M” は男子; “F” は女子; “MF” は男女込み; “+” は統計的に有意; “-” は有意でない.

† PUFA, 多価不飽和脂肪酸 (DHA, EPA など); Se, セレン.

厚生労働省のホームページに「魚介類の摂食と水銀に関する Q & A」が掲載され、その中に『小児は、魚介類の摂食に注意しないでいいのですか?』という問い (Q) がある<sup>120)</sup>。これに対して食品健康影響評価では、『小児は成人と同様の排泄機能を有しており、脳への作用も成人と類似していること、「セイシェル小児発達研究」において、子どもの神経系の発達にメチル水銀に関連する有害影響が証明されなかった』 (A) と記している。しかし、この根拠として挙げているセイシェル小児発達研究は出産時の母親 (あるいは児) の PUFA 濃度を測定しておらず<sup>121,122)</sup>、2008 年に報告されたセイシェル小児発達栄養研究では「PUFA を調整するとメチル水銀は有意な負の影響が見られる」と結論が変わったため<sup>123)</sup>、上の回答は適切と言えなくなっている。その上、セイシェルで日常的に食される魚類の多くはメチル水銀濃度 0.5 µg/g 以下であり<sup>124)</sup>、わが国で比較的高頻度に食べられているマグロなどのメチル水銀濃度とは一線を画する。以上より、上述の Q & A については科学的根拠を再吟味し、適切に改める必要がある。

メバチやメカジキの赤身 (一切れ約 15g) には 10~15 µg のメチル水銀が含有する。仮に体重 60kg の成人が調理法を変えながら毎週 6 切れくらい食べていると、メチル水銀の摂食量は約 1.5 µg/kg 体重/週となる。Yaginuma-Sakurai らの介入研究では<sup>125)</sup>、成人 27 名に 3.4 µg/kg 体重/週のメチル水銀 (メカジキやメバチ) を 14 週間摂食させた。それにより、平均毛髪総水銀は摂食前約 2

μg/g から約 8.5 μg/g まで上昇し、マグロ摂食を止めると徐々に低下した。このマグロ摂食に関わる介入研究で自律神経機能を評価したところ、毛髪水銀濃度が高くなった介入群において交感神経優位状態を示す指標が対照群と比べて有意に高く、かつその指標は毛髪水銀濃度と量-依存関係にあった。胎児期のメチル水銀曝露による自律神経機能への影響についても、議論の余地はあるものの<sup>126)</sup>、フェロー諸島出生コホート研究およびわが国の後向きコホート研究で胎児期曝露と自律神経機能影響との有意な関係が 7 歳児、14 歳児で観察されている<sup>127,128)</sup>。実際に、体重 8kg 前後の乳幼児が母親より週 4 度、一日一切れのマグロを与えられるなら、メチル水銀摂取量は 5~8 μg/kg 体重/週となり、この介入研究での摂取量を大幅に凌駕する。しかしながら、体重 10kg 未満の乳幼児を対象とした観察研究や介入研究は未だ報告されておらず、また脳神経回路の形成と発達が著しい時期でもあることから、乳幼児期における高濃度メチル水銀曝露による健康影響の有無を明らかにすることは、わが国の食習慣を鑑み、喫緊の課題と言えよう。

### ■ メチル水銀とセレンの関係

“メチル水銀”の他に“セレン”をキーワードに含む 2016 年の論文数は、それ以前に比べると 6 割程度に減少し、水銀とセレンの拮抗作用に関する機序解明研究に関しては進展が望めていない感がある。今年公表された疫学文献では、成人における血中水銀およびセレン濃度と神経行動学的検査結果との関係を調べたものが報告されたが、いずれのアウトカム指標とも関連は見られなかった。一方、成人の爪中水銀とセレン濃度を指標とした疫学調査では、水銀による脂質異常症のリスク上昇をセレンが抑制する可能性があるとして報告された。慢性水銀曝露による種々の有害影響が危惧される魚介類の多食者では、有害性抑制因子となり得るセレン濃度等もあわせて評価すべきであるが、比較的長期間の曝露および栄養状態が反映される爪や毛髪は生体試料として有用と思われる。また、国内の横断調査では、血中水銀とセレン濃度の高い成人でのみ両者の相関関係が認められ、水銀高曝露者では特にセレンプロテイン P の上昇が観察された。一定レベル以上の水銀曝露がある場合にセレンが毒性発現抑制効果を発揮するのではないかと推測され、そのメカニズム解明のためには、毒性緩和に有効な生体内でのセレンの存在形態を明らかにする必要があり、さらなる研究が求められる。

前年度以前に引き続き、自然界に生息する海棲動物や鳥類への水銀曝露とセレンの潜在的な重要性について関心が持たれており、両者の生体レベルに関するモニタリングが各地で続けられている。一部の鳥類や齧歯類、海棲動物ではメチル水銀を無機化し、肝臓などに不活性な水銀・セレン複合体として蓄積し、メチル水銀毒性を抑制していると考えられており、確証に耐えうる関連実験・分析の漸進が待たれる。自然界の生物では、現行の水銀基準値を超えているにも拘わらず有害影響がみられていない場合も多いため、ヒトにおいて魚食習慣のある者のリスクマネジメントを今後おこなう際に、水銀毒性拮抗作用のある生体内セレン比の情報をどのように活用していくかが検討課題の 1 つといえる。

### ■ 発展途上国における水銀/メチル水銀問題

小規模金鉱山での水銀-アマルガム燃焼時の作業者の水銀曝露量は個人サンプラーにより米国産業衛生協会の脱出限界許容濃度 IDLH (Immediately Dangerous to Life and Health) を超えることが明らかとなった。またアマルガム燃焼を家屋で行っている作業者の子どもに純粋運動技能に影響が見られた。作業者の腎機能検査では曝露レベルが低い場合は糸球体濾過率の低下が認められ

るものの尿中水銀濃度との相関性はなく、水銀による影響がみられない。金鉱山周辺住民の健康調査では大気からの水銀曝露に加え、水銀に汚染された魚介類や穀類からの曝露が明らかとなった。特に肉食性魚介類のメチル水銀濃度は高く、摂取による健康リスクが高いことから避けるべきである。同様に母乳による保育も子どもの健康保護のために避けるべきである。小規模金鉱山周辺の地域では水銀に加えて、尾鉱から流出した重金属による健康リスクが生じていることが明らかとなった。特に選鉱尾鉱土壌中のヒ素、クロム、ニッケルなどは許容濃度を超えており、ハザード指標 (HI) は高く、成人や子どもにおいて発癌性以外の影響が認められるとともに発癌性リスクも高い。また河川水や沈殿物中からの重金属曝露によるリスク評価では、ハザード指数 (HQ) は水銀 4.60 そしてヒ素 1.98 と従業員に対し健康リスクが確認され、特にヒ素の発癌リスクはアメリカ環境保護庁のガイドライン値より高値であった。

シアン化法による金抽出は生態系に著しい影響を及ぼしている。シアン汚染土壌からシアン化物分解細菌が検出され、この菌は培養液中で遊離シアン 40~80 mg/L を 25 時間以内に 95%以上分解することが実験的に証明された。この細菌群はサヘル地方の気候でも生存が可能なことから、シアンで汚染された土壌、水質の改善への活用が期待される。

水銀鉱山周辺の水田における水銀のメチル化の代謝過程において、硫酸塩還元菌活性に関わる硫酸塩と水銀の生物学的利用能に関わる硫化物の生成と蓄積のバランスがメチル水銀産生の制御に重要であることが明らかとなった。特に硫酸塩還元菌を活性化する硫酸塩は水田でのメチル水銀産生の一因子であるが、主要因子は大気から降下する水銀であった。水銀鉱山周辺住民の食事性セレンと水銀との相互作用に関する調査では、セレン/総水銀比、セレン/メチル水銀比は約 60 と約 110 と高く、しかも血液中総水銀濃度の間には負の相関関係が認められた。これらの事実から住民にとって食事性セレンは水銀に対し防御的な役割を果たしていることが明らかとなった。水銀鉱山閉山後の水銀による住民に対する影響を血漿中セレン濃度と抗酸化酵素活性で評価したが、水銀による血漿セレン濃度や抗酸化酵素活性に対する影響は認められていない。

## V. 結論

PubMed で検索されるメチル水銀および水銀に関する論文は 2010 年以降、各々 300 編および 1700 編を超えているが、疫学研究の割合は 2015 年以降減少しているように思われる。

メチル水銀に関する疫学研究では、胎児期メチル水銀曝露による神経発達影響が既知の事実として書かれることが多くなったが、小児の鉛曝露による知能障害ほど明確ではなく、メチル水銀濃度の増加に伴う IQ 低下の傾きなどの精度を高める研究 (メタ分析) が必要である。この一環として胎児期メチル水銀曝露と神経発達影響の関係を種々の発達 (知能) 検査毎に整理することが有用と考えられ、第一弾として、Bayley 乳幼児発達検査 (BSID) を用いた研究に焦点を当てた。この結果、曝露条件・設定が各々の研究で異なることから一貫性が必ずしもあるとは言えないものの、メチル水銀は認知発達指標 (MDI) よりも運動発達指標 (PDI) に影響が出やすいことが示唆された。また、わが国では離乳食時に高濃度メチル水銀を含有するマグロを食べさせる母親もいることから、離乳食時のメチル水銀曝露の発達神経影響について早急に研究する必要がある。

メチル水銀とセレンの関係についての疫学研究では、水銀による脂質異常症のリスク上昇をセレンが抑制する可能性が報告されたが、この機序は一定レベル以上の水銀曝露がある場合のみに限られる可能性も示唆された。セレンのヒト研究の場合、毒性緩和に有効な生体内でのセレンの



存在形態を明らかにする研究が必要と考えられた。

小規模金鉱山での水銀-アマルガム燃焼時の作業者の水銀曝露量はかなり高いことが示され、またアマルガム燃焼を家屋でおこなうと作業者の腎障害の他、小児の運動機能への影響も観察された。

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と考えられた。

## VI. 次年度以降の計画

2017年に発表されたメチル水銀/水銀の疫学的研究およびメチル水銀とセレンの相互作用に関する論文を収集し、ヒトへのメチル水銀の健康影響、途上国におけるメチル水銀/水銀曝露評価、メチル水銀影響に及ぼしうる交絡因子の作用について要約する。また、本年度は Bayley 乳幼児発達検査を用いたメチル水銀の神経発達影響を扱った過去の論文を収集・整理したが、同様に、次年度も異なる健康影響指標 (恐らく Wechsler Intelligence Scale for Children) で検討する予定である。

## 引用文献

1. <http://www.unep.org/PDF/PressReleases/GlobalMercuryAssessment2013.pdf#search='UNEP+mercury> (2016.6.7).
2. <http://www.unep.org/chemicalsandwaste/Portals/9/Mercury/Documents/Publications/Mercury%20Acting%20Now.pdf> (2016.6.7)
3. 村田勝敬. 意味の異なる 2 つの“予防”. 日衛誌 63: 662, 2008.
4. 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* 92: 254-269, 2014.
5. Murata K, Dakeishi M, Shimada M, Satoh H. Assessment of intrauterine methylmercury exposure affecting child development: messages from the newborn. *Tohoku J Exp Med* 213: 187-202, 2007.
6. 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 dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE) and polychlorinated biphenyl (PCB) pollutants. *Environ Health Perspect* 124: 951-956, 2016.
7. Dalgård C, Petersen MS, Steuerwald U, Weihe P, Grandjean P. Umbilic cord serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and relation to birthweight, head circumference and infant length at age 14 days. *Paediatr Perinat Epidemiol* 30: 237-245, 2016.
8. Timmermann CA, Budtz-Jørgensen E, Petersen MS, Weihe P, Steuerwald U, Nielsen F, Jensen TK, Grandjean P. Shorter duration of breastfeeding at elevated exposures to perfluoroalkyl substances. *Reprod Toxicol* 68: 164-170, 2017.
9. Karisen M, Grandjean P, Weihe P, Steuerwald U, Oulhote Y, Valvi D. Early-life exposures to persistent organic pollutants in relation to overweight in preschool children. *Reprod Toxicol* 68: 145-153, 2017.

10. Oulhote Y, Shamim Z, Kielsen K, Weihe P, Grandjean P, Ryder LP, Heilmann C. Children's white blood cell counts in relation to developmental exposures to methylmercury and persistent organic pollutants. *Reprod Toxicol* 68: 207-214, 2017.
11. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Budtz-Jørgensen E. Serum vaccine antibody concentrations in adolescents exposed to perfluorinated compounds. *Environ Health Perspect* (2016, in press).
12. Oulhote Y, Debes F, Vestergaard S, Weihe P, Grandjean P. Aerobic fitness and neurocognitive function scores in young Faroese adults and potential modification by prenatal methylmercury exposure. *Environ Health Perspect* 125: 677-683, 2017.
13. Oulhote Y, Steuerwald U, Debes F, Weihe P, Grandjean P. Behavioral difficulties in 7-year old children in relation to developmental exposure to perfluorinated alkyl substances. *Environ Int* 97: 237-245, 2016.
14. Yeates AJ, Love TM, Engström K, Mulhern MS, McSorley EM, Grzesik 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 Acides* 102-103: 13-20, 2015.
15. Engstrom K, Love TM, Watson GE, Zareba G, Yeates A, Wahlberg K, Alhamdow A, Thurston SW, Mulhern M, McSorley EM, Strain JJ, Davidson PW, Shamlaye CF, Myers GJ, Rnad MD, van Wijngaarden E, Broberg K. Polymorphisms in ATP-binding cassette transporters associated with maternal methylmercury disposition and infant neurodevelopment in mother-infant pairs in the Seychelles child development study. *Environ Int* 94: 224-229, 2016.
16. Rand MD, Vorojeikina D, van Wijngaarden E, Jackson BP, Scrimale T, Zareba G, Love TM, Myers GJ, Watson GE. Methods for individualized determination of methylmercury elimination rate and de-methylation status in humans following fish consumption. *Toxicol Sci* 149: 385-395, 2016.
17. Sakamoto M, Murata K, Domingo JL, Yamamoto M, Oliveira RB, Kawakami S, Nakamura M. Implications of mercury concentrations in umbilical cord tissue in relation to maternal hair segments as biomarkers for prenatal exposure to methylmercury. *Environ Res* 149: 282-287, 2016.
18. Iwata T, Takaoka S, Sakamoto M, Maeda E, Nakamura M, Liu XJ, Murata K. Characteristics of hand tremor and postural sway in patients with fetal-type Minamata disease. *J Toxicol Sci* 41: 757-763, 2016.
19. National Research Council. *Toxicological Effects of Methylmercury*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
20. Sakamoto M, Kakita A, Domingo JL, Yamazaki H, Oliveira RB, Sarrazin SLF, Etoh K, Murata K. Stable and episodic/bolus patterns of methylmercury exposure on mercury accumulation and histopathologic alterations in the nervous system. *Environ Res* 152: 446-453, 2017.
21. 荏田香苗, 坂本峰至, 吉田 稔, 龍田 希, 仲井邦彦, 岩井美幸, 岩田豊人, 前田恵理, 柳沼 梢, 佐藤 洋, 村田勝敬. メチル水銀、水銀およびセレンに関する研究動向—疫学研究を中心に. *日衛誌* 71: 236-251, 2016.
22. Minatoya M, Itoh S, Araki A, Tamura N, Yamazaki K, Nishihara S, Miyashita C, Kishi R. Associated

- factors of behavioural problems in children at preschool age: the Hokkaido study on environment and children's health. *Child Care Health Dev* 43: 385-392, 2017.
23. Minatoya M, Araki A, Miyashita C, Sasaki S, Goto Y, Nakajima T, Kishi R. Prenatal di-2-ethylhexyl phthalate exposure and cord blood adipokine levels and birth size: the Hokkaido study on environment and children's health. *Sci Total Environ* 579: 606-611, 2017.
  24. Kobayashi S, Sata F, Sasaki S, Braimoh TS, Araki A, Miyashita C, Goudarzi H, Kobayashi S, Kishi R. Combined effects of AHR, CYP1A1, and XRCC1 genotypes and prenatal maternal smoking on infant birth size: biomarker assessment in the Hokkaido study. *Reprod Toxicol* 65: 295-306, 2016.
  25. Yamamoto J, Minatoya M, Sasaki S, Araki A, Miyashita C, Matsumura T, Kishi R. Quantifying bisphenol A in maternal and cord whole blood using isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry and maternal characteristics associated with bisphenol A. *Chemosphere* 164: 24-31, 2016.
  26. Kobayashi S, Azumi K, Goudarzi H, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S, Itoh S, Sasaki S, Ishizuka M, Nakazawa H, Ikeno T, Kishi R. Effects of prenatal perfluoroalkyl acid exposure on cord blood IGF2/H12 methylation and ponderal index: the Hokkaido study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 27: 251-259, 2017.
  27. Mitsui T, Araki A, Goudarzi H, Miyashita C, Ito S, Sasaki S, Kitta T, Moriya K, Cho K, Morioka K, Kishi R, Shinohara N, Takeda M, Nonomura K. Effects of adrenal androgens during the prenatal period on the second to fourth digit ratio in school-aged children. *Steroids* 113: 46-51, 2016.
  28. Minatoya M, Nakajima S, Sasaki S, Araki A, Miyashita C, Ikeno T, Nakajima T, Goto Y, Kishi R. Effects of prenatal phthalate exposure on thyroid hormone levels, mental and psychomotor development of infants: the Hokkaido study on environment and children's health. *Sci Total Environ* 565: 1037-1043, 2016.
  29. Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Kobayashi S, Chen CJ, Ito S, Araki A, Matsuura H, Ito YM, Kishi R. Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-year-old children. *Environ Int* 94: 124-132, 2016.
  30. Goudarzi H, Araki A, Itoh S, Sasaki S, Miyashita C, Mitsui T, Nakazawa H, Nonomura K, Kishi R. The association of prenatal exposure to perfluorinated chemicals with glucocorticoid and androgenic hormones in cord blood samples: the Hokkaido study. *Environ Health Perspect* 125: 111-118, 2017.
  31. Itoh S, Araki A, Mitsui T, Miyashita C, Goudarzi H, Sasaki S, Cho K, Nakazawa H, Iwasaki Y, Shinohara N, Nonomura K, Kishi R. Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido study on environment and children's health. *Environ Int* 94: 51-59, 2016.
  32. Kato S, Itoh S, Yuasa M, Baba T, Miyashita C, Sasaki S, Nakajima S, Uno A, Nakazawa H, Iwasaki Y, Okada E, Kishi R. Association of perfluorinated chemical exposure in utero with maternal and infant thyroid hormone levels in the Sapporo cohort of Hokkaido study on the environment and children's health. *Environ Health Prev Med* 21: 334-344, 2016.
  33. Yila TA, Araki A, Sasaki S, Miyashita C, Itoh K, Ikeno T, Yoshioka E, Kobayashi S, Goudarzi H, Baba T, Braimoh T, Minakami H, Endo T, Sengoku K, Kishi R. Predictors of folate status among pregnant Japanese women: the Hokkaido study on environment and children's health, 2002-2012. *Br J*

- Nutr 115: 2227-2235, 2016.
34. Mitsui T, Araki A, Miyashita C, Ito S, Ikeno T, Sasaki S, Kitta T, Moriya K, Cho K, Morioka K, Kishi R, Shinohara N, Takeda M, Nonomura K. The relationship between the second-to-fourth digit ratio and behavioral sexual dimorphism in school-aged children. *PLoS One* 11: e0146849, 2016.
  35. 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* 541: 1002-1010, 2016.
  36. Bellinger DC, O'Leary K, Rainis H, Gibb HJ. Country-specific estimates of the incidence of intellectual disability associated with prenatal exposure to methylmercury. *Environ Res* 147: 159-163, 2016.
  37. Marques RC, Abreu L, Bernardi JVE, Dorea JG. Traditional living in the Amazon: extended breastfeeding, fish consumption, mercury exposure and neurodevelopment. *Ann Hum Biol* 43: 360-370, 2016.
  38. Julvez J, Mendez M, Fernandez-Barres S, Romaguera D, Vioque J, Liop S, Ibarluzea J, Cuxens M, Avella-Garcia C, Tordon A, Riano I, Andiarena A, Robinson O, Arija V, Esnaola M, Ballester F, Sunyer J. Maternal consumption of seafood in pregnancy and child neuropsychological development: A longitudinal study based on a population with high consumption levels. *Am J Epidemiol* 183: 169-182, 2016.
  39. Morris MC, Brockman J, Schneider JA, Wang Y, Bennett DA, Tangney CC, van de Rest O. Association of seafood consumption, brain mercury level, and APOE  $\epsilon$ 4 status with brain neuropathology in older adults. *JAMA* 315: 489-497, 2016.
  40. Hui LL, Chan MHM, Lam HS, Chan PHY, Kwok KM, Chan IHS, Li AM, Fok TF. Impact of fetal and childhood mercury exposure on immune status in children. *Environ Res* 144: 66-72, 2016.
  41. Al-Saleh I, Elkhatib R, Al-Rouqi R, Abduljabbar M, Eltabache C, Al-Rajudi T, Nester M. Alterations in biochemical markers due to mercury (Hg) exposure and its influence on infant's neurodevelopment. *Int J Hyg Environ Health* 219: 898-914, 2016.
  42. Karimi R, Vacchi-Suzzi C, Meliker JR. Mercury exposure and a shift toward oxidative stress in avid seafood consumers. *Environ Res* 146: 100-107, 2016.
  43. Rangel-Mendez JA, Arcega-Cabrera FE, Fargher LF, Moo-Puc RE. Mercury levels assessment and its relationship with oxidative stress biomarkers in children from three localities in Yucatan, Mexico. *Sci Total Environ* 543: 187-196, 2016.
  44. Daneshmand R, Kurl S, Tuomainen TP, Virtanen JK. Associations of serum *n*-3 and *n*-6 PUFA and hair mercury with the risk of incident stroke in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD). *Br J Nutr* 115: 1851-1859, 2016.
  45. Yeter D, Portman MA, Aschner M, Farina M, Chan W-C, Hsieh K-S, Kuo HC. Ethnic Kawasaki Disease Risk Associated with Blood Mercury and Cadmium in U.S. Children. *Int J Environ Res Public Health* 13: 101, 2016.
  46. Tang M, Xu C, Lin N, Liu K, Zhang Y, Yu X, Liu W. Lead, mercury, and cadmium in umbilical cord serum and birth outcomes in Chinese fish consumers. *Chemosphere* 148: 270-275, 2016.
  47. Al-Saleh I, Nester M, Abduljabbar M, Al-Rouqi R, Eltabache C, Al-Rajudi T, Elkhatib R. Mercury

- (Hg) exposure and its effects on Saudi breastfed infant's neurodevelopment. *Int J Hyg Environ Health* 219: 129-141, 2016.
48. Punshon T, Li Z, Marsit CJ, Jackson BP, Baker ER, Karagas MR. Placental metal concentrations in relation to maternal and infant toenails in a U.S. cohort. *Environ Sci Tech* 50: 1587-1594, 2016.
  49. Rothenberg SE, Keiser S, Ajami NJ, Wong MC, Gesell J, Petrosino JF, Johns A. The role of gut microbiota in fetal methylmercury exposure: insights from a pilot study. *Toxicol Lett* 242: 60-67, 2016.
  50. Vacchi-Suzzi C, Karimi R, Kruse D, Silbernagel SM, Levine KE, Rohlman DS, Meliker JR. Low-level mercury, omega-3 index and neurobehavioral outcomes in an adult US coastal population. *Eur J Nutr* 55: 699-711, 2016.
  51. Park K, Seo E. Toenail mercury and dyslipidemia: Interaction with selenium. *J Trace Elem Med Biol* 39: 43-49, 2017.
  52. Ser PH, Omi S, Shimizu-Furusawa H, Yasutake A, Sakamoto M, Hachiya N, Konishi S, Nakamura M, Watanabe C. Differences in the responses of three plasma selenium-containing proteins in relation to methylmercury-exposure through consumption of fish/whales. *Toxicol Lett* 267: 53-58, 2017.
  53. Fuchsman PC, Henning MH, Sorensen MT, Brown LE, Bock MJ, Beals CD, Lyndall JL, Magar VS. Critical perspectives on mercury toxicity reference values for protection of fish. *Environ Toxicol Chem* 35: 529-549, 2016.
  54. Gajdosechova Z, Brownlow A, Cottin NT, Fernandes M, Read FL, Urgast DS, Raab A, Feldmann J, Krupp EM. Possible link between Hg and Cd accumulation in the brain of long-finned pilot whales (*Globicephala melas*). *Sci Total Environ* 545-546: 407-413, 2016.
  55. Gajdosechova Z, Lawan MM, Urgast DS, Raab A, Scheckel KG, Lombi E, Kopittke PM, Loeschner K, Larsen EH, Woods G, Brownlow A, Read FL, Feldmann J, Krupp EM. In vivo formation of natural HgSe nanoparticles in the liver and brain of pilot whales. *Sci Rep* 6: 34361, 2016.
  56. Looi LJ, Aris AZ, Haris H, Yusoff FM, Hashim Z. The levels of mercury, methylmercury and selenium and the selenium health benefit value in grey-eel catfish (*Plotosus canius*) and giant mudskipper (*Periophthalmodon schlosseri*) from the Strait of Malacca. *Chemosphere* 152: 265-273, 2016.
  57. Cusack LK, Eagles-Smith C, Harding AK, Kile M, Stone D. Selenium:mercury molar ratios in freshwater fish in the Columbia river basin: potential applications for specific fish consumption advisories. *Biol Trace Elem Res* (DOI: 10.1007/s12011-016-0907-9).
  58. Ackerman JT, Eagles-Smith CA, Herzog MP, Hartman CA. Maternal transfer of contaminants in birds: Mercury and selenium concentrations in parents and their eggs. *Environ Pollut* 210: 145-154, 2016.
  59. Li Y, Fan Y, Zhao J, Xu X, Jing H, Shang L, Gao Y, Li B, Li YF. Elevated mercury bound to serum proteins in methylmercury poisoned rats after selenium treatment. *Biometals* 29: 893-903, 2016.
  60. Evans RD, Grochowina NM, Basu N, O'Connor EM, Hickie BE, Rouvinen-Watt K, Evans HE, Chan HM. Uptake of selenium and mercury by captive mink: Results of a controlled feeding

- experiment. *Chemosphere* 144: 1582-1588, 2016.
61. Wang Y, Dang F, Evans RD, Zhong H, Zhao J, Zhou D. Mechanistic understanding of MeHg-Se antagonism in soil-rice systems: the key role of antagonism in soil. *Sci Rep* 6: 19477, 2016.
  62. Wang Y, Dang F, Zhong H, Wei Z, Li P. Effects of sulfate and selenite on mercury methylation in a mercury-contaminated rice paddy soil under anoxic conditions. *Environ Sci Pollut Res Int* 23: 4602-4608, 2016.
  63. Wang YJ, Dang F, Zhao JT, Zhong H. Selenium inhibits sulfate-mediated methylmercury production in rice paddy soil. *Environ Pollut* 213: 232-239, 2016.
  64. Das K, Dupont A, De Pauw-Gillet MC, Debier C, Siebert U. Absence of selenium protection against methylmercury toxicity in harbour seal leucocytes in vitro. *Mar Pollut Bull* 108: 70-76, 2016.
  65. Dalla Corte CL, Ramos A, Dos Santos CM, Dressler VL, da Rocha JB. Selenium and mercury levels in rat liver slices co-treated with diphenyl diselenide and methylmercury. *Biometals* 29: 543-550, 2016.
  66. Black P, Richard M, Rossin R, Telmer K. Assessing occupational mercury exposures and behaviours of artisanal and small-scale gold miners in Burkina Faso using passive mercury vapour badges. *Environ Res* 152: 462-469, 2017.
  67. Rodríguez LH, Rodríguez-Villamizar LA, Flórez-Vargas O, Fiallo YV, Ordoñez Á, Gutiérrez MD. No effect of mercury exposure on kidney function during ongoing artisanal gold mining activities in Colombia: A cross-sectional study. *Toxicol Ind Health* 33: 67-78, 2017.
  68. Bose-O'Reilly S, Schierl R, Nowak D, Siebert U, William JF, Owi FT, Ir YI. A preliminary study on health effects in villagers exposed to mercury in a small-scale artisanal gold mining area in Indonesia. *Environ Res* 149: 274-281, 2016.
  69. Ohlander J, Huber SM, Schomaker M, Heumann C, Schierl R, Michalke B, Jenni OG, Caflisch J, Muñoz DM, von Ehrenstein OS, Radon K. Mercury and neuromotor function among children in a rural town in Chile. *Int J Occup Environ Health* 22: 27-35, 2016.
  70. Camacho A, Van Brussel E, Carrizales L, Flores-Ramírez R, Verduzco B, Huerta SR, Leon M, Díaz-Barriga F. Mercury mining in Mexico: I. Community engagement to improve health outcomes from artisanal mining. *Ann Glob Health* 82: 149-155, 2016.
  71. Sari MM, Inoue T, Matsumoto Y, Yokota K. Measuring total mercury due to small-scale gold mining activities to determine community vulnerability in Cihonje, Central Java, Indonesia. *Water Sci Technol* 73: 437-44, 2016.
  72. Olivero-Verbel J, Carranza-Lopez L, Caballero-Gallardo K, Ripoll-Arboleda A, Muñoz-Sosa D. Human exposure and risk assessment associated with mercury pollution in the Caqueta River, Colombian Amazon. *Environ Sci Pollut Res Int* 23: 20761-20771, 2016.
  73. Reichelt-Brushett AJ, Stone J, Howe P, Thomas B, Clark M, Male Y, Nanlohy A, Butcher P. Geochemistry and mercury contamination in receiving environments of artisanal mining wastes and identified concerns for food safety. *Environ Res* 152: 407-418, 2017.
  74. Moreno-Brush M, Rydberg J, Gamboa N, Storch I, Biester H. Is mercury from small-scale gold mining prevalent in the southeastern Peruvian Amazon? *Environ Pollut* 218: 150-159, 2016.

75. González-Merizalde MV, Menezes-Filho JA, Cruz-Eraza CT, Bermeo-Flores SA, Sánchez-Castillo MO, Hernández-Bonilla D, Mora A. Manganese and mercury levels in water, sediments, and children living near gold-mining areas of the Nangaritza river basin, Ecuadorian Amazon. *Arch Environ Contam Toxicol* 71: 171-182, 2016.
76. Kamunda C, Mathuthu M, Madhuku M. Health risk assessment of heavy metals in soils from Witwatersrand gold mining basin, South Africa. *Int J Environ Res Public Health* 13: E663, 2016.
77. Mataba GR, Verhaert V, Blust R, Bervoets L. Distribution of trace elements in the aquatic ecosystem of the Thigithe river and the fish *Labeo victorianus* in Tanzania and possible risks for human consumption. *Sci Total Environ* 547: 48-59, 2016.
78. Obiri S, Yeboah PO, Osaе S, Adu-kumi S, Cobbina SJ, Armah FA, Ason B, Antwi E, Quansah R. Human health risk assessment of artisanal miners exposed to toxic chemicals in water and sediments in the Prestea Huni valley district of Ghana. *Int J Environ Res Public Health* 12: 139, 2016.
79. Razanamahandry LC, Andrianisa HA, Karoui H, Kouakou KM, Yacouba H. Biodegradation of free cyanide by bacterial species isolated from cyanide-contaminated artisanal gold mining catchment area in Burkina Faso. *Chemosphere* 157: 71-78, 2016.
80. Zhao L, Qiu G, Anderson CW, Meng B, Wang D, Shang L, Yan H, Feng X. Mercury methylation in rice paddies and its possible controlling factors in the Hg mining area, Guizhou province, Southwest China. *Environ Pollut* 215: 1-9, 2016.
81. Li P, Li Y, Feng X. Mercury and selenium interactions in human blood in the Wanshan mercury mining area, China. *Sci Total Environ* 573: 376-381, 2016.
82. Kobal AB, Snoj Tratnik J, Mazej D, Fajon V, Gibičar D, Miklavčič A, Kocman D, Kotnik J, Sešek Briški A, Osredkar J, Krsnik M, Prezelj M, Knap Č, Križaj B, Liang L, Horvat M. Exposure to mercury in susceptible population groups living in the former mercury mining town of Idrija, Slovenia. *Environ Res* 152: 434-445, 2017.
83. Bori J, Vallès B, Navarro A, Riva MC. Geochemistry and environmental threats of soils surrounding an abandoned mercury mine. *Environ Sci Pollut Res Int* 23: 12941-12953. 2016.
84. 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* 14: 25, 2014.
85. Kanatani KT, Adachi Y, Sugimoto N, Noma H, Onishi K, Hamazaki K, Takahashi Y, Ito I, Egawa M, Sato K, Go T, Kurozawa Y, Inadera H, Konishi I, Nakayama T, Japan Environment Y Children's Study Group. Birth cohort study on the effects of desert dust exposure on children's health: protocol of an adjunct study of the Japan Environment & Children's Study. *MBJ Open* 4: e004863, 2014.
86. Michikawa T, Nitta H, Nakayama SF, Ono M, Yonemoto J, Tamura K, Suda E, Ito H, Takeuchi A, Kawamoto T, Japan Environment & Children's Study Group. The Japan Environment and Children's Study (JECS): a preliminary report on selected characteristics of approximately 10,000 pregnant women recruited during the first year of the study. *J Epidemiol* 25: 452-458, 2015.

87. Yamamoto-Hanada K, Futamura M, Kitazawa H, Ohya Y, Kobayashi F, Kusuda T, Sanefuji M, Oda M, Mitsubuchi H, Sibata E, Tsuji M, Kayama F, Suda E, Michikawa T, Katoh T, Saito H. Relieving pain and distress during venipuncture: pilot study of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Pediatr Int* 57: 1044-1047, 2015.
88. Watanabe Z, Iwama N, Nishigori H, Nishigori T, Mizuno S, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Nishijima I, Fujiwara I, Nakai K, Arima T, Takeda T, Sugawara J, Kuriyama S, Metoki H, Yaegashi N, Japan Environment & Children's Study Group. Psychological distress during pregnancy in Miyagi after the Great East Japan Earthquake: the Japan Environment and Children's Study. *J Affect Disord* 190: 341-348, 2016.
89. 新田裕史. エコチル調査の概要と遺伝子解析の位置づけ. *日衛誌* 71: 91-93, 2016.
90. Senju A, Suga R, Tsuji M, Shibata E, Anan A, Yamamoto Y, Kusuhara K, Kawamoto T. Postal contact with participating children and its impact on response rate: Japan Environment and Children's Pilot Study. *Pediatr Int* 58: 1328-1332, 2016.
91. Obara T, Nishigori H, Nishigori T, Metoki H, Ishikuro M, Tatsuta N, Mizuno S, Sakurai K, Nishijima I, Murai Y, Fujiwara I, Arima T, Nakai K, Mano N, Yaegashi N, Kuriyama S, JECS group. Prevalence and determinants of inadequate use of folic acid supplementation in Japanese pregnant women: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Matern Fetal Neonatal Med* 26: 1-6, 2016.
92. 宮崎 航, 廬 溪, 小田政子, 黒田嘉紀, 青木一雄, 三淵 浩, 大場 隆, 加藤貴彦. 乳児のアレルギー疾患に関する遺伝素因および環境因子の解析 (遺伝素因ならびに睡眠時の環境とアレルギー疾患の関連): 南九州・沖縄地区における「子どもの健康と環境に関する全国調査」データによる検討. *日衛誌* 71: 138-148, 2016.
93. 中山祥嗣. 環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」における曝露評価. *Yakugaku Zasshi* 136: 795-798, 2016.
94. Mizuno S, Nishigori H, Sugiyama T, Takahashi F, Iwama N, Watanabe Z, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Nishijima I, Fujiwara I, Arima T, Kuriyama S, Metoki H, Nakai K, Inadera H, Yaegashi N, Japan Environment & Children's Study Group. Association between social capital and the prevalence of gestational diabetes mellitus: an interim report of the Japan Environment and Children's Study. *Diabetes Res Clin Pract* 120: 132-141, 2016.
95. Morokuma S, Shimokawa M, Kato K, Sanefuji M, Shibata E, Tsuji M, Senju A, Kawamoto T, Kusuhara K, Japan Environment & Children's Study Group. Relationship between hyperemesis gravidarum and small-for-gestational-age in the Japanese population: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *BMC Pregnancy Childbirth* 16: 247, 2016.
96. Oya N, Ito Y, Hioki K, Asai Y, Aoi A, Sugiura Y, Ueyama J, Oguri T, Kato S, Ebara T, Kamijima M. Quantitative analysis of organophosphate insecticide metabolites in urine extracted from disposable diapers of toddlers in Japan. *Int J Hyg Environ Health* 220: 209-216, 2017.
97. Nishigori H, Obara T, Nishigori T, Mizuno S, Metoki H, Hoshiai T, Watanabe Z, Sakurai K, Ishikuro M, Tatsuta N, Nishijima I, Fujiwara I, Kuriyama S, Arima T, Nakai K, Yaegashi N, Japan Environment & Children's Study Group. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of major



- congenital anomalies for pregnancies in Japan: a nationwide birth cohort study of the Japan Environment and Children's Study. *Congenit Anom* 57: 72-78, 2017.
98. Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 348: 1517-1526, 2003.
  99. Lanpher BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, Canfield RL, Dietrich KN, Bornschein R, Greene T, Rothenberg SJ, Needleman H, Schnaas L, Wasserman G, Graziano J, Roberts R. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 113: 894-899, 2005.
  100. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Shamlaye CF, Marsh DO, Tanner MA, Berlin M, Sloane-Reeves J, Cemichiari E, Choisy O, Clarkson TW. Longitudinal neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. *Neurotoxicology* 16: 677-688, 1995.
  101. Jedrychowski W, Jankowski J, Flak E, Skarupa A, Mroz E, Sochacka-Tatara E, Lisowska-Miszczuk I, Szpanowska-Wohn A, Rauh V, Skolicki Z, Kaim I, Perera F. Effects of prenatal exposure to mercury on cognitive and psychomotor function in one-year-old infants: epidemiologic cohort study in Poland. *Ann Epidemiol* 16: 439-447, 2006.
  102. Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, Rauh V, Flak E, Caldwell KL, Jones RL, Pac A, Lisowska-Miszczuk I. Fish consumption in pregnancy, cord blood mercury level and cognitive and psychomotor development of infants followed over the first three of life: Krakow epidemiologic study. *Environ Int* 33: 1057-1062, 2007.
  103. Davidson PW, Strain JJ, Myers GJ, Thurston SW, Bonham MP, Shamlaye CF, Stokes-Riner A, Wallace JMW, Robson PJ, Duffy EM, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huan LS, Janciuras J, Clarkson TW. Neurodevelopmental effects of maternal nutritional status and exposure to methylmercury from eating fish during pregnancy. *Neurotoxicology* 29: 767-775, 2008.
  104. Lederman SA, Jones RL, Caldwell KL, Rauh V, Sheets SE, Tang D, Viswanathan S, Becker M, Stein JL, Wang RY, Perera FP. Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. *Environ Health Perspect* 116: 1085-1091, 2008.
  105. Plusquellec P, Muckle G, Dewailly E, Ayotte P, Begin G, Desrosiers C, Despres C, Saint-Amour D, Poitras K. The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology* 31: 17-25, 2010.
  106. Stokes-Riner A, Thurston SW, Myers GJ, Duffy EM, Wallace J, Bonham M, Robson P, Shamlaye CF, Strain JJ, Watson G, Davidson PW. A longitudinal analysis of prenatal exposure to methylmercury and fatty acids in the Seychelles. *Neurotoxicol Teratol* 33: 325-328, 2011.
  107. Llop S, Guxens M, Murcia M, Lertxundi A, Ramon R, Riano I, Rebagliato M, Ibarluzea J, Tardon A, Sunyer J, Ballester F, INMA Project. Prenatal exposure to mercury and infant neurodevelopment in a multicenter cohort in Spain: study of potential modifiers. *Am J Epidemiol* 175: 451-465, 2012.
  108. Watson GE, Evans K, Thurston SW, van Wijngaarden E, Wallace JM, McSorley EM, Bonham MP, Mulhern MS, McAfee AJ, Davidson PW, Shamlaye CF, Strain JJ, Love T, Zareba G, Myers GJ.

- Prenatal exposure to dental amalgam in the Seychelles Child Development Nutrition study: associations with neurodevelopmental outcomes at 9 and 30 months. *Neurotoxicology* 33: 1511-1517, 2012.
109. Valent F, Mariuz M, Bin M, Little D, Mazej D, Tognin V, Tratnik J, McAfee AJ, Mulhern MS, Parpinel M, Carrozzi M, Horvat M, Tamburlini G, Barbone F. Associations of prenatal mercury exposure from maternal fish consumption and polyunsaturated fatty acids with child neurodevelopment: a prospective cohort study in Italy. *J Epidemiol* 23: 360-370, 2013.
  110. Boucher O, Muckle G, Jacobson JL, Carter RC, Kaplan-Estrin M, Ayotte P, Dewailly E, Jacobson SW. Domain-specific effects of prenatal exposure to PCBs, mercury, and lead on infant cognition: results from the Environmental Contaminants and Child Development Study of Nunavik. *Environ Health Perspect* 122: 310-316, 2014.
  111. Hsi HC, Jiang CB, Yang TH, Chien LC. The neurological effects of prenatal and postnatal mercury/methylmercury exposure on three-year-old children in Taiwan. *Chemosphere* 100: 71-76, 2014.
  112. Strain JJ, Yeates AJ, van Wijngaarden E, Thurston SW, Mulhern 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* 101: 530-537, 2015.
  113. Marques RC, Bernardi JV, 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* 68: 432-441, 2015.
  114. Marques RC, Bernardi JVE, Cunha MPL, Dorea JG. Impact of organic mercury exposure and home delivery on neurodevelopment of Amazonian children. *Int J Hyg Environ Health* 219: 498-502, 2016.
  115. Rothenberg SE, Yu X, Liu J, Biasini FJ, Hong C, Jiang X, Nong Y, Cheng Y, Korrick SA. Maternal methylmercury exposure through rice ingestion and offspring neurodevelopment: a prospective cohort study. *Int J Hyg Environ Health* 219: 832-842, 2016.
  116. Marques RC, Abreu L, Bernardi JV, Dorea JG. Neurodevelopment of Amazonian children exposed to ethylmercury (from Thimerosal in vaccines) and methylmercury (from fish). *Environ Res* 149: 259-265, 2016.
  117. Prpic I, Milardovic A, Vlastic-Cicvaric I, Spiric Z, Radic Nisevic J, Vukelic P, Snoj Tratnick J, Mazej D, Horvat M. Prenatal exposure to low-level methylmercury alters the child's fine motor skills at the age of 18 months. *Environ Res* 152: 369-374, 2017.
  118. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sorensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 19: 417-428, 1997.
  119. 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* 28: 536-547, 2006.

- 120.厚生労働省. 妊婦への魚介類の摂食と水銀に関する注意事項について【Q & A】(平成 22 年 6 月 1 日改訂).  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/suigin/dl/index-b.pdf>
121. 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* 280: 701-707, 1998.
122. 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* 361: 1686-1692, 2003.
123. 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, Janczur 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* 29: 776-782, 2008.
124. Myers GJ, Davidson PW, Strain JJ. Nutrient and methyl mercury exposure from consuming fish. *J Nutr* 137: 2805-2808, 2007.
125. Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. Intervention study on cardiac autonomic nervous effects of methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* 32: 240-245, 2010.
126. van Wijngaarden E, Thurston SW, Myers GJ, Strain JJ, Weiss B, Zarccone T, Watson GE, Zareba G, McSorley EM, Mulhem MS, Yeaters AJ, Henderson J, Gedeon J, Shamlaye CF, Davidson PW. Prenatal methylmercury exposure in relation to neurodevelopment and behavior at 19 years of age in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicol Teratol* 39: 19-25, 2013.
127. 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* 144: 169-176, 2004.
128. 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* 79: 379-386, 2006.

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

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

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

<sup>2</sup> *Department of Hygiene and Public Health, Kyorin University School of Medicine*

<sup>3</sup> *Hachinohe Gakuin University Faculty of Human Health*

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

<sup>5</sup> *Centre for Health and Environmental Risk Research, National Institute for Environmental Studies*

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

<sup>7</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 in south America, in southeastern Asia, or in Africa. From this view point, we provide an overview of epidemiological studies, mainly issued in 2016, addressing health effects of low-level exposures to methylmercury and mercury.

The following findings were obtained in this fiscal year: (1) Although the effects of prenatal methylmercury exposure on child neurodevelopment has been described as the well-known fact in the *Introduction* section of epidemiological research focusing on methylmercury, it is not so confirmative compared with the effects of lead exposure on intellectual deficits; for this reason, further research with meta-analysis should be conducted to improve the precision of the relation of intellectual deficits to methylmercury dose. (2) Since some Japanese babies seem to be fed Hg contaminated tuna during the weaning period, future study is necessary to clarify the effect of high-level methylmercury exposure during that period on child development. (3) In epidemiological studies for antagonistic interactions of selenium against methylmercury toxicity, the association of chronic mercury exposure with a higher risk of dyslipidemia was possibly counter-acted by selenium levels. Further human studies were required to elucidate the bioavailable chemical form of selenium in protecting harmful effects of methylmercury. (4) Elemental mercury exposure in the household from artisanal gold mining appeared to have adverse long-term effects on children's pure motor skills.

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