

平成 29 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）
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、2017 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 編を超えて横這い状態が続いているが、疫学研究の割合は 2015 年以降減少している。(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、これまでの報告を見ると、メチル水銀の影響は男女児で異なるように思われることから、男女別々に解析することが望まれる。同時に、今後の研究では健康影響を評価する手法を統一し、メタ分析がおこなえるようにすることが望まれた。(2) 動物実験ではセレンのメチル水銀毒性に対する保護的作用が示されるようであるが、疫学研究ではセレンの保護作用が確認されていない。これは種の違いなのかどうか確認することが望まれる。(3) 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。(4) 欧州食品安全機関 (EFSA) は 2012 年に食品中のメチル水銀の耐容週間摂取量を改訂したが、その根拠はフェロー出生コホート研究とセイシェル小児発達栄養研究で見られた小児神経発達影響であった。しかしながら、自律神経影響は成人でも認められ、かつ小児神経発達影響よりも低濃度曝露で起こっていると考えられることから、今後自律神経影響の解釈を含めて、再吟味されることが望まれた。

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る。

新たな化学物質が新規に多数届出されている中において、わが国ではメチル水銀による健康被害について熟知する専門家の数が年々減少している。したがって、減益の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、②2017 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。また、欧州食品安全機関 (EFSA) が 2012 年に食品安全のための水銀およびメチル水銀の耐容週間摂取量 (TWI) を改訂しており¹⁾、本年度にその全訳 (別添) をおこなうとともに、考察においてはメチル水銀の自律神経機能への影響について考察した。

II. 研究方法

国際的な文献データベース Medline (PubMed) を用いて、2017 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2017年までPubMedを用いて検索すると、227編～367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61編から136編であった(表1)。特に2010年以降は300編以上となり、新たなOpen Access誌がPubMedに掲載されるようになったことが理由と考えられる。このうち2004年まではヒトを対象とした研究は4割以上を維持していたが、2005年以降は4割に達していない。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割未満である。2014年より1900編以上に増加した理由は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・署名されたことによると推定された。

表1 「メチル水銀」関連のPubMed上の論文数の推移(2017年11月30日現在)

	西 暦 年												
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
“methylmercury” の入った論文数	227	241	313	317	274	303	354	349	306	367	361	381	300
ヒトを対象とした 論文数	78	81	113	119	95	118	119	127	109	136	114	114	66
割合 (%)	34.4	33.6	36.1	37.5	34.7	38.9	33.6	36.4	35.6	37.1	31.6	29.9	22.0
“mercury”の入っ た論文数	1240	1327	1422	1504	1440	1577	1745	1779	1767	1947	1950	1863	1618
ヒトを対象とした 論文数	398	440	456	505	435	511	535	532	551	615	626	477	208
割合 (%)	32.1	33.2	32.1	33.6	30.2	32.4	30.7	29.9	31.2	31.6	32.1	25.6	12.9

2017年に刊行された“methylmercury”の入った論文のうち“humans”で引っ掛かった論文は引用文献番号2～68であった

2) 2017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

て、概説する。

■ フェロー出生コホート研究からの発信

Timmermann らはフェロー諸島でおこなわれた 3 つのコホートを用いて、ポリ塩化ビフェニル (PCB)、ジクロロジフェニルジクロロエチレン (DDE)、メチル水銀の出生性比 (男女比) に及ぼす影響を評価した⁶⁹⁾。1986~2009 年の 23 年間にフェロー出生コホート研究に参加した健康な母親は以下の通りであり、各々の曝露レベルは 1986~1987 年に参加したコホート 1 (出生男児 510 名、女児 512 名) では臍帯血総 PCB 濃度で 0.65 (0.36~1.07) $\mu\text{g/g lipid}$ (各々、中央値およびカッコ内は 25 および 75 パーセントイル値)、臍帯血 p,p' -DDE 濃度で 0.28 (0.14~0.51) $\mu\text{g/g lipid}$ 、母親毛髪水銀濃度で 4.49 (2.52~7.66) $\mu\text{g/g}$ 、1997~2000 年に参加したコホート 3 (男児 343 名、女児 297 名) では母体血清総 PCB 濃度 1.18 (0.75~1.93) $\mu\text{g/g lipid}$ 、母体血清 p,p' -DDE 濃度 0.54 (0.31~0.97) $\mu\text{g/g lipid}$ 、母親毛髪水銀濃度 2.20 (1.22~3.96) $\mu\text{g/g}$ 、2007~2009 年に参加したコホート 5 (男児 251 名、女児 239 名) では母体血清総 PCB 濃度 0.42 (0.25~0.77) $\mu\text{g/g lipid}$ 、母体血清 p,p' -DDE 濃度 0.13 (0.07~0.29) $\mu\text{g/g lipid}$ 、母親毛髪水銀濃度 0.71 (0.43~1.10) $\mu\text{g/g}$ であった。総 PCB、 p,p' -DDE、メチル水銀濃度が 10 倍になるときの男児が生まれる odds の増加は各々 8% (95%CI, 0-16%)、7% (95%CI, 0-14%)、9% (95%CI, 2-17%) と多重ロジスティック回帰分析で算出された。以上より、総 PCB、 p,p' -DDE、メチル水銀は軽度ではあるが、生まれてくる男女比を高めると結論を出した。しかしながら、上述した母親毛髪水銀濃度 (中央値) の経年的推移 (4.49 $\mu\text{g/g}$, 2.20 $\mu\text{g/g}$, 0.71 $\mu\text{g/g}$) と出生性比の推移 (0.996、1.154、1.050) を見ると、統計計算の際に、男女比を逆にしていた可能性、あるいは Simpson paradox かもしれない。

この他、フェロー研究では 2 編の報告があるが^{11,70)}、いずれもメチル水銀影響の評価とは関係のない論文であった。その内の 1 つは以下の通りであった⁷⁰⁾。パーフルオロアルキル化合物 (PFASs) は残留性が高い上、免疫毒性作用をおこす可能性がある。小児ワクチンに対する PFAS 関連性抗体反応減弱は、母乳の授乳が PFAS 曝露を増加させる乳児期の PFAS 曝露の影響でありうる。フェロー出生コホートの 490 名のうち、275 名と 349 名が 18 か月と 5 歳で臨床診察を受けて血液試料を提供した。PFAS 濃度は出生時と臨床診察時に測定した。母乳授乳期間についての情報を用いて乳児期の血清 PFAS 濃度プロフィールを推定した。結果指標として 5 歳時の血清中の破傷風とジフテリアのワクチン抗体濃度を測定した。8 年前に生まれた以前のコホートのデータをプール解析に用いることができた。出生前曝露は 5 年後の抗体濃度と、曝露量が 2 倍になるときに最大 20% まで減少する逆の関連を示したが、18 か月と 5 歳の血清濃度の関連は弱かった。モデルによる 18 か月での血清 PFAS 濃度の推定量は実測値に近かった。3 および 6 か月の血清濃度推定値は 5 歳での破傷風の抗体濃度と最も強い逆の関連を示した。プール解析は乳児初期の PFAS 曝露が 10 倍になるときに 5 歳での破傷風抗体濃度の 19~29% の有意な減少を示した。これらの所見は、獲得免疫系の発達とりわけ乳児期の免疫毒性に対して脆弱であるという主張を支持する。この脆弱性は生後 6 か月までが最も大きいようであり、この時期に PFAS 曝露が母乳の授乳に影響される。

■ セイシェル小児発達研究からの発信

セイシェル小児発達研究 (SCDS) は、妊娠児中の女性が摂取した魚摂取による胎児期における低濃度のメチル水銀曝露が出生児の発達とどのように関係があるか調べた。メチル水銀は低用量でも神経毒性影響があるのかまだ判らないが、この理由で妊婦や子どもが魚摂取量を減らすならば、人々は魚に含まれる有益な栄養素をも制限してしまうことになる。この研究結果は魚の摂取

によるメチル水銀曝露と子どもの発達の有害性に関しては他の研究者の結果と相反するままであるが、異なる母集団における感受性についてはまだ明らかではない。Love らの研究では、胎児期のメチル水銀レベルと 19 ヶ月児 IQ との間に保育者の IQ および収入の相互作用を認めた²⁾。この結果は、共変量として敏感な変数として選ばれたが、解釈は難しい。そこで、一般的な混合回帰モデルを使って、胎児期曝露と 19 ヶ月の IQ との関係を推定した。混合回帰モデルは、結果を予測する際にアウトカムを予測するカテゴリカルな潜在変数を構成した。潜在変数が 3 つの異なる社会経済的要因により構成された。ベイズ法では、これらの潜在変数とアウトカムまでの回帰係数を同時に推定することが可能となった。また、著者らの方法によると、幾つかの集団による関係性の違いも選択的に検証することができた。この結果は、胎児期メチル水銀曝露と 19 ヶ月児 IQ で異なる反応パターンをもつ 3 群が示された。

白血球の染色体末端小粒の長さ (leukocyte telomere length, TL) は加齢関連疾患や早期死亡と関連すると言われているが、この TL に影響する要因に関する情報は乏しい。海洋性多価不飽和脂肪酸 (*n*-3 PUFA) の摂取は TL の短縮に対して保護的作用があるとする証拠が示唆されているが、同じく魚にあるメチル水銀の TL への影響はよく知られていない。Yeates らはセイシェル小児発達栄養研究の母親および子ども (5 歳) 229 組における胎児期 PUFA (母親) およびメチル水銀曝露と TL の関係を調べた⁶⁸⁾。その結果、胎児期の *n*-3 PUFA もメチル水銀も母子の TL と有意な関連は認められなかったが、高い胎児期 *n*-6:*n*-3 PUFA 比は母親の長い TL と有意に関連した ($\beta=0.001$, $P=0.048$)。5 歳時の PUFA およびメチル水銀も子どもの TL と関連は見られなかった。ただ、9 ヶ月児の社会経済状態 (family Hollingshead socioeconomic status, SES) が良好であると臍帯血の TL も長くなる関係がみられた ($\beta=0.005$, $P=0.03$)。以上より、PUFA 状態あるいはメチル水銀曝露は母子ともに TL の決定因子であるとする根拠は見出せなかった。

■ 日本から発信しているメチル水銀に関する研究

2011 年 3 月 11 日の東日本大震災で発生した津波は東北コホート調査を行っていた三陸沿岸地域を襲い、まさに 7 歳児調査を行っていた最中であった。震災前に調査を終えたのはコホート 157 名であり、335 名は震災後に調査が行われた⁴⁵⁾。これらコホートの出産時に測定された総水銀濃度 (中央値および 5/95 パーセンタイル値) は震災前群で臍帯血総水銀 16.3 (6.35~40.6) ng/g、母親毛髪総水銀 2.57 (1.07~5.90) μ g/g であり、震災後群で臍帯血総水銀 16.1 (5.45~39.6) ng/g、母親毛髪総水銀 2.55 (0.89~6.0) μ g/g であった。これに対して、7 歳児の毛髪総水銀濃度は震災前群で 2.51 (0.82~6.4) μ g/g および震災後群 1.79 (0.44~5.34) μ g/g であり、震災後群で有意に低かった。大震災前の母親毛髪総水銀は測定されなかったが、震災後群の母親毛髪総水銀濃度は 2.14 (0.69~6.59) μ g/g であった。また、臍帯血総水銀濃度は出産時母親毛髪総水銀濃度と有意な正の相関 ($r=0.846$) であり、7 歳児毛髪総水銀濃度との相関係数も $r=0.147$ と統計的に有意であった。以上より、大震災は三陸海岸に住む子どもたちの毛髪総水銀濃度を 30%低下させたと推定された。それにも拘わらず、7 歳の子どもの毛髪総水銀濃度は胎児期メチル水銀曝露ある程度反映することが示された。このことは、小児の発達影響を調べる際に、その調査時の曝露指標と健康影響指標を調べたのでは、胎児期影響が残っている可能性があるため、解釈に際し注意が必要となる。

Tatsuta らはメチル水銀、ポリ塩化ビフェニル (PCBs) および鉛の出生体重に及ぼす影響を東北コホート調査の都市部コホートで調べた⁶¹⁾。対象コホートの出生体重は平均 3083g (範囲 2412~4240) であり、出生体重は男児 252 名の方が女児 237 名よりも重かった。臍帯血中の総水銀濃度は 10.1 (5/95 パーセンタイル値 4.3, 22.4) ng/g、総 PCB 濃度は 46.0 (18.6, 113.8) ng/g、鉛濃度は 1.0

(0.6, 1.7) $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。総 PCB 濃度と出生体重の間には男児および女児とも有意な負の関連があり、可能な交絡因子を調整した後も、この関連は統計的に有意のままであった。一方、総水銀と出生体重の有意な関連は男児のみにしか見られず、鉛濃度は出生体重と有意な関連を示さなかった。以上より、PCB の胎児期曝露は男女共に出生体重を抑えるようであり、一方のメチル水銀の低濃度胎児期曝露では男児に影響が現れ易いと結論した。

東北コホート調査チームは 2002 年から魚を多食していると考えられる東北地方沿岸の母子コホートを継続的に調査しているが、母子コホートの 1 歳半児を対象に実施した Bayley Scales of Infant Development (Bayley 検査) と Kyoto Scale of Psychological Development の結果を Tatsuta らが報告した⁶³⁾。これらの子どもの臍帯血総水銀濃度の中央値は 15.7 (範囲 2.7~96.1) ng/g であった。これら検査の得点はいずれも女児 281 名に比べて男児 285 名の方が有意に低かった。Bayley 検査の運動発達指標得点は男児のみ臍帯血総水銀濃度と有意な関連を示し、かつ交絡因子を調整しても変わらなかった。この結果は臍帯血総水銀濃度が 10 倍になると、運動機能得点が 8.3 点低下するというものであった。同時に測定された臍帯血セレン濃度および母体血ドコサヘキサエン酸 (DHA) はこれら発達検査得点と有意な関連はなかった。以上の結果より、子宮内メチル水銀曝露は運動発達に影響を及ぼし、かつ女児よりも男児において感受性が高いと推定された。

坂本らは水俣病および胎児性水俣病について、発生当時の経緯、メチル水銀中毒の臨床症状、動物実験による胎児脳へのメチル水銀影響、妊婦における魚食によるリスクと有益性について、これまでの研究成果に基づいて概説した⁶⁵⁾。特に、チッソ水俣工場におけるアセトアルデヒド生産量に伴い、近隣の子どもの臍帯 (所謂、臍の緒) 組織中のメチル水銀濃度が高くなったこと、チッソ水俣工場のあった水俣市から、出水市、芦北地域、不知火海沿岸地域へと離れるに従い臍帯組織メチル水銀濃度が低下した地理的分布状況、メチル水銀濃度の測定結果はないものの水俣市で男児出生性比が低下したこと、胎児性水俣病患者の手足のふるえには特徴的な周波数帯がありうる可能性、母親の胎盤から胎児へのメチル水銀移行の特徴 (とりわけメチル水銀は他の金属と異なり、選択的に胎盤を通過する)、ラット新生仔を用いたメチル水銀実験で特定部位の神経細胞 (特に、大脳皮質と線条体の神経細胞) が傷害されること、魚介類を多く摂食する妊婦の胎児では *n-3* 多価不飽和脂肪酸 (特に、ドコサヘキサエン酸 DHA) 濃度も高いことなどを紹介した。

Sakamoto らは胎児がメチル水銀毒性に対し高感受性である背景を検討するために 54 組の母児ペアを対象として、母体血から臍帯 (胎児) 血へのメチル水銀の移行を脂質成分、アミノ酸、元素の移行の特徴と比較し、さらに母体血と胎児血における水銀、セレン、ビタミン E、DHA 濃度を比較した⁶⁶⁾。胎児血はビタミン E やコレステロールなど脂質成分が母体血に比べて低いものの、胎児血のアミノ酸の濃度は母体血よりも高く、胎児の蛋白質合成に必要なアミノ酸が胎児に能動的に輸送されていることが示唆された。また、メチル水銀は脂溶性物質として胎児に移行するのではなく、アミノ酸と同様に胎児により高濃度で運ばれることがヒトの血液成分の検討を通して示唆された。更に、メチル水銀毒性に防御効果のあるセレンは母体血と胎児血でほぼ同レベルであったが、ビタミン E および DHA は胎児血で非常に低く、その結果、セレン/Hg、ビタミン E/Hg、DHA/Hg の比は胎児血において母体血より低いという結果が得られた。以上より、メチル水銀の胎児への高い移行性ととも、メチル水銀に対するセレン、ビタミン E、DHA 濃度比が母体血と比べて低いことが、胎児がメチル水銀毒性に対して高感受性である一因と考えられた。

■ 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

メチル水銀曝露は、胎児期及び新生児期に子どもたちの体内に容易に取り込まれ、神経経路で

活動するため、行動障害を引き起こす。分化期間中のマウス的大脑皮質 (CCN) と小脳顆粒細胞 (CGC) の初期培養物における 10-600 nM のメチル水銀への長期曝露の影響を評価した⁴⁾。加えて、スペインで進められている Infancia y Medio Ambiente (INMA)-Valencia mother-infant cohort 調査で得られた人の胎盤 (n=12) について、出生前のメチル水銀曝露が抗酸化防御/コフィリンリン酸化とどのような関連があるかを調べた。*in vitro* で、9 日間メチル水銀の曝露を受けた場合、蛋白質カルボニル化と細胞死がそれぞれ ≥ 200 nM と ≥ 300 nM が認められた。細胞毒性を生じない濃度のメチル水銀への CCN と CGC の 5 日間曝露により早期のコフィリンリン酸化の濃度依存性減少を誘発することがわかった。さらに、両細胞型において、アクチンは細胞からミトコンドリアへ転移したが、コフィリン転移は CGC にのみ見出された。CGC のミトコンドリアへのコフィリンとアクチンの転移はメチル水銀が 30 nM 以降に発生した。また、CGC では cortactin と LIMK1 mRNA の発現が増加したが、CCN には認められなかった。これらの全ての効果は、抗酸化剤プロブコールによって阻止された。コフィリンリン酸化は有意に減少し、グルタチオン還元酵素及びグルタチオンペルオキシダーゼの活性低下の傾向は、人の胎盤試料の胎児側において最も高いメチル水銀曝露群で確認された。脱コフィリンと酸化ストレスは、実験と人間の両方でメチル水銀特有の動きを確認することができた。

カナダのイヌイットは、*n-3* 系脂肪酸 (PUFA) が豊富な海洋の食事が原因で、心筋梗塞の発生率が低いことが報告されている。彼らの食生活の急速な変化により、虚血性心疾患の発生が現在の懸念となっている。イヌイットの人々の食事摂取量をまとめ、*n-3* PUFA のエイコサペンタエン酸 (EPA) と DHA、メチル水銀の摂取量と心筋梗塞発症リスクについて検証することとした⁵⁾。また、イヌイットの人々の伝統的な食生活を促進することで心筋梗塞発症リスクに関する効果も調べた。著者らはイヌイットの食事と心筋梗塞リスクに関するモデルを推定した。このモデルは過去の疫学研究などを参考に作成した。International Polar Year Inuit Health Survey (IHS) は、2007-2008 年の間に 2,072 名 (18-79 歳) を対象にカナダで包括的な健康と栄養の調査を行った。伝統的な食事、血液のバイオマーカーの値は、ベースライン調査時のデータを用いた。イヌイットの伝統的な食事には、高いレベルの EPA、DHA、メチル水銀が混合的に含まれており、その効果として、男性では 1%、女性では 2% の心筋梗塞発症を減少することにつながっていたと考えられる。南極の黒焦げの肉は EPA や DHA を豊富に含んでいる。ワモンアザラシの肝臓が水銀の主な曝露源でした。サケやニシンや北極の黒焦げ肉 79g/日を選択的に食べることで、心筋梗塞発症リスクを減らすことができると考えられた (各々の相対リスク 0.70, 0.78 および 0.90)。イヌイットの伝統的な食生活によると、EPA と DHA の心筋梗塞発症の抑制効果は、メチル水銀の悪影響によって減少する。つまり、高 EPA+DHA、低メチル水銀の魚を摂取するという食事法の促進により、心筋梗塞を予防することに役立つ可能性が示された。

水銀汚染とヒトの健康への影響は世界的な問題である。Ha らは 2015 年 6 月に韓国で開催された 12th International Conference on Mercury as a Global Pollutant の人間の健康に関するパネルのメンバーであった⁷⁾。このパネルでは、主に 2 つの問いが挙げられた。一つは、水銀の曝露が人の健康に及ぼす影響に関する現在の理解は何か。二つ目は、曝露レベルを低減させることと、曝露を回避するための水俣条約の効果的な評価の方法に関して必要な情報は何かということである。著者らは、2012 年 1 月から critical review をおこなうために、それぞれの領域 (環境曝露ないしリスクアセスメント、キネティクスとバイオモニタリング、子どもの発達への影響、一般成人集団への影響、職業曝露と小規模金鉱労働者への影響、歯科労働者への影響、チメロサルが含有され

ているエチル水銀のリスク、栄養との相互作用、遺伝的決定要因、リスクコミュニケーションとリスク管理)で議論を行った。領域毎の知識の格差を特定し、今後の研究に向けた提言をおこなった。最終的にこのパネルは、より多くの知識を集約するために、健康に関する専門家や政策立案者にも理解可能な管理ツールを作成することが必要と結論付けた。

■ メチル水銀の曝露評価に関する研究

妊娠女性には海産物摂取を増やすと同時にメチル水銀摂取を減らす助言が必要である。疫学とベネフィット-リスクモデルという2つの方法がそのような助言を支持する。現行のモデルには妊娠中の魚摂取が正味の良好影響だけを持つことを示唆するものがあるが、これに対して、多くの最近の疫学研究は、ふつうの魚摂取量であって米国の妊娠可能女性の6人に1人が日常遭遇するメチル水銀用量と認知機能発達への悪影響を関係づけている。米国の魚摂取の推奨量はベネフィット-リスクモデルに全く依拠している。両方の立場の証拠を統合したより徹底した評価が必要である。Grothらの最終目的は、モデルを用いて海産食品を比較可能なベネフィットとリスクによってランク付けをし、消費者に疫学による観察結果とも合致した海産物選択の勧奨を作ることであった⁸⁾。最近の疫学研究とベネフィット-リスクモデルを総覧してモデルの結果を相互および疫学結果と比較し、互いの関連づけを可能とする共通性を検出した。結果においては、どちらの方法(疫学研究とベネフィット-リスクモデル)も危害がわずかに利益を超えるメチル水銀用量を定量した。アメリカ食品医薬品局(FDA)のモデルは平均でメチル水銀米国参照量(RfD)の16倍以上で悪影響を予測している。疫学研究の結果はRfDそのものが最小有害影響量を近似することを示唆する。この概念的な類似により、FDAのモデルを疫学結果と関連づけてモデルと疫学結果の両方が公衆衛生上の相当の効果を挙げられる魚摂取の助言・勧告を作ることが可能となる。

3) メチル水銀とセレンの関係

本項では”methylmercury”と”selenium”の2語を検索キーワードとして、PubMedより抽出された文献のうち、2017年1月～12月までに刊行された(電子版Epubを含む)原著論文および総説を取り挙げた。この1年間に公表されたセレンと水銀に関する報告は、疫学研究と総説、魚介類含有量の分析研究、水生生物や土壌への投与試験、水銀毒性抑制の機序について検討したものに大別された。

■ 疫学・ヒトに関する報告

Wellsらは、横断調査により263名の妊娠女性(平均25.8歳)における出産前後の母体血と臍帯血中水銀、セレンおよびn-3系不飽和脂肪酸濃度と血圧を測定した³²⁾。対象者の総水銀、メチル水銀、無機水銀の幾何平均濃度はそれぞれ1.40 μg/L(95%信頼区間:1.29, 1.52)、0.95 μg/L(同0.84, 1.07)、0.13 μg/L(同0.10, 0.17)、総水銀に対するメチル水銀の割合は74.6%(同71.2, 78.1)であった。臍帯血の平均総水銀濃度は1.77 μg/L(同1.58, 1.97)、メチル水銀は1.45 μg/L(同1.26, 1.65)、血清セレンは69.8 μg/L(同68.4, 71.3)であり、セレンと各種水銀レベルとの間に有意な相関関係は見られなかった。年齢、人種、妊娠前の肥満指数(BMI)、世帯収入、妊娠出産歴、喫煙習慣、セレン濃度、不飽和脂肪酸(EPA, DHA)濃度を調整因子とした場合の重回帰モデルでは、メチル水銀の3分位(33パーセンタイル)値の濃度上昇が、収縮期血圧2.83 mmHg(95%信頼区間:0.17, 5.50)と脈圧2.99 mmHg(同0.91, 5.08)の上昇と関連した(表2)。同様のモデルで、無機水銀濃度の3分位値の上昇は収縮期血圧1.18 mmHg(同-3.72, 1.35)と脈圧2.51 mmHg(同-4.49, -0.53)の低下と関連した。拡張期血圧にいずれも関連はみられず、また、総水銀濃度には収縮期血圧との有意

な関連傾向も認められなかった。メチル水銀と無機水銀とでは収縮期血圧や脈圧との関連が正負逆の方向となった結果について、さらに縦断研究を行って追跡する必要がある。

表 2 Change (95% confidence interval) in blood pressure measurement with a one-tertile increase in mercury, Baltimore THREE Study, 2004-2005, n=263.

Model	Variable	Change in mmHg (95% CI)		
		SBP	DBP	PP
THg only, unadjusted ^a	THg	1.57 (-0.63, 3.77)	1.29 (-0.46, 3.05)	0.28 (-1.42, 1.98)
THg only, adjusted ^b	THg	2.13 (-0.14, 4.40) ^e	1.43 (-0.40, 3.26)	0.70 (-1.10, 2.50)
MeHg and IHg, unadjusted ^c	MeHg	2.23 (-0.35, 4.81) ^e	-0.04 (-2.10, 2.02)	2.27 (0.30, 4.23) ^f
	IHg	-1.56 (-4.13, 1.02)	1.23 (-0.83, 3.30)	-2.79 (-4.76, -0.83) ^f
MeHg and IHg, adjusted ^d	MeHg	2.83 (0.17, 5.50) ^f	-0.16 (-2.32, 2.00)	2.99 (0.91, 5.08) ^f
	IHg	-1.18 (-3.72, 1.35)	1.32 (-0.73, 3.38)	-2.51 (-4.49, -0.53) ^f

メチル水銀中毒は日本とイラクで大きな公害問題となり、催奇形性物質であることがよく知られている。ポルトガルのアヴェイロ地域では、数十年前にクロルアルカリ工場から排出された水銀による環境汚染が起こったが、この地域での胎児期曝露に関する影響評価はなされていなかった。そこで Alves らが、アヴェイロ地域に居住する母親・新生児 50 組の母親毛髪、胎盤、羊膜、臍帯血中の総水銀濃度を測定したところ、母親毛髪中の平均水銀濃度は 900 ng/g であり、米国環境保護庁 (EPA) や WHO が勧告した許容限界値よりも低かった⁵⁴⁾。平均水銀濃度が最も高かったのは羊膜の 42.35 ng/g (最高値 134.1 ng/g) で、基底脱落膜は平均 32.84 ng/g、絨毛膜板は 30.18 ng/g、臍帯血は 30.67 ng/g であり、胎盤と臍帯血中の平均濃度は同レベルであった。母親毛髪中水銀濃度は他の生体試料中水銀濃度と正の相関がみられ、ヨーロッパ人の既存文献値と比較すると概ね低い値であった。セレン含有量の高い魚とミネラルウォーターの摂取量が、毛髪水銀濃度と負の相関を示した。本結果より、水銀は胎盤を通過して胎盤細胞に蓄積されることが裏付けられ、水銀毒性の制御に羊膜の関与が推測されるが、これらの取り込みや異化作用が水銀蓄積にどのような影響を及ぼすのか、さらに検討する必要があると述べられている。

Hoang らは、横断調査によりベトナム人 196 名の毛髪総水銀濃度、足爪中セレン濃度と魚の摂取量との関係を検討した⁷¹⁾。毛髪中水銀の幾何平均値は男性 617 ng/g、女性 575 ng/g であり、対象者の 98% がメチル水銀摂取量の週当たり暫定許容値 (1.6 µgHg/kg 体重; 不確実性係数 6.4 で約 2,300 ng/g の毛髪水銀濃度に相当) を下回っていた。毛髪中水銀濃度は男女ともに年齢と弱い正の相関関係があり、女性でのみ食事調査票で得られた淡水魚類の摂取頻度との間に関連が見られた。

また、年齢調整済み毛髪水銀と足爪セレン濃度（幾何平均値）は海産魚類の摂取頻度に伴い上昇しており、週1回以上海産魚類を摂取している対象者では、両者に有意な正の相関関係が認められた。

Emanuele らは、米国における 2005-2006 年の国民健康栄養調査 (NHANES) データを用い、魚介類摂取量、血中水銀、多価不飽和脂肪酸、セレンおよびビタミン D 濃度と C 反応性蛋白 (CRP) との関連を調べた⁴¹⁾。対象者は年齢 16~49 歳の 1,217 (男性 706、女性 511) 名で、性別の重回帰分析では、魚の摂取量、血中水銀、多価不飽和脂肪酸、セレン、ビタミン D 濃度はいずれも血清 CRP とは関連しなかった。本研究では、魚介類摂取量と血中脂肪酸濃度が負に、水銀濃度が正に CRP 値と関連すると仮説を立て解析を行ったが、全変数合わせてモデルに投入しても、魚の摂取量と CRP 低下の関連が女性で見られたのみにとどまった。魚に含まれる水銀などの汚染物質と多価不飽和脂肪酸などの栄養素が交絡し、本解析モデルでは相互に調整しきれていない可能性が残ると考察されている。

これまでにヒトの水銀レベルとサイトカイン類や抗核抗体 (ANA) は正に相関すると報告されているが、典型的な西洋料理で魚介類を摂取する程度の低レベル水銀曝露状況下では、そのような関連は明らかにされていない。Monastero らは、ニューヨーク州ロングアイランド島の魚介類摂取者 287 名の血中水銀、多価不飽和脂肪酸 (*n*-3 系および 6 系脂肪酸)、セレン、ANA と種々のサイトカイン類 (IL-1 β , IL-4, IL-10, TNF- α , IL-17, IFN- γ , IL-1ra) を分析するとともに食事・健康調査を実施した⁴⁸⁾。その結果、血中水銀の中央値は 4.58 μ g/L (90%タイル値; 19.8 μ g/L) であり、血清中抗核抗体価は 9 名の被験者で陽性 (およそ 80 倍) であったが、サイトカイン類の多くは検出限界値以下であった。性別、年齢、人種、世帯収入、教育歴、喫煙習慣、BMI、セレン濃度、*n*-3 系・*n*-6 系脂肪酸濃度およびその比 (*n*-6 系/*n*-3 系)、魚の摂取頻度を調整因子とし、線形およびロジスティック回帰分析を行ったところ、水銀濃度は 7 種のサイトカイン類、ANA いずれとも有意な関連が見られなかった。本研究集団程度の魚介類摂取者では、水銀は免疫系プロフィールに影響を及ぼさないと考えられた。

フィンランドは認知症が最も高い国の 1 つであるが、その背景となる環境因子として Eiser は、既存文献に基づき、次の①~④について仮説を提示し考察している⁷²⁾。①湿度が高く寒い気候によって神経毒を有するマイコトキシンが家屋に繁殖しやすい。②フィンランドの港湾や湖が、神経毒性の強い β -N-メチルアミノ-L-アラニン (BMAA) を産生するシアノバクテリアの温床となる。③前述①、②の神経毒性は、フィンランド水域に比較的多く存在する水銀やメチル水銀によりさらに増強される。④フィンランドの土壤中セレン濃度は低く、セレンの欠乏状態はグルタチオン等の神経毒性防御作用の効果を低減させる。以上の総括として、これらの環境因子をあわせもつ国や地域では、アルツハイマー型認知症が蔓延していく可能性があるとして述べられている。

■魚介類含有量の分析

日本で流通するエビ類はほぼ海外からの輸入に頼っているが、水銀やセレン含有量に関する情報は殆どないため、Hoang らは日本の熊本および鹿児島県で消費されている国産および輸入のエビ筋肉組織中の総水銀、メチル水銀、セレン濃度を分析した⁷³⁾。3 か国から輸入された総水銀、メチル水銀、セレン濃度の中央値は、ブラックタイガーエビ (*n*=18) が各々 15.8, 14.4, 415 ng/g、バナメイエビ (*n*=25) が 11.4, 11.2, 292 ng/g、ホワイトエビ (*n*=26) が 26.8, 26.1, 396 ng/g であり、水銀濃度は輸入国により有意に異なった。国産エビの総水銀、メチル水銀、セレン濃度の中央値は芝エビ (*n*=10) がそれぞれ 15.9, 15.0, 270 ng/g、車エビ (*n*=10) が 79.9, 75.9, 390 ng/g、足赤エ

ビ ($n=10$) が 36.1, 34.1, 303 ng/g であった。総水銀中のメチル水銀割合の範囲は 90~99% であり、日本で魚介のメチル水銀規制値となっている 300 ng/g よりは輸入・国産エビのいずれも低い値であった。セレンと総水銀の平均のモル比 (種別による範囲; 16~160) は、これまでの魚類の報告値よりは高い傾向にあり、日本におけるエビ類摂取によるメチル水銀曝露については、特に注意喚起する必要はないと思われた。

Laird らは、クウェート国で流通する魚介類の総水銀濃度を測定し、ほとんどの種が Codex ガイドライン基準の 0.5 $\mu\text{g/g}$ 以下であったことを報告した⁷⁴⁾。ただし、白身魚のハムール (スズキ目ハタ科) では平均して総水銀濃度が 1.29 $\mu\text{g/g}$ 、メチル水銀濃度が 0.55 $\mu\text{g/g}$ と高い値が観察された。クウェート在住 2,393 世帯の食事調査の結果では、一日平均の魚介類摂取量は 103g と多い傾向にあり、対象者の 53.6% がメチル水銀の耐容一日摂取量を超える食事を摂っていた。特に 6~12 歳の児童では、78% が耐容一日摂取量を超えており、食事からのメチル水銀摂取の約 50% がハムールに由来することがわかった。

Peng らは、中国 7 都市から収集したアメリカザリガニの尾筋肉の可食部、調理済みのニベとライギョ (両方ともスズキ目) 切り身のメチル水銀濃度を測定した⁷⁵⁾。その結果、アメリカザリガニのメチル水銀の可溶化消化率 (DSR; digestive solubilization rate) は、飲食店で収集したサンプルが $7.8\pm 3.9\%$ 、市場で収集したものが $9.8\pm 0.8\%$ であり、ニベの DSR $25.8\pm 2.7\%$ 、ライギョの DSR $26.2\pm 4.7\%$ に比べ低値であった。調査した魚類の種によるセレン濃度の差異は見られず、組織中セレン濃度とメチル水銀 DSR との間に有意な関連は認められなかった。同様に、細胞内メチル水銀分画の差異によっても、魚介類種に特異的な DSR について説明することはできなかった。アメリカザリガニでは、調査した他の魚類に比ベシステインとアルギニンの含有量が有意に高く、メチル水銀-アミノ酸結合が強いものと推測された。アメリカザリガニの可食部ではメチル水銀への生体内到達率 (バイオアクセシビリティ) が比較的低いメカニズムとして、セレンのメチル水銀に対する毒性緩和作用というよりも、水銀-アミノ酸結合の寄与の方が大きいと考察されている。このようなアミノ酸類の分布や量の差異に着目することが、水産食品におけるメチル水銀リスクを評価する際に重要となるかもしれない。

Maage らは、2011 年 5~8 月にかけて北極近辺のバレンツ海で 84 頭のミンククジラ収集し、食肉中の総水銀、メチル水銀、カドミウム、鉛、総ヒ素、無機ヒ素、セレン濃度を分析した⁷⁶⁾。総水銀濃度は平均 $0.15\pm 0.09 \text{ mg/kg}$ (範囲 0.05~0.49 mg/kg) であり、水銀に対するセレンのモル比は 1.0~10.3 の変動幅があった。セレンと総水銀濃度の間には有意な正の相関関係がみられたが、両濃度とも、他より飛び離れて高い値であった 2 頭の寄与が大きかった。カドミウム濃度の範囲は 0.002~0.036 mg/kg であったのに対し、鉛濃度は 0.01 未満から 0.09 mg/kg までにとどまった。魚の各金属レベルに関する EU 勧告の最大許容値を超えたクジラ肉サンプルはなかったが、日本の基準値と照らし合わせると、総水銀は収集したサンプルの 4.8%、メチル水銀は 6.8% が許容濃度を超えていた。採取エリアの地理的な違いによる各金属濃度の変動は小さく、個体長の増大に伴い濃度が高くなっていた金属はカドミウムのみであった。

■水生生物・土壌への投与実験

Rasinger らは、セレンとメチル水銀の分子生物学的な作用機序について検討するため、成魚のゼブラフィッシュにメチル水銀とセレノメチオニンを添加した餌を、2×2 の実験計画に従って 8 週間投与する実験を行った⁷⁷⁾。メチル水銀を単独投与した魚では脳組織中の水銀濃度が最も高くなったが、セレンと水銀の同時投与群では水銀単独投与群に比べ、脳の水銀レベルは低下して

いた。メチル水銀やセレンの投与で、神経毒性に関わる既知の分子機構である脳の蛋白質類が差別的に制御された。すなわち、ギャップ結合のシグナル伝達、酸化的リン酸化、ミトコンドリア機能不全に関与する脳組織中の蛋白質発現レベルが、同時投与群と水銀またはセレン単独投与群とでは有意に異なっていた。同時投与群では水銀の脳への蓄積が減少し、脳プロテオームの変化が各単独投与群と比べて抑制された。これらの変化は細胞内シグナル伝達に関与する蛋白質キナーゼのラパマイシン系 (mTOR) と関わっていた。メチル水銀が mTOR 複合体 2 の構成蛋白質であるラパマイシン非感受性型 RICTOR を活性化して細胞死を誘発し、セレノメチオニンは細胞死を抑制することが示された。既存研究により、ラパマイシン標的蛋白質の mTOR はメチル水銀により活性化され、セレノメチオニンで抑制されることが知られているが、RICTOR を介した活性酸素種により細胞死の変動が引き起こされるものと推測された。ゼブラフィッシュをモデル動物種として用いたプロテオミクス解析が、メチル水銀の神経毒性を検討・評価する際に有用となると著者らは述べている。

Wang らは、クロダイに異なる濃度のセレンを添加した餌を 42 日間与え、臓器中のメチル水銀と無機水銀濃度を分析した⁷⁸⁾。その結果、セレンがメチル水銀から無機水銀への転換を有意に増加させ、メチル水銀蓄積量を低減させることがわかった。生理学的構造に基づき動態を解析する PBPK モデルでのシミュレーションでは、高濃度のセレン添加で腸管での脱メチル化が 1.5 倍に増進する一方、肝臓での脱メチル化率はかなり低下した。水銀とセレンとの拮抗作用に重要な役割を果たす臓器は肝臓ではなく、腸管であることが示唆された。さらにセレンの添加は、メチル水銀の分布や排出には有意な影響を及ぼさなかったが、脱メチル化で生成された無機水銀の取り込みと排出を促進することが示された。

セレンには稲への無機水銀の蓄積を低減させる作用があると報告されているが、そのメカニズムは明らかではない。Tang らの実験により、セレン添加土壌活性剤は様々な組織中の無機水銀濃度を減らす(低下率; 根 0~48%、籾殻 15~58%、玄米 26~74%)、セレン添加植物活性剤の葉面散布では、葉や茎など地上組織中の無機水銀濃度のみ土壌活性剤と同程度低減させることが示された⁷⁹⁾。根部の無機水銀分布は土壌中セレン濃度の上昇に伴って増加することが観察され、地上の植物組織(葉や茎・稲)中ではなく地下の根圏でセレンが無機水銀に拮抗的に作用し、植物内の水銀蓄積を抑制することが示唆された。また、米の水銀蓄積を制御するには、亜セレン酸、セレン酸塩などのセレン化合物種・形態よりもセレンの量自体が重要となると考察された。

稲へ添加したセレンが水銀含有タンパク質に及ぼす影響について、Li らは 1, 2 次元電気泳動法と蛍光 X 線分析法 (SR-XRF) を用いて検討した⁸⁰⁾。米が実って 2 週間経った稲苗に水銀とセレン化合物を曝露し、21 日後に稲根部のタンパク質を電気泳動法で分離し、金属含有量を測定した。水銀単独曝露では、タンパク質分子量 15-25kDa のところに水銀が結合しており、セレンを追加曝露すると分子量 55-70kDa のところに新たな水銀含有タンパク質が観察された一方、15-25kDa タンパクの水銀含有量は減少した。根部に無機水銀またはメチル水銀を曝露した後にセレンを追加曝露すると、2 次元電気泳動での新たなタンパク質スポットが無機水銀では 9 種、メチル水銀では 10 種類出現した。セレンの添加により、炭水化物とエネルギー代謝、ストレス反応、細胞周期、DNA 複製に関与するタンパク質類に影響を与えたため、これらのタンパク質が水銀毒性に対するセレンの拮抗作用に何らかの役割を果たすものと考えられる。

■毒性抑制のメカニズムに関する報告

Banerjee らは、メチル水銀の毒性抑制に関与する生体内化学反応について、*in vitro* 実験の結果

から考察した⁸¹⁾。メチル水銀は、制御効果を有するタンパク質から遊離させると、内因性のチオール・システイン (CysH) とグルタチオン (GSH) と強く結合して MeHgCys や MeHgSG 複合体を形成して細胞毒性を発現する。37°Cリン酸緩衝液の特異な配位子交換反応を起こす溶液中では、N-CH₂CH₂OH 置換基を含む N,N-二置換ベンズイミダゾール系チオン 1 が MeHgCys や MeHgSG 複合体をより低毒性の水溶性 HgS ナノ粒子に変え、遊離チオール基に相当する CysH と GSH をそれぞれ放出することが報告されている。しかし、N-置換ベンズイミダゾール系チオン 7 や N,N-二置換イミダゾール系チオン 3 では、N-CH₂CH₂OH 置換基を含んでいるにもかかわらず、同様の反応液条件下でも MeHgCys や MeHgSG 複合体が HgS ナノ粒子には変化しなかった。従って、N-CH₂CH₂OH 置換基部分だけでなく、チオン 1 の N,N-二置換部分とベンズイミダゾール環 (MeHg と 1:1 に結合し二原子炭素部分に正電荷を生成する) が、生理的な当該条件下でメチル水銀複合体を HgS に変換するのに必要であると考えられた。

Spiller は Medline, PubMed, Toxline, Google Scholar で検索された水銀とセレンに関する報告 2,018 件のうち、セレン濃度や環境中 (湖や海底など) レベルが評価されていないものを除き、質の担保された代表的な 117 件の文献をレビューした⁸²⁾。それらからまとめたセレンの役割に関する知見を以下に列挙すると、1)水銀はチオール類 (SH 基) に対し親和性を持つが、セレンを含有する場合としない場合で比較すると、セレンを含有すると段階的に水銀との親和性はより高くなる。2)水銀はグルタチオンペルオキシダーゼやチオレドキシシン系 (チオレドキシシン還元酵素 1 および 2) などのセレン蛋白を第一の標的として、これらのセレン部位に水銀が結合することで、細胞内酸化還元環の恒常性機能を阻害し、細胞に酸化ストレスを与える。3)他にもセレン蛋白 P,K,T などを含む多くの標的物質が挙げられており、これらが傷害されることで細胞内の活性酸素種を増大させ、グルタミン酸排泄やカルシウム恒常性不全、ミトコンドリア損傷、脂質過酸化、タンパク質修復阻害、アポトーシスを引き起こす。4)メチル化した水銀ではさらに強力にチオレドキシシン系を傷害し神経毒性が増強される。5)水銀とセレンの親和性が高いことで貯蔵セレンの欠乏が進み、細胞の酸化還元環境修復に必要なセレン蛋白の再生産が妨げられる。6)セレンの供給は、次の①～⑥の役割上重要である。①有機水銀の脱メチル化を促進し無機水銀に変える。②水銀をより影響の少ない標的臓器へ再分配させる。③無機水銀と結合し、不溶性で安定・不活性型の水銀・セレン化合物に変える。④消化管からの水銀吸収を抑制する。⑤生体に必須のセレンを補填・貯蔵する。⑥標的となったセレン蛋白の活性を回復させ細胞内酸化還元環境を修復する。7)セレンが水銀排泄を増やすのか妨げるのかについては相反する証拠が出されており、少なくとも現時点では、水銀排泄の促進をセレンの主な役割に含めることはできない。8)セレンの供給は各種セレン蛋白の機能を回復させ、水銀毒性を軽減するが、水銀の量と形態に対する制約 (メチル水銀毒性は抑制しにくいなど) が存在する。

4) 発展途上国における水銀／メチル水銀の健康問題

小規模金鉱山で金抽出に使用される水銀は、世界の水銀汚染の最大の原因であり、生態系のみならずヒトの健康にも重大な脅威をもたらしている。小規模金採掘は 70 か国以上の発展途上国で行われており、作業員数は 1300 万人に加え、8000 万人～1 億人が小規模金鉱山による影響を受けていると言われている。小規模金鉱山では金抽出に水銀アマルガム法が用いられ、水銀の放出量は年間 1400t (UNEP, 2013) と推定されている。水銀アマルガム法の使用は、周辺地域において水銀汚染による生態系への影響や住民への健康被害を引き起こしている。また水銀鉱山周辺で廃鉱に

なったのちも、水銀による周辺地域住民に対する健康影響が危惧されている。

本報告書は 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、2017 年度に発表された論文を中心に検索した。検索した論文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・水銀鉱山採掘作業員および周辺住民の健康影響

発展途上国における小規模金鉱山での水銀-金アマルガム法による金抽出は作業員や周辺住民に対し、深刻な健康影響を及ぼしている。とくに採掘後の水銀-アマルガム法による金抽出はアマルガム燃焼時に多量の水銀蒸気が発生するため、作業員の慢性水銀中毒のリスクを抱えている。Bose-O'Reilly らは小規模金鉱山作業員を対象に慢性水銀蒸気曝露に起因する典型的な自覚症状について調べた⁸³⁾。フィリピン、モンゴル、タンザニア、ジンバブエ、インドネシアの小規模金鉱山作業員 1,252 人を対象に尿、血液、毛髪中の水銀分析、アンケート調査、健康診断、神経心理学検査を行った。対象者の内訳は対照 (non-exposed) 209 人、汚染地域の住人 (low-exposed) 408 人、共同作業員 (medium-exposed) 181 人、アマルガム燃焼作業員 (high-exposed) 454 人である。水銀曝露群の生物学的試料の水銀濃度は高く、許容値を超えており、とくにアマルガム燃焼作業員は高値であった (表 3)。慢性水銀曝露による典型的症状は振戦、運動失調、協調性の問題、唾液分泌過多、金属味であった (表 4)。神経心理学検査では曝露群はメモリーテスト、Matchbox 検査、Pencil tapping 検査で対照群に比べ、曝露群の成績は悪かった。とくにアマルガム燃焼作業員の 54%が水銀中毒と診断された。著者らは小規模金鉱山作業員の体内水銀負荷量は高く、振戦、運動失調などの神経学的症状を呈しており、多くの作業員が慢性水銀中毒と診断されると述べた。そして水銀曝露の軽減対策の必要性を示唆するとともに慢性水銀中毒患者のための医療システム構築の必要性を説いた。

表 3. Laboratory data of mercury-exposed gold miners

Examined material	Study group ¹			
	non-exposed	low-exposed	medium-exposed	high-exposed
Urine				
respondents [n]	208	406	181	452
Hg [µg/l]				
M±SD	0.64±1.14	7.95±44.7	25.90±92.7	69.40±288
Me ^{***}	0.10	2.30 ^{***}	6.41 ^{***}	12.0 ^{***}
min.-max	< LOD-8.78	< LOD-874	< LOD-868	< LOD-5 240
95% percentile	3.16	22.1	70.8	274
respondents [n]	156	398	179	447
Hg [µg/g creatinine]				
M±SD	0.77±1.45	5.62±19.8	18.80±51.3	36.4±105
Me ^{***}	0.20	1.89 ^{***}	4.36 ^{***}	9.13 ^{***}
min.-max	< LOD-9.31	< LOD-355	< LOD-409	< LOD-1 697
95% percentile	3.57	18.9	79.6	143
Blood				
respondents [n]	165	353	168	438
Hg [µg/l]				
M±SD	3.42±4.99	6.47±12.3	12.5±19.3	17.3±37.3
Me ^{***}	0.94	3.64 ^{***}	7.74 ^{***}	7.56 ^{***}
min.-max	< LOD-31.3	< LOD-172	< LOD-145	429
95% percentile	14.3	19.8	42.6	56.4

表 4. Clinical data, signs and symptoms of mercury-exposed gold miners

Sign or symptom	Study group ¹ [%]				p Chi ²	P _{trend}
	non-exposed	low-exposed	medium-exposed	high-exposed		
Anamnestic data						
metallic taste	2.4	15.0	19.9	17.8	< 0.000	< 0.000
excessive salivation	6.8	12.5	22.7	23.3	< 0.000	< 0.000
sleep disturbances	12.4	28.7	38.1	25.8	< 0.000	0.009
loss of hair	8.1	34.1	29.3	18.3	< 0.000	0.736
feel nervous	3.1	11.5	11.0	12.9	0.021	0.010
feel sad	6.2	19.1	16.1	19.9	0.004	0.006
palpitations	10.1	14.3	21.2	21.7	0.009	0.001
headache	13.2	37.1	41.0	27.7	< 0.000	0.192
nausea	4.7	18.6	19.5	14.8	0.002	0.123
feel numbness	7.0	26.7	32.2	27.1	< 0.000	< 0.000
Clinical data						
grey to bluish discoloration of oral cavity	6.7	17.2	25.4	23.8	< 0.000	< 0.000
finger to nose tremor	5.3	18.2	15.6	12.4	< 0.000	0.465
heel to shin intentional tremor	4.3	26.3	20.8	9.9	< 0.000	0.147
ataxia of gait (walking)	11.5	30.7	21.0	35.9	< 0.000	< 0.000
heel to shin ataxia	8.5	36.4	37.5	31.5	< 0.000	0.001
dysdiadochokinesia	17.3	37.9	41.1	35.0	< 0.000	0.002
abnormal quadriceps reflex (knee)	12.4	18.6	23.7	22.5	0.030	0.007
abnormal mento-labial reflex	26.9	20.1	16.1	27.4	0.033	0.361
bradykinesia	3.4	9.0	19.0	16.5	0.001	< 0.000
hypomimia	2.4	6.2	12.7	16.2	< 0.000	< 0.000
proteinuria	10.8	12.6	15.6	11.1	0.471	0.932

¹ Study groups as in Table 5.
Chi² test p < 0.05 is significant.

Afrifa らはガーナ西部のビビアニ地区の小規模金鉱山作業者の腎機能に対する水銀曝露の影響を報告している⁸⁴⁾。男性作業員 110 人に対し、構成的調査票による社会人口学情報の収集と血液や尿試料による腎機能検査と水銀濃度を測定した。作業員 110 人中 61 名の血液中水銀濃度は職業性水銀曝露許容値 5 µg/L を超えていた。さらに作業員の尿中タンパク濃度は 41.72±68.34 mg/dL ($P<0.0001$)、血清クレアチン値は 2.24±1.19 µmol/L ($P<0.0001$)、そして血液中水銀濃度は 18.37±10.47 µg/L と非水銀曝露群に比べ有意に高値を示した ($P<0.0001$)。しかも、尿中タンパク濃度と血液中水銀濃度との間には有意な正の相関関係 ($r=0.7338$, $P<0.0001$) が見られた。一方、CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 式を用いて算出した推算糸球体濾過量は著しく低下しており、しかも、血液中水銀濃度と高い負の相関関係 ($r=-0.8233$, $P<0.001$) が認められた (図 1)。高い尿中タンパク濃度や血清クレアチニン値は高濃度水銀曝露と関連しており、高濃度水銀曝露はアマルガム燃焼、長時間労働、低学歴とも関連していた。著者らはガーナのビビアニ地区の小規模金鉱山作業員は高濃度水銀蒸気に曝露され、腎機能の低下が一般的に見られることから、水銀曝露に対する個人用保護具の未着用が問題であると述べた。

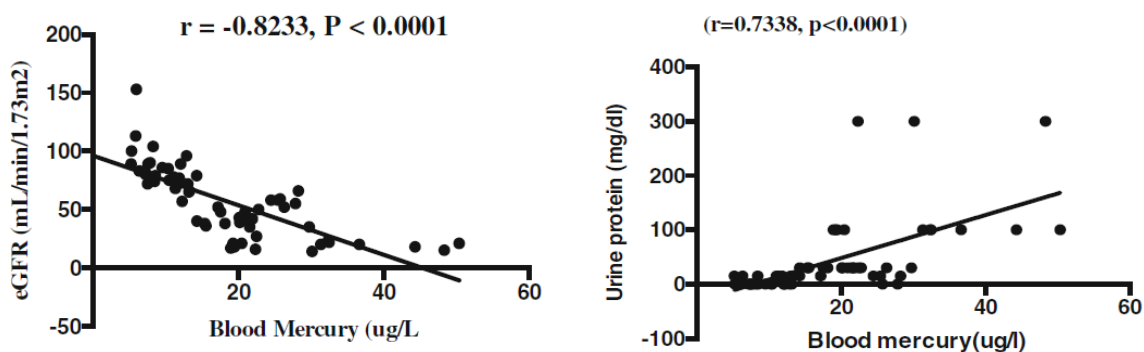


図 1. Scatter plot and Spearman rho moment correlatin between blood mercury and eGFR of exposed particants. Blood mercury levels correlated positively ($r=0.7338, p<0.0001$) with proteinuria but negatively ($r=0.8233, p<0.001$) with eGFR.

Mensah らは同じガーナの Prestea 地区の小規模金鉱山作業員 343 人 (平均年齢 29.5 ± 9.6 歳) を対象に水銀曝露に関する横断調査をおこなった⁸⁵⁾。鉱山作業員のうち 166 人の尿中水銀量は推奨曝露限界 $5.0 \mu\text{g/L}$ を超えており、水銀曝露と症状との関連性では麻痺の訴えとの間で強く、特に以前、他の小規模金鉱山で働いていた作業員 (25 人) との間で高かった ($\chi^2=4.96, P=0.03$) (表 5)。また、この地区の小規模金鉱山では作業員は個人用保護具をほとんど使用しておらず、しかもアマルガム燃焼時に使用が推奨されている水銀回収用レトルトも普及していなかった。Prestea 地区の作業員は職業曝露限界を超える水銀に曝露されており、健康障害を引き起こすリスクを抱えており、ガーナ環境保護庁は作業員に対する早急に専門的なトレーニングの必要性を説いている。

表5. Association between signs and symptoms; and mercury exposure among small scale gold miners, Prestea, Ghana, 2012

Signs and symptoms	N=343		N=25	
	χ^2	P value	χ^2	P value
Red eyes	0.26	0.608	3.22	0.073
Skin rashes	3.49	0.062	0.33	0.566
Frequent cough	0.23	0.629	0.37	0.546
Persistent fever	0.07	0.788	0.37	0.539
Persistent headache	0.69	0.405	0.67	0.412
Metallic taste	0.37	0.544	3.72	0.054
Fatigue	0.01	0.93	1.97	0.160
Muscle ache	0.14	0.525	0.00	0.959
Sinusitis	0.40	0.525	0.00	0.959
Insomnia	0.96	0.327	2.39	0.122
Numbness	0.00	0.959	4.96	0.026
Hair loss	0.04	0.839	0.80	0.369

南米のエクワドルの Portovelo 地域でも数十年に渡り、小規模な金採掘がおこなわれている。Schutzmeier らは金採掘作業員の水銀曝露の実態調査をおこなった⁸⁶⁾。作業員 865 人の尿中水銀濃度の中央値は $1.8 \mu\text{g/L}$ 、95%パーセントタイル値は $28 \mu\text{g/L}$ であった。作業員の 78.3%は尿中水銀濃度が $7 \mu\text{g/L}$ 以下で、中毒の危険性は認められなかったが、5.9%の作業員は $25 \mu\text{g/L}$ 以上であり、中毒に罹患する可能性が高かった。また尿中水銀濃度が $15 \mu\text{g/L}$ を超える従業員 44 名を対象に 10

点のメディカルスコアの合計を算出するためのアンケート調査を実施した。結果は慢性中毒の医療スコアの合計は2~8で、平均値は5.8であった。36名の作業員に一般的な中毒症状が見られ、睡眠障害、拮抗運動反復障害、失調性歩行や神経心理学試験の異常であった(図2)。著者らも水銀使用を削減のための政治的支援や技術導入を実行すべきと述べている。

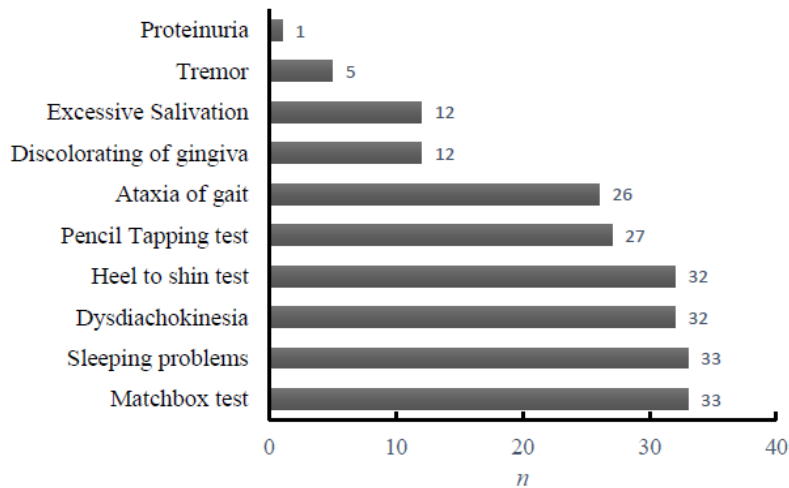


図2. Frequencies of medical score symptoms and positive test results within subgroup (n = 36).

小規模金鉱山では直接金採掘に従事する作業員に加えて、周辺住民の水銀曝露に関する健康リスクが問題となっている。Basriらはインドネシアの南東スラウェシ島のボンバナ地域の小規模金鉱山に従事し、直接的な水銀曝露をうける作業員(直接曝露群)と間接的に曝露をうける周辺住民(間接曝露群)そして対照者(非曝露群)の毛髪中水銀濃度を測定し、周辺住民の曝露評価をおこなった⁸⁷⁾。各々の中央値は直接曝露群45名で12.82 μg/g、間接曝露群25名で7.64 μg/gであり、対照群11名の4.8 μg/gと比べ、有意に高値を示した(図3)。しかも直接曝露群、間接曝露群ともにドイツの生物学的許容値カテゴリーI(1 μg/g以下)を超えており、金鉱山周辺住民に対しても水銀による健康リスクがあることが明らかとなった。

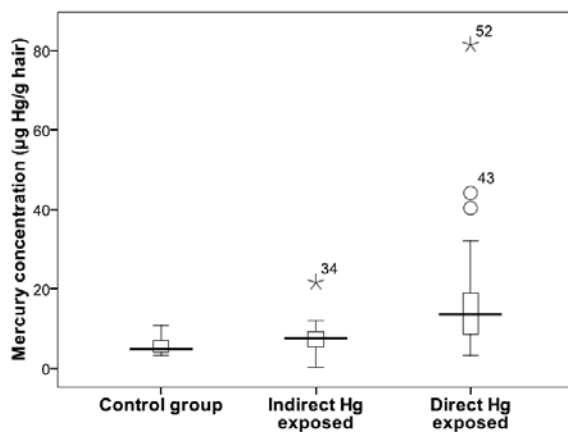


図3. Box plot of mercury concentration in hair, significant different between each exposed group and control group (independent t-test; $P < 0.05$).

Salazar-CamachoらはコロンビアのChoco地区の小規模金鉱山から金採掘に伴う住民の水銀曝露の影響を受ける2つの町(TadóとUnión Panamericana)で調査をおこなった⁸⁸⁾。毛髪中総水銀濃度は平均2.48 ppm(範囲0.06~17.54 ppm; 男性3.29 ppm、女性0.77ppm)であり、両町ともに男性が有意に高値を示した。魚介類の摂取量は、頻繁に魚介類を摂取する人(週5~7回)の毛髪中水銀は平均4.80 ppmであり、非摂取者の0.90 ppmと比べ高値であり、毛髪中水銀濃度は魚介類の摂取量と関係していた(図4)。重回帰分析の結果、重相関係数 $R=0.671$ であり、性別、魚介類

摂取量そして居住地域が毛髪中水銀の間に有意な関連を示すことが明らかになった。しかし、年齢とは間には関連性は認められていない。この調査では対象者の約 60%が米国 EPA の基準値 1.0 ppm を超える毛髪水銀濃度であり、約 25%は WHO の基準値 2.2 ppm を上回っていることが明らかとなった。

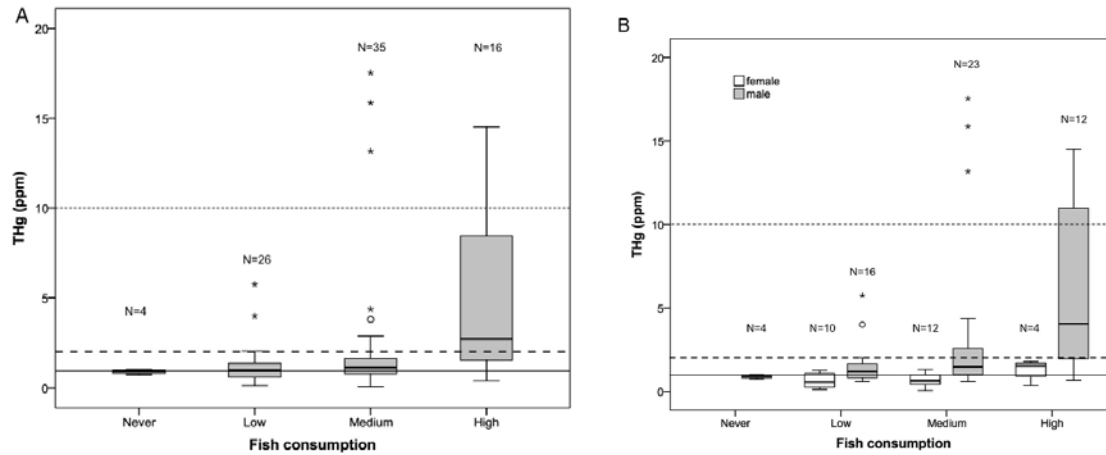


図4. Box plot of total mercury (THg) in hair in relation to consumption of fish (a) and fish intake categorized by gender (b). Fish consumption: Never, Low: 1–2 times/week, Medium: 3–4 times/week and High: 5–7 times/week. Outliers are represented by open circles and extremes by asterisk. Continuous line is the US EPA (2005) limit of 1 ppm, dashed thick line is the JECFA (2006) limit of 2 ppm and dashed fine line is the WHO (1990) limit of 10 ppm.

表6. Descriptive statistics for the mercury ($\mu\text{g Hg/g hair}$) in human hair samples by site and sex, at four study sites in the Madre de Dios river basin of Southeastern Peru.

Site/Sex	n	Range	Arithmetic Mean \pm SD	Geometric Mean \pm GSD	No. (%) \geq Reference Level of 2.2 $\mu\text{g Hg/g Hair}$
Overall ¹	80	0.3, 11.0	3.4 \pm 3.0	2.0 \pm 2.5	36 (45.0) ³
Male	39	0.3, 11.0	3.1 \pm 2.8	2.0 \pm 2.8	19 (48.7)
Female	41	0.5, 10.1	3.6 \pm 3.4	2.1 \pm 2.3	17 (41.5)
Bajo Madre de Dios	21	0.6, 11.0	4.3 \pm 2.8	3.3 \pm 2.2 ²	14 (66.7)
Male	13	0.6, 11.0	4.4 \pm 0.6	3.2 \pm 2.5	9 (69.2)
Female	8	1.3, 6.5	4.0 \pm 0.5	3.5 \pm 1.8	5 (62.5)
Boca Amigo ¹	17	2.1, 10.1	5.0 \pm 0.4	4.5 \pm 1.6 ²	15 (93.8)
Male	7	2.3, 7.9	4.9 \pm 0.5	4.6 \pm 1.5	7 (100.0)
Female	10	2.1, 10.1	5.1 \pm 0.6	4.5 \pm 1.7	8 (88.9)
Pilcopata	23	0.3, 2.3	0.9 \pm 0.5	0.8 \pm 1.7 ²	1 (4.4)
Male	13	0.3, 2.3	0.9 \pm 0.1	0.8 \pm 0.6	1 (7.7)
Female	10	0.5, 1.6	1.0 \pm 0.8	0.9 \pm 1.5	0 (0.0)
Mazuco	20	0.6, 9.2	2.6 \pm 2.3	1.9 \pm 2.1 ²	6 (30.0)
Male	6	0.9, 9.2	3.2 \pm 0.9	2.2 \pm 2.3	2 (33.3)
Female	14	0.6, 7.3	2.3 \pm 0.4	1.8 \pm 2.1	4 (28.6)

¹ Boca Amigo had one observation with an average total mercury content of 30.12 $\mu\text{g Hg/g hair}$. This outlier was not included in any of the above statistical calculations except for the toxic level count; ² Significant difference in geometric mean total hair mercury levels between sites, ANOVA, $p < 0.01$; ³ Significant difference in fraction of samples \geq reference level between sites, χ^2 , $p < 0.01$.

ペルーでもMadre de Dios川流域の住民にとって小規模金鉱山は重要な収入源となっており、近年、採掘活動が拡大している。LangelandらはMadre de Dios川流域の4地域 (1対照地域と3金鉱山地域) から80人の毛髪と24地域の養殖場で飼育したpaco (*Piaractus brachypomus*) 魚111検体を採取し、水銀の曝露評価をおこなった⁸⁹⁾。毛髪水銀濃度は対照地域住民の平均 $0.9\pm 0.5 \mu\text{g/g}$ に比べ、金鉱山の3地域住民の毛髪中水銀濃度 (Bajo Madre de Dios地区 $4.3\pm 2.8 \mu\text{g/g}$ 、Boca Amigo地区 $5.0\pm 0.4 \mu\text{g/g}$ 、Mazuco地区 $2.6\pm 2.3 \mu\text{g/g}$) は統計的に有意に高く、しかもMadre de Dios川の上流から離れるにつれて毛髪中水銀は性別を問わず高値であり、WHOの基準値 2.2 ppm を超えていた (表6)。回帰分析の結果、より高い毛髪水銀レベルは小規模金鉱山コミュニティでの居住と関連していた。一方、paco (*Piaractus brachypomus*) 魚の水銀濃度は米国EPAの組織残留基準値を下回っており、ヒトの水銀曝露は魚介類摂取よりむしろ小規模金鉱山における採掘活動が寄与していると述べた。

Da Silva-Junior ともアマゾン流域のシンゲー川周辺の母岩からの水銀や小規模金鉱山からの水銀による集団の脆弱性に関する横断調査を行った。対象はアマゾン流域のシンゲー川周辺の2つの市の女性268名に対し、社会人口学的質問、生活習慣、食事習慣、健康状態について調査した⁹⁰⁾。対象者の殆どが30~59歳で、3年未満の教育水準であり、240カ月以上の居住歴であった。定期的に魚介類を摂食するヒトの割合は95.9%であったが、基本的には肉食性であった。健康問題では視力障害が43.3%と最も高い罹患率を示した。水銀に関する徴候では記憶喪失42.9%、衰弱35.1%、疲労34.3%、気分変化28.7%、集中力欠如27.2%であった。特に60歳以上の女性は教育水準も低く、水洗トイレや喫煙もないことから、その要因は少なくとも一つは慢性非感染性疾患である水銀中毒の徴候であることを示唆した。これは保健サービスへの利用不足、教育水準と収入の低さが、この地域社会の疾病や傷害に対する感受性を示しており、このような脆弱な集団には公衆衛生および環境保健政策の優先事項であると述べている。

Stecklingらは世界の小規模金鉱山作業者を対象に慢性水銀蒸気曝露に起因する水銀中毒の有病率と障害調整生命年の推計を文献検索から得られた資料を基におこなった⁹¹⁾。世界的に金鉱山作業員として1400~1900万人が従事し、尿中水銀濃度に基づく生物学的モニタリングから鉱山作業員の25~33%、すなわち330~650万人が中等度の慢性水銀中毒に罹患していると推定した。そして世界の疾病負担は1.22から2.39障害調整生命年(100万)であると推定した。彼らは金鉱山作業員においては明らかに水銀中毒が主要な疾病であるが、世界的には問題されない健康問題であると述べている。

Narváezらは小規模金鉱山作業者を対象に水銀蒸気曝露による酸化ストレスによるDNA損傷とDNAメチル化について調べ、水銀による影響の生物学的指標としての有効性について検討した⁹²⁾。金鉱山作業員53名と対象者36名の血液、尿試料を採取し、水銀濃度、酸化ストレスによるDNA損傷マーカーとして8-OH dGそしてDNAメチル化解析にLINE1およびAlu (Yb8) DNAメチル化を測定した。尿中水銀濃度は金鉱山作業員 $36.98\pm 17.79 \mu\text{g/L}$ 、対照者 $9.02\pm 3.64 \mu\text{g/L}$ であり、血液中水銀濃度は金鉱山作業員 $13.46\pm 3.39 \mu\text{g/L}$ 、対照者 $5.02\pm 1.08 \mu\text{g/L}$ といずれも有意に高値を示した。血液中8-OH dGレベルは金鉱山作業員 $35.85\pm 3.87 \text{ ng/mL}$ 、対照者 $20.68\pm 2.62 \text{ ng/mL}$ と有意に高値であった ($P<0.01$)。末梢血白血球によるDNAメチル化解析ではCpG部位のLINE1メチル化が対照者 $65.91\pm 0.16\%$ に対し、金鉱山作業員は $66.9\pm 0.11\%$ と高いメチル化を示した ($P<0.00$)。また金鉱山作業員のLINE1メチル化は8-OHdGレベルとの間に正の相関 ($r=0.382$, $P<0.049$)を示した。LINE1メチル化やDNA修復遺伝子XRCC1のメチル化は水銀濃度との間にも正相関が認められた (図5)。これらの結果は金鉱山作業員において水銀による酸化的ストレスやDNAメチル化が

作業者の健康に影響をもたらすことを示唆した。

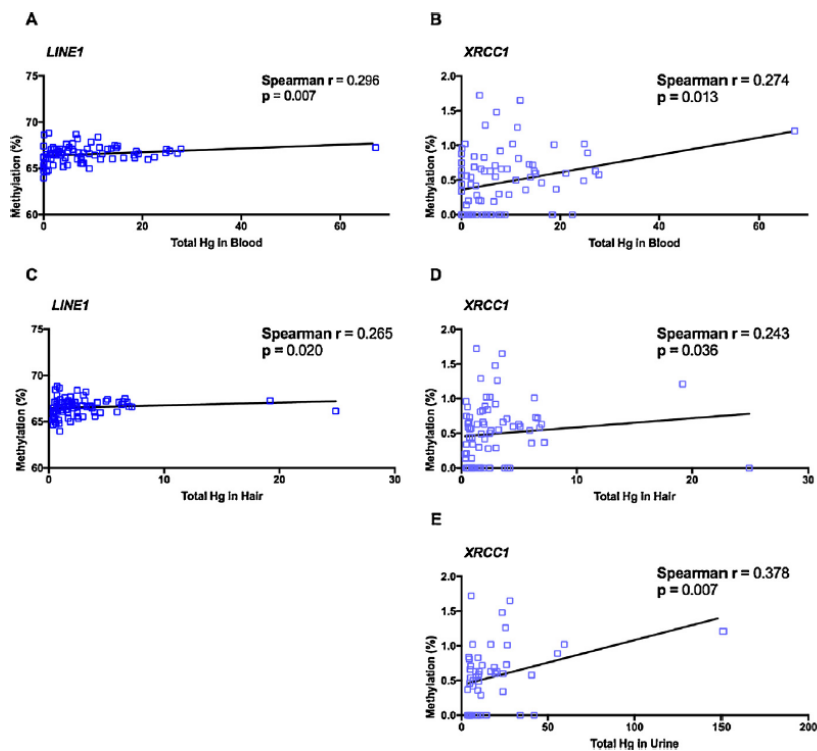


図 5. Correlation between DNA methylation and total Hg levels. Bivariate correlations between LINE1 methylation and total Hg in blood (A) and hair (C) samples. Correlations between XRCC1 methylation and total Hg in blood (B), hair (D) and urine (E) samples.

表7. Hazard quotients (HQs) and hazard indices (HI) across different age stratum and exposure route.

Element	Age group	Ingestion (HQ)	Inhalation (HQ)	Dermal (HQ)	HI
Environmental exposure					
As	≥2 to < 6 years	21	0.13	0.17	21
Hg		4.8	6.3	0.017	11
As	≥6 to < 11 years	11	0.13	0.11	11
Hg		2.5	6.3	0.011	8.8
As	≥11 to < 16 years	6.0	0.13	0.083	6.2
Hg		1.4	6.3	0.084	7.7
As	≥16 years	4.8	0.13	0.020	4.9
Hg		1.1	6.3	0.0020	7.4
Occupational and Environmental exposure					
As	≥11 to < 16 years	24	2.7	0.71	27
Hg		3.7	9.4	0.045	13
As	≥16 years	34	5.5	1.3	41
Hg		5.0	13	0.0077	18

小規模金鉱山では水銀に加えて、他の金属による曝露のリスクの存在が報告されている。Pavilonisらは、南アメリカのボリビアの小規模金鉱山2地区の環境中のヒ素、マンガン、コバルト、

鉛、水銀を測定し、周辺住民と金鉱山作業者の健康リスク評価をおこなった⁹³⁾。評価は金鉱山周辺に住む子供と作業者の発ガン性と非発ガン性について健康リスクの定量化した。金鉱山2地区の土壌中ヒ素濃度はバックグラウンド値より高く、村と金鉱山地区との間に大きな差異が見られた。また2地区の金採掘現場の水銀蒸気濃度は米国EPAの参照濃度*RfD*より30倍であった(表7)。非発がん性の健康影響のリスクは主にヒ素と水銀による曝露であり、がんを発症する確率は大人の作業員で100人中1.3人と高い確率であった。他の元素による発がんリスクは低く、がんの可能性はヒ素曝露によるものであった。水銀蒸気や土壌中の元素の環境特性に基づいた発がん性および非発がん性の疾病の発症リスクは、米国EPAのリスクアセスメントガイダンスの懸念レベルを上回っていた。金鉱山作業員は個人用保護具を着用しておらず、しかも金アマルガムの燃焼が家庭内で一般におこなわれており、小規模金鉱山で水銀曝露の減少のみならず、リスクに関する教育が必要と述べている。

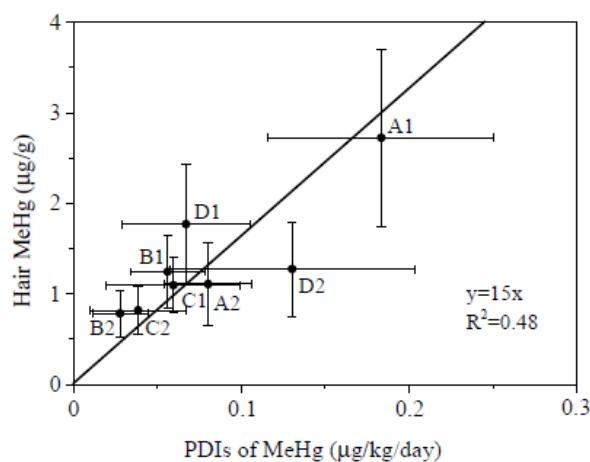


図6. Relationship between hair MeHg and PDIs of MeHg via rice consumption in the children at different sites (A1～D2).

小規模金鉱山のみならず水銀鉱山採掘作業や周辺地域でも住民の水銀曝露による健康影響が問題となっている。中国貴州省の水銀鉱山周辺では住民は水銀蒸気による曝露に加えて穀類からのメチル水銀曝露が存在し、複合水銀曝露の影響が危惧されている。特に水銀毒性に対する感受性は小児が大人に比べて高いことから、小児の水銀曝露が問題となっている。Duらは中国貴州省の万山水銀鉱山地域の小児を対象に水銀曝露評価をおこなった⁹⁴⁾。29校の小学校、237人の小学生を対象に毛髪と尿の総水銀とメチル水銀を測定するとともにこの地区で消費される米の水銀濃度を測定した。毛髪中総水銀濃度の幾何平均値は1.4(範囲 0.5～6.0) µg/gで、メチル水銀濃度の幾何平均値は1.1(0.35～4.2) µg/gであった。尿中水銀濃度の幾何平均値は1.4(0.09～26) µg/g Crであった。摂食によるメチル水銀の1日平均摂取量(PDI)は0.052(0.0033～0.39) µg/kg/日で、しかも毛髪中メチル水銀濃度と間に有意な相関関係($r=0.55, P<0.01$)が認められた(図6)。この地域の子供は米が主なメチル水銀の曝露源であることが明らかとなった。しかも子供の18%が、1日平均摂取量(PDI)が米国EPAの*RfD*の0.1 µg/kg/日を超えており、この地域の子供は米から高濃度のメチル水銀に曝露されていることを示した(表8)。さらに万山水銀鉱山周辺の子供は無機水銀とメチル水銀の複合水銀曝露をうけていると述べた。特に水銀鉱山地点から2km上流の採掘によって汚染された地域(A1)に住む子供の水銀曝露レベルは最も高く、尿中水銀濃度は大人よりも高値であり、この地域の子供は無機水銀曝露に対し脆弱であることが明らかになった。一方、毛髪中総水銀濃度は大人よりも低値であり、これは学校の食堂に使用されている汚染度の低い米に起因していた(表8)。しかしながら、この地域に住む子供たちに対する水銀曝露レベルの低減のための適切な政

策が講じられるべきであると結論づけた。

表8. Table 5 Comparison of Hair THg, MeHg and UHg between and adults in the Wanshan mining area.

Sampling Site	Hair			Urine	Rice (Home)		Rice (School)		Location and Description
	THg (µg/g)	MeHg (µg/g)	MeHg/THg (%)	THg (µg/g Cr)	THg (ng/g)	MeHg (ng/g)	THg (ng/g)	MeHg (ng/g)	
D	5.1±3.2	3.7±2.2	75±16	9.1±13	81±71	14±7.5	-	-	Near A1 [49], adults
F	2.7±1.2	1.9±0.93	74±21	1.3±0.82	21±5.5	11±4.5	-	-	Near A2 [49], adults
B	1.5±0.59	0.79±0.35	55±14	1.1±0.45	15±10	11±11	-	-	Near B1 [49], adults
C	1.3±0.89	0.80±0.36	66±18	2.6±5.8	8.3±3.3	4.7±2.6	-	-	Near B2 [49], adults
A1	3.3±1.4*	2.5±0.98**	71±14	8.6±8.3**	59±41	17±7.3	40±3.9	9.1±1.4	This research, children
A2	1.5±0.68**	1.0±0.47**	69±17	3.1±3.5**	25±34	9.5±12	39±3.0	8.9±1.2	This research, children
B1	1.3±0.63	1.2±0.40**	80±17**	1.4±1.5	11±8.7	6.4±8.7	1.4±1.2	1.2±0.4	This research, children
B2	0.9±0.26	0.75±0.26	83±14**	0.76±0.91	5.9±3.5	2.6±2.5	3.7±1.2	1.6±1.5	This research, children

** $p < 0.01$ compared with adults in the comparable sampling site; * $p < 0.05$ compared with adults in the comparable sampling site.

■小規模金鉱山や水銀鉱山周辺の環境問題について

小規模金鉱山周辺では大気、土壌、河川そして食物の汚染が深刻な問題となっている。Riaz らは、パキスタンの Gilgit-Baltistan 州の金鉱山地域沿いの土壌、食品の水銀濃度を調べ、濃縮係数と汚染係数から濃縮/汚染を求め、水銀汚染を評価した⁹⁵⁾。水銀汚染係数は 18.9~153 であり、バックグラウンドや対照地域と比較して数倍高く、高い水銀汚染を示した。また野菜、種子あるいは穀物、魚介類も高い水銀蓄積を示した。食品中の水銀濃度は欧州連合によって定められたヒトの健康に対する限界値 (critical human health value) より高値であった。1 日摂取量 (PDI) と健康リスク指標を用い、子供や大人におけるリスク評価をおこなうと、食品摂取による累積健康リスク指標は現時点では 1 未満と安全限界内であった。しかし、食品の水銀汚染の継続は将来的には摂取した人々に対する潜在的に脅威になると警鐘している。

Wai らは、中国の野菜消費に注目し、野菜の水銀濃度と消費量から水銀の健康リスク評価をおこない、中国の東部地域全体の総水銀とメチル水銀に関する推定ヒト摂取量 (PDIs) の地域マップを作成した⁹⁶⁾。総水銀については研究対象地域の 19%が、PDIs は 0.08 µg/kg/日以下で、米国 EPA の *RfD* の半分であった。総水銀の PDIs は 0.034~0.162 µg/kg/日で、平均 0.058 であり、メチル水銀の PDIs は 0.007~0.035 µg/kg/日であり、平均 0.013 µg/kg/日であった。中国の総水銀の PDIs は、最も高い値でも *RfD* と同じであり、メチル水銀の PDIs については *RfD* 0.1 µg/kg/日より低値であった。しかし、遼寧省、湖南省、浙江省、貴州省では葉野菜、米/小麦そして魚の摂取による総水銀の PDIs が *RfD* を超える可能性があり、健康リスクの懸念がもたれている。これに対し、中国南部地区では同じ食糧を消費する一般集団のメチル水銀曝露による健康リスクの懸念はなかった。しかしながら、一般集団における健康リスクを評価には葉野菜からの摂取量も考慮すべきと述べている。

インドネシアのブル島の小規模金鉱山では 2012 年から水銀アマルガム法による金採掘が始まり、2015 年まで続いた。この間に選鉱工程で使用された大量の水銀が選別機トロンメルの廃棄物に混入し、これが隣接の水路に流出し、沈殿池に捨てられ、そして Kayeli 湾に流出する。ブル島にはこのようなトロンメル廃棄物の尾鉱沈殿池が数千ある。Reichelt-Brushett らは、Gogrea 地区の鉱山尾鉱である Marloso トロンメル廃棄物による生態系影響をスナクモヒトデ属クモヒトデを用いて毒性リスク評価をおこなった⁹⁷⁾。トロンメル廃棄物中の総水銀濃度は 203 mg/kg であり、生物学的利用能メチル水銀濃度は微量であったことから、この廃棄物には総有機炭素含量は低いことが示された。クモヒトデを用いた毒性試験では未希釈トロンメル廃棄物では 48 時間以内に 100%死亡

し、そして 96 時間の半致死量 (LC50) は 6.7%w/w トロンメル廃棄物 (4 mg/kg 総水銀) と推定された。クモヒトデの水管系に対する亜致死効果を Ability to Right Itself (ARI) 定量法で評価した結果、48 時間の半数影響濃度 (EC50) は 7.3%w/w トロンメル廃棄物 (14.4 mg/kg 総水銀) と推定された。これらの結果はブル島で産出されたトロンメル廃棄物は高濃度の総水銀を含んでおり、それは極めて毒性が高い明らかとなった。しかも生態系において生物学的利用可能な形態へ、そしてメチル化毒性のより強い水銀になりうる懸念が生じることを示唆した。

金鉱山では金抽出に水銀アマルガム法以外にシアン化法が用いられる。シアン化法による金抽出は水銀汚染の低減に貢献するが、シアンによる生態系への影響が報告されている。Chenらは、大規模金鉱山でのシアン化法による金抽出によって生じる他の重金属汚染の問題について調べた⁹⁸⁾。中国吉林省の海溝金鉱山の地表面、尾鉱沈殿池そして対照地区から20試料を収集し、クロム、銅、亜鉛、鉛、ニッケル、カドミウム、ヒ素、水銀を測定し、これら重金属の汚染度について分析した。金鉱山地域の土壌中の鉛濃度は平均819.67 mg/kg、水銀濃度は平均0.12 mg/kg、亜鉛濃度は平均46.92 mg/kgで、対照地区に比べ高値を示した。しかしながら、土壌中の平均水銀濃度は第1環境基準より低く、シアン化法が水銀汚染の低減に寄与していることを明らかにした。土壌蓄積指数や濃縮係数の結果から、鉛の汚染は深刻であったが、水銀、銅の汚染は認められていない。多変量解析から鉛、カドミウム、ヒ素は人為的な由来であり、クロムと亜鉛は自然由来、水銀とニッケルは自然と人為的な由来であった。さらに尾鉱沈殿池は尾鉱の捕捉に重要な役割を果たしていることが判明した。潜在的生態リスク評価の結果、この地域では生態系の健全性に対する重金属のリスクが高く、とくに鉛と水銀はリスク指標において主な汚染物質であり、将来、吉林省海溝金鉱山では大きな問題に発展することを示唆した。

水銀鉱山周辺では土壌中水銀汚染や鉱山からの放出される水銀がヒトや野生動物に対し深刻な健康影響を与えている。さらに昔から水銀は嫌気的な条件下では微生物によりメチル水銀に変換させるために水生野生生物への脅威となるのみならず、陸上生態系の汚染の脅威となっている。とくにアジアでは水田が敏感な生態系であり、土壌に生息するミミズは水銀の生物学的利用能の指標として用いられている。Abeyasingheらは、中国貴州省の水銀鉱山の廃鉱周辺の水田の土壌とミミズの総水銀とメチル水銀濃度を測定し、汚染状況を調査した⁹⁹⁾。土壌およびミミズの総水銀およびメチル水銀濃度は、鉱山からの距離が離れるにつれて減少した。しかし、ミミズの生物学的蓄積性を示すミミズの総水銀に対するメチル水銀の割合は距離が離れるにしたがって増加していた。ミミズのメチル水銀の取り込みとメチル化の上昇に、酸性土壌、鉱山からの有機物含有量の増加が影響していることを示唆した。水銀に汚染されている地域で、浸水し、酸性の水田ではミミズにおいてメチル水銀の生物濃縮が生じていることを明らかにした。

IV. 考 察

メチル水銀/水銀の健康影響に関する 2017 年の論文およびメチル水銀毒性に影響するセレンの論文を概説した。本年度は、これらと深く関わる食品のリスク管理について考察を加える。

■ 欧州食品安全機関のメチル水銀の耐容週間摂取量の改訂に関する考察

欧州共同体 (EC) の要請により、欧州食品安全機関 (EFSA) は 2004 年 2 月 24 日に食物中のメチル水銀の存在に関する科学的意見書を公表し、魚と海産物の平均摂取量からの曝露が FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) の定めたメチル水銀の暫定的耐容週間摂取量

(PTWI) 1.6 µg/kg 体重/週に近くなる国がありうることを結論した。その後、2008年のセイシェル小児発達研究から、新たなセイシェル小児発達栄養研究の結果が公表され、国際的にもフェロー出生コホート研究の結論が認められるようになり、EFSAは2012年に食物中の水銀およびメチル水銀の耐容週間摂取量 (TWI) の見直しをおこなった (この経緯についての詳細は別添の EFSA の “Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food” の翻訳を参照)¹⁾。この TWI を決定する際に用いられた指針値設定の根拠となったのは14年間の追跡および再解析に対しても一貫性のある成果を出し続けたフェロー出生コホート研究の BMDL₀₅ 母親毛髪水銀 12 µg/g と¹⁰⁰⁻¹⁰⁴⁾、セイシェル小児発達栄養研究からの9および30ヵ月児で観察された見かけ上の NOEL (母親毛髪水銀 11 µg/g)¹⁰⁵⁾ であり、これらの平均値 (母親毛髪水銀 11.5 µg/g) を用いて WHO (1990) の1コンパートメント毒物動態学モデル式、 $C = (d \cdot A \cdot f \cdot bw) / (b \cdot V)$ [C, 血中水銀濃度 (µg/L); d, 1日当たりの水銀摂取量 (µg/kg 体重/日); A, 吸収係数 (0.95); f, 血中に分配される吸収割合 (0.05); bw, 体重 (妊婦として 65 kg); b, 排出率定数 (ln 2/血中半減期=1日当たり 0.014); V, 血液量 (妊婦の体重の9%)] にあてはめ、水銀摂取量 1.2 µg/kg 体重/日を算出した。これに毛髪/血液比の変動として2、定常状態の血中水銀濃度を1日当たりの推定摂取量に変換する際の毒物動態に係わる個人間変動として3.2 (=10^{0.5}) の不確実係数を使い、TWIとして1.3 µg/kg 体重/週と定めた。なお動物実験結果では、Huangらは経口で塩化メチル水銀を投与し¹⁰⁶⁾、水銀で0.02 mg/kg 体重/日の用量でマウスの産仔数、雄仔の体重増加、自発反応と聴覚機能の変化に有害影響を認めている。また、Tonkらの発達免疫学研究では動物実験でのメチル水銀のもっとも低い BMDL 値が塩化メチル水銀 0.01 mg/kg 体重/日 (水銀 0.008 mg/kg 体重/日に相当) であることを報告した¹⁰⁷⁾。このように、EFSAはこれら動物実験でヒトよりもかなり低いレベルで影響が現れることに注目しつつも、疫学研究の結果を最優先してメチル水銀の TWI を決定した。

一方で2012年の再評価で、EFSAはメチル水銀の胎児性曝露は心臓自律神経の障害に対しても強い関心を示した。特に注目してレビューしていたのは心拍変動 (heart rate variability, HRV; または心電図 R-R 間隔変動) である¹⁾。経時的に測定された HRV、すなわち心血管系の拍動リズムは周波数分析すると3つの異なる周波数帯に分離でき、その中心周波数はおよそ 0 Hz (very low frequency, VLF)、0.11 Hz (low frequency, LF)、0.25 Hz (high frequency, HF) になる^{1,108,109)}。このうちの LF と HF 成分は各々交感神経由来と副交感神経由来であるとされ、評価には当該周波数帯の大きさ (これを power と言い、各々の神経活動レベルを指す) を用いることができる (同時に、各々の周波数帯の変動係数 CV から CV_{LF} と CV_{HF} も容易に算出可能である)。また、交感神経と副交感神経活動レベルの比を LF/HF 比で表したり、LF と HF の総 power に対する比 (%LF または %HF) で表したりする。自律神経の心血管調律状態はこの交感神経 (LF) と副交感神経 (HF) のバランスによって決定する。以下は EFSA (2012) 翻訳書¹⁾からの抜き書きである。

- JECFA の評価 (FAO/WHO, 2007)¹¹⁰⁾ は胎児期メチル水銀曝露を受けた小児の心血管機能についても考慮した。心臓自律神経を反映する心拍変動 (HRV) についての Grandjean らおよび Murata らの2研究を JECFA は検討した^{111, 112)}。結果は胎児期メチル水銀曝露が心臓自律神経に悪影響を及ぼすことを示唆した。Murata らの研究は出産時母親毛髪濃度への換算中央値 2.24 µg/g で有意な関連を示唆した¹¹²⁾。この値は神経発達指標のものより低かった。JECFA はこの値に注目したが、PTWI 値には反映しなかった。
- Valera らは高濃度 (血中総水銀が 100 µg/L 以上) および中等度のメチル水銀に曝露された成人を

研究した^{113, 114)}。その結果は水銀と HRV 減少との関連を示したが、回帰モデルの調整の有無により、また 2 つの研究の中で完全には一致していなかった。市部と魚摂取量の多い地域を比較した別の研究では、10 歳代の子どもで HRV の幾つかのパラメータが水銀と関連する変化が示唆されたが、成人では認められなかった¹¹⁵⁾。但し、これらの結果では 2 つの異なる集団に属する者同士の大きな差を反映しており、結論を引き出すのが困難であった。Choi らは捕鯨従事者 41 人を検討し¹¹⁶⁾、水銀濃度に伴い HF および LF 成分とも HRV が増加する関連を見出した。但し、仮説では変動減少がメチル水銀曝露による負の影響であった。中等度の曝露を受けている韓国入国集団 (毛髪濃度は平均で 1.02 $\mu\text{g/g}$) における大規模横断研究では、水銀に伴う HF パラメータの減少を示す関連が見られた¹¹⁷⁾。

- 対象者 27 人が総水銀 1.08 $\mu\text{g/g}$ (1.0 μg メチル水銀/g に相当) を含有する魚を 14 週間食べる介入研究では、介入前および対照群に比べて LF 成分の変動増加が認められた¹¹⁸⁾。介入群の各対象者はメバチあるいはメカジキを週約 200 g 与えられた。各対象者に与えられた量は体重に依存するので、27 人は全てメチル水銀 3.4 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週が投与された。14 週間後の毛髪水銀濃度は平均で 8.76 $\mu\text{g/g}$ になった。与えられたメバチとメカジキ以外のメチル水銀濃度の高い魚の摂取は禁止されていた。対照群の 27 人は普段の食事を続けるよう指示された。HRV と血漿中 DHA および EPA が摂取前、第 15、29 週に測定された。介入群の LF 成分の HRV は第 15 週で増加していたが、洗出し期間後の第 29 週では摂取前のレベルに戻っていた。対照群ではそのような変化は現れなかった。LF 成分の増加に HF 成分の変化は伴っておらず、したがって 2 成分の比は変化した。DHA+EPA の血漿中濃度は観察した 3 時点でわずかに変化した。HRV と同じ変化パターンではなかった。逆に介入群ではその濃度は摂取前に比べ 29 週では僅かに低く、15 週ではその中間であった。HRV の結果で LF 成分が増加したことは部分的に Choi らの結果¹¹⁶⁾ に似ていた。しかし、この介入研究では HF 成分が変化せずに LF 成分が増えており、交感-副交感神経バランスが交感神経活動側に偏位したことを示唆した。したがって、この HRV 変化は有益影響とは考えられないが、有害性の程度について結論するのは困難である。
- 以上をまとめると、心臓自律神経の研究は水銀の HRV に対する影響を示唆したが、研究間で一貫性がなく、健康への示唆は現在のところ不明である。適切に計画された介入研究はメチル水銀 3.4 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週を 14 週間投与した後に HRV の変化を示した。この変動は洗出し期間の 15 週間後に元に戻った。

そもそも自律神経の機能障害は、原則的に、安静時の HRV で見られる交感-副交感神経バランスで検討する。初期あるいは中等度障害の時には交感神経優位状態であり、重篤になると交感神経および副交感神経活動レベルはともに著しく低下する¹¹⁹⁾。実際、糖尿病¹¹⁹⁾やアルコール依存症¹²⁰⁾の患者では LF (CV_{LF}) および HF (CV_{HF}) ともに対照群と比べ有意に低下する。交感神経優位状態には、対照群と比べ、①有意に低下した HF (LF には有意差が認められない)、②有意に高くなった LF (HF には有意差が認められない)、③ LF/HF 比が有意に高い、の 3 通りがある。過去の多くの産業・環境保健領域の研究では、①の HF の低下が認められている (鉛、スチレン、二硫化炭素、混合有機溶剤、局所振動に曝露する作業員¹²¹⁻¹²⁹⁾; 地下鉄サリンの曝露者¹³⁰⁾; 胎児性水俣病患者¹³¹⁾; 90 分以上の通勤者¹³²⁾)。Pagani らは慢性疲労症候群患者群の安静時の LF 成分 (73 \pm 11) が対照群 (51 \pm 11) と比べ有意に高かったが、暗算負荷をかけた後に測定すると、(血圧変動には有意差が見られなかったが) 患者群で HF が低下したことを報告し、副交感神経活動性の低下と同様に、LF の増加は交感神経優位状態を示唆すると述べている¹³³⁾。

HRV の評価の際にもう 1 つ重要な点は HRV の測定法である。Holter 心電計¹¹³⁻¹¹⁵、心電計+AD コンバーター^{111, 112, 118, 121-131}、その他の測定装置^{116, 117}が使われているものの、アナログの心電波形をデジタルデータとして取り込む際の周波数は 128 Hz¹¹³⁻¹¹⁵、200 Hz¹³⁴、1000 Hz^{111, 112, 116, 118, 121-131}、不明¹¹⁷であり、この周波数の違いは R-R 間隔時間の精度に影響する (例えば、200 Hz では 5 msec 毎、1000 Hz では 1 msec 毎に R-R 間隔時間が数値化される)。また、測定時の被験者の姿勢は各々の power および LF/HF 比の値に影響することが報告されており¹³⁵、通常 HF や LF は安静仰臥位で測定されるが^{111, 112, 116, 118, 121-130, 133}、Lim らは坐位であった¹¹⁷。Valera らは体位について記述しておらず¹¹³⁻¹¹⁵、しかも周波数分析の際に解析中の心電図 R-R 間隔の平均値より 80% 未満ないし 120% 以上乖離した R-R 間隔時間のデータは除いて計算している。

EFSA の述べた結果を改めて眺めると、多くの研究論文においてメチル水銀曝露により交感神経優位状態になるということと一致しているように思われる。Grandjena らのフェロー出生コホート研究¹¹¹および Murata らの「臍の緒」(乾燥臍帯組織) 中メチル水銀濃度を用いた後向きコホート研究¹¹² は胎児期メチル水銀曝露と自律神経機能指標との量-影響関係の検討であり、胎児期曝露の自律神経影響が 7 歳ないし 14 歳まで認められたことを示唆しているが、容易に臨界濃度を算出することはできない。一方、Yaginuma-Sakurai らの介入研究では、介入群においてマグロ 14 週間の摂取後に平均毛髪水銀濃度が 8.76 $\mu\text{g/g}$ (対照群の同時期の毛髪水銀濃度は 2.14 $\mu\text{g/g}$) となり (図 7)¹³⁶、介入群の交感神経活動レベルは対照群と比べて有意に高かった¹¹⁸。したがって、この介入群の毛髪水銀が 8.76 $\mu\text{g/g}$ のときが自律神経系における臨界影響と見做せるように思われるので、これを基として EFSA は TWI を再考することが望まれよう。

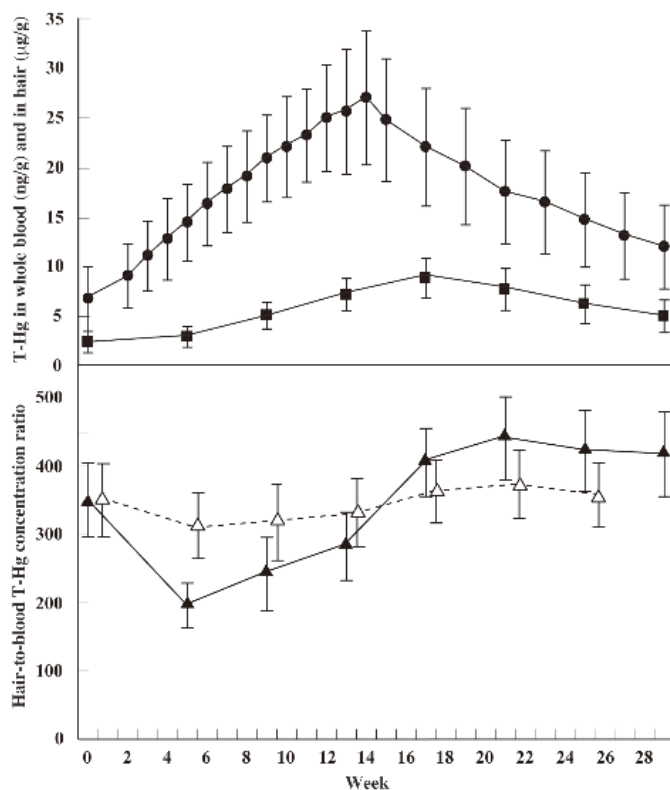


図 7. Temporal changes of total mercury (T-Hg) concentrations in whole blood (●) and hair (■) and of hair-to-blood T-Hg concentration ratios in 27 subjects (mean and SD). The symbols of Δ and \blacktriangle represent the time lag-adjusted and unadjusted hair-to blood ratios, respectively.

■ 発展途上国における水銀/メチル水銀問題

多くの発展途上国の小規模金鉱山では、今なお、アマルガム燃焼者の水銀負荷量も高く、典型的な慢性水銀中毒症状が見られるとともに、神経心理的テスト成績が悪いこと明らかとなった。

加えて高い尿中タンパク濃度や糸球体濾過量の低下などの腎機能への影響も認められている。これら作業者の多くは水銀回収装置レトルトや保護具を使用しておらず、作業者に対する水銀削減のための政治的支援や技術指導の必要性と中毒患者に対する医療システムの構築の必要性が求められている。金鉱山周辺住民は公衆衛生学的に脆弱であり、環境保健対策を優先すべきと提言するとともに、水銀による健康リスクがあり、注意を喚起している。水銀による酸化ストレスによるDNAに対する影響を調べた研究では、金採掘作業員のDNAに対する水銀の影響が認められている。小規模金鉱山作業者の水銀中毒の疾病負担は1.22~2.39/100万DALYと推定され、世界的にはあまり重要な健康問題ではないが、発展途上国では無視できない問題である。水銀鉱山周辺に住む子供の水銀曝露に関する調査では、主な水銀曝露源は米からのメチル水銀であり、調査した子供の18%は米国EPAの*RfD*のメチル水銀1日平均摂取量を超えていることが明らかとなった。パキスタンでは小規模金鉱山周辺の土壌や食品の水銀濃度から水銀の汚染係数が求められている。水銀汚染係数は対照地区に比べ高く、食品中の水銀濃度もヒトの健康に対する限界値より高値であるが、一日摂取量から求めた健康リスク評価では安全限界にあることが明らかとなった。中国の東部地域の一般集団の総水銀やメチル水銀のPDIが*RfD*以内にあるが、遼寧省、湖南省、浙江省、貴州省では総水銀のPDIが*RfD*を超えた健康リスクの懸念がもたれている。

V. 結 論

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、2017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編を超えて横這い状態が続いているが、疫学研究の割合は2015年以降減少していた。(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、これまでの報告を見ると、メチル水銀の影響は男女児で異なるように思われることから、男女別々に解析することが望まれる。同時に、今後の研究では健康影響を評価する手法を統一し、メタ分析がおこなえるようにすることが望まれる。(2)動物実験ではセレンのメチル水銀毒性に対する保護的作用が示されるようであるが、疫学研究ではセレンの保護作用が確認されていない。これは種の違いなのかどうか確認することが望まれる。(3)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。(4)EFSAは2012年に食品中のメチル水銀の耐容週間摂取量を改訂したが、その根拠はフェロー出生コホート研究とセイシェル小児発達栄養研究で見られた小児神経発達影響であった。しかしながら、自律神経影響は成人でも認められ、かつ小児神経発達影響よりも低濃度曝露で起こっていると考えられることから、今後自律神経影響の解釈を含めて、再吟味されることが望まれる。

VI. 次年度以降の計画

2018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EFSA (2012) の日本語版を訳出した上で、メチル水銀の臨界濃度決定に対する根拠の妥当性について考察したが、次年度も異なるテーマで検討する予定である。

引用文献

1. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. *EFSA Journal* 10(12): 2985, 2012 [<http://www.med.akita-u.ac.jp/~eisei/EFSA2012MercuryJPV.pdf>].
2. Love TM, Thurston SW, Davidson PW. Finding vulnerable subpopulations in the Seychelles child development study: effect of modification with latent groups. *Stat Methods Med Res* 2017; 26: 809-822.
3. Wallin A, Di Giuseppe D, Orsini N, Akesson A, Forouhi NG, Wolk A. Fish consumption and frying of fish in relation to type 2 diabetes incidence: a prospective cohort study of Swedish men. *Eur J Nutr* 2017; 843-852.
4. Caballero B, Olguin N, Campos F, Farina M, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ, Llop S, Rodriguez-Farre E, Sunol C. Methylmercury-induced developmental toxicity is associated with oxidative stress and cofilin phosphorylation. Cellular and human studies. *Neurotoxicology* 2017; 59: 197-209.
5. Hu XF, Laird BD, Chan HM. Mercury diminishes the cardiovascular protective effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the modern diet of Inuit in Canada. *Environ Res* 2017; 152: 470-477.
6. Bridges CC, Zalups RK. Mechanisms involved in the transport of mercuric ions in target tissues. *Arch Toxicol* 2017; 91: 63-81.
7. Ha E, Basu N, Bose-O'Reilly S, Dorea JG, McSorley E, Sakamaoto M, Chan HM. Current progress on understanding the impact of mercury on human health. *Environ Res* 2017; 152: 419-433.
8. Groth E 3rd. Scientific foundations of fish-consumption advice for pregnant women: epidemiological evidence benefit-risk modeling, and an integrated approach. *Environ Res* 2017; 152: 386-406.
9. Kobal AB, Snoj Tratnik J, Mazej D, Fajon V, Gibicar D, Miklavcic A, Kocman D, Kotnik J, Sesek Briski A, Osredkar J, Krsnik M, Prezelj M, Knap C, Krizaj B, Liang L, Horvat M. Exposure to mercury in susceptible population groups living in the former mercury mining town of Idrija, Slovenia. *Environ Res* 2017; 152:434-445.
10. Brombach CC, Manorut P, Kolambage-Dona PPP, Ezzeldin MF, Chen B, Corns WT, Feldmann J, Krupp EM. Methylmercury varies more than one order of magnitude in commercial European rice. *Food Chem* 2017 214: 360-365.
11. 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* 2017; 125: 677-683.
12. Sathiakumar N, Tipre M, Turner-Henson A, Chen L, Leader M, Gohlke J. Post-deepwater horizon

- blowout seafood consumption patterns and community-specific levels of concern for selected chemicals among children in mobile country, Alabama. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 1-7.
13. Crowe W, Allsopp PJ, Watson GE, Magee PJ, Strain JJ, Armstrong DJ, Ball E, McSorley EM. Mercury as an environmental stimulus in the development of autoimmunity - a systematic review. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 72-80.
 14. Sandstrom J, Eggermann E, Charvet I, Roux A, Toni N, Greggio C, Broyer A, Monnet-Tschudi F, Stoppini L. Development and characterization of human embryonic stem cell-derived 3D neural tissue model for neurotoxicity testing. *Toxicol In Vitro* 2017; 38: 124-135.
 15. Prpic I, Milardovic A, Vlastic-Cicvaric I, Spiric Z, Radic Nisevic J, Vukelic P, Snoj Tratnik 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* 2017; 152: 369-374.
 16. Franken C, Koppen G, Lambrechts N, Govarts E, Bruckers L, Den Hond E, Loots I, Nelen V, Sioen I, Nawrot TS, Baeyens W, Van Larebeke N, Boonen F, Ooms D, Wevers M, Jacobs G, Covaci A, Schettgen T, Schoeters G. Environmental exposure to human carcinogens in teenagers and the association with DNA damage. *Environ Res* 2017; 152: 165-174.
 17. Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, Haines D, Malowany M, Khoury C. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2007-2013. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 189-200.
 18. Risher JF, Tucker P. Alkyl mercury-induced toxicity: multiple mechanisms of action. *Rev Environ Contam Toxicol* 2017; 240: 105-149.
 19. Patnaik R, Padhy RN. Human umbilical cord blood-derived neural stem cell line as a screening model for toxicity. *Neurotox Res* 2017; 31: 319-326.
 20. Dorea JG. Low-dose thimerosal in pediatric vaccines: adverse effects in perspective. *Environ Res* 2017; 152: 280-293.
 21. Tomiyasu T, Kodamatani H, Hamada YK, Matsuyama A, Imura R, Taniguchi Y, Hidayati N, Rahajoe JS. Distribution of total mercury and methylmercury around the small-scale gold mining area along the Cikaniki river, Bogor, Indonesia. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017; 24: 2643-2652.
 22. Miller C, Karimi R, Zhang Q, Yang J, Meliker J. Mercury, eicosapentanoic acid and docosahexaenoic acid demonstrate limited effect on plasma paraoxonase-1 activity and blood pressure among avid seafood consumers in the Long Island Study of seafood consumption, NY, USA. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 373-377.
 23. Park K, Seo E. Toenail mercury and dyslipidemia: interaction with selenium. *J Trace Elem Med Biol* 2017; 39: 43-49.
 24. Xu X, Wang WX. Mercury exposure and source tracking in distinct marine-cages fish farm in southern China. *Environ Pollut* 2017; 220: 1138-1146.
 25. Marin S, Pardo O, Baguena R, Font G, Font G, Yusa V. Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the region of Valencia, Spain: a total diet study. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2017; 34: 228-240.
 26. Kumagai Y, Abiko Y. Environmental electrophiles: protein adducts, modulation of redox signaling, and interaction with persulfides/polysulfides. *Chem Res Toxicol* 2017; 30: 203-219.

27. Jacobs S, Sioen I, Jacxsens L, Domingo JL, Sloth JJ, Marques A, Verbeke W. Risk assessment of methylmercury in five European countries considering the national seafood consumption patterns. *Food Chem Toxicol* 2017; 104: 26-34.
28. 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* 2017; 267: 53-58.
29. Waldmann T, Grinberg M, Konig A, Rempel E, Schildknecht S, Henry M, Holzer AK, Dreser N, Shinde V, Sachinidis A, Rahnenfuhrer J, Hengstler JG, Leist M. Stem cell transcriptome responses and corresponding biomarkers that indicate the transition from adaptive responses to cytotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2017; 30: 905-922.
30. Downer MK, Martinez-Gonzalez MA, Gea A, Stampfer M, Warnberg J, Ruiz-Canela M, Salas-Salvado J, Corella D, Ros E, Fito M, Estruch R, Aros F, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Bullo M, Sorli JV, Munoz MA, Garcia-Rodriguez A, Gutierrez-Bedmar M, Gomez-Gracia E, PREDIMED Study Investigators. Mercury exposure and risk of cardiovascular disease: a nested case-control study in the PREDIMED (Prevention with Mediterranean Diet) study. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 9.
31. Das S, Paul A, Mumbreekar KD, Rao SB. Harmonization of mangiferin on methylmercury engendered mitochondrial dysfunction. *Environ Toxicol* 2017; 32: 630-644.
32. Wells EM, Herbstman JB, Lin YH, Hibbeln JR, Halden RU, Witter FR, Goldman LR. Methyl mercury, but not inorganic mercury, associated with higher blood pressure during pregnancy. *Environ Res* 2017; 154: 247-252.
33. Vilavert L, Borrell F, Nadal M, Jacobs S, Minnens F, Verbeke W, Marques A, Domingo JL. Health risk/benefit information for consumers of fish and shellfish: Fish choice, a new online tool. *Food Chem Toxicol* 2017; 104: 79-84.
34. Cantoral A, Batis C, Basu N. National estimation of seafood consumption in Mexico: implications for exposure to methylmercury and polyunsaturated fatty acids. *Chemosphere* 2017; 174: 289-296.
35. Mortazavi S, Mortazavi G, Paknahad M. Methylmercury exposure in women of childbearing age and children. *Workplace Health Saf* 2017; 65: 52.
36. Bradley MA, Barst BD, Basu N. A review of mercury bioavailability in humans and fish. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 169.
37. Alava JJ, Cheung WWL, Ross PS, Sumaila UR. Climate change-contaminant interactions in marine food webs: toward a conceptual framework. *Glob Chang Biol* 2017; 23: 3984-4001.
38. Cusack LK, Smit E, Kile ML, Harding AK. Regional and temporal trends in blood mercury concentrations and fish consumption in women of child bearing age in the United States using NHANES data from 1999-2010. *Environ Health* 2017; 16: 10.
39. Gustin K, Tofail F, Mehrin F, Levi M, Vahter M, Kippler M. Methylmercury exposure and cognitive abilities and behavior at 10 years of age. *Environ Int* 2017; 102: 97-105.
40. Ramasamy EV, Jayascooryan KK, Chandran MS, Mohan M. Total and methyl mercury in the water, sediment, and fishes of Vembanad, a tropical backwater system in India. *Environ Monit Assess* 2017; 189: 130.

41. Emanuele E, Meliker J. Seafood intake, polyunsaturated fatty acids, blood mercury, and serum C-reactive protein in US National Health and Nutrition Examination Survey (2005-2006). *Int J Environ Health Res* 2017; 27: 136-143.
42. Alves JC, Lima de Paiva E, Milani RF, Bearzoti E, Morgano MA, Diego Quintaes K. Risk estimation to human health caused by the mercury content of sushi and sashimi sold in Japanese restaurants in Brazil. *J Environ Sci Health B* 2017; 52: 418-424.
43. Jadan-Piedra C, Baquedano M, Puig S, Velez D, Devesa V. Use of *saccharomyces cerevisiae* to reduce the bioaccessibility of mercury from food. *J Agri Food Chem* 2017; 65: 2876-2882.
44. Karatela S, Paterson J, Ward NI. Domain specific effects of postnatal toenail methylmercury exposure on child behaviour. *J Trace Elem Med Biol* 2017; 41: 10-15.
45. Tatsuta N, Nakai K, Iwai-Shimada M, Suzuki T, Satoh H, Murata K. Total mercury levels in hair of children aged 7 years before and after the Great East Japan earthquake. *Sci Total Environ* 2017; 596-597: 207-211.
46. Branco V, Caito S, Farina M, Teixeira da Rocha J, Aschuner M, Carvalho C. Biomarkers of mercury toxicity: past, present, and future trends. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2017; 20: 119-154.
47. Kirk LE, Jørgensen JS, Nielsen F, Grandjean P. Public health benefits of hair-mercury analysis and dietary advice in lowering methylmercury exposure in pregnant women. *Scand J Public Health* 2017; 45: 444-451.
48. Monstero RN, Karimi R, Nyland JF, Harrington J, Levine K, Meliker JR. Mercury exposure, serum antinuclear antibodies, and serum cytokine levels in the Long Island study of seafood consumption: a cross-sectional study in NY, USA. Monastero RN, Karimi R, Nyland JF, Harrington J, Levine K, Meliker JR. *Environ Res* 2017; 156: 334-340.
49. Bailey JM, Colon-Rodriguez A, Atchison WD. Evaluating a gene-environment interaction in amyotrophic lateral sclerosis: methylmercury exposure and muted SOD1. *Curr Environ Health Rep* 2017; 4: 200-207.
50. Yan J, Gao ZY, Wang J, Yan CH. Hair mercury levels and their relationship with seafood consumption among preschool children in Shanghai. *Biomed Environ Sci* 2017; 30: 220-223.
51. Roy C, Tremblay PY, Ayotte P. Is mercury exposure causing diabetes, metabolic syndrome and insulin resistanc? A systematic review of the literature. *Environ Res* 2017; 156: 747-760.
52. Hirooka T, Yoshida E, Eto K, Kaji T. Methylmercury induces hyaluronan synthesis in cultured human brain microvascular endothelial cells and pericytes via different mechanisms. *J Toxicol Sci* 2017; 42: 329-333.
53. Bentley K, Soebandrio A. Dietary exposure assessment for arsenic and mercury following submarine tailings placement in Ratatotok Sub-district, North Sulawesi, Indonesia. *Environ Pollut* 2017; 227: 552-559.
54. Alves AC, Monteiro MS, Machado AL, Oliveira M, Boia A, Correia A, Oliveira N, Soares AMVM, Loureiro S. Mercury levels in parturient and newborns from Aveiro region, Portugal. *J Toxicol Environ Health A* 2017; 80: 697-709.
55. Delgado-Alvarez CG, Frias-Espericueta MN, Ruelas-Inzunza J, Becerra-Alvarez MJ, Osuna-Martinez CC, Aguilar-Juarez M, Osuna-Lopez JI, Escobar-Sanchez , Voltolina D. Total mercury in muscles and

- liver of *Mugil* spp. from three coastal lagoons of NW Mexico: concentrations and risk assessment. *Environ Monit Assess* 2017; 189: 312.
56. O'Malley GF. The blood of my veins - mercury, Minamata and the soul of Japan. *Clin Toxicol* 2017; 55: 934-938.
 57. Llull RM, Gari M, Canals M, Rey-Maqueira T, Grimalt JO. Mercury concentrations in lean fish from the Western Mediterranean Sea: dietary exposure and risk assessment in the population of the Balearic Islands. *Environ Res* 2017; 158: 16-23.
 58. Juric AK, Batal M, David W, Sharp D, Schwartz H, Ing A, Fediuk K, Black A, Tikhonov C, Chan HM. A total diet study and probabilistic assessment of dietary mercury exposure among First Nations living on-reserve in Ontario, Canada. *Environ Res* 2017; 158: 409-420.
 59. Zhao L, Guo Y, Meng B, Yao H, Feng X. Effects of damming on the distribution and methylation of mercury in Wujiang river, southwest China. *Chemosphere* 2017; 185: 780-788.
 60. Wal KM, Dai J, Yu PKN, Zhou X, Wong CMS. Public health risk of mercury in China through consumption of vegetables. a modelling study. *Environ Res* 2017; 159: 152-157.
 61. Tatsuta N, Kurokawa N, Nakai K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Murata K, Satoh H. Effects of intrauterine exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on birth weight in Japanese male and female newborns. *Environ Health Prev Med* 2017; 22: 39.
 62. Basu N, Eng JWL, Perkins M, Santa-Rios A, Martincevic G, Carlson K, Neitzel RL. Development and application of a novel method to characterize methylmercury exposure in newborns using dried blood spots. *Environ Res* 2017; 159: 276-282.
 63. Tatsuta N, Murata K, Iwai-Shimada M, Yaginuma-Sakurai K, Satoh H, Nakai K. Psychomotor ability in children prenatally exposed to methylmercury: the 18-month follow-up of Tohoku Study of Child Development. *Tohoku J Exp Med* 2017; 242: 1-8.
 64. Bjørklund G, Dadar M, Mutter J, Aaseth J. The toxicology of mercury: current research and emerging trends. *Environ Res* 2017; 159: 545-554.
 65. 坂本峰至, 板井啓明, 村田勝敬. メチル水銀の胎児期曝露影響—水俣病から環境保健学研究へ. *日衛誌* 2017; 72: 140-148.
 66. Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Koriyama C, Murata K. Placental transfer and levels of mercury, selenium, vitamin E, and docosahexaenoic acid in maternal and umbilical cord blood. *Environ Int* 2018; 111: 309-315.
 67. Rothenberg SE, Jackson BP, Carly McCalla G, Donohue A, Emmons AM. Co-exposure to methylmercury and inorganic arsenic in baby rice cereals and rice-containing teething biscuits. *Environ Res* 2017; 159: 639-647.
 68. Yeates AJ, Thurston SW, Li H, Mulhem MS, McSorley EM, Watson GE, Shamlaye CF, Strain JJ, Myers GJ, Davidson PW, van Wijngaarden E, Broberg K. PUFA status and methylmercury exposure are not associated with leukocyte telomere length in mothers or their children in the Seychelles child development study. *J Nutr* 2017; 147: 2017-2024.
 69. Timmermann CAG, Choi AL, Petersen MS, Nielsen F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, Grandjean P. Secondary sex ratio in relation to exposures to polychlorinated biphenyls, dichlorodiphenyl dichloroethylene and methylmercury. *Int J Circumpolar Health* 2017; 76: 1406234.

70. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Timmermann A, Budtz-Jørgensen E. Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *J Immunotoxicol* 2017; 14: 188-195.
71. Hoang VAT, Do HTT, Agusa T, Koriyama C, Akiba S, Ishibashi Y, Sakamoto M, Yamamoto M. Hair mercury levels in relation to fish consumption among Vietnamese in Hanoi. *J Toxicol Sci* 2017; 42: 651-662.
72. Eiser AR. Why does Finland have the highest dementia mortality rate? Environmental factors may be generalizable. *Brain Res* 2017; 1671: 14-17.
73. Hoang VAT, Sakamoto M, Yamamoto M. Mercury and selenium levels, and their molar ratios in several species of commercial shrimp in Japan regarding the health risk of methylmercury exposure. *J Toxicol Sci* 2017; 42: 509-517.
74. Laird B, Chan HM, Kannan K, Husain A, Al-Amiri H, Dashti B, Sultan A, Al-Othman A, Al-Mutawa F. Exposure and risk characterization for dietary methylmercury from seafood consumption in Kuwait. *Sci Total Environ* 2017; 607-608: 375-380.
75. Peng Q, Greenfield BK, Dang F, Gong Y, Bu W, Zhong H. Mechanistic understanding of low methylmercury bioaccessibility from crayfish (*Procambarus clarkii*) muscle tissue. *Sci Total Environ* 2017; 603-604: 453-460.
76. Maage A, Nilssen BM, Julshamn K, Frøyland L, Valdersnes S. Total Mercury, Methylmercury, inorganic arsenic and other elements in meat from Minke Whale (*Balaenoptera acutorostrata*) from the North East Atlantic Ocean. *Bull Environ Contam Toxicol* 2017; 99: 161-166.
77. Rasinger JD, Lundebye AK, Penglase SJ, Ellingsen S, Amlund H. Methylmercury Induced Neurotoxicity and the Influence of Selenium in the brains of adult Zebrafish (*Danio rerio*). *Int J Mol Sci* 2017; 18: 725.
78. Wang X, Wang WX. Selenium induces the demethylation of mercury in marine fish. *Environ Pollut* 2017; 231: 1543-1551.
79. Tang W, Dang F, Evans D, Zhong H, Xiao L. Understanding reduced inorganic mercury accumulation in rice following selenium application: Selenium application routes, speciation and doses. *Chemosphere* 2017; 169: 369-376.
80. Li Y, Li H, Li YF, Zhao J, Guo J, Wang R, Li B, Zhang Z, Gao Y. Evidence for molecular antagonistic mechanism between mercury and selenium in rice (*Oryza sativa* L.): a combined study using 1,2-dimensional electrophoresis and SR-XRF techniques. *J Trace Elem Med Biol* 2017; [doi 10.1016/j.jtemb.2017.10.006].
81. Banerjee M, Karri R, Chalana A, Das R, Rai RK, Rawat KS, Pathak B, Roy G. Protection of endogenous thiols against methylmercury with benzimidazole-based thione by unusual ligand-exchange reactions. *Chemistry* 2017; 23: 5696-5707.
82. Spiller HA. Rethinking mercury: the role of selenium in the pathophysiology of mercury toxicity. *Clin Toxicol* 2017; 10: 1-14.
83. Bose-O'Reilly S, Bernaudat L, Siebert U, Roider G, Nowak D, Drasch G. Signs and symptoms of mercury-exposed gold miners. *Int J Occup Med Environ Health* 2017; 30: 249-269.
84. Afrifa J, Essien-Baidoo S, Ephraim RKD, Nkrumah D, Dankyira DO. Reduced egfr, elevated urine

- protein and low level of personal protective equipment compliance among artisanal small scale gold miners at Bibiani-Ghana: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2017; 17: 601.
85. Mensah EK, Afari E, Wurapa F, Sackey S, Quainoo A, Kenu E, Nyarko KM. Exposure of small-scale gold miners in Prestea to mercury, Ghana, 2012. *Pan Afr Med J*. 2016; 25(Suppl 1): 6.
 86. Schutzmeier P, Berger U, Bose-O'Reilly S. Gold mining in Ecuador: a cross-sectional assessment of mercury in urine and medical symptoms in miners from Portovelo/Zaruma. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 34.
 87. Basri, Sakakibara M, Sera K. Current mercury exposure from artisanal and small-scale gold mining in Bombana, Southeast Sulawesi, Indonesia—Future significant health risks. *Toxics* 2017; 5: 7.
 88. Salazar-Camacho C, Salas-Moreno M, Marrugo-Madrid S, Marrugo-Negrete J, Díez S. Dietary human exposure to mercury in two artisanal small-scale gold mining communities of northwestern Colombia. *Environ Int* 2017; 107: 47-54.
 89. Langeland AL, Hardin RD, Neitzel RL. Mercury levels in human hair and farmed fish near artisanal and small-scale gold mining communities in the Madre de Dios River basin, Peru. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 302.
 90. Da Silva-Junior FMR, Oleinski RM, Azevedo AES, Monroe KCMC, Dos Santos M, Da Silveira TB, De Oliveira AMN, Soares MCF, Pereira TDS. Vulnerability associated with "symptoms similar to those of mercury poisoning" in communities from Xingu River, Amazon basin. *Environ Geochem Health* 2017; (doi: 10.1007/s10653-017-9993-7).
 91. Steckling N, Tobollik M, Plass D, Hornberg C, Ericson B, Fuller R, Bose-O'Reilly S. Global burden of disease of mercury used in artisanal small-scale gold mining. *Ann Glob Health* 2017; 83: 234-247.
 92. Narváez DM, Groot H, Diaz SM, Palma RM, Muñoz N, Cros MP, Hernández-Vargas H. Oxidative stress and repetitive element methylation changes in artisanal gold miners occupationally exposed to mercury. *Heliyon* 2017; 3: e00400.
 93. Pavilonis B, Grassman J, Johnson G, Diaz Y, Caravanos J. Characterization and risk of exposure to elements from artisanal gold mining operations in the Bolivian Andes. *Environ Res* 2017; 154: 1-9.
 94. Du B, Li P, Feng X, Qiu G, Zhou J, Maurice L. Mercury Exposure in Children of the Wanshan Mercury Mining Area, Guizhou, China. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: 1107.
 95. Riaz A, Khan S, Muhammad S, Liu C, Shah MT, Tariq M. Mercury contamination in selected foodstuffs and potential health risk assessment along the artisanal gold mining, Gilgit-Baltistan, Pakistan. *Environ Geochem Health* 2017; (doi 10.1007/s10653-017-0007-6).
 96. Wai KM, Dai J, Yu PKN, Zhou X, Wong CMS. Public health risk of mercury in China through consumption of vegetables, a modelling study. *Environ Res* 2017; 159: 152-157.
 97. Reichelt-Brushett AJ, Thomas B, Howe PL, Male Y, Clark MW. Characterisation of artisanal mine waste on Buru Island, Indonesia and toxicity to the brittle star *Amphipholis squamata*. *Chemosphere* 2017; 189: 171-179.
 98. Chen M, Lu W, Hou Z, Zhang Y, Jiang X, Wu J. Heavy metal pollution in soil associated with a large-scale cyanidation gold mining region in southeast of Jilin, China. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017; 24: 3084-3096.
 99. Abeysinghe KS, Yang XD, Goodale E, Anderson CWN, Bishop K, Cao A, Feng X, Liu S, Mammides

- C, Meng B, Quan RC, Sun J, Qiu G. Total mercury and methylmercury concentrations over a gradient of contamination in earthworms living in rice paddy soil. *Environ Toxicol Chem* 2017; 36: 1202-1210.
100. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 417-428.
101. Budtz-Jørgensen E, Grandjean P, Keiding N, White RF, Weihe P. Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioral deficits. *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 193-199.
102. Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K, Simonsen H, Ellefsen P, Budtz-Jørgensen E, Keiding N, White RF. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 305-317.
103. Budtz-Jørgensen E, Keiding N, Grandjean P, Weihe P. Estimation of health effects of prenatal methylmercury exposure using structural equation models. *Environ Health* 2002; 1: 2.
104. Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28: 536-547.
105. Lynch ML, Huang LS, Cox C, Strain JJ, Myers GJ, Bonham MP, Shamlaye CF, Stokes-Riner A, Wallace J, Duffy EM, Clarkson TW, Davidson PW. Varying coefficient function models to explore interactions between maternal nutritional status and prenatal methylmercury toxicity in the Seychelles child development nutrition study. *Environ Res* 2011; 111: 75-80.
106. Huang CF, Liu SH, Hsu CJ, Lin-Shiau SY. Neurotoxicological effects of low-dose methylmercury and mercuric chloride in developing offspring mice. *Toxicol Lett* 2011; 201: 196-204.
107. Tonk EC, De Groot DM, Penninks AH, Waalkens-Berendsen ID, Wolterbeek AP, Slob W, Piersma AH, van Loveren H. Developmental immunotoxicity of methylmercury: the relative sensitivity of developmental and immune parameters. *Toxicol Sci* 2010; 117: 325-335.
108. Murata K, Araki S. Assessment of autonomic neurotoxicity in occupational and environmental health as determined by ECG R-R interval variability: a review. *Am J Ind Med* 1996; 30: 155-163, 1996.
109. 村田勝敬. 環境・産業保健領域の有害因子による自律神経影響の評価—心拍変動の測定. *日衛誌* 1999; 54: 516-525.
110. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Methylmercury. WHO Food Additives Series 2007; 58: 269-315.
111. Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgesen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr* 2004; 144: 169-176.
112. Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Dakeishi M, Iwata T, Liu XJ, Satoh H. Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 379-386.
113. Valera B, Dewailly E, Poirier P. Cardiac autonomic activity and blood pressure among Nunavik Inuit adults exposed to environmental mercury: a cross-sectional study. *Environ Health* 2008; 7: 29.

114. Valera B, Dewailly E, Poirier P. Impact of mercury exposure on blood pressure and cardiac autonomic activity among Cree adults (James Bay, Quebec, Canada). *Environ Res* 2011; 111: 1265-1270.
115. Valera B, Dewailly E, Poirier P, Counil E, Suhas E. Influence of mercury exposure on blood pressure, resting heart rate and heart rate variability in French Polynesians: a cross-sectional study. *Environ Health* 2011; 10: 99.
116. Choi AL, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Salonen JT, Tuomainen TP, Murata K, Nielsen HP, Petersen MS, Askham J, Grandjean P. Methylmercury exposure and adverse cardiovascular effects in Faroese whaling men. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 367-372.
117. Lim S, Chung HU, Paek D. Low dose mercury and heart rate variability among community residents nearby to an industrial complex in Korea. *Neurotoxicology* 2010; 31: 10-16.
118. 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* 2010; 32: 240-245.
119. Bannister R, Mathias CJ. *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 3rd edn. Oxford Medical Publications, Oxford, 1992.
120. Murata K, Araki S, Yokoyama K, Sata F, Yamashita K, Ono Y. (1994a) Autonomic neurotoxicity of alcohol assessed by heart rate variability. *J Auton Nerv Syst* 1994; 48: 105-111.
121. Murata K, Araki S, Maeda K. Autonomic and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to hand-arm vibration: a study of R-R interval variability and distribution of nerve conduction velocities. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 205-211.
122. Murata K, Araki S, Yokoyama K, Maeda K. Autonomic and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to mixed organic solvent. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 335-340.
123. Murata K, Araki S. Autonomic nervous system dysfunction in workers exposed to lead, zinc, and copper in relation to peripheral nerve conduction: a study of R-R interval variability. *Am J Ind Med* 1991; 20: 663-671.
124. Murata K, Araki S, Yokoyama K. Assessment of the peripheral, central and autonomic nervous system function in styrene workers. *Am J Ind Med* 1991; 20: 775-784.
125. Teruya K, Sakurai H, Omae K, Higashi T, Muto T, Kaneko Y. Effect of lead on cardiac parasympathetic function. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 62: 549-553.
126. Murata K, Araki S, Yokoyama K, Tanigawa T, Yamashita K, Okajima F, Sakai T, Matsunaga C, Suwa K. Cardiac autonomic dysfunction in rotogravure printers exposed to toluene in relation to peripheral nerve conduction. *Ind Health* 1993; 31: 79-90.
127. Murata K, Araki S, Yokoyama K, Yamashita K, Okajima F, Nakaaki K. Changes in autonomic function as determined by ECG R-R interval variability in sandal, shoe and leather workers exposed to n-hexane, xylene, and toluene. *Neurotoxicology* 1994; 15: 867-876.
128. Murata K, Araki S, Yokoyama K, Nomiyama K, Nomiyama H, Tao YX, Liu SJ. Autonomic and central nervous system effects of lead in female glass workers in China. *Am J Ind Med* 1995; 28: 233-244.
129. Murata K, Araki S, Okajima, Nakao M, Suwa K, Matsunaga C. Effects of occupational use of

- vibrating tools in the autonomic, central and peripheral nervous system. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 94-100.
130. Murata K, Araki S, Yokoyama K, Okumura T, Ishimatsu S, Takasu N, White RF. Asymptomatic sequelae to acute sarin poisoning in the central and autonomic nervous system 6 months after the Tokyo subway attack. *J Neurol* 1997; 244: 601-606.
 131. Oka T, Matsukura M, Okamoto M, Harada N, Kitano T, Miike T, Futatsuka M. Autonomic nervous functions in fetal type Minamata disease patients: assessment of heart rate variability. *Tohoku J Exp Med* 2002; 198: 215-212.
 132. Kageyama T, Nishikido N, Kobayashi T, Kurokawa Y, Kabuto M. Commuting, overtime, and cardiac autonomic activity in Tokyo. *Lancet* 1997; 350: 639.
 133. Pagani M, Lucini D, Mela GS, Langewitz W, Malliani A. Sympathetic overactivity in subjects complaining of unexplained fatigue. *Clin Sci* 1994; 87: 655-661.
 134. Periard D, Begiraj B, Hayoz D, Viswanathan B, Evans K, Thurston SW, Davidson PW, Myers GJ, Bovet P. Associations of baroreflex sensitivity, heart rate variability, and initial orthostatic hypotension with prenatal and recent postnatal methylmercury exposure in the Seychelles child development study at age 19 years. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 3395-3405.
 135. Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, Okada A, Takata K, Fujinami T. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1994; 267: H33-40.
 136. Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Iwai-Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Tatsuta N, Satoh H. Hair-to-blood ratio and biological half-life of mercury: experimental study of methylmercury exposure through fish consumption in humans. *J Toxicol Sci* 2012; 37: 123-130.

A review on health effects of methylmercury exposure in humans

Katsuyuki Murata¹, Kanae Karita², Minoru Yoshida³, Nozomi Tatsuta⁴, Kunihiko Nakai⁴, Miyuki Iwai-Shimada⁵, Kozue Yaginuma-Sakurai⁶, Toyoto Iwata¹, Eri Maeda¹, Mineshi Sakamoto⁸

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

² *Department of Hygiene and Public Health, Kyorin University School of Medicine*

³ *Hachinohe Gakuin University Faculty of Human Health*

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

⁵ *Centre for Health and Environmental Risk Research, National Institute for Environmental Studies*

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

⁷ *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, southeastern Asia, or Africa. From this view point, we provide an overview of epidemiological studies, mainly issued in 2017, addressing health effects of low-level exposures to methylmercury and mercury.

The following findings were obtained in this fiscal year: (1) There are a lot of studies on the effects of prenatal methylmercury exposure on child neurodevelopment, but some recent studies suggest that the effects on child neurodevelopment may be different between boys and girls. Therefore, researchers should analyze such data in males and females, separately. For the purpose of the future meta-analysis, epidemiological studies should share common biomarkers and outcome variables. (2) Although animal and *in vitro* experiments provide the evidence that selenium takes protective action against methylmercury toxicity, such evidence is hardly seen in epidemiological studies. Clarifying the association between methylmercury and selenium affecting human health awaits further epidemiological research with a novel design. (3) Elemental mercury exposure in the household from artisanal gold mining appeared to have adverse long-term effects on children's pure motor skills. (4) After the European Food Safety Authority (EFSA) reviewed reports regarding the effect of methylmercury on heart rate variability (HRV) in 2012, the EFSA Panel concluded that, though some studies of cardiac autonomy suggested an autonomic effect of methylmercury, the results were not consistent between studies and the implications for health were currently unclear. According to our reviews, however, most of epidemiological studies showed that methylmercury exposure was associated with a sympathodominant state. The EFSA should reconsider such effects.

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.