

## 平成30年度メチル水銀曝露による健康影響に関するレビュー

主任研究者 村田勝敬（秋田大学大学院医学系研究科環境保健学教授）  
研究協力者 吉田 稔（八戸学院大学健康医療学部教授）  
              苺田香苗（杏林大学医学部衛生学公衆衛生学教授）  
              龍田 希（東北大学大学院医学系研究科発達環境医学講師）  
              岩井美幸（国立環境研究者環境リスク・健康研究センター研究員）  
              柳沼 梢（尚絅学院総合人間科学部健康栄養学講師）  
              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）  
              坂本峰至（国立水俣病総合研究センター疫学研究部主任研究員）  
研究参加者 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講師）

### 研究要旨

水俣病の発生から60年余を経過し、日本での高濃度メチル水銀汚染は起こりえないと考えられる。しかし、自然界や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、金採掘や不法水銀鉱山に伴う水銀汚染は発展途上国や中国をはじめとする世界的な問題である。このような観点から、2018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。

以下の結論が得られた： ①メチル水銀および水銀を主テーマとして扱った論文数は、ここ5年間で、ほぼ横這い状態と言える。②ヒトへの健康影響として、特に自律神経機能への影響が取り上げられた。すなわち、2012年にEFSAがおこなったメチル水銀/水銀レビューでは未解決のままとされたが、2018年のKaritaらのレビューではメチル水銀は低濃度でも自律神経機能の低下を招く恐れがあり、しかもこれまでフェロー諸島とセイシエルの出生コホート研究で得られた臨界濃度よりも低い濃度で自律神経影響が現れることが示された。③メチル水銀の自律神経影響は曝露時期によって胎児期には中枢性、生後は末梢性の障害部位が考えられることが示唆された。④小児神経発達に関して、男児の方が女児よりもメチル水銀による影響が現れやすいことが示され、大数集団においては男女別に解析することが重要であることが示された。⑤メチル水銀は女性不妊患者で高く、セレンはその妊孕性に対し保護作用を持ちうる可能性が示唆された。⑥中国を含む発展途上国における水銀に関する研究では、新規の健康影響指標の検討、新しい健康影響評価法の検討、メチル水銀の環境中の動向に及ぼす要因の検討、ヒトへの負荷低減を謀るための食品選択などが認められた。

以上より、メチル水銀／水銀の研究は未解決の問題を未だに多く抱えることから、今後もレビューを続けていくことが重要であると考えられた。また、メチル水銀によるヒト健康影響を説明する動物実験や細胞実験の機序等についての知見も今後レビューされることが望まれる。

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気中への放出および湖沼への蓄積や、中国、ブラジル、東南アジア、アフリカなどの発展途上国における金採掘および小規模水銀鉱山に由来する水銀汚染およびそのメチル化が問題になっている。このような観点から、国際的なメチル水銀、金属水銀および無機水銀曝露による健康影響（症候、症状、各種検査結果）に関する文献レビューをおこなう。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、若手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、②2018 年に PPTOX2018（フェロー諸島）で発表した本研究グループ（荏田、龍田、坂本）の発表内容、③2018 年に報告された海外と我が国の疫学研究論文の概要、④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、⑤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、2018 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 2006 年から 2018 年まで PubMed を用いて検索すると、241 編～395 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 56 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その理由と考えられる。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 (なお、2018 年分については未登録論文もありうる)。

表 1 「メチル水銀」関連の PubMed 上の論文数の推移 (2019 年 1 月 24 日現在)

	西 暦 年												
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
“methylmercury” の 入った論文数	241	313	317	274	303	354	349	306	367	362	395	359	370
ヒトを対象とした 論文数	81	113	119	95	118	119	127	109	136	116	135	127	56
割合 (%)	33.6	36.1	37.5	34.7	38.9	33.6	36.4	35.6	37.1	32.0	34.2	35.4	15.1
“mercury” の入 った論文数	1327	1422	1504	1440	1577	1745	1779	1767	1947	1950	1928	1901	1876
ヒトを対象とした 論文数	440	456	505	435	511	535	532	551	615	628	576	557	284
割合 (%)	33.2	32.1	33.6	30.2	32.4	30.7	29.9	31.2	31.6	32.2	29.9	29.3	15.1

2018 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, 17, 18, 27～56 であった

#### 2) 2018 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、中枢神経以外の他臓器への影響が取り上げられるようになってきた。今回は最終年度でもあることから、①メチル水銀に関係する総説、ここでは Toxics 誌に掲載された 3 編の論文を概説し、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。

#### ■ メチル水銀神経毒性に関連した心電図自律神経機能の評価

欧州食品安全機関 (EFSA) は 2012 年にメチル水銀の耐容週間摂取量 (TWI) を見直し、1.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週と決定した (この時の臨界濃度は母親毛髪濃度で 11.5  $\mu\text{g}/\text{g}$ )<sup>1)</sup>。その際、メチル水銀と心拍変動に関する論文をレビューし、心臓性自律神経機能の研究に

表 2 Human studies addressing the effects of methylmercury exposure on heart rate variability

Authors (year)	Place	Subjects	Prenatal exposure (total mercury levels)*	Postnatal exposure (total mercury levels)
Oka <i>et al.</i> (2003) <sup>3)</sup>	Minamata, Japan	9 FMD patients and 13 controls		
Grandjean <i>et al.</i> (2004) <sup>4)</sup>	Faroe Islands, Denmark	857 children aged 7 years 857 children aged 14 years	GM 22.6 µg/L, IQR 13.2 ~ 40.8 µg/L in cord blood; GM 4.22 µg/g, IQR 2.55 ~ 7.68 µg/g in maternal hair	GM 2.99 µg/g, IQR 1.69 ~ 6.20 µg/g in hair GM 0.96 µg/g, IQR 0.45 ~ 2.29 µg/g in hair
Murata <i>et al.</i> (2006) <sup>5)</sup>	Japan	136 children	Med 0.089 µg/g, range 0.017 ~ 0.367 µg/g in cord tissue	Med 1.66 µg/g, range 0.43 ~ 6.32 µg/g in hair
Valera <i>et al.</i> (2008) <sup>6)</sup>	Nunavik, Canada	205 Inuit adults		GM 19.6 µg/L, range 0.5 ~ 152 µg/L in blood
Choi <i>et al.</i> (2009) <sup>7)</sup>	Faroe Islands, Denmark	42 whaling men		GM 7.31 µg/g, IQR 4.52 ~ 13.4 µg/g in hair; GM 29.5 µg/L, IQR 18.7 ~ 46.1 µg/L in blood
Yaginuma-Sakurai <i>et al.</i> (2010) <sup>8)</sup>	Sendai, Japan	Intervention group (IG): 27 adults Control group (CG): 27 adults		IG: 2.30 ± 1.08 µg/g (Mean ± SD, 0th week), 8.76 ± 2.01 µg/g (15th week); CG: 2.27 ± 1.2 µg/g (0th week), 2.14 ± 1.03 µg/g (15th week) in hair
Lim <i>et al.</i> (2010) <sup>9)</sup>	South Korea	1589 adults		GM 0.83 µg/g, IQR 0.56 ~ 1.28 µg/g in hair
Valera <i>et al.</i> (2011) <sup>10)</sup>	Quebec, Canada	724 Cree adults		Med 5.7 µg/L, IQR 1.2 ~ 8.8 µg/L in blood
Valera <i>et al.</i> (2011) <sup>11)</sup>	French Polynesia	101 teenagers 180 adults		Med 8.5 µg/L, IQR 6.3 ~ 11.0 µg/L in blood Med 13.5 µg/L, IQR 8.5 ~ 22.0 µg/L in blood
Valera <i>et al.</i> (2012) <sup>12)</sup>	Nunavik, Canada	226 Inuit children	Med 16.3 µg/L, IQR 9.0 ~ 28.0 µg/L in cord blood	Med 2.9 µg/L, IQR 1.5 ~ 5.6 µg/L in blood
Periard <i>et al.</i> (2015) <sup>13)</sup>	Seychelles	95 adolescents	Mean 6.7 µg/g, range 0.7 ~ 21.3 µg/g in maternal hair	Mean 9.5 µg/g, range 2.0 ~ 28.1 µg/g in hair
Gump <i>et al.</i> (2017) <sup>14)</sup>	Syracuse, NY, USA	203 children		Mean 0.4 µg/L, range 0.01 ~ 11.65 µg/L in blood
Miller <i>et al.</i> (2017) <sup>15)</sup>	Long Island, NY, USA	94 fish consumers		8.4 ± 8.6 (Mean ± SD) µg/L in blood

\* Methylmercury levels were measured only in cord tissue.

Abbreviations: FMD, fetal-type Minamata disease; GM, geometric mean value; IQR, interquartile range (25th & 75th percentiles); Med, median value.

において幾つかはメチル水銀の自律神経影響が示唆されているものの、健康への意義は明瞭でない旨の結論を出した<sup>1)</sup>。これに対し、Karitaらは、生理学的意義について一定の見方を提示し、その関係を再吟味した<sup>2)</sup>。心血管系のリズムは、周波数分析で周波数とそのパワーから、0.04Hz未満、0.04Hz~0.15Hz、0.16Hz~0.4Hzの3つの周波数帯成分に大きく分けられる(後2者は各々交感神経HF成分と副交感神経LF成分と呼ばれる)。PubMedで“メチル水銀”と“自律神経”の用語で検索すると、ヒト集団においてメチル水銀曝露の心拍変動(HRV)への影響を扱っている論文は13編であった<sup>3-15)</sup>。これらを、HRV低下あるいは交感神経優位状態を自律神経異常と見做すと、8編の研究はメチル水銀との有意な関連(あるいは有意差)が認められ、5編は有意な関連を見つけることができなかった。HRV測定法を吟味すると、さらに幾つかの研究において、測定に絡む問題のあることが指摘された(心電波形をデジタル化する際の精度が足りない<サンプリング周波数が200Hz以下>、測定時に対象者を安静臥床させていない、等々)。以上より、自律神経異常はメチル水銀曝露の増加と関連することを再確認した。さらに

これらの研究を詳細に吟味すると、メチル水銀影響は胎児期曝露と生後曝露で LF 成分 (交感神経機能) への影響が異なり、胎児期曝露では中枢性 (例えば、脳幹) 障害が、また生後曝露では末梢性障害の可能性が示唆された (これについては、他の有害化学物質の曝露でも同様のことが推測される; すなわち、鉛、振動工具作業、慢性大量飲酒のように脳神経への有害影響が見られる有害要因では LF 成分の低下が、有機溶剤曝露やストレス反応では LF 成分の増加または LF/HF 比の高値が見られている)。また、有意な自律神経異常を起こす濃度 (臨界濃度) として、Yaginuma-Sakurai らのメチル水銀曝露の介入研究で毛髪水銀濃度 8.76  $\mu\text{g/g}$  (血中水銀換算値で 26.9  $\mu\text{g/L}$ )<sup>16)</sup> で対照群と比べ自律神経機能に有意差が見られたことを挙げ、この値を耐容週間摂取量を決める際に考慮すべきとし、その値は妊婦および胎児だけでなく一般集団に適用されるべきと報告した。

**表 3** Summary of associations between mercury levels and HRV parameters

Authors (year)	Mean age at the time of examination	Exposure period	HRV parameters			
			CV <sub>RR</sub>	HF-related parameters	LF-related parameters	LF/HF ratio
Oka <i>et al.</i> (2003) <sup>3)</sup>	Patients 44.3 years, controls 42.9 years	prenatal	c(±)	c(-)	c(±)	
Grandjean <i>et al.</i> (2004) <sup>4)</sup>	7 years	prenatal	r(±)	r(±)	r(-)	r(±)
		postnatal	r(±)	r(±)	r(-)	r(±)
	14 years	prenatal	r(-)	r(-)	r(-)	r(±)
		postnatal	r(±)	r(±)	r(±)	r(±)
Murata <i>et al.</i> (2006) <sup>5)</sup>	6.9 years	prenatal		r(-)	r(±)	r(+)
		postnatal		r(±)	r(+)	r(±)
Valera <i>et al.</i> (2008) <sup>6)</sup>	52.1 years	postnatal	r(±)	r(±)	r(±)	r(±)
Choi <i>et al.</i> (2009) <sup>7)</sup>	58.9 years	postnatal	r(±)	r(±)	r(±)	
Yaginuma-Sakurai <i>et al.</i> (2010) <sup>8)</sup>	Intervention 25.2 years; control 23.7 years	postnatal	c(±)	c(±)	c(+)	c(±)
			r(±)	r(±)	r(+)	r(±)
Lim <i>et al.</i> (2010) <sup>9)</sup>	33 years	postnatal		r(-)	r(±)	
Valera <i>et al.</i> (2011) <sup>10)</sup>	35 years	postnatal		r(+)	r(+)	r(+)
Valera <i>et al.</i> (2011) <sup>11)</sup>	14.2 years 48.6 years	postnatal		c(-)	c(+)	c(+)
				c(±)	c(±)	c(±)
Valera <i>et al.</i> (2012) <sup>12)</sup>	11.3 years	prenatal	r(±)	r(±)	r(±)	r(±)
		postnatal	r(-)	r(±)	r(-)	r(±)
Periard <i>et al.</i> (2015) <sup>13)</sup>	19.5 years	prenatal		r(±)		r(±)
		postnatal		r(±)		r(±)
Gump <i>et al.</i> (2017) <sup>14)</sup>	10.6 years	postnatal		r(±)	r(±)	r(±)
Miller <i>et al.</i> (2017) <sup>15)</sup>	48.9 years	postnatal		r(±)	r(±)	r(±)

Notes: c(-), significantly low in comparison; c(+), significantly high in comparison; c(±), not significant in comparison; r(-), significantly negative relation; r(+), significantly positive relation; r(±), no significant relation. Gray areas show a sympathodominant state or autonomic hypofunction.

### ■ メチル水銀の胎児期曝露による健康影響および生体指標－水俣からの教訓

水銀には金属水銀、無機水銀、メチル水銀の3形態があり、それによって、代謝経路もヒトへの毒性影響も異なる。このうちメチル水銀は特に神経毒性を持つことが知られており、水俣病の原因と同定された。メチル水銀は海洋食物連鎖を経て魚介類に生物濃縮され、大型魚や海棲哺乳類においては高い水銀濃度が示される。多くのヒトのメチル水銀曝露は魚介類摂食で起こる。メチル水銀は胎児期に血液脳関門を通過し、神経系に影響しうる。このため、胎児がメチル水銀曝露の最も高いリスクを蒙る。Sakamoto らは、メチル水銀のヒト健康影響および曝露評価を、①メチル水銀毒性、②水俣病の歴史およびその背景、③保存された臍の緒の解析から捉えた水俣地域のメチル水銀汚染、④

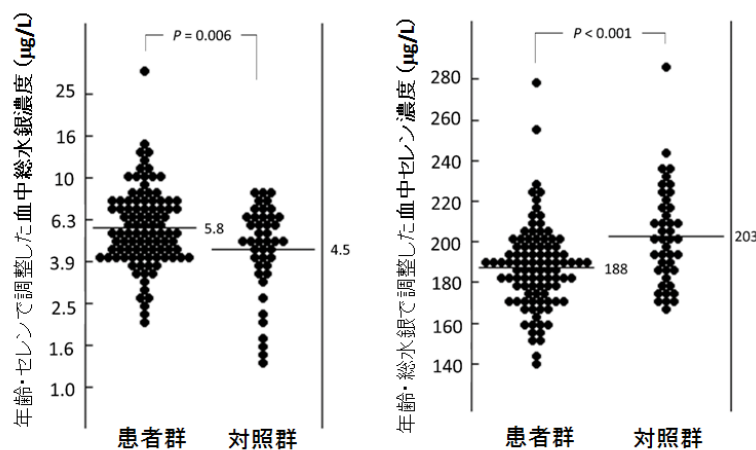
水俣地域の性比の変化、⑤胎児の神経病理、⑥胎児のメチル水銀の動態、⑦胎児の曝露評価について要約した<sup>17,18)</sup>。国連環境計画 (UNEP) は、19 世紀に始まった産業革命以後環境中水銀濃度が急速に高くなったことを認識し、かつ水俣病の悲劇を鑑み、2013 年に水銀に関する水俣会議の場で水銀に関する法的拘束力のある条約を作成することに同意し、この条約は 2017 年 8 月より効力を持つに至った。水銀が増えた影響は水生環境、とりわけ魚や海棲哺乳類におけるメチル水銀濃度の増加として現れているようであり、ヒトにおいても次世代を担う胎児がメチル水銀曝露の最も高いリスクを有する。したがって、水俣病から学んだ教訓から、我々は人間に起因する水銀の環境への放出/排出を抑制するように努める必要がある、と著者らは述べた。

### ■ 18 ヶ月児の東北小児発達研究におけるメチル水銀曝露と発達指標

東北コホート調査は、メチル水銀やポリ塩化ビフェニル (PCB) などの環境中神経毒性物質の胎児期曝露による小児発達への影響を、低体重児や早期産を含まない前向き出生コホートを用いて検討している。このコホートの一部である沿岸部コホートの母子 566 組において、これまでに 18 月児の神経運動発達指標 (BSID-II の PDI) への影響は男児でのみ認められており、母体血漿中ドコサヘキサエン酸や臍帯血漿中セレンなどの交絡因子調整後も臍帯血中総水銀と負の有意な関連が示されていた<sup>19-26)</sup>。Tatsuta らは<sup>27)</sup>、今回沿岸部コホートの母子 600 組 (母親毛髪総水銀中央値 2.6  $\mu\text{g/g}$ ) に都市部コホート母子 416 組 (同、2.0  $\mu\text{g/g}$ ) を加えて再検討すると、子の体重、出生順位、妊娠中の喫煙・飲酒習慣、レーヴン漸進的マトリックス検査 (母親の知能)、18 ヶ月児の ESS 得点 (育児環境評価) を調整後、以前の研究と同様に男児でのみ臍帯血中総水銀と PDI 得点に有意な負の関連が認められ、男児の内では沿岸部コホートのみでこの関連が有意であった。日本の妊娠または妊娠の可能性のある女性に対するメチル水銀の TWI 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  を、都市部コホートの 12.4%、沿岸部コホートの 18.2% が越えて摂取していたことから、著者らは魚摂取について妊婦を啓蒙する必要があると述べた。

### ■ 女性の妊孕性に影響するメチル水銀とセレン

晩婚化の進んでいる先進諸国の 6 夫婦に一組が不妊の悩みを持ち続けていると言われているが、その原因の一つは加齢による影響であるものの、環境有害化学物質の影響についてはあまり知られていない。Maeda らは大学病院産婦人科の不妊外来を訪れた女性患者 98 名と性・年齢のマッチした対照群 43 名で、妊孕性と環境有害化学物質との関係を検討した<sup>28)</sup>。その結果、不妊患者群の血中セレン濃度およびセレン/水銀モル比は対照群と比べ有意に低く、交絡因子調整後の血中水銀濃度は有意に高かった (右図)。交絡因子調整後の多重ロジスティック回帰分析で、水銀高値は妊孕性を低下させ、セレン高値は妊孕性を保護する関連が示され、その他の鉛、カドミウム、砒素、亜鉛、マンガンの不妊との関連は見られなかった。以上より、メチル水銀は生殖毒性を持ち、セ



レンはその毒性に拮抗することをヒト研究で初めて示唆した。将来の妊孕性を保つために女性はメチル水銀を多く含む魚の摂取を控えることが重要であると述べた。

## ■ その他の疫学研究

水俣病の原因物質であるメチル水銀は、胎盤を介して胎児に移行し、母親には症状が軽微でも胎児性水俣病患者は脳性麻痺様の重篤な症状を示したことから、胎児はメチル水銀毒性にハイリスクであることを世に知らしめた。一方、メチル水銀の毒性は、セレン、ビタミン E、ドコサヘキサエン酸 (DHA) により防御または緩和されることが動物実験やヒトの研究で報告されている。Sakamoto らは、他の有害金属と比べて、メチル水銀が特異的に胎児に高い濃度で蓄積することや、元素の胎児移行に胎盤絨毛組織が関与していることを報告した<sup>29)</sup>。この研究では、54 組の母児のペアで、母親血から臍帯(胎児) 血へのメチル水銀の移行を、①脂質成分、アミノ酸、元素の移行の特徴と比較した。更に、②母体血と臍帯血における水銀、セレン、ビタミン E、DHA 濃度の比較を行い、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した。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一方、胎児血のアミノ酸の濃度は母体血より高いことが示された。胎児の蛋白質合成に必要なアミノ酸は胎児に能動的に輸送されており、アミノ酸のシステインに親和性が高くメチオニン様の構造をとって体内に取り込まれることが知られているメチル水銀が胎児に取り込まれ易いことが示された。更に、下表に示すように、メチル水銀毒性に防御効果のあるセレンは母体と胎児血でほぼ同じレベルであったが、水銀比でみると胎児では低く、またビタミン E、DHA は胎児血に非常に少ないという結果が得られた。以上より、アミノ酸移送が高い胎児へはメチル水銀も同様に移行しやすいこと、メチル水銀に対するセレン比が胎児では低いこと、ビタミン E、DHA 濃度が母体血と比較して低いことが明らかになり、これらは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。

Biochemical substance concentrations in maternal and cord blood and related parameters in 54 mother-newborn pairs.

Measurement	Maternal blood level	Cord blood level	Correlation coefficient	Cord/maternal blood ratio
Hematocrit (%)	31.6 ± 2.3	45.2 ± 3.5**	0.26	1.44 ± 0.16
Total protein (g/dL)	5.9 ± 0.5	6.0 ± 0.5	0.17	1.03 ± 0.11
Triglycerides (mg/dL)	202 ± 59	23.6 ± 12**	0.13	0.12 ± 0.07
Total cholesterol (mg/dL)	242 ± 42	67 ± 19**	0.03	0.28 ± 0.09
HDL-C (mg/dL)	71 ± 14	30 ± 8.9**	0.007	0.44 ± 0.16
Vitamin E (mg/dL)	1.38 ± 0.32	0.31 ± 0.17**	0.10	0.24 ± 0.14
Σ Essential amino acids (nmol/mL)	947 ± 123	1260 ± 128**	0.36*	1.35 ± 0.18
Oleic acid (µg/mL)	900 ± 203	193 ± 55.3**	0.43**	0.22 ± 0.07
Σ n-6 PUFAs (µg/mL)	1261 ± 222	268 ± 68.1**	0.34*	0.22 ± 0.05
Linoleic acid	1019 ± 181	119 ± 35**	0.30*	0.12 ± 0.03
Dihomo-γ-linolenic acid	54.9 ± 16.9	33.0 ± 9.1**	0.39**	0.63 ± 0.19
Arachidonic acid	187 ± 45.7	116 ± 29.4**	0.43**	0.64 ± 0.16
Σ n-3 PUFAs (µg/mL)	210 ± 61.2	67.7 ± 20.6**	0.47**	0.34 ± 0.10
Linolenic acid	29.1 ± 9.0	2.0 ± 1.2**	0.27	0.07 ± 0.04
Eicosapentaenoic acid	33.9 ± 19.5	6.9 ± 3.6**	0.72**	0.22 ± 0.10
Docosahexaenoic acid	147 ± 41.9	58.8 ± 17.1**	0.40**	0.42 ± 0.12

Data are shown as mean ± SD.

HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; Σ Essential amino acids, sum of isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan, histidine, and valine; PUFAs, polyunsaturated fatty acids.

Differences in values between paired samples were determined using a paired t-test.

The strengths of the relationships were analyzed by the Pearson product-moment correlation coefficient.

\*  $p < 0.05$ .

\*\*  $p < 0.01$ .

貧血は重篤な栄養欠乏による国際的な健康問題、また近年では炎症との関連について広く研究されているが、化学物質曝露についてはあまり考慮されていない。近年まで「貧血」は、国際的健康問題における「鉄欠乏性貧血 (IDA)」と同義語として使用されていた。実際、世界の貧血症例の 50%が IDA である。貧血リスクの環境毒性学的研究では鉛やカドミウムなどの環境化学物質曝露によるが、対象集団の多くは先進国である。これに対し、発展途上国では、有害物質の曝露は通常他の貧血危険因子と共存している。



特に、小規模金採掘 (ASGM) をおこなう地域住民は、汚染された魚の摂取によるメチル水銀曝露リスクに加えて、食糧の不安定性および感染性や慢性の疾患による貧血のリスクもある。Weinhouse らは、ペルー領アマゾンにある小規模金採掘近くに住む 12 歳未満の小児 (n=83) の毛髪総水銀、ヘモグロビン、および血漿微量栄養成分の測定結果を報告した<sup>30)</sup>。5 歳未満の子どものうち 49% (n=29/59) が貧血 (<11 g/dL) であり、5~11 歳の 52% (n=12/23) が貧血で (<11.5 g/dL) あった。発育不全、るいそう、微量栄養素欠乏は殆ど認められなかった。毛髪水銀について、中央値は 1.18  $\mu\text{g/g}$  (範囲 0.06~9.70  $\mu\text{g/g}$ ) であった。年齢、性別、身体検査の結果およびビタミン B<sub>12</sub> で調整した多変量回帰分析の結果、総水銀とヘモグロビンの間に負の関連が観察された。この研究は、小規模金採掘近辺に住む子どもにおいて、メチル水銀が貧血と関連していることを示唆した。

メチル水銀は胎児の脳の発達や成長に影響を及ぼすことが明らかな神経毒性物質であり、一方で高齢集団の心疾患のリスクを増加させることも知られている。米国では、アジア系人種の魚介類摂取行動を懸念している。Liu らの研究目的は魚介類からの 1 日当たりのメチル水銀平均摂取量を算出し、特に妊娠可能年齢女性と 50 歳以上の成人について、1 日当たりのメチル水銀平均摂取量と血中メチル水銀濃度の関係を検討した<sup>31)</sup>。米国国民健康栄養調査 (NHANES) 2011-2014 年のデータセットから、30 日間の魚介類摂取データを用いて 1 日当たりのメチル水銀平均摂取量を推定すると、アジア系の妊娠可能年齢女性と 50 歳以上の女性が、血中メチル水銀濃度と 1 日当たりのメチル水銀平均摂取量が、アジア系以外の人種と比べ、有意に高かった。魚介類由来の 1 日当たりのメチル水銀平均摂取量と血中水銀の関係は、アジア系妊娠可能年齢女性の方が非アジア系妊娠可能年齢女性よりも強かった。アジア系人種が摂取している魚介類のうち、メチル水銀はサバ、マグロ、および知られていない魚種や他の魚によることがわかった。これより、アジア系人種は、アジア以外の人種と比べ、メチル水銀摂取量が多いことが示された。多変量線形回帰を用いて、1 日当たりのメチル水銀平均摂取量の増加に伴う平均血中メチル水銀濃度の変化を検討すると、特にアジア系妊娠可能年齢女性においては、魚摂取量が血中水銀濃度の重要な予測因子であることもわかった。今後の研究では、アジア人の摂取している頻度の高い魚の種類についてさらに詳しく調べる必要があり、メチル水銀曝露の決定要因をより理解する必要がある。

メチル水銀には神経毒性があり、出生前の低濃度曝露によって神経発達に影響を及ぼす可能性があることがわかっている。ノルウェーの妊産婦のメチル水銀曝露が子どもの神経に影響を与えるかどうかについては未だ明らかでない。Vejrup らは、胎児期水銀曝露、母親の魚摂取量と子どもが 5 歳の時の言語およびコミュニケーション能力の関連性を検討した<sup>32)</sup>。母子 38,581 組を対象としたノルウェー母子コホート研究の対象女性のうち、2,239 名について妊娠 17 週の血中水銀濃度が測定された。また、妊娠中期に実施した食品摂取頻度調査より胎児期の水銀濃度を計算した。母親は 5 歳児の言語およびコミュニケーションに関する Speech and Language Assessment Scale (SLAS) を含む 3 種類の検査項目の質問に回答した。これら対象者の母体血水銀濃度中央値は 1.03  $\mu\text{g/L}$  であり、食事由来の水銀摂取量の中央値は 0.15  $\mu\text{g/kg}$  体重/週であり、魚介類摂取量は 217 g/週であった。血中水銀濃度は、言語やコミュニケーションの得点と関連性は認められなかった。関連する交絡因子を調整した後、母親が 400 g/週未満の魚介類摂取量を有する時、食事中の水銀曝露の増加は SLAS 得点の改善と有意に関連した。同じ家庭の兄弟に固定効果を設定した解析では、食物による水銀曝露の 90 パーセントイルを上回る人



と SLAS 得点との間に有意な負の関連が認められた。妊娠中の魚摂取量は、言語とコミュニケーションの得点に正の関連が認められた。以上より、胎児期低濃度水銀曝露は 5 歳児の言語機能と正に関連することが示された。しかし、家庭の効果を設定した解析では、高濃度曝露群で有害な関連性が示された。このように、出生前の低濃度レベルの水銀曝露影響についてはさらに検討が必要であろう。

メチル水銀毒性を評価するためには、魚を食べることから生じる水銀の体内負荷量を正確に予測する必要がある。水銀の体内負荷量は、ヒトのメチル水銀の吸収/排泄の速度によって決定される ( $k_{el} = 0.014/\text{day}$  or  $t_{1/2}=50$  days)。ヒトのメチル水銀半減期に関する先行研究によると、その範囲はとても広く ( $t_{1/2} = 30$  to  $>150$  days)、許容される摂取頻度の基準を算出するには不確実性をもたらす。ヒトを対象としたメチル水銀体内動態の変動の原因に関する研究は殆どなされていない。Caito らは成人ボランティア 37 名に 3 食のマグロステーキを摂食させ、60 日後に採取した毛髪を切り分け、高速液体クロマトグラフィー誘導結合プラズマ質量分析装置 (ICP-MS) で測定した総水銀からメチル水銀消失速度定数 ( $k_{el}$ ) を算出した<sup>33)</sup>。対象者の平均  $k_{el}$  は  $0.0157/\text{day}$  ( $t_{1/2} = 44$  days) であり、対象者全体で  $k_{el}$  は 2 倍以上の変動があることがわかった ( $0.0112\sim 0.0248/\text{day}$ ;  $t_{1/2} = 28\sim 62$  days)。魚食 2 週間後に採取した糞便中の無機水銀/メチル水銀比は個体間で大きく異なったが、対象者全体で  $k_{el}$  との間に正の関連が認められた。 $k_{el}$  が 2 年間で 2 倍以上変化する者もいた。健康上の問題で、抗生物質を投与された 2 名については  $k_{el}$  が有意に低くなった。年齢、BMI、性別、魚の食習慣と  $k_{el}$  との関連性は認められなかった。メチル水銀代謝および排泄物状態の測定が、魚食後のメチル水銀動態の不確実性を低減できると報告した。

Lackner らの研究は、2014 年にドイツで生まれた子どものメチル水銀による負荷を推定することを目的とした<sup>34)</sup>。ヒトは主に魚介類を摂取することでメチル水銀の曝露を受ける。胎児期のメチル水銀曝露は IQ の低下と関連する。この疾病負荷を定量化するために、モンテカルロシミュレーションを使用し、全国的な摂取量調査データに基づいて魚摂取する母親から生まれた子どもの軽度および重度の知的障害の発生率を推定した。その後、障害調整生存年数 (DALY) 法で疾病負担を計算した。DALY が死亡率と罹患率を一つの尺度で結合し、病気や障害のない標準的な平均余命を送る理想的な状況と現実の状況との差を定量化する。したがって、DALY は健康な 1 年の喪失に対応する。ドイツの出生コホート 2014 (小児 714,927 名) のメチル水銀に起因する疾病負荷は平均で 14,186 DALY (95%信頼区間 12,915~15,440 DALY) であった。DALY の大部分は、死亡よりは発症に起因していた。疾病負荷のうち、98%が軽度の知的障害に起因し、死亡にはつながらなかった。残りの疾病負荷は早期死亡および重度知的障害の結果であった。

魚介類の摂取は、メチル水銀曝露の主な原因である。You らは、毒性の動態モデル、ハザード指数を用いて台湾の子どもの魚介類摂取によるメチル水銀曝露が健康に及ぼすリスクを評価した<sup>35)</sup>。ヒトのメチル水銀曝露を評価するために、血液を採取した。生体内曝露については、全血及び赤血球中の総水銀を ICP-MS、CVAAS にて各々測定した。総水銀濃度を用いてメチル水銀を推定した。台湾の National Food Consumption というデータベースを用いて魚摂取量を調べ、既に公表されている台湾の研究データから食用の魚および魚介類中の水銀含有量を調べた。その結果、①総水銀の 1 日摂取量の中央値は、0~3、4~6、7~12、13~18 歳の年齢毎に減少していることがわかった ( $0.03 > 0.02 > 0.017 > 0.007 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)。②ハザード指数は 4~6 歳児の 28%に認められ、③全血総水銀を基盤として生体内曝露の推定は、魚摂取量に基づくものより少し高かった

が、同等であった。この結果は、台湾の子どもたちのメチル水銀の摂取量を食物摂取量から推定して評価できることを意味していた。

Cardoso らは、ポルトガルの学校給食に出される 18 種類の魚類について、調理後の EPA、DHA、セレン、メチル水銀濃度と生体到達度のデータを既存報告から収集し、包括的な分析を行い、就学前の子どもに対するリスク便益バランスを検討した<sup>36)</sup>。ヨシキリザメなどの例外を除き、セレンの健康便益値 (HBV、算出式  $Se-HBV = ([Se] - [Hg \text{ (or MeHg)}]) \div [Se] \times ([Se] + [Hg \text{ (or MeHg)}])$ ) はいずれの魚類も 3.3~14.9 の範囲内で良好であり、セレン・メチル水銀比は 3.8~32.3 の範囲となり 1 を大きく超えていた。メチル水銀が幼児の知能指数 (IQ) に及ぼす悪影響については、太刀魚 (black scabbardfish) の焼魚を毎日食べない限り、魚に含有される EPA と DHA の影響で相殺されるものと推測された。半確率的リスク便益分析では、ヨシキリザメは煮る／焼くなどの調理方法にかかわらず、週 1 回の摂取でメチル水銀の TWI 値を超える可能性 (例えば週 1 回の摂取で TWI 84%以上) が示された。マグロも同様に調理品でもメチル水銀の寄与が高かった。鮭は調理法にかかわらず EPA と DHA 摂取効率が高いが、オイル漬け缶詰では低かった。生体到達度データを考慮すると、幼児への食事メニューにヨシキリザメやマグロの調理品をあまり多く取り入れないようにすることが推奨された。

### 3) メチル水銀とセレンの関係

本項では、PubMed へ掲載された 2018 年 1 月以降の原著論文と総説のうち、“methylmercury”と“selenium”の 2 語をキーワードにして抽出された 19 報の国外文献についてレビューした (国内の報告は前述)。両検索キーワードで抽出された文献数は、2013~2015 年の 3 年間は各年 23~26 編であったのに対し、2016 年以降の 3 年間は年間 16~19 編に減少している。メチル水銀とセレンに関する研究分野の近年の傾向としては、疫学調査や動物投与実験の報告数が減少してきているといえる。なお、メチル水銀のその他の疫学研究 (文献 36) で既述したものはここでは省略する。

#### ■ 疫学研究

Chen らは、血清水銀濃度が虚血性脳卒中と関連するか、また、血清セレン濃度が発症の修飾因子となり得るか調べることを目的に、脳卒中大規模疫学調査 (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study) の全対象者 30,239 人のうち、662 人の虚血性脳卒中患者およびサブコホートから無作為抽出した対照群 2,494 人について症例コホート研究をおこなった<sup>57)</sup>。抽出サブコホートの平均年齢は 65 (標準偏差 9.4) 歳、女性割合 55%、有色人種割合 40%、平均追跡期間は 6 (標準偏差 2.4) 年間であった。保存血清の水銀とセレン濃度を分析した結果、中央値は水銀 0.03  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、セレン 13.0  $\mu\text{g}/\text{dL}$  となり、血清水銀レベルと虚血性脳卒中の発症に関連は見られなかった (5 分位の最上位; 水銀  $>0.07 \mu\text{g}/\text{dL}$  と最下位; 水銀  $\leq 0.02 \mu\text{g}/\text{dL}$  のハザード比 = 0.82, 95% CI = 0.55~1.22、トレンド検定  $p=0.42$ )。血清セレン濃度は、水銀のハザード比に影響を与える因子とはならず、魚や *n-3* PUFA 摂取量についても修飾因子とはならなかった。一方、性別による差異が示され、すなわち女性では血清水銀濃度が高いと脳卒中の発症が低下するという逆の傾向が見られた (ハザード比 = 0.50, 95% CI = 0.27~0.93、トレンド検定  $p=0.04$ )。水銀曝露レベルが低~中程度の集団では、脳卒中の発症に水銀の関与は認められず、水銀の高濃度曝露集団で虚血性発作との関連性を調べる必要がある。

糖尿病や循環器疾患の発症に毒性金属類が関与することがこれまでの疫学研究で示唆

されており、一方、動物実験では、生体必須元素が酸化ストレスを防御することが知られている。そこで Bulka らはメタボリックシンドロームと幾つかの元素との関連性を検討するため横断研究を行った<sup>58)</sup>。解析に用いたデータは、2011-2014年 NHNES 調査の尿中のヒ素、カドミウム、金属水銀と血中マンガン、鉛、メチル水銀、セレン、および血清銅、亜鉛濃度 1,088 名分であり、メタボリックシンドローム (以下メタボ) の診断は、学協会合同会議による Joint Scientific Statement (2009年) に準拠した。すなわち高血圧、高中性脂肪、低 HDL コレステロール、高血糖、腹部肥満のうち、3 項目以上認められた場合にメタボと判定した。これらのデータから主成分分析により各金属への曝露パターンを判別し、交絡因子調整後のメタボ発症率を比較すると、推定曝露量四分位の最低位に対する最高位の比は、ヒ素-無機水銀 (または金属水銀) 曝露パターン群では 1.41 倍 (95%CI: 1.18~1.67)、メチル水銀-マンガン曝露では 0.95 (以下同: 0.78~1.16)、カドミウム-鉛曝露では 0.73 (0.57~0.94)、銅曝露では 0.91 (0.76~1.10)、セレン-亜鉛曝露では 1.36 (1.13~1.63) となった。ヒ素-水銀曝露パターンで見られた正の関連は、最高位の曝露群で高血圧と低コレステロールおよび高中性脂肪の者が多かったことによる。またセレン-亜鉛高曝露群では、中性脂肪濃度が高かったことが正の関連につながったと思われた。一方、カドミウム-鉛の高曝露群では、脂質異常症と肥満者の割合が低かった。毒性及び必須金属への曝露の違いが、心血管代謝系にも影響を与える可能性が本研究で示されたが、さらに前向きコホート研究を行って確かめる必要がある。

#### ■ 米や魚介類摂取のハザード評価

メチル水銀の摂取経路として魚介類のほか米の経口摂取の寄与が高いといわれているが、米食によるメチル水銀の生体到達度 (bioaccessibility) を検討した研究は少ない。そこで Gong らは、中国の都市部 (非水銀汚染地区) において、市場に出回っている米と魚類を収集後調理し、メチル水銀の生体到達度を既存のリスク評価モデルを用いて推計した<sup>48)</sup>。生体到達度は、調理済み食品サンプルを唾液で 5 分間、さらに人工消化液中で 2 時間振蕩培養 (37°C) 後、遠心分離した上清中のメチル水銀濃度を測定して、処理前の濃度に対する割合として示した。その結果、米の生体到達度は平均 40.5±9.4% (n=40) となり、魚類の 61.4±14.2% (フナ 68%、タチウオ 51%など; n=59) に比べ有意 ( $p<0.05$ ) に低かった。魚類の生体到達度とセレン濃度との間に負の相関関係が認められたが、米類では両者に関連が見られなかった。以前の実験研究から、魚類と米類の生体到達度の違いは、セレンの含有量よりはむしろ、タンパク質や食物繊維の含有量に依るものと推測された。南京市在住者のメチル水銀のハザード指数 (HQ) について、モンテカルロシミュレーションにより不確実性と妥当性を検討し、生体到達度を加味して求めたところ、魚類と米摂取からの曝露量の 50%値が 0.14、90%値では 0.54 となった。既存文献の食品分析値を含めて推計すると、食事からの総メチル水銀曝露量の 72.8%が魚介類に由来し、穀類の寄与率は 27.2%となった。生体到達度に関して得られた今回のデータを、中国各地における米のメチル水銀報告値に当てはめて推計すると、米からのメチル水銀曝露の寄与率が高かったのは西部地方であり、貴州省 95.6%、四川省 81.5%となった。それに対して、東部や南部地方では中等度から低めの米の寄与率が示された (広東省 6.6%、江蘇省 17.7%、上海市 15.1%、広西省 20.6%、江西省: 22.8%、湖南省 25.9%)。以上のように、生体到達度を考慮して比較すると、アジアの一部の地域では米食が実質的にメチル水銀曝露のリスク要因となり得るため、米類からの曝露評価も定期的に行うべきであると主張している。

欧州では Alves らが、ポルトガル、イタリア、オランダ、スペイン、ノルウェーの市場に出回る魚介類 9 種 (生および調理済み品; 各 n=25~50) について、経口摂取後の消化プロセスを実験的に再現し、メチル水銀、セレン、亜鉛、銅、マンガン、ストロンチウム、ヨウ素、鉄、ヒ素、カドミウムの生体到達度を調べた<sup>59)</sup>。均質化した各サンプルを 37℃の人工消化液中で攪拌しながら培養 (唾液 5 分、胃液 2 時間、十二指腸液・胆汁 2 時間) し、処理前後の濃度比から生体到達度を推計したところ、メチル水銀では最低 10% (タコ) から最高 60% (アンコウ) の範囲内となり、有害元素の中ではヒ素の生体到達度が最も高かった (64% 超)。必須元素については、生の魚介類では、セレンの生体到達度が 73%、ヨウ素が 71%と最も高かった。蒸し料理では、魚種により様々な結果となり、例えばメチル水銀の生体到達度は、全てが生食より蒸したもので低下したが、亜鉛はツナやカレイでは増加、イガイやタコでは低下した。銅とヨウ素はほぼ全ての魚介類で、また、セレンは魚やタコ等では、調理による影響は見られず、生食時の生体到達度と変わらなかった。これらの研究結果は、欧州食品安全機関 (EFSA) が、有害金属の最大許容濃度や必須元素の摂取推奨量を再評価・更新する際に役立ち、とりわけ過少評価や過大評価を避けるために調理の影響を見積もることが重要だと述べた。

Lino らは、ブラジル・アマゾン川支流のタパジォス川で捕獲された 129 種の魚介類の総水銀、メチル水銀、セレン濃度を測定した<sup>43)</sup>。総水銀濃度は 0.03~1.51 g/g 湿重量、メチル水銀は 0.02~1.44 g/g 湿重量であり、分析サンプルの約 8 割は WHO 勧告の水銀基準濃度を下回っていた。住民の食事摂取量から算出した水銀の 1 日推定摂取量 (EDI) は、米国環境保護庁 (EPA) 勧告の EDI=0.1 µg/kg/日を超えており、これはタパジォス川産の魚の多量摂取によるものであった。収集した魚類のセレン濃度は 0.02~0.44 µg/g 湿重量であり、食物連鎖の上位にいる魚類ほどセレン濃度が低く、逆に水銀濃度は高くなる傾向が見られた。食物連鎖の下位にいる小魚類と草食魚では、セレン・水銀比およびセレンの健康便益値が高く、これらでは水銀汚染による毒性影響が制限されているものと推測された。プランクトンを餌とする小魚類では、セレンと水銀のモル比がほぼ等しかったのに対し、肉食魚では、例外的な南米産キャットフィッシュ (エイティーンスポットシャベル・ノーズキャットやタイガーショベル・ノーズキャットフィッシュ) を除いて、すべてモル比は 1 より小さかった。この地方の住民には、セレンの健康便益値の観点から、肉食魚の摂取量を減らし、草食魚や小魚類を多く摂ることが推奨される。

アメリカ先住民のアニシナアベ族は長年に亘り伝統的漁業を営んでおり、米国内務省のチペワ・オタワ資源管理局 (CORA) が北米五大湖産魚類の汚染状況に関するモニタリングを継続してきた。Dellinger らは、アニシナアベ族が捕獲した 6 種類の魚類 (サンプル数各 7~12 匹) とそれらの加工品 (缶詰め 4 種) について、生体内蓄積性が高いメチル水銀と PCB 類の汚染度データを更新するとともに、セレンや PUFA 類の栄養素等濃度もあわせて測定し、リスク・便益 (benefit) に関する評価をおこなった<sup>60)</sup>。1990 年代以降、PCB 濃度は減少傾向であるのに対し、水銀濃度はマスやホワイトフィッシュ (サケ科) で増加傾向であった (図)。セレン濃度はニシンやパーチで比較的高濃度 (約 8 µmol/kg) であり、セレンの健康便益値は 3.06 (サケ缶)~8.16 (ニシン) の範囲であった。ω3-PUFA 濃度はマスで最も高く (2395.3 mg/100g)、缶詰製のセラピアが最も低かった (61.4 mg/100g)。Ginsberg らの既存文献<sup>61)</sup>のリスク・便益推計法と同様に、PUFA と総水銀濃度の両方を考慮して評価すると、マスや養殖鮭では栄養価が高く冠動脈性心疾患 (CHD) の予防効果が高いと考えられ、逆にサメ (Walleye) の摂取は水銀濃度が高いた

め、CHD のリスクが高くなる可能性が示された。アニシナアベ族では先祖から受け継いだ漁業で五大湖産の魚を日々の糧としているが、それらは広く市場に出回る魚類や加工品よりセレンや PUFA などの栄養価が高い半面、メチル水銀や PCB 類が検出され続けているため、健康教育および摂取に係るガイダンスが必要とされる。ただし、現在の汚染状況からみて、アニシナアベ族の魚の摂取量に制限を加える必要はない。

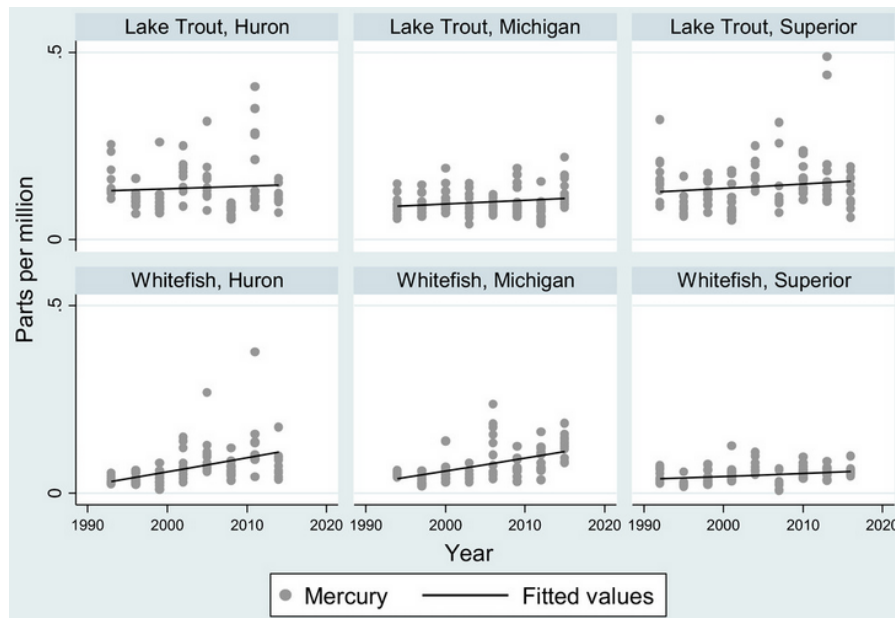


図 Raw data for total Hg concentrations (ppm) across time (years 1996-2016) for whitefish and lake trout from Lake Huron, Lake Michigan, and Lake Superior (n=12 for each species, per year, per lake). The trend line represents the linear least squares regression of all data points.

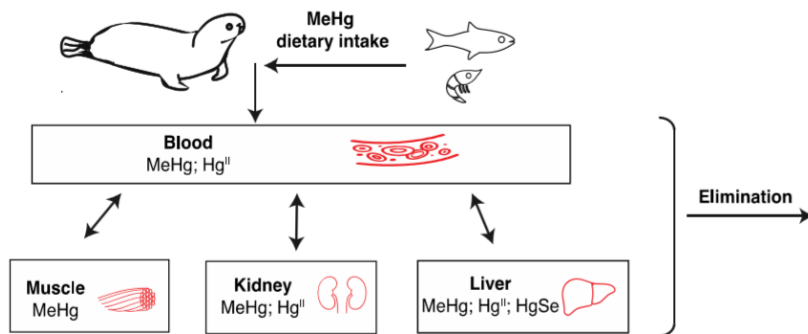
以上のように、魚介類摂取に伴う水銀摂取のリスクについては、近年ではセレン等の健康に便益のある成分を考慮して評価することが通例となりつつあり、健康便益値が同定されている魚の種類や産地に注意を払う必要がある。

### ■ 自然界の動植物のモニタリング

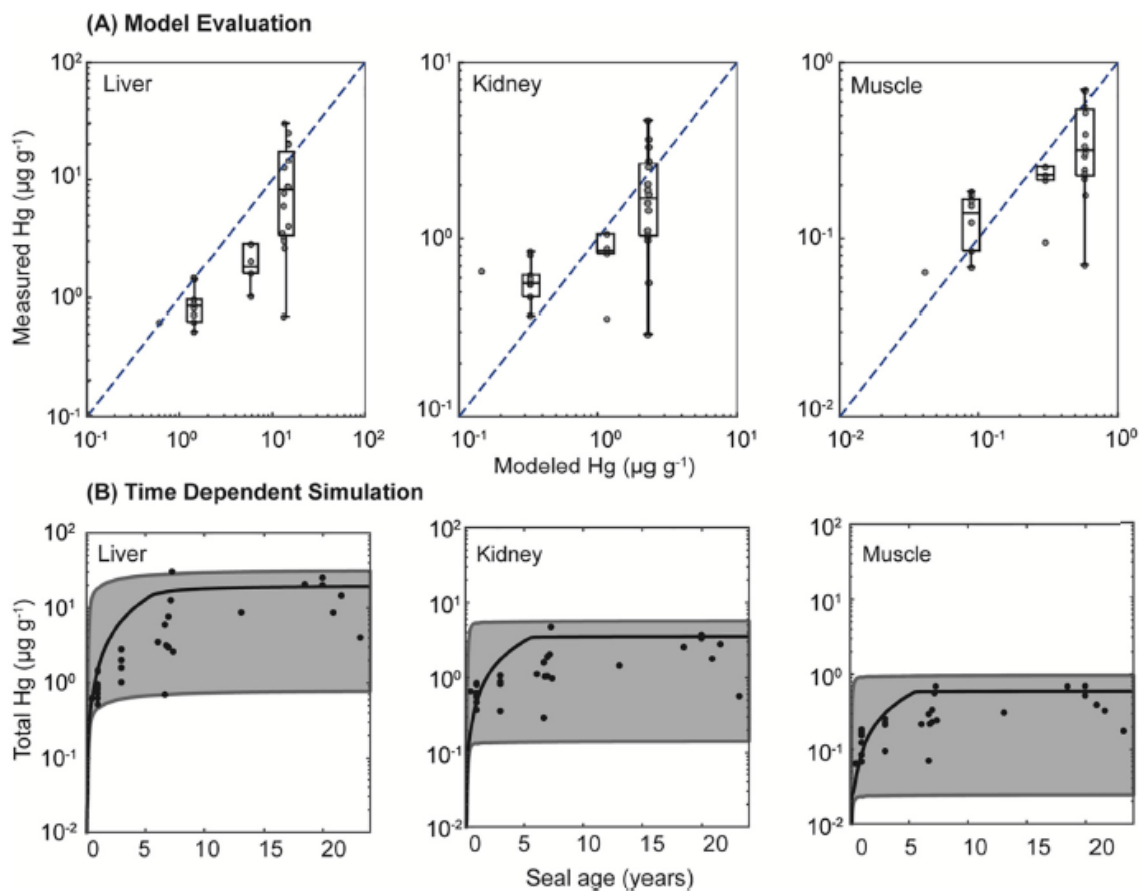
Pedro らは、亜北極地域で捕獲された海洋魚類とカナダ北極帯の異なる緯度の川や海岸に生息する無脊椎生物 (計 125 サンプル) について、EPA、DHA、 $\omega 3$  脂肪酸、PUFA 類、セレン、有機水銀含有濃度を調べた<sup>62)</sup>。生息地の緯度の違いによる濃度差は、いずれの生物でも見られなかったが、セレン濃度はイカナゴ (コウナゴ) が他の種に比べて高く ( $1.15 \pm 0.16 \mu\text{g/g}$  vs  $0.30 \sim 0.69 \mu\text{g/g}$ )、これは食餌がより深海産のものであるためと考えられた。イカナゴ、シシヤモ、アークティックコッド (タラ科) の含有メチル水銀はほぼ同程度の低い濃度範囲であり ( $0.01 \sim 0.03 \mu\text{g/g}$ 、他の計測魚類では  $0.12 \sim 0.26 \mu\text{g/g}$ )、セレン/水銀比が相対的に高値であったのは、これらの体長が小さい上、深海域の餌を摂取しているためと推測された。栄養素摂取面、つまり EPA、DHA、 $\omega 3$  脂肪酸、PUFA、セレン摂取による健康便益の観点から総合的に評価すると、イカナゴやシシヤモなどの小魚類と同様に、アークティックコッドの摂取も推奨できると述べられている。

これまでの研究で、海棲哺乳類の生体組織中のセレン化水銀 (HgSe) がメチル水銀の中樞神経系への毒性緩和に関与していると考えられているが、HgSe 産生に関わる毒物動態は明らかにされていない。Ewald らは、カナダ・ラブラドル地方で捕獲されたワモンアザラシ 56 匹の各種臓器中水銀濃度を化学形態別に分析し、既存文献のグリーンランドアザラシの濃度データと比較したところ、ワモンアザラシでは、成獣と比べ若獣の腎臓中水銀の蓄積割合が高いことがわかった<sup>63)</sup>。さらに著者らは水銀化学形態種に対

するトキシコキネティクス・モデルを開発し、ライフステージ別の各臓器中水銀濃度の変動に影響を与える因子について整理し考察を行った (図)。既存研究では、HgSe は成獣アザラシの肝臓でのみ形成されると推測されていたが、本モデルによると全ライフステージにおいて形成される可能性が示された。成獣の肝臓では若獣に比べ HgSe の存在比率が高く、HgSe は他の水銀化学種より蓄積と排出がゆっくり進む (生体内半減期約 500 日) と推定された。本モデルによると、肝臓中の HgSe の形成だけでは血中メチル水銀濃度を 6%しか減量し得ないため、アザラシの血液脳関門を通過するメチル水銀量を抑える役割を主に HgSe が担っているとは言えないと述べている。



左図は Graphic abstract.  
 下図: Comparison of measured (D1998) and modeled Hg concentrations in ringed seals from Greenland. Panel (A) compares observed data for different age classes from (Dietz et al, 1998) to modeled Hg concentrations at the same age using an average dietary concentration of 0.124  $\mu\text{g/g}$  w.w. Panel (B) shows the modeled ranges (grey shaded region) in total Hg concentrations given inter-population differences in dietary MeHg intake derived from stomach contents analysis (Siegstad et al, 1998). The deterministic simulation under the average dietary MeHg intake scenario is shown as the solid black line and observations are indicated by circles.

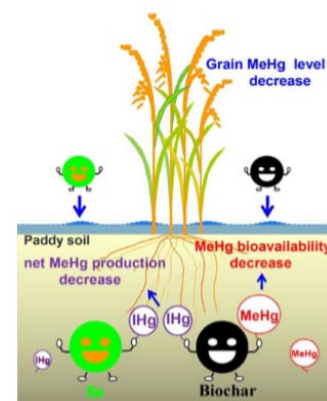


水田土壌は、多くの非生物的因子が介在して動植物の生育に影響を及ぼし、水銀が盛んにメチル化される環境であると言われている。Yin らは、稲と土壌のサンプルを中



国・万山鉱山の水銀製錬所および旧水銀鉱山近辺にある計 124 箇所の水田から採取し、総水銀、メチル水銀、硫黄、セレン、有機物 (OM)、窒素、リン、ミネラル成分 ( $\text{SiO}_2$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{Fe}_2\text{O}_3$  等) を測定した<sup>64)</sup>。長期にわたる水銀鉱業で土壌・稲の総水銀とメチル水銀の汚染度が高くなり、また稼働中の水銀製錬所近辺では、大気中水銀濃度の上昇に伴い、水銀のメチル化もより進む傾向にあり、土壌と稲中メチル水銀濃度は旧水銀鉱山付近の水田より高いことがわかった。土壌と稲のメチル水銀濃度は、 $\text{N}/\text{Hg}$ 、 $\text{S}/\text{Hg}$  および  $\text{OM}/\text{Hg}$  比とは負に相関しており、これは根圏で形成される  $\text{Hg-S(N)-OM}$  複合体の生物利用度が低く、細菌によるメチル化が進まないためだと推測された。土壌中のセレンと総水銀濃度は正相関し、総水銀に対するメチル水銀比とは負の相関関係があり、セレン化水銀  $\text{HgSe}$  の生成により 2 価水銀が固定され、メチル化が抑制されたと考えられた。水銀の濃縮係数 (米中濃度/土壌中濃度) は、総水銀の 0~8.3% に比べメチル水銀では 107.1~1227.3% とかなり大きく、総水銀の濃縮係数のみが土壌中セレン濃度との間に弱い負の相関関係を認めた。その他の土壌成分や pH 等の土質は、メチル水銀濃度と濃縮係数に影響を及ぼしていなかった。以上のように、セレンと水銀の明らかな拮抗関係は認められたが、汚染土壌で生育した米にメチル水銀が蓄積する際に、セレンが果たす役割はごく軽微であると考察された。

Wang らが実験的に水銀とセレンを土壌に添加し、育てた稲を長期間モニタリングしたところ、セレン添加によるメチル水銀産生の抑制影響が 3 年後まで持続していることがわかった<sup>65)</sup>。セレン添加のほかにバイオ炭 (biochar; 生物資源を材料とした生物の活性化および環境の改善に効果のある炭化物) を併用 (0.5% w/w) すると、生育した玄米中のメチル水銀濃度を 82-87% まで低下させることがわかった。バイオ炭の有機硫黄化合物などの有効成分が、稲のメチル水銀産生と生物学的利用能を抑制することが本実験で示唆され、水銀汚染水田の土壌改良材としてセレンとバイオ炭を併用することで、相乗効果が期待できると述べた。



(Wang らの Graphic abstract)

## ■ *in vivo* 実験での知見

メチル水銀曝露ラットにおけるこれまでの実験で、セレンの同時曝露が体重増加、肝障害の減少、脳や肝臓組織中水銀の再分布等を引き起こすことが知られている。Liu らは、メチル水銀を投与したラットで、血清水銀濃度に応じたセレンと水銀結合したセレノプロテインの役割を検討する実験をおこなった<sup>66)</sup>。水銀はラット体重 kg 当たり 4 mg を生食に溶かし、一日おきに強制胃内投与した。ラットに運動低下や後肢の運動失調などの中毒症状が現われた 4 週間後に水銀投与を中止し、代わりに亜セレン酸 2.7 mg/kg 体重 (水銀と等モル量) を胃内投与した。採血分離した血清中セレン、水銀、メチル水銀濃度を ICP-MS と冷蒸気原子蛍光分析計 (CVAFS) を用いて測定したところ、セレン追加投与により血清メチル水銀濃度が低下した。分離可能であった 3 種のセレノプロテイン (GPx、SelP、SeAlb) のうち、SelP に結合した水銀が総水銀量の 64.4% から投与後 73% に、また SelP 結合セレンは総セレン量の 89.3% から 93.6% にそれぞれ増加した。GPx と SeAlb に結合した水銀はごくわずかであり、主に SelP が血中で水銀とセレンを運搬する役割を果たすものと思われた。血清総水銀の 90% 以上がメチル水銀であり、 $\text{MeHg-Se-SelP}$  化合物のメチル水銀・セレン比が対照群では 1 : 4 であったのに対し、セ



レン追加投与群では 1 : 9 となった (図)。メチル水銀中毒症状を有するラットは、SeIP 結合のセレン量を増やすことで、臓器や組織からの水銀排泄を促すと想定され、血流により SeIP の化合物で脳や肝臓に再分布すると考えられた。

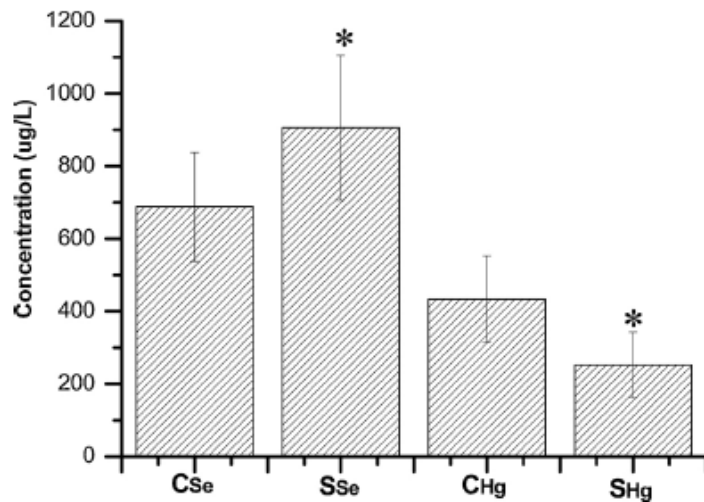
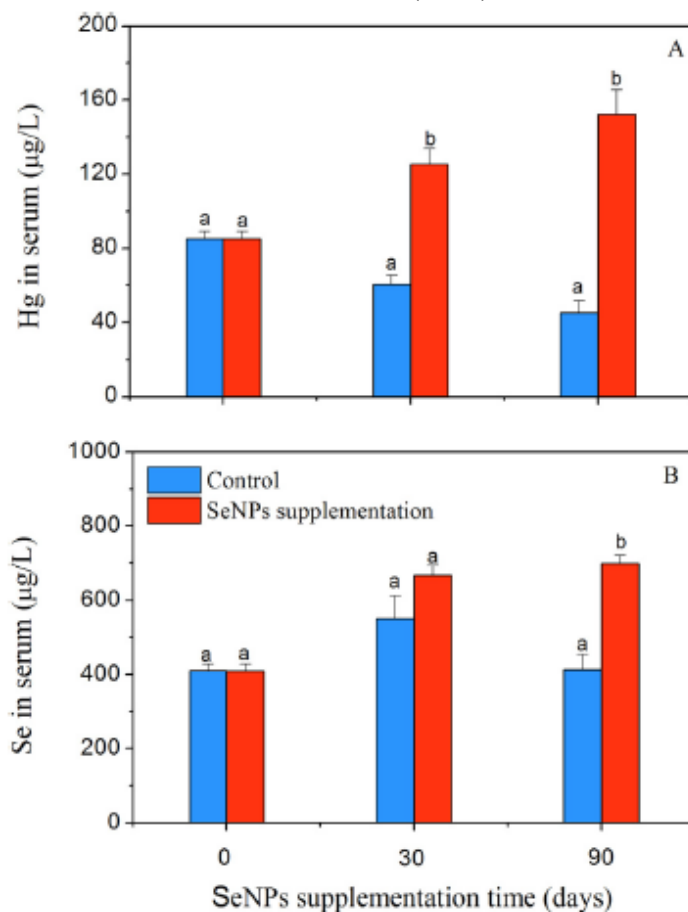


図 Concentrations of SeIP-bound Se and Hg in serum samples.  $C_{Se}$  and  $C_{Hg}$  stand for the concentrations of Se and Hg in the control group, respectively.  $S_{Se}$  and  $S_{Hg}$  indicate the corresponding concentrations in the selenite treatment group. Data represent the average values of 3 independent determinations. \* Significant difference from the control group ( $n=3$ ; Dunnett's,  $p<0.05$ ).

メチル水銀中毒のラットにおいて、亜セレン酸塩が神経毒性を軽減することが知られているが、亜セレン酸は必須性と毒性を示す濃度範囲が狭いため、より低毒性のナノ分子セレン体 (SeNPs) の方が生体への安全性は高いと思われる。そこで Li らは水銀投与したラットにおいて、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC)、ICP-MS、蛍光 X 線分析計 (SR-XRF) を用いて、SeNPs 投与の影響をラット血清中の水銀・セレン含有蛋白を分析することにより検討した<sup>67)</sup>。SeNPs 前投与ラットにメチル水銀を投与すると、血清水銀とセレン濃度は上昇し (下図)、対照群では 25, 62, 140 kDa に水銀含有バンドが検



出されたのに対し、62 と 170 kDa にバンドが認められ、それらは SeNPs 投与量に依存して増強した。SeNPs の前投与で消失した 25 kDa 分画はメタロチオネインであり、40 と 75kDa 分画はアルブミンであった。低毒性の SeNPs を投与しても、亜セレン酸投与と同様に、水銀中毒ラットの組織中水銀の排出と、高分子のセレン・水銀化合物の生成を促進することがわかった。

図 Total Hg (A) and Se (B) concentrations in serum in different groups with or without SeNPs treatment (mean±SD,  $n=3$ ). Different letters above the bars indicate significant differences among treatments (Dunnett's,  $p<0.05$ ).

メチル水銀は主に水棲生物の食物連鎖により生物濃縮されるが、セレンはその下位の微生物の段階から、メチル水銀のバイオキネティクスに対し複雑な調整役を果たしているとされる。Bjerregaard らは、様々な海洋無脊椎生物にメチル水銀を経口摂取させ、水銀の蓄積状態とセレンの関与について検討した<sup>68)</sup>。実験・観察の結果、スジエビ、ムラサキイガイ、ミドリガニ、キヒトデでは長時間かけてメチル水銀を排泄（半減期 1 年以上）していたが、カイアシ類では半減期が 12~24 時間と短いことがわかった。亜セレン酸塩（セレナイト;  $O_3Se$ ) を同時摂取させると、カイアシ類とムラサキイガイでのメチル水銀の排泄量は増加したが、エビ、カニ、ヒトデでは増減は観察されなかった。セレンは一般的に、筋組織中の水銀量を多く、また消化腺などの水銀量をより少なくすることで、水銀蓄積の生体内分布を変化させると考えられた（下図; ミドリガニでの実験結果）。一方、セレンを添加しても体内分布や水銀蓄積量に影響が及ばない生物種（スジエビなど）も幾つか観察された。

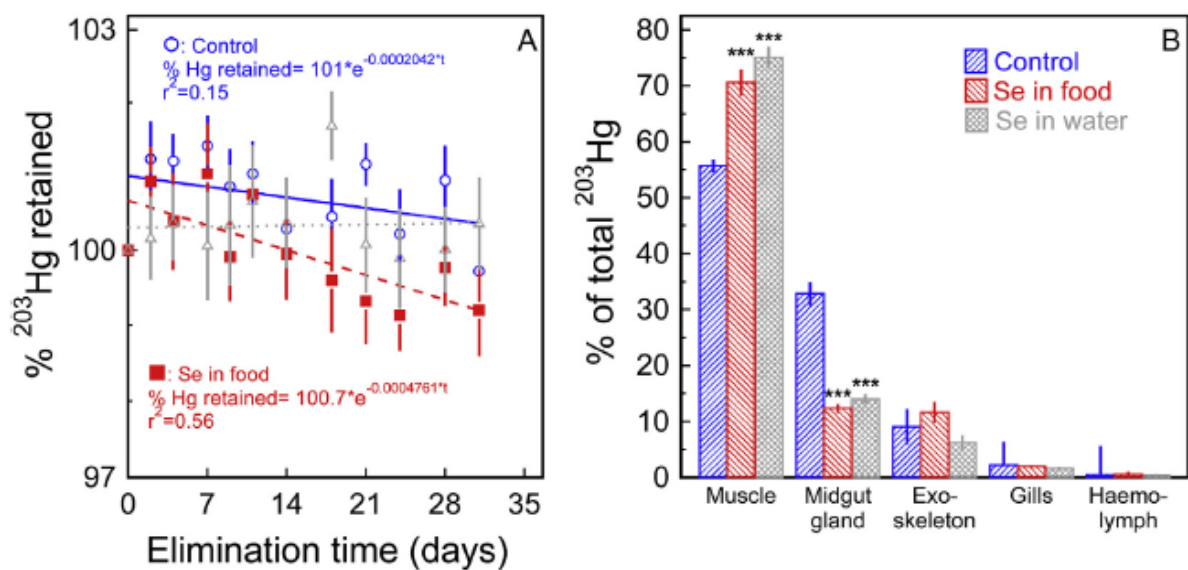


図 *Carcinus maenas*. A: Retention of  $^{203}Hg$  in shore crabs fed  $^{203}HgCH_3^+$  containing food. ○: Shore crabs fed control food (n=14). ■: Shore crabs fed Se amended food ( $53 \mu g$  Se- $SeO_3^{2-}/g$ ; n=15). △: Shore crabs fed control food and exposed to  $5000 \mu g$  Se- $SeO_3^{2-}/L$  in the water; n=15, Mean±SEM. B: Distribution of the  $^{203}Hg$  body burden. \*\*\* indicates statistically significant difference between control and Se-exposed groups at  $p < 0.001$ .

Leão らは、セレン化合物のジフェニルジセレニド (PhSe) とメチル水銀をキイロシヨウジョウバエに混餌投与し、生存率、成長、運動能力、活性酸素の産生等について調べた<sup>69)</sup>。メチル水銀の投与によりハエの生存率と成長速度、活動量が低下し、体内の活性酸素種と水銀濃度が増加した。PhSe を同時投与した群でも水銀の毒性軽減影響は観察されず、かえって活動と成長の阻害影響を増強する結果となった。セレン同時投与群では、体内の水銀蓄積量自体がメチル水銀単独投与群に比べ有意に増えたため、毒性影響が増強されたと考えられた。

マルチリガンド受容体である終末糖化産物受容体 (advanced glycation end products, RAGE) は、活性化状態で酸化ストレスや炎症反応の促進に関与すると言われており、HMGB-1 (High mobility group box 1 protein) などが細胞核内に存在する RAGE のリガンドであるされている。Pinks らは、RAGE 関連病態研究のモデル生物として最近注目されている線虫 *C. elegans* を用いて、メチル水銀、セレン、亜鉛、マンガン、ヒ素への *in*

*vivo* および *in vitro* 曝露実験をおこなった<sup>70)</sup>。RAGE の発現と活性化に各金属が影響を与えるか否かの検討を行い、金属誘導 RAGE の病態・病理に関わるプレリミナリーデータを提示した。

上記のカテゴリー以外の文献として、Cheng らは、ICP-MS にグラフェンおよび酸化グラフェンの固定相を応用して、無機水銀、有機水銀、ヒ素、セレンの化学形態別分析をおこない、各化合物の異なる分子バージョンを分離・定量する際の測定条件と妥当性を検討した<sup>71)</sup>。また、総説についても本年度 2 報が出され、Branco らは、水銀化合物とチオレドキシシン系との関連についてレビューした<sup>72)</sup>。すなわち、セレノエンザイムやチオレドキシシン・レダクターゼ (TrxR) が水銀化合物の毒性作用を制御しているが、TrxR が阻害されると、グルタチオンやグルタレドキシシンを含む代替メカニズムが稼働するためチオレドキシシン (Trx) が減少し、この系も阻害されると細胞死に至るとされている。水銀毒性の分子機構とその毒性緩和のための酵素的代償について解明が待たれており、TrxR と Trx は血漿中に存在するため、これら酵素の活性や表出変化を水銀毒性のバイオマーカーとして将来的に利用できるかもしれないと著者らは述べた。また、Ralston らのグループは、2015 年にセレン健康便益値を活用した水銀のリスク評価に関する文献レビューをおこなっているが、今年新たに水銀毒性に対するセレン拮抗作用の生化学的メカニズムに焦点をあてたレビューを発表した<sup>73)</sup>。この総説では、セレンが水銀の分子標的とみなせるといふ論点を取り上げ、セレンがメチル水銀の神経毒性低減の役割を主に担っているといふこれまでの通説を再検討している。メチル水銀は抗酸化作用のあるセレン含有酵素の働きを抑制し、脳損傷を引き起こすが、セレン供給が不足すると、等モル量で結合したセレン化水銀 (HgSe) のほか余剰水銀が蓄積して毒性を増強する。セレン含有酵素は細胞内で潜在的求核性の高い化学種として存在しており、毒性抑制に関して幅広いパラダイムを有するセレンは毒性学的にも示唆に富んでいるため、難解なメチル水銀毒性の機序を解明する鍵となるだろうと述べている。

#### 4) 発展途上国における水銀／メチル水銀の健康問題

小規模金鉱山における金採掘に使用される水銀は地球上で最大の水銀の汚染源である。水銀を用いて金鉱石から金をアマルガムとして抽出する際に使用され、このアマルガムは手作業で回収し、金が分離させるためアマルガム中の水銀をトーチヤストーブの上で加熱し、蒸発させる。小規模金鉱山の尾鉱からの水銀の放出やアマルガムの加熱によって蒸発した水銀は年間 400～1,400 t と世界の水銀放出量の 37%を占めている。その結果、金採掘鉱夫は水銀蒸気の吸入により中枢神経障害や他の健康影響を引き起こす。さらに、鉱山地域の集落は水質、土壌が蒸発した水銀により汚染され、その結果、周辺地域の主要なタンパク質源である魚などへの水銀蓄積も問題となっている。また小規模金鉱山からの排出された水銀は子供に対しても健康リスクをもたらす、身体的、精神的障害および発達障害などが生じている。現在、70 か国以上の国で 1000～1900 万人の人々が水銀を利用した金採掘をおこなっており、しかも 400～500 万人の女性と子どもが小規模金鉱山で働いており、世界的に問題となっている (次頁の図)。

本稿では 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、2018 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。

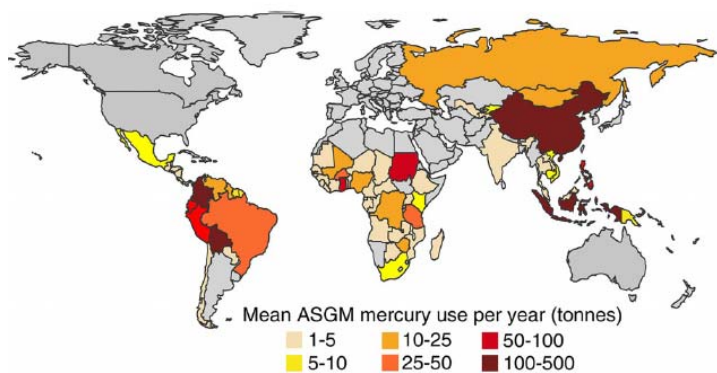
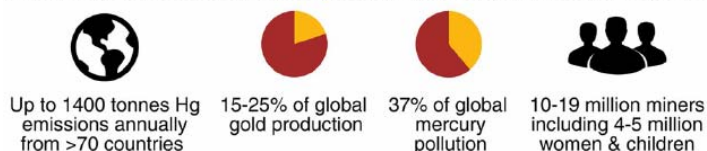


図 Estimated annual mercury use in artisanal and small-scale gold mining (Global Mercury Assessment 2013. Source, Emission, Releases and Environmental Transport Programme, Chemicals Branch, Geneva, Switzerland, 2013)



### ■ 小規模金鉱山地域における健康障害

小規模金鉱山周辺の住民は金採掘に使用する金属水銀からは水銀蒸気に曝露、そして魚介類からはメチル水銀に曝露される。Gutiérrez-Mosquera らはコロンビアの金採掘地域の住民 63 人 (鉱夫 16 人、金細工師 5 人、販売業者 23 人、一般人 23 人) の健康影響を明らかにするため血液、尿、毛髪中の総水銀濃度を測定し、水銀曝露レベルを推定した<sup>74)</sup>。毛髪、尿、血液の水銀濃度の幾何平均値は、男性では毛髪 15.98 µg/g、尿 23.89 µg/L、血液 11.29 µg/L であった。一方、女性 (15 人) では毛髪 8.55 µg/g、尿 5.37 µg/L、血液 8.80 µg/L であった。特に高濃度の水銀濃度を示した女性は妊娠中に胎児の脳に対する悪影響を与える問題を抱えていた。男性鉱夫の尿中水銀濃度は 32.53 µg/L と高く、椀がけ (Panning) 作業による慢性的な水銀蒸気や無機水銀曝露に起因していた。地域住民の水銀曝露による症状の有訴率は、特に直接水銀蒸気曝露される鉱夫に頭痛、記憶低下、痙攣、振戦などが高かった (Table)。生物学的指標間の相関性は、毛髪と血液の間では相関係数が男性  $r^2=0.59$  ( $p<0.05$ )、女性  $r^2=0.87$  ( $p<0.05$ ) と有意であり、毛髪は体内負荷量を反映する血液中水銀と間に正相関を示した。また慢性水銀曝露の指標である尿と魚介類の摂取量を示す血液との間の相関係数は  $r^2=0.59$  であった。このように水銀蒸気曝露群のメチル水銀曝露、魚介類摂取量と水銀曝露レベルとの関係を調べることは、汚染地区におけるヒトの水銀曝露の改善に役に立つとともに、現状の水銀曝露レベルから鉱山労働者の保護には健康調査と食糧供給が重要であるが示唆された。

Table 1 – Health related symptoms witnessed by the local residents due to Hg exposure.

Symptoms	N (%)	Mine workers	Dealers	Housewives	Jewelers	Others
Headaches	44.3	6	11	4	1	9
Memory loss	15.7	3	7	1	0	0
Cramps	27.1	6	7	1	1	4
Tremor	8.6	2	3	0	1	0
Hardening of hands	1.4	0	1	0	0	0
Less strength	1.4	0	0	0	0	1
Mood swings	2.9	1	0	1	0	0
Hemoptysis	1.4	0	0	0	1	0
Joints pain	1.4	0	0	0	1	0
Insomnia	1.4	1	0	0	0	0

N = Number of individuals.

ブラジルのアマゾンに位置する Yanomami 村の殆どの住民が 1980 年以來、小規模金



採掘により水銀に曝露されていることが知られている。Vega らは Yanomami 鉱山における水銀曝露を評価するとともに汚染レベルが小規模金採掘活動の地理的位置とどのような関連があるかを調べた<sup>75)</sup>。19 の村について横断研究を実施し、住民に直接インタビューをおこなうとともに水銀曝露の生物学的指標に毛髪中水銀を用いた。また小規模金採掘の地理的位置と曝露指標との関連性を示す指標として有病率比 (PR) を計算した。調査対象者は 5 歳が 79 人、6~11 歳が 50 人、12 歳以上が 103 人である。239 人の毛髪中水銀濃度は 0.4~22.1  $\mu\text{g/g}$  の範囲にあり、村群間に相当な相違が認められた (図)。特に Waikas-Aracaça 地域では最も高い水銀濃度 (中央値 15.5  $\mu\text{g/g}$ ) を示した。対象者の殆

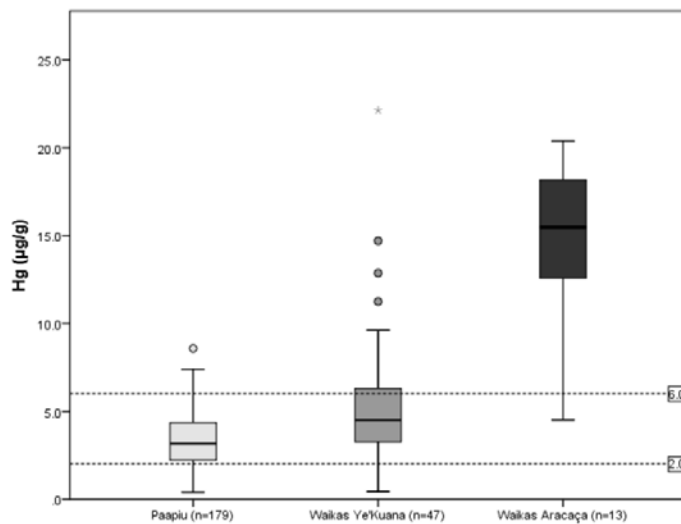


図 Distribution of total mercury concentration ( $\mu\text{g/g}$ ), according to villages: Yanomami reserve, Raraima, Amazon, Brazil, 2014. A significant difference was observed among the three groups (K-W test;  $p < 0.001$ )

どが毛髪中水銀濃度は 6  $\mu\text{g/g}$  以上で有病率は 92.3%であった。Paapiu 地域は最も低く、3.2  $\mu\text{g/g}$  (中央値) で有病率は 6.7%であった。Paapiu 地域の毛髪中水銀の有病率と比較し、Waikas Ye'kuana 地域で 4.4 倍 (PR=4.4、95%CI 2.2~9.0)、Waikas Aracaca 地域で 14.0 倍 (PR=4.4、95%CI 7.9~14.0) 高い値を示した (Table 1)。また水銀曝露は、雨季 (6~9 月) に低く、乾季 (12~4 月) に高いという季節変動が認められた。このように、水銀曝露と小規模金鉱山の地理的位置との間に関連性が認められた。

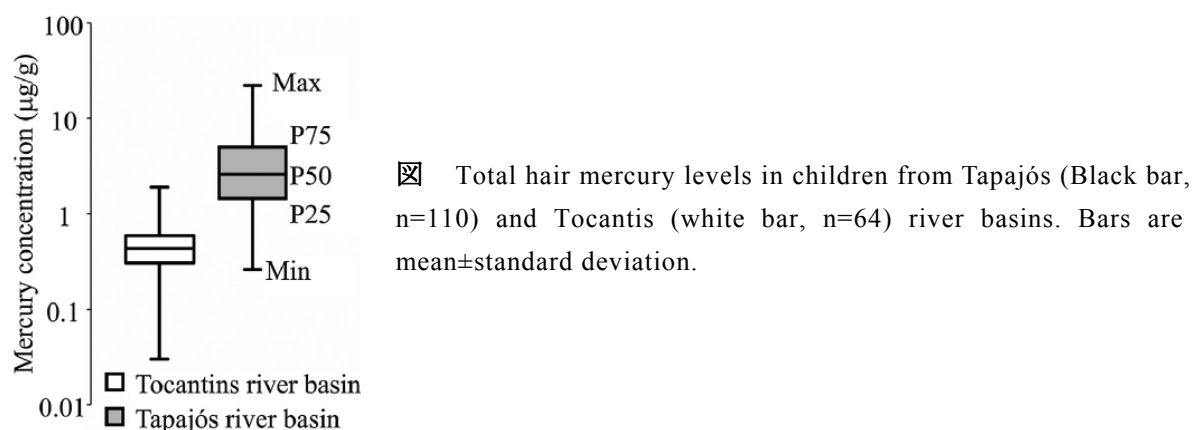
**Table 1.** Prevalence of mercury concentration, considering levels above 6.0  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , and Prevalence Ratio to illustrate a possible association between ASGM geographical location and mercury exposure, Yanomami reserve, Roraima, Amazon, Brazil, 2014.

Villages	$\geq 6 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	$< 6 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	Total Sampled	Entire Population	Prevalence	PR	CI 95%
Waikás Aracaça	12	1	13	29	92.3	14.0	7.9-24.9
Waikás Yekuana	13	34	47	116	27.7	4.4	2.2-9.0
Paapiu	12	167	179	360	6.7		
Total	37	202	239	505	15.5		

PR: Prevalence-Ratio. CI: Confidence Interval.

またブラジルのアマゾン地域では 1980 年以降、小規模金採掘活動によりアマゾン川流域の住民の水銀蒸気曝露や魚介類摂取によるメチル水銀曝露が世界的に重要な関心事となっている。Dos Santos Freitas らはブラジルのアマゾン川流域の集落の子供を対象に水銀蒸気やメチル水銀曝露による視覚系への影響を明らかにするために横断研究をおこなった<sup>76)</sup>。対象者は 7~14 歳の子供 176 人である。水銀曝露群は Tapajós 流域の Barreiras 地区 71 人と São Luiz do Tapajós 地区 41 人である。対照群は水銀の影響を受けない Tocantins 流域の Limoeiro do Ajuru 地区の 64 人である。この地区の保護者は過去に

子供が水銀蒸気による曝露がないと述べているため、子供の水銀曝露源は魚介類摂取によるものであった。従って、体内水銀負荷量は尿ではなく毛髪中水銀量で評価した。また色覚は Lanthony 低彩度パネル D-15 検査を用い、子供に並べさせた色票の誤りの程度を Vingrys and King-Smith 法により定量化して C-インデックスとした。毛髪中水銀濃度は Tapajós 流域の子供が平均 4.5  $\mu\text{g/g}$  (範囲 0.26~22.38  $\mu\text{g/g}$ ) と Tocantins 流域の子供の平均 0.49  $\mu\text{g/g}$  (範囲 0.03~1.91  $\mu\text{g/g}$ ) より有意に高値であった (下図)。色相配列検査の結果は平均 C-インデックス値には Tapajós 流域の子供と Tocantins 流域の子供の間で有意差は認められなかったが ( $p>0.05$ )、Tapajós 流域の子供の両眼の平均 C-インデックス値と毛髪中総水銀濃度との間に弱い相関関係が認められた ( $r=0.1881$ 、 $p<0.05$ )。また多重ロジスティック回帰分析では、集落の所在地と年齢が子供の性別や地域内の水銀濃度の変動よりも大きな影響もつことが明らかとなった (下表)。以上より、ブラジルのアマゾンの 2 つ異なる流域の集落の子供の間には色覚に違い見られないが水銀曝露には集落の所在地や年齢も関連していることが明らかとなった。



**Results of the linear correlation between the C-index value and the total mercury concentration from database of each river basin community.**

Community	r	Confidence interval (95%)	p-value
<b>Tapajós river basin</b>			
Right eye	0.2281	0.04 up to 0.40	0.0165
Left eye	0.1296	-0.06 up to 0.31	0.1792
Average of both eyes	0.1881	0.0 up to 0.36	0.0501
<b>Tocantins river basin</b>			
Right eye	-0.0819	-0.32 up to 0.17	0.5201
Left eye	-0.0706	-0.31 up to 0.18	0.5791
Average of both eyes	-0.0828	-0.32 up to 0.17	0.5154

南米スリナム共和国でも小規模金採掘活動によって水銀汚染が生じている。Ouboterらは金採掘活動により魚介類の水銀濃度が上昇しているスリナム共和国の内陸の Saramacca 川沿いに位置する 5 つの村の女性と子供を対象に毛髪中水銀を測定し、曝露評価をおこなった<sup>77)</sup>。またアメリカ合衆国の生物学的指標と比較するために毛髪中水銀濃度から血液中水銀濃度への変換を数学的に行った。スリナム共和国の女性と子供の毛髪中水銀濃度はアメリカ合衆国環境保護庁の基準値 1.1  $\mu\text{g/g}$  より高値であり (図 10)、

血液中水銀濃度もアメリカ合衆国ルイジアナ州南東部の魚介類多食者よりも有意に高値であった (図 11)。これらの村の女性や子供の高い毛髪や血液中水銀濃度は村の上流にある金採掘活動に伴う水銀汚染と魚介類多食に起因するものであった。今回の毛髪中水銀レベルは出産前後に曝露を受けた子供に神経障害が見い出された横断研究の母親と同レベルであった。今後、スリナム共和国では生物学的モニタリングや神経発達の評価をおこなう必要があるだろう。

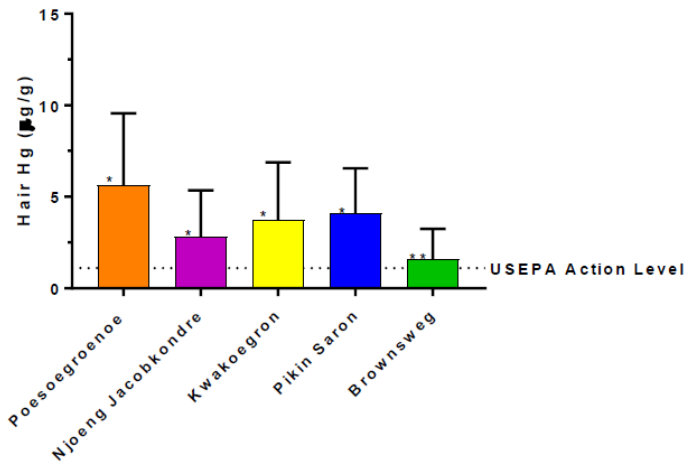


図 10 Geometric mean concentrations ( $\pm$ geometric SD) of mercury in the hair of women and children (combined) from interior villages in Suriname. The United States Environmental Protection Agency (USEPA) action level of  $1.1\mu\text{g/g}$  is plotted for comparison. \* denote significant differences at  $p < 0.05$ .

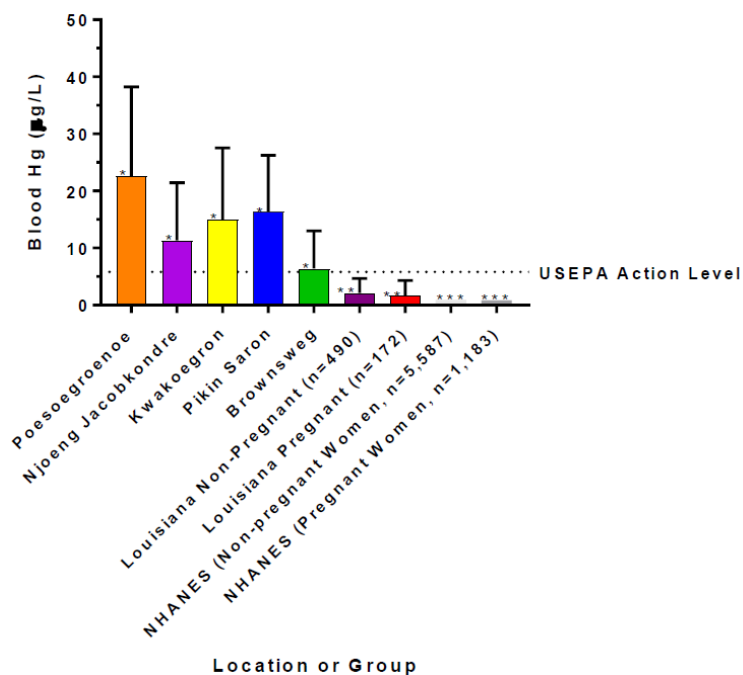


図 11 Estimated geometric mean concentrations of mercury in the blood of women and children (combined) from interior villages in Suriname. Geometric mean concentrations of mercury in the blood women (pregnant or non-pregnant) from coastal southeast Louisiana, as well as those representing national averages from the NHANES are also presented for comparative purpose. The USEPA action level of  $5.8\mu\text{g/L}$  is plotted for comparison.

小規模金鉱山周辺における環境とヒトの水銀曝露との関係を明らかにする上で、曝露の時間的な変化や魚介類摂取によるリスク要因に関する問題は解明されていない。Wyattらは小規模金採掘が過去10年間に4~6倍に増えたペルーのRiverine地域の集落(n=12)を対象に231人の毛髪中の総水銀濃度とその地域で捕獲された魚介類の水銀濃度と比較することにより、環境とヒトの水銀曝露との関連を総合的に評価した<sup>78)</sup>。さらに1年間かけて妊娠可能年齢女性(15-49歳)46人の長期的な曝露の分析、線形混合モデルや家庭調査を通して、魚類や非魚類の食品目を含む一般的な水銀曝露のリスク評価を行った。現地で捕獲した魚介類の総水銀濃度を用いて、個人経口参照用量を計算した結果、多くの集落で個人の水銀曝露が過小に評価されていた。特に小規模金鉱山の上流地域の集落では、以前の調査で測定した魚類、河川、地質中の水銀濃度が低値を示



したが、毛髪中水銀濃度は慢性的に高値を示し、明らかに相違が見られた (図)。毛髪中水銀濃度は個々のレベルでは 86%、子供では 77%のヒトが、米国環境保護庁の暫定レベル 1.2  $\mu\text{g/g}$  を超えており、特に子供に発達障害を引き起こす可能性が示唆された。また再生年齢の女性の時間的な分析でも長期に亘り高い毛髪水銀濃度が観察されている。もし直近の曝露が米国環境保護庁レベルを超えていた場合、個人の曝露レベルが前年度の 8~9 ヶ月の間に米国環境保護庁レベルを超える確率は 97%であった。また幾つかの果物 (トマト、バナナ) や穀類 (キノア) が家庭で頻繁に消費された場合、毛髪中水銀濃度は 29~75%減少した (下表)。以上より、小規模金鉱山地域から数百 km 離れた集落でも慢性的に高濃度の水銀曝露の影響を受けていることが明らかとなった。更に魚類の水銀濃度と魚類以外の食物摂取量の意外な関係は最も影響を受け易い集団の特定や介入研究を行う際、曝露領域においては詳細な分析が重要であることを示唆した。

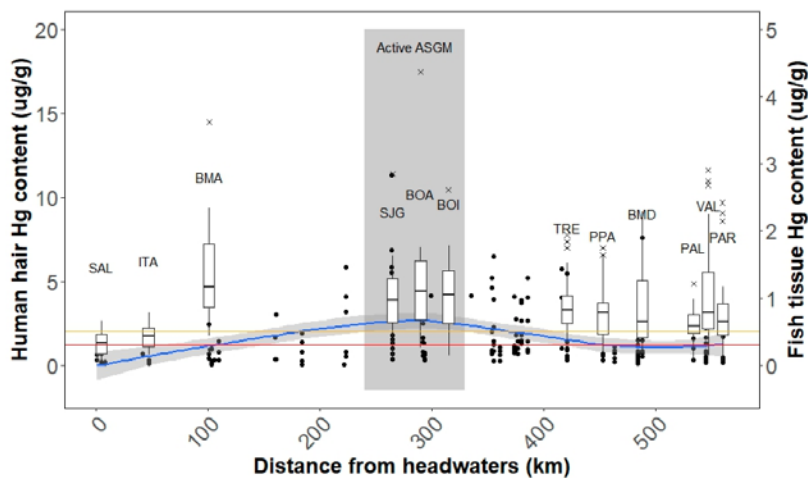


図 Total mercury content ( $\mu\text{g/g}$ ) of human hair (left y-axis) and wet weight fish muscle (right y-axis) by location from headwaters along the Madre de Dios River). Boxplots indicate the variation in hair mercury and hair outliers are indicated by “x” symbols. Mercury content in fish tissue was reported previously and is indicated with black circles. A

LOESS (locally weighted smoothing) curve (blue line with grey 95% confidence intervals) was added to visualize the relationship between fish tissue mercury for all trophic levels and location along the river. Hair mercury limits for the USEPA (1.2  $\mu\text{g/g}$ , red line) and WHO (2.0  $\mu\text{g/g}$ , yellow line) are also indicated. The grey region indicated communities where intensive active mining is present (210-330 km).

Table 2 Summary of hair mercury ( $\mu\text{g/g}$ ) by household (HH) level consumption frequency of fish, antioxidant-rich (quinoa, kiwicha, tomato), and selenium-rich (Brazil nuts) diet items.

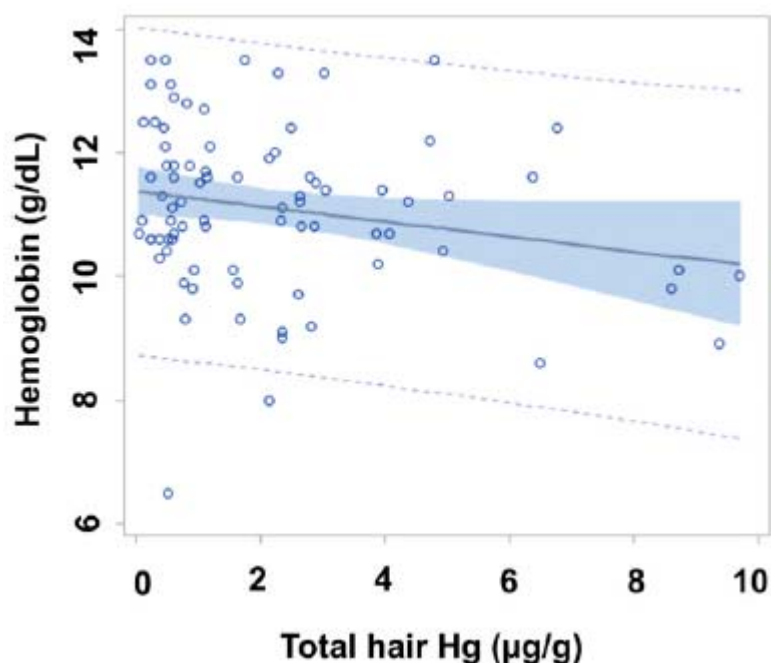
Consumption Frequency	HH (N)	People (N)	Geometric Mean Hg All HH Individuals (95% CI)	Geometric Mean Hg WCBA (95% CI)	Geometric Mean Hg Children <10 Years (95% CI)
Fish	Never/Seasonally/Sometimes	30	2.9 (0.4, 9.6)	2.7 (0.4, 7.7)	2.2 (0.3, 6.7)
	Weekly	11	1.7 (0.3, 4.6)	1.5 (0.3, 4.5)	1.6 (0.8, 3.9)
	Daily	18	2.9 (0.6, 11.1)	3.4 (1.3, 10.6)	2.3 (0.4, 9.7)
Antioxidant-rich	Never/Seasonally/Sometimes	31	3.0 (0.6, 11.0)	2.9 (1.1, 10.8)	2.6 (0.3, 8.9)
	Weekly	6	2.1 (0.7, 8.4)	2.3 (0.9, 7.5)	1.6 (0.6, 4.2)
	Daily	22	2.2 (0.2, 8.8)	2.4 (0.2, 7.8)	1.6 (0.3, 6.3)
Selenium-rich	Never/Seasonally/Sometimes	55	2.6 (0.3, 10.6)	2.5 (0.2, 9.0)	2.1 (0.2, 8.7)
	Weekly	1	2.1 (0.9, 5.1)	2.1 (2.1, 2.1)	0.8 (0.8, 0.8)
	Daily	3	2.4 (0.8, 7.3)	3.3 (1.5, 8.3)	2.6 (2.2, 3.0)

発展途上国の小規模金鉱山周辺の住民は魚介類を介してのメチル水銀曝露や食料不足による貧血、感染症、慢性疾患などのリスクを抱えている。Weinhouse らはペルーのアマゾンの小規模金鉱山地区周辺の 12 歳以下の子供 83 人を対象に貧血、微量栄養素の状態と毛髪水銀レベルとの関係について調べた<sup>79)</sup>。5 歳以下では 45% (59 人中 29 人) の子供がヘモグロビン 11 g/dL 以下で、5~11 歳では 52% (23 人中 12 人) がヘモグロビン 11 g/dL 以下で貧血であった (次頁表)。しかも、少数の子供に発育不良、衰弱、微量栄養素の欠乏が見られた。一方、毛髪中水銀の中央値は 1.18  $\mu\text{g/g}$  (0.06~9.70  $\mu\text{g/g}$ ) であった。また性、年齢、身体測定、ビタミン B<sub>12</sub> で調整したのちの多変量回帰では毛髪中

Baseline characteristics of sentinel group children aged < 12 years (N = 83) from the AmCS selected for micronutrient testing

		Proportion	%
Sex	Male	38/82	46%
	Female	44/82	54%
Anemia*	Yes	40/82	49%
	No	42/82	51%
Growth metrics*	Stunted	10/82	12%
	Wasted	2/82	2%
	Underweight	4/82	5%
	Overweight	4/82	5%

\*Anemia thresholds and growth metrics as per WHO guidelines. Hemoglobin data on N = 82/83 children. Sentinel group children are a subset of all children < 12 in the parent study (AmCS) who were classified as belonging to "sentinel groups," defined as comprising a WCBA, a spouse/partner, and at least one child in the household.



水銀とヘモグロビンの間に逆相関関係 ( $\beta = -0.14$  g/dL,  $p = 0.04$ ) が認められた(下図)。小規模金鉱山周辺の子供にメチル水銀曝露と貧血の関連性が認められた。

図 Total hair mercury is inversely associated with hemoglobin (Hb) in sentinel group children <12. Unadjusted bivariate association ( $\beta = -0.12$ ,  $p = 0.06$ ) is shown, and the inverse relationship between mercury and Hb remained significant in the final model ( $\beta = -0.14$ ,  $p = 0.04$ ), adjusted for age, sex, HAZ (height-for-age z-score), WHZ (weight-for-height z-score), and vitamin B<sub>12</sub>.

### ■ 小規模金鉱山周辺における環境問題について

中南米の多くの国では今日なお、小規模金鉱山では金採掘に水銀アマルガム法が用いられており、河川を介した水銀の越境汚染が問題化している。エクアドル南部の Portovelo 地域を流れる Puyango-Tumbes 川沿いに 87 か所の金処理場があり、ポリメタリック鉱石の処理や水銀アマルガム法/シアン化法の併用で年間 6 t の金を生産している。Marshall らはエクアドルとペルーの 2 国間を流れる Puyango-Tumbes 川に沿って、河川水と堆積物中の水銀、ヒ素、カドミウム、鉛などを 2012~2014 年にかけて調査し、これら汚染物質の越境問題について報告した<sup>80)</sup>。堆積物中の最も高い総水銀濃度は金処理工場から 40 km 離れた下流領域で検出され、乾季には 0.78~30.8 mg/kg、雨季には 1.80~70.7 mg/kg の範囲であり、これらの濃度はカナダ環境関係僚会 (CCME) の可能性影響レベル(PEL) 0.5 mg/kg を超えていた。水銀同位体分析では Portovelo 地域の金処理工場で使用された水銀は Puyango-Tumbes 川下流の 160 km 離れたペルーでも検出され、エクアドルの金処理工場が水銀の汚染源であると結論した(次頁図)。また Puyango-Tumbes 川から採取した河川水や堆積物中のヒ素、カドミウム、鉛、銅そして亜鉛など濃度も水生生物保護のための CCME 閾値を殆どが超えていた。しかも、金処

理工場の近くの監視地点では、これら金属の溶存濃度は表層水で 156~367 倍、堆積物で 19~740 倍も閾値を超えていた。これらの結果から水銀を含む他の重金属が越境汚染問題に大きく関わっていることを示したものであり、Puyango-Tumbes 川がペルー北部の半乾燥地域の唯一の水源地であることがこの問題を深刻化させている。

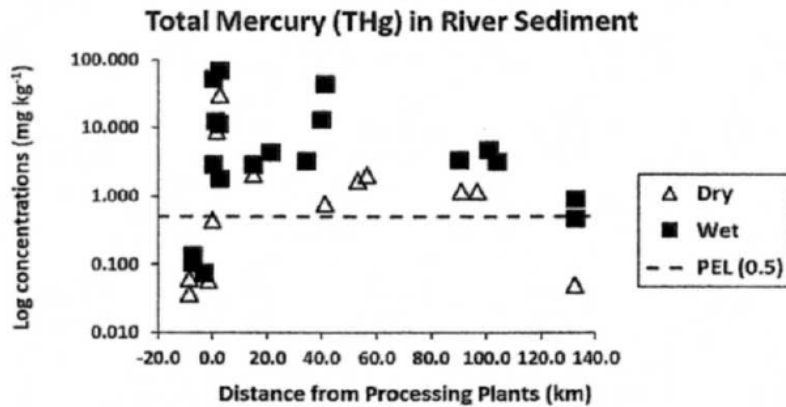
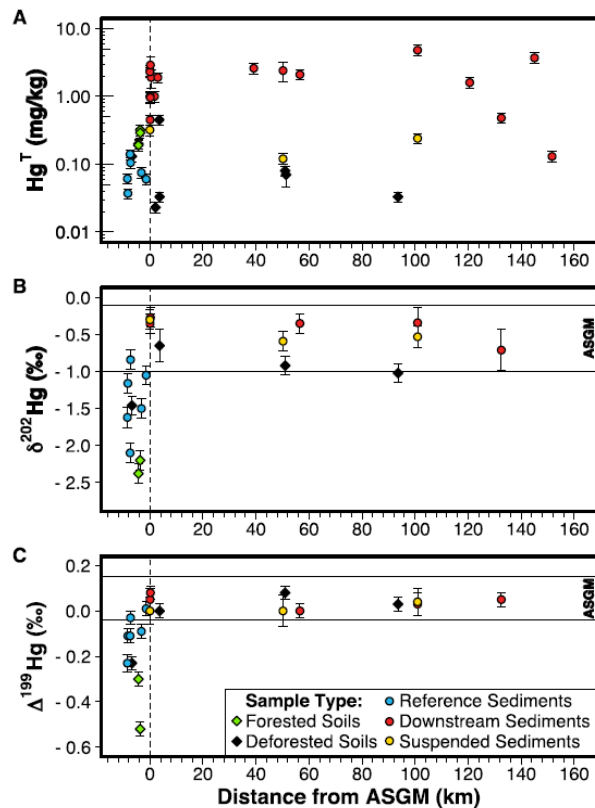


図 Total mercury concentrations (mg/kg dry weight) (log 10 scale) of river sediment in the Puyango-Tumbes River in relation to distance from the processing plants. Note: PEL (0.5) refer to the Freshwater Probable Effect Level threshold (1998) for the Protection of Aquatic Life (CCME) of 0.5 mg/kg dry weight of total mercury in sediment.

さらに Schudel らもエクアドルの Portovelo-Zaruma 地区の小規模金鉱山の金採掘に伴う水銀による下流の水生生態系への影響をエクアドルとペルーを流れる Puyango-Tumbes 川で水銀安定同位体を用いて調査をおこなった<sup>81)</sup>。水銀の同位体は下流の堆積物の非質量依存同位体分別 (MIF) によって重い同位体の特性を示し、これは小規模金鉱山の端成分で観察された特性と一致していた。この特性は Portovelo-Zarum 地区 120 km 下流まで観察され、水銀の同位体分別は淡水環境の広範囲にわたる水銀の追跡と同一性の確認のツールとして利用できることを示した (右図)。さらに淡水中の水銀追跡に水銀同位体の利用ができたのは水銀粒子反応性の性質によるものであった。水銀同位体と共に下流における水銀、鉛や亜鉛の汚染の拡大はシアン化法に因らない小規模金鉱山採掘活動が汚染の原因であるとは一概に言えないと述べている。これらは小規模金鉱山採掘で用いられた水銀輸送の促進や他の金属の遊離させるシアン化物浸出と処理される鉱石の規模に関連していることを示唆した。Portovelo-Zarum 地区では手掘りの小規模金鉱山と他の鉱石採掘が平行して行われており、これら二つに汚染を区別する必要があると述べた。



図の説明: (A)  $Hg^T$ , (B)  $\delta^{202}Hg$ , and (C)  $\Delta^{199}Hg$  plotted as a function of distance. River distance of 0 km signifies the sample was collected on the Puyango River directly in front of a processing plant. A negative distance indicates that the sample is upstream of nearest processing plant. Sediment samples are represented by blue (reference) and red (downstream) circles. Solid samples are represented by green (forested) and grey (deforested) diamonds.

ブラジルでも金採掘活動に伴う水銀による環境汚染問題が深刻である。ブラジル行政区の1つ SE ブラジルの Iron Quadrangle は 18 世紀にはブラジルの最も重要な金産地の1つで、この地域では金採掘の際の金抽出に水銀が用いられている。しかも、河川や大気への水銀放出に対する規制がなされないまま、金の生産が今日でもおこなわれている。da Penha Rhodes らは水銀分析装置とガスクロマトグラフィー熱分解-原子蛍光検出系を用いて、SE ブラジルの Minas Gerais 地域を流れる Gualaxo do Norte 川の河川の堆積物中の水銀の分別定量をおこなった<sup>82)</sup>。この川はブラジル盆地の 350 万人の人々に水を供給する Doce 流域の水源である。水銀分別定量の結果の統計解析には、堆積物の性質に影響を及ぼす因子の変数の分類と種々の元素と水銀種の相互作用を評価するために主成分分析を用いた。堆積物中の総水銀濃度は 209~1207 µg/kg で、メチル水銀濃度は 0.07~1.00 µg/kg でメチル水銀の割合は 0.01~0.27%であった。昇温熱脱離ガス分析では水銀は主に酸化型の形態で存在しており、相関分析では総水銀と酸化マンガン(MnO)との関連性が示され、このことはマンガンが水銀の酸化あるいは吸着することを示した。さらに第 3 主成分の重要なパラメーターである微生物 (MO) と CH<sub>3</sub>Hg<sup>+</sup>からは、メチル化過程における有機物質(OM)の影響が示された(表)。小規模金採掘地域における水銀のメチル化に関する調査から、水銀の生物濃縮の可能性とこの地域における生物地球化学的循環をより理解する必要性であると述べている。

表 Loading values of each variable in each of the principal components (PC1, PC2, PC3) for sediment samples of Gualao do Norte River.

Eigenvalue	7.366	3.825	1.228
Proportion	0.526	0.273	0.088
Cumulative	0.526	0.799	0.887
Variable	PC1	PC2	PC3
SiO <sub>2</sub>	<i>0.279</i>	<i>-0.171</i>	<i>0.100</i>
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<i>0.358</i>	<i>-0.079</i>	<i>-0.013</i>
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<i>-0.338</i>	<i>0.154</i>	<i>-0.162</i>
TiO <sub>2</sub>	<i>-0.218</i>	<i>-0.366</i>	<i>-0.103</i>
MnO	<i>0.195</i>	<i>0.402</i>	<i>-0.155</i>
MgO	<i>0.348</i>	<i>0.082</i>	<i>0.077</i>
CaO	<i>0.258</i>	<i>-0.322</i>	<i>-0.080</i>
Na <sub>2</sub> O	<i>0.265</i>	<i>-0.250</i>	<i>0.424</i>
K <sub>2</sub> O	<i>0.337</i>	<i>0.127</i>	<i>0.197</i>
LOI	<i>0.335</i>	<i>0.083</i>	<i>-0.163</i>
N	<i>0.093</i>	<i>-0.414</i>	<i>-0.433</i>
OM	<i>0.238</i>	<i>-0.102</i>	<i>-0.614</i>
THg	<i>0.176</i>	<i>0.429</i>	<i>-0.139</i>
CH <sub>3</sub> Hg <sup>+</sup>	<i>0.017</i>	<i>0.289</i>	<i>-0.328</i>

Loadings are written in italics in the component where they have the highest value, i.e., the component in which they have the highest importance.

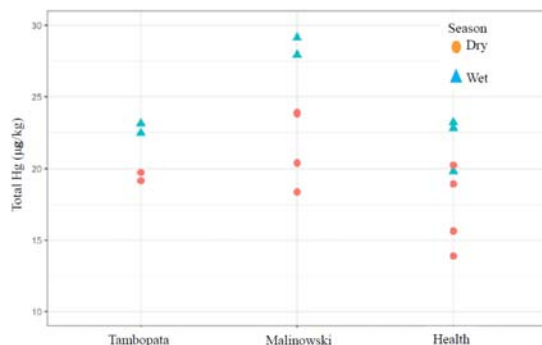
小規模金採掘活動における水銀使用は淡水生態系にもその影響を及ぼす。Galvão らは西アマゾンのマデイラ川流域の小規模金鉱山周辺に生息する 2 種類の淡水エビ (Macrobrachium depressimanum と Macrobrachium jelskii)の総水銀濃度を測定し、淡水生態系における淡水エビの水銀の生物モニターとしての有効性について調べた<sup>83)</sup>。212 匹のエビを金採掘活動の影響を受ける西アマゾンの 3 つのマンデイラ川支流 (Caripunas 川 - MDCP、Jaci-Parana 川 - JP、Jatuarana 川 - MDJT) の合流する地点と金採掘の影響を受けていない支流 (Jaci-Parana 川と Branco 川) の合流点で採取した。そしてエビの外骨格、中腸腺(肝膵臓)、筋組織中の総水銀濃度を測定した。マデイラ川の MDCP、JP、MDJT 支流の合流点から採取した 2 種のエビの水銀濃度には有意差はなかったが、金採



掘の影響を受けていない支流の合流点のエビの水銀濃度は有意に低かった。また平均総水銀濃度は中腸腺（肝臓）で 160.0 ng/g 以上と最も高く、外骨格では 10.0~35.0 ng/g、筋組織では <math>0.9\sim 42.0\text{ ng/g}</math> と低かった。マデイラ川の淡水エビの水銀濃度は環境レベルに対応しており、空間スケールでの環境中水銀の生物モニターとして有効であると結論づけた。これらの生物は経済的に重要な魚種であるとともにヒトにおける水銀の曝露を増強させる因子でもあることから、食物連鎖網における水銀動向は重要であると述べた。

Marrugo-Negrete らはコロンビア北部の金鉱山採掘によって水銀の影響を受けた 2 つの沼地 (La Raya 沼地と Ayapel 沼地) で採取した魚肉の総水銀濃度と窒素および炭素の安定同位体比 ( $\delta^{15}\text{N}$  と  $\delta^{13}\text{C}$ ) を分析し、季節および空間変動と魚類における水銀の生物濃縮について調査した<sup>84)</sup>。いずれの沼地の魚種の  $\delta^{15}\text{N}$  および  $\delta^{13}\text{C}$  値にも乾季と雨季の季節差は認められず ( $p>0.05$ )、これらの魚種は通年を通して同じ食事パターンであることが示唆された。しかしながら、2 つの沼地の間にはある種の魚種は総水銀濃度に季節差が認められるとともに ( $p<0.05$ )、 $\delta^{15}\text{N}$ 、 $\delta^{13}\text{C}$  そして総水銀についても有意差が認められた ( $p<0.05$ )。これは La Raya 沼地では金採掘活動が高く、Ayapel 沼地では農地、家畜が多いという人の居住地に関連した人為的な影響の度合いや 2 つの沼地における食物連鎖長の相違などの因子が影響している可能性を示唆した。相関分析では総水銀濃度と栄養レベルと同様に  $\delta^{15}\text{N}$  との間にも有意な相関が認められ、2 つの沼地から魚類の食物連鎖による生物濃縮過程が明らかとなり、これらの結果から、これら魚介類を摂食する湖畔住民の潜在的な健康リスクの存在が認められた。

ペルーのマドレ・デ・ディオス県 (Madre de Dios) でも小規模金鉱山での金採掘は拡大し続けており、環境への水銀汚染に対する懸念が高まっている。Martinez らは金採掘による水銀の影響を受けている Malinowski 川とその影響を受けていない Tambopata 川と Health 川を対象として、河川沿いの複数の地点から採取した堆積物と魚介類の水銀濃度を測定し、金採掘活動による水銀の影響について調査した<sup>85)</sup>。また栄養段階を推定するために、36 魚種 308 匹の  $\delta^{15}\text{N}$  および  $\delta^{13}\text{C}$  の安定同位体を分析した。堆積物中の水銀濃度は Malinowski 川が Tambopata 川や Health 川に比べ高値であったが (図)、Malinowski 川の魚介類の水銀濃度は Malinowski 川が Tambopata 川の魚介類の水銀濃度と差異は無かった (表)。また、魚介類と堆積物の水銀濃度の間に相関性はなく、しかも金採掘活動の間にも関連性は認められないことから、この地域においては魚介類の水銀濃度が必ずしも水銀汚染の唯一の生物学的指標ではないことが示された。しかしながら、生息場所の悪化や魚介類の生態系における変化は、金採掘活動の影響を受けた河川では水銀の生物蓄積に影響を及ぼす可能性が確認された。 $\delta^{15}\text{N}$  および  $\delta^{13}\text{C}$  は全ての地域で対数変換した水銀濃度と正相関を示しており、金採掘によって生じるあらゆる影響、とくに食糧源と摂食量との関係を解明するためにはこの地域の食物連鎖網に関するより詳細な研究が必要であることが示唆された。



図の説明 Dry season  $\text{Hg}_{\text{sed}}$  are shown with circles and wet season  $\text{Hg}_{\text{sed}}$  are shown with triangles. All wet season  $\text{Hg}_{\text{sed}}$  are higher the dry season  $\text{Hg}_{\text{sed}}$  for each river, except one value Health River.

Mean fish Hg concentrations ( $\pm$ standard deviation) for each season.

River	Season	Mean Hg <sub>fish</sub> (mg/kg)
Tambopata	Wet	0.23 $\pm$ 0.23
	Dry	0.22 $\pm$ 0.27
Malinowski	Wet	0.18 $\pm$ 0.15
	Dry	0.28 $\pm$ 0.24
Heath	Wet	0.20 $\pm$ 0.22
	Dry	0.19 $\pm$ 0.27

小規模金採掘地域では水生生物種への影響のみならず野生生物種への影響も示唆されている。ペルー南東部のアマゾンの小規模金鉱山周辺では 1995 年から 2007 年の間に環境中に最大 300 トン以上の水銀を放出したと推定され、野生生物種の国際的な閾値を超える水銀濃度に対する責任が問われている。Moreno-Brush らは小規模金採掘周辺のコウモリの毛皮の水銀を測定し、金採掘との関連性について調査した<sup>86)</sup>。コウモリの毛皮はペルーの主な金採掘地域で距離の異なる 3 か所で 32 種類 204 個体を採取した。毛皮の水銀濃度は肉食性コウモリ (中央値 0.26  $\mu\text{g/g}$ ,  $n=154$ ) よりも雑食性コウモリ (中央値 1.16  $\mu\text{g/g}$ ,  $n=29$ ) の方が高く、この違いは主に食習慣の相違によるものであった。しかも、少なくとも 2 種類のコウモリにおいて、小規模金採掘地域に生息する個体群がその影響を受けない個体群より水銀濃度が高値を示した。水銀濃度は食餌性水銀曝露を反映することから、水銀アマルガム燃焼地区からの排出された水銀がその近辺に蓄積し、陸上の食物連鎖網に入ることが示唆された。水銀汚染源である金採掘活動は野生生物の水銀曝露を増加させるが、全体的には水銀濃度は比較的低い値であった。本研究で得られた水銀濃度は、げっ歯類やミンクにおいて有害な神経学的影響 ( $>10 \mu\text{g/g}$ ) が報告されている閾値より低く、しかも同緯度の水銀非汚染源地域で採取したコウモリの毛皮の水銀濃度の範囲内であった。しかながら、コウモリや他の脊椎動物で水銀濃度を評価するときは摂食習慣への考慮が重要であることが明らかとなった。

#### ■ 中国水銀鉱山周辺の環境汚染問題について

中国の水銀鉱山周辺の住民は水銀蒸気、無機水銀による曝露に加え、穀類からのメチル水銀曝露の存在が明らかになった。Jia らは中国中部の陝西省の水銀鉱山周辺の 7 地区で土壌、野菜、毛髪中のメチル水銀濃度を測定し、この地域における水銀のメチル化の要因の同定を行うとともに毛髪中の総水銀濃度とメチル水銀濃度から地域住民の曝露評価をおこなった<sup>39)</sup>。土壌中総水銀濃度は平均 97.26 (1.53~1054.97)  $\text{mg/kg}$  で、メチル水銀濃度は平均 10.41 (0.88~46.52)  $\text{mg/kg}$  であった。土壌では総水銀濃度は全有機炭素 (TCO) との間に相関係数  $R^2=0.50$  ( $p<0.01$ )そして pH 値との間にも相関係数  $R^2=0.21$  ( $p<0.05$ )と有意な関係が認められた。一方、メチル水銀濃度は硫酸塩還元菌 (SRB) 数との間に有意な相関関係 ( $R^2=0.39$ ,  $p<0.05$ )が認められた (次頁表)。しかも、土壌インキュベート実験では水銀のメチル化は SRB 活性に依存することが示された。野菜の総水銀濃度は平均 156.91 (24.79~781.02)  $\mu\text{g/kg}$  で、メチル水銀濃度は平均 0.052 (0.01~0.018) であり、いずれも濃度も食用部分用が根の部分より高値であった (総水銀:  $p<0.05$ ; メチル水銀:  $p<0.01$ )。しかも、根圏土壌中の総水銀とメチル水銀濃度は野菜の総水銀とメチル水銀濃度との間に正相関が見られ ( $p<0.01$ )、土壌が野菜の重要な汚染

源であることを示した。リスク評価では、野菜からの総水銀の 1 日摂取量 (probable daily intake: PDI) は成人や子供の暫定耐容 1 日摂取量 (JECFA 2010 の PTDI, 0.57  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) よりも高いが、メチル水銀の PDI は参照用量 (EPA 2001 の RfD, 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) より低値であった。毛髪中の総水銀濃度は 1.57~12.61  $\text{mg}/\text{kg}$  で、メチル水銀濃度は 0.04~0.94  $\text{mg}/\text{kg}$  であり、毛髪中メチル水銀濃度と野菜摂取によるメチル水銀の PDI との間に正の相関関係 ( $R^2=0.39$ ,  $p<0.05$ ) が認められ (下図)、野菜が地元住民に対し、健康リスクをもたらす可能性を示唆する結果であった。

表 Correlations between abundance of sulfate-reducing bacteria (SRB), pH, and concentrations of total organic carbon (TOC),  $\text{SO}_4^{2-}$ , total mercury (T-Hg) and methylmercury (MeHg) in soil (n=45).

	Abundance of SRB	$\text{SO}_4^{2-}$	TOC	pH	T-Hg
$\text{SO}_4^{2-}$	0.23*				
TOC	0.14	0.076			
pH	0.011	0.049	0.033		
T-Hg	0.059	0.055	0.50**	0.21*	
MeHg	0.39*	0.36*	0.10	0.01	0.072

\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$

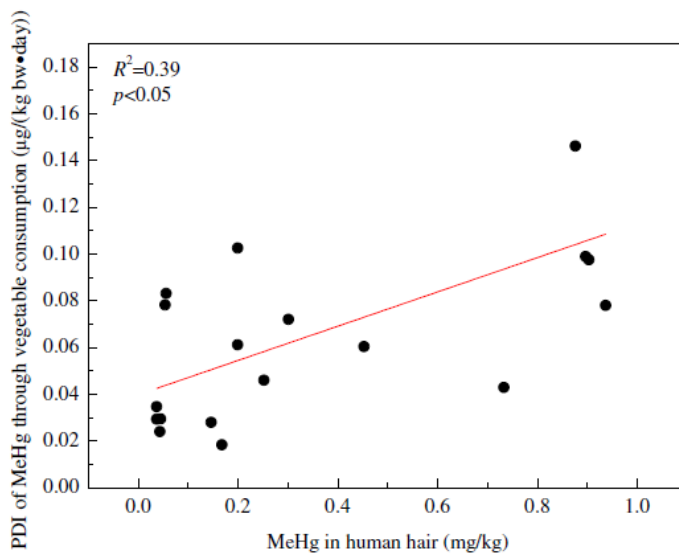


図 Correlation between MeHg in human hair and PDI of MeHg through vegetable consumption. PDI: probable daily intake.

水銀鉱山周辺では土壌のみならず水田土壌の水銀汚染が無機水銀のメチル化をもたらす、穀物へのメチル水銀の蓄積が住民の健康に深刻な危険を及ぼしている。Lui らは鳳凰、万山そして旬陽の水銀鉱山地域の 45 の水田土壌から、水銀メチル化のバイオマーカー遺伝子 *hgcA* をもつ微生物 (*hgcA* 微生物) を採取し、水銀のメチル化と環境因子との関連性について調べた<sup>87)</sup>。*hgcA* 遺伝子の量は有機物、pH、総炭素量、全窒素含量、総水銀量などの環境因子によって影響を受けることが明らかとなった。系統解析では水田土壌の *hgcA* 微生物はプロテオバクテリア門 (Proteobacteria), ユリアーキオータ門 (Euryarchaeota), クロロフレクサス門 (Chloroflexi) および 2 つの不明なグループに分類された。また正準相関分析により、pH および有機物質が水田土壌中の微生物群落構造や *hgcA* 遺伝子多様性に影響を与えることが明らかとなった (次頁図)。それゆえ、水銀メチル化/脱メチル化プロセスを理解するためには水銀のメチル化微生物の同定が重要であり、このことが食物連鎖におけるメチル水銀汚染のリスクを評価する際に有用であ



ることが明らかとなった。

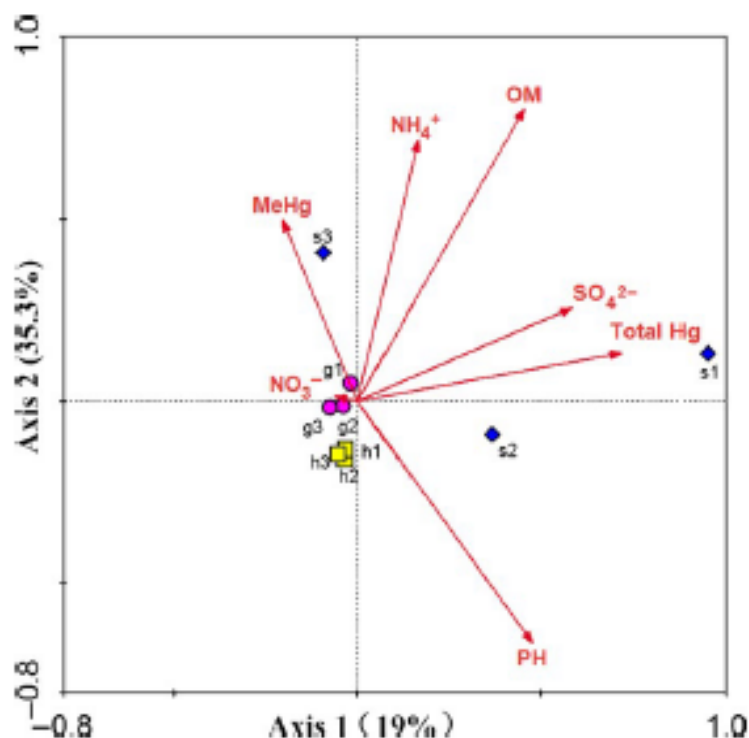


図 Canonical correlation analysis of relationship between hgcA-containing microbes and environmental factors in soils, including the content of OM,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{NO}_3^-$ , total Hg, and pH. Value on axes represent cumulative percent variations of samples-environment relationship.

#### IV 考 察

##### 1) ヒトへのメチル水銀影響

メチル水銀のヒトへの健康影響について毎年多くの報告がなされている。それらの全てを網羅することは至難の業であるが、その中で何が当該年度におけるトピックスかということを知ることは更に難しい。本年度はヒト研究の中で、フェロー諸島で開催された PPTOX2018 で発表され、その後 *Toxics* 誌に掲載された Karita らの論文<sup>2)</sup>を中心にまとめた。

2008 年に Strain らの論文が出て以降<sup>88)</sup>、メチル水銀の胎児期曝露は低濃度であっても生まれてくる子どもの神経発達に影響を及ぼすということが認められ、世界の各機関が耐容週間摂取量 (TWI) を新たに報告された研究成果も内包する形で改定作業をおこなっている。欧州食品安全機関 (EFSA) もリスク評価/管理をおこなっている機関の 1 つであり、メチル水銀に関しては 2012 年に TWI 値を  $1.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週と決定した<sup>1)</sup>。Karita らはこの EFSA の評価書の中で自律神経影響に焦点を当て、過小評価されている可能性を述べた<sup>2)</sup>。その論拠は、EFSA および Gribble らはメチル水銀の自律神経影響を検討した際に自律神経の測定・評価法がバラバラで一貫性がないことを挙げているが<sup>1, 89)</sup>、そもそも自律神経機能への影響をどのように評価すべきかについての統一視点をもち得なかったことである。これに対し Karita らは測定法そのものについても言及し、幾つかの研究は用いられた測定方法が十分でないことを指摘した上で、メチル水銀は胎児期曝露だけでなく、出生後のメチル水銀曝露でも自律神経機能に影響すると結論した。最も注目すべきは出生後のメチル水銀曝露影響の存在である。内閣府食品安全委員会は TWI 値を胎児および妊婦に対してのみ適用し、妊娠可能年齢の女性 (妊婦を

除く) や小児は対象枠の外に置いたが、メチル水銀の TWI 値の再考とともに、その適用集団についても再検討すべきであろう。これは、鉄分が多く小骨が少ないという理由でマグロの切れ身 (一切れ約 15g) を週に数回離乳食として与えている母親に養育されている子どもへの健康影響に関する証拠がないことを楯に、内閣府食品安全委員会が乳幼児を適用集団から除外していることに対する警鐘である。

Karita らは、上述の論文の中で、胎児期メチル水銀曝露と出生後のメチル水銀曝露で自律神経の障害部位が異なるのではないかと示唆した<sup>2)</sup>。フェロー出生コホート 14 歳児の心拍変動データのパワースペクトル解析後の自律神経機能指標 (すなわち、交感神経および副交感神経機能成分, LF および HF) は臍帯血水銀濃度が高くなるにつれ有意に低下する関係を示したが、同時に LF 成分は聴性脳幹誘発電位潜時と有意な負の関連を示した<sup>4)</sup>。さらに、脳幹障害を伴う昏睡小児症例で自律神経機能の全ての指標が著しく低下していた<sup>90)</sup>。一方、20~35 歳成人を対象とした Yaginuma-Sakurai らの 14 週連続マグロ摂食 (3.4 µg/kg 体重/週のメチル水銀曝露) による介入研究では、摂食前後の交感神経機能を表す LF 成分が、対照群と比べ、有意に増加した<sup>8)</sup>。これまでのメチル水銀研究において、胎児期曝露では小脳を含む脳神経が障害されており、末梢神経障害を示す報告例は見られない<sup>91)</sup>。また職業・環境因性曝露のうち、鉛、振動工具作業 (寒冷曝露を含む) および飲酒では、副交感神経成分である HF の有意な低下とともに、LF の有意な低下も観察されている (表)<sup>92)</sup>。これらの因子はいずれも脳神経系を直接障害しうることが知られている。これに対して、成人の慢性疲労、ストレス反応、長時間通勤による自律神経影響は副交感神経機能 HF の低下または交感神経機能 LF の上昇として現れる<sup>93, 94)</sup>。したがって、メチル水銀においても、胎児期曝露の時は中枢性の自律神経障害 (主に脳幹~視床障害) が、成人後の曝露の時には末梢性の自律神経障害が起こると仮定すると、自律神経障害が理解しやすくなるように考えられる。ただ 7 歳児前後の場合、未だ胎児期曝露影響が残り<sup>95)</sup>、かつ 7 歳児の摂食影響もあり、メチル水銀の自律神経機能影響が明瞭に現れない可能性もある<sup>4)</sup>。

Effect of occupational and environmental factors on ECG R-R interval variability (CV<sub>RR</sub>, CV<sub>HF</sub>, and CV<sub>LF</sub>) in humans<sup>92)</sup>

Environmental factors	CV <sub>RR</sub>	CV <sub>HF</sub>	CV <sub>LF</sub>
Lead	+	+	+
Lead, zinc and copper	+	+	±
Toluene	+	+	±
Styrene	+		
n-Hexane, xylene and toluene	+	+	±
Mixed solvents	+	+	±
Ethanol	+	+	+
Vibration	+	+	+

+ Significant decrease; ± no significant difference.

## 2) メチル水銀とセレンの関係

メチル水銀の母体への影響に関して、高濃度曝露では不妊、それよりもやや軽い曝露では流産や死産が起こり、母親が生殖能力を失うことなくかつ胎児死亡もない程度の曝露レベルで胎児性水俣病が起こると考えられてきた。2018 年に発刊された論文で、女性の妊孕性にメチル水銀が関係することが報告された<sup>28)</sup>。水俣病発症当時のような曝露レベルは今日の日本においてありえないが、魚介類摂食による比較的低濃度のメチル水銀曝露下において、不妊患者では血中セレン濃度およびセレン水銀モル比が対照群と比べ有意に低く、かつセレン濃度を調整すると、血中総水銀濃度は不妊患者で有意に高かった。多重ロジスティック回帰分析を用いて不妊との関連を調べると、メチル水銀の妊孕性抑制に対しセレンが保護作用を示す結果を示した。これまで、動物実験等でセレ

ンのメチル水銀毒性に対する保護作用について示唆されていたが、ヒトでの報告は初めてである。メチル水銀の神経発達毒性に対する保護作用は PUFA で示されている<sup>88)</sup>。したがって、セレンでも同様の保護作用が認められたとしても違和感はないものの、メチル水銀が妊孕性に影響するかどうかについて、動物実験を含め、今後の検証結果を待たねばならない。

### 3) 発展途上国の水銀およびメチル水銀

世界の小規模金鉱山における金採掘活動は発展途上国を中心に今なお拡大しており、水銀による周辺住民の健康影響や水生生態系そして陸生生態系に深刻な影響が生じている。住民の水銀曝露は小規模金鉱山の地理的位置が大きく関わっていると同時に季節変動も見られている<sup>75)</sup>。金採掘活動による影響は子供の精神のおよび発達障害にも及んでいる。子供の色相配列検査では毛髪水銀濃度と C-インデックス値の間に弱い相関関係が認められている<sup>76)</sup>。スリナム共和国では小規模金鉱山周辺の河川沿いの村では女性と子供の毛髪中水銀濃度はアメリカ合衆国環境保護庁の基準値を超えており、生物学的モニタリングに加えて神経発達に関する評価が必要とされている<sup>77)</sup>。ペルーでも小規模金鉱山周辺の多くの子供がアメリカ合衆国環境保護庁の基準値を超えており、しかも、再生産年齢女性では最近の曝露レベルが基準値を超えた場合、過去1年間曝露レベルが基準値を超える確率は97%であると推定された<sup>78)</sup>。その一方、トマト、バナナ、キノコの高頻度摂取が毛髪中水銀の減少をもたらした。小規模金鉱山周辺では子供のヘモグロビン濃度と毛髪中水銀濃度と間に逆相関関係が認められ、魚介類からのメチル水銀曝露と貧血の関連性が示された<sup>79)</sup>。

南米では2国間にまたがる河川を介した水銀の越境汚染が生じている。エクアドルとペルーを流れる河川では、上流のエクアドルの金採掘活動が下流のペルーの表層水や堆積物の水銀汚染を引き起こし、水源として用いている地域では深刻な問題となっている<sup>80)</sup>。淡水生態系における水銀汚染に対し、エビは有効な生物学的指標であるとともにヒトにおいて水銀曝露を増強させる因子であることが明らかになった<sup>83)</sup>。また金採掘活動周辺の河川や沼地に生息する魚類の食物連鎖による生物濃縮過程が魚類の総水銀、窒素と炭素の安定同位体比から解明され、これらの魚類を摂食する住民の健康リスクの存在が明らかとなった<sup>85)</sup>。

中国の水銀鉱山周辺の野菜の総水銀とメチル水銀の汚染は、土壌が重要な汚染源であり、メチル化には硫酸塩還元菌の関与が明らかとなった<sup>39)</sup>。また、この地域で採取された野菜からの総水銀の1日摂取量(PDI)は大人や子供の暫定耐容1日摂取量(PTDI)より高値である。また毛髪中メチル水銀濃度と野菜摂取によるメチル水銀のPDIとの間に正の相関関係が認められており、野菜は地元住民に対し、潜在的に健康リスクをもたらすとしている。

これまでの発展途上国発の研究報告は生活環境を脅かす事例の提示が主体であった。然るに本年度の水銀/メチル水銀に関する研究では、新規の健康影響指標の検討、新しい健康影響評価法の検討、メチル水銀の環境中の動向に及ぼす要因の検討、ヒトへの負荷低減を謀るための食品選択などが認められ、これらのレビューを通して新しい仮説が作り出され、それらを検証する中で重要な証拠が構築されることが期待される。

### 4) 今後の課題

これまで主任研究者が疫学研究のみおこなってきたことから、メチル水銀/水銀曝露

による健康影響に関してもヒト研究に焦点を絞ってきたという経緯がある。今後、ヒト研究に新たな展開が見られるかもしれないが、これらヒトで起こっている健康影響が何故起こりうるのかについての理解を深めることも重要となろう。したがって、次年度以降も「メチル水銀曝露による健康影響に関するレビュー」研究が存続するのであれば、動物実験やマイクロレベルの研究も俯瞰し、毒性発生に係わるメカニズムを含むメチル水銀／水銀研究のレビューが系統的におこなわれることが望まれよう。

また、本研究のもう一つの目的（使命）は、国内の若手研究者にメチル水銀中毒の問題を再認識させ、かつ研究の重要性を理解して貰うことであった。このため、我々は概ね3年毎に日本衛生学雑誌（日衛誌）にメチル水銀に関する総説を掲載するよう努めてきた<sup>18, 42, 91, 96-100</sup>。しかしながら、最近の若手研究者の文字離れが進み、このままではメチル水銀研究がわが国の環境保健領域から忘れ去られてしまう恐れすらある。これを打破する一方策として、国立水俣病総合研究センターが嘗て作成したビデオ「水俣病～悲惨な経験を踏まえて～」をDVD（MPEG版）にして、わが国の大学医学部衛生学/公衆衛生学教室に配布し、授業の中で流して貰うことを提案したい。生々しい患者の悲惨な状況を動画として若い医学生の目に焼き付けることこそ、メチル水銀中毒の理解を大いに助けると考える。

## V 結論

水俣病の発生から60年余を経過し、日本での高濃度メチル水銀汚染は起こりえないと考えられる。しかし、自然界や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、金採掘や不法水銀鉱山に伴う水銀汚染は発展途上国や中国をはじめとする世界的な問題である。このような観点から、2018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。

以下の結論が得られた： ①メチル水銀および水銀を主テーマとして扱った論文数は、ここ5年間、ほぼ横這い状態と言える。②ヒトへの健康影響として、特に自律神経機能への影響が取り上げられた。すなわち、2012年にEFSAがおこなったメチル水銀/水銀レビューでは未解決のままとされたが、2018年のKaritaらのレビューではメチル水銀は低濃度でも自律神経機能の低下を招く恐れがあり、しかもこれまでフェロー諸島とセイシエルの出生コホート研究で得られた臨界濃度よりも低い濃度で自律神経影響が現れることが示された。③メチル水銀の自律神経影響は曝露時期によって胎児期には中枢性、生後は末梢性の障害部位が考えられることが示唆された。④小児神経発達に関して、男児の方が女児よりもメチル水銀による影響が現れやすいことが示され、大数集団においては男女別に解析することが重要であることが示された。⑤メチル水銀は女性不妊患者で高く、セレンはその妊孕性に対し保護作用を持ちうる可能性が示唆された。⑥中国を含む発展途上国における水銀に関する研究では、新規の健康影響指標の検討、新しい健康影響評価法の検討、メチル水銀の環境中の動向に及ぼす要因の検討、ヒトへの負荷低減を謀るための食品選択などが認められた。

以上より、メチル水銀／水銀の研究はまだ未解決の問題を抱えることから、今後もレビューを続けていくことが重要であると考えられた。また、メチル水銀によるヒト健康影響を説明する動物実験や細胞実験についての知見も今後レビューされることが望まれる。

## VI 次年度以降の計画

本研究は本年度をもって終了するので、以降の計画はない。

## VII 本研究に関する現在までの研究状況 — 業績

- 1) 荻田香苗, 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 2016; 71: 236-251.
- 2) Iwata T, Takaoka S, Sakamoto M, Maeda E, Nakamura M, Liu X-J, Murata K. Characteristics of hand tremor and postural sway in patients with fetal-type Minamata disease. *J Toxicol Sci* 2016; 41: 757-763.
- 3) Sakamoto M, Kakita A, Domingo JL, Yamazaki H, Oliveira RB, Sarrazin S, Eto K, Murata K. Stable and episodic/bous patterns of methylmercury exposure on mercury accumulation and histopathologic alterations in the nervous system. *Environ Res* 2017; 152: 446-453.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Tatsuta N, Murata K, Iwai-Shimada M, Suzuki T, 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; 243: 1-8.
- 7) 坂本峰至, 坂井啓明, 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.
- 8) 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* 2017; 111: 309-315.
- 9) 村田勝敬, 岩田豊人, 前田恵理, 荻田香苗. 環境保健研究のジレンマ日衛誌 2018; 73: 148-155.
- 10) Sakamoto M, Tatsuta N, Chan HM, Domingo JL, Murata K, Nakai K. Brain methylmercury uptake in fetal, neonate, weanling, and adult rats. *Environ Res* 2018; 167: 15-20.
- 11) Karita K, Iwata T, Maeda E, Sakamoto M, Murata K. Assessment of cardiac autonomic function in relation to methylmercury neurotoxicity. *Toxics* 2018; 6(3): 38.
- 12) Sakamoto M, Tatsuta N, Izumo K, Phan PT, VuLD, Yamamoto M, Nakamura M, Nakai K, Murata K. Health impacts and biomarkers of prenatal exposure to methylmercury: lessons from Minamata, Japan. *Toxics* 2018; 6(3): 45.
- 13) Tatsuta N, Nakai K, Sakamoto M, Murata K, Satoh H. Methylmercury exposure and

- developmental outcomes in Tohoku study of child development at 18 months of age. *Toxics* 2018; 6(3): 49.
- 14) 坂本峰至, 中村政明, 村田勝敬. 地球規模汚染物質としての水銀とその曝露評価および健康影響. *日衛誌* 2018; 73: 258-264.
- 15) Maeda E, Murata K, Kumazawa Y, Sato W, Shirasawa H, Iwasawa T, Izumo K, Tatsuta N, Sakamoto M, Terada Y. Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: a case-control study. *Environ Res* 2019; 168: 357-363.

## VIII 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* 2012; 10(12): 2985 [<http://www.med.akita-u.ac.jp/~eisei/EFSA2012MercuryJPV.pdf>].
- 2) Karita K, Iwata T, Maeda E, Sakamoto M, Murata K. Assessment of cardiac autonomic function in relation to methylmercury neurotoxicity. *Toxics* 2018; 6(3): 38.
- 3) 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* 2003; 198: 215-221.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Choi AL, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Salonen JT, Toumainen 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: 367-272.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Valera B, Muckle G, Poirier P, Jacobson SW, Jacobson JL, Dewailly E. Cardiac autonomic activity and blood pressure among Inuit children exposed to mercury. *Neurotoxicology* 2012; 33: 1067-1074.
  - 13) Periard D, Gegiraj B, Hayoz D, Viswanathan B, Evans K, Thurston SW, Davidson PW, Myears 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.
  - 14) Gump BB, Dykas MJ, MacKenzie JA, Dumas AK, Hruska B, Ewart CK, Parons PJ, Palmer CD, Bendinskas K. Background lead and mercury exposures: psychological and behavioral problems in children. *Environ Res* 2017; 158: 576-582.
  - 15) Miller C, Karimi R, Silbernagel S, Kostrubiak D, Schiavone F, Zhang Q, Ynag J, Rashba E, Meliker JR. Mercury, omega-3 fatty acids, and seafood intake are not associated with heart rate variability or QT interval. *Arch Environ Occup Health* 2018; 73: 251-257.
  - 16) 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.
  - 17) Sakamoto M, Tatsuta N, Izumo K, Phan PT, VuLD, Yamamoto M, Nakamura M, Nakai K, Murata K. Health impacts and biomarkers of prenatal exposure to methylmercury: lessons from Minamata, Japan. *Toxics* 2018; 6(3): 45.
  - 18) 坂本峰至, 中村政明, 村田勝敬. 地球規模汚染物質としての水銀とその曝露評価および健康影響. *日衛誌* 2018; 73: 258-264.
  - 19) Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Saito Y, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. The Tohoku study of child development: a cohort study of effects of perinatal exposure to methylmercury and environmental persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med* 2004; 202: 227-237.
  - 20) Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Murata K, Satoh C, Satoh H. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs and seafood intake: Neonatal Behavioral Assessment Scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res* 2010; 110: 699-704.
  - 21) Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Yaginuma-Sakurai K, Kurokawa N, Nakamura T, Hosokawa T, Satoh H. Prenatal exposures to environmental chemicals and birth order as risk factors for child behavior problems. *Environ Res* 2012; 114: 47-52.
  - 22) Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Kurokawa N, Hosokawa T, Satoh H. Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. *Environ Res* 2014; 133: 321-326.



- 23) Iwai-Shimada M, Satoh H, Nakai K, Tatsuta N, Murata K, Akagi H. Methylmercury in the breast milk of Japanese mothers and lactational exposure of their infants. *Chemosphere* 2015; 126: 67-72.
- 24) Tatsuta N, Nakai K, Satoh H, Murata K. Impacts of the Great East Japan earthquake on child's IQ. *J Pediatr* 2015; 167: 745-751.
- 25) Tatsuta N, Murata K, Iwai-Shimada M, Yaginuma-Sakurai K, Satoh H, Nakai K. Psychomotor ability in children prenatally exposed to methylmercury. the 17-month follow-up of Tohoku study of child development. *Tohoku J Exp Med* 2017; 242: 1-8.
- 26) 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.
- 27) Tatsuta N, Nakai K, Sakamoto M, Murata K, Satoh H. Methylmercury exposure and developmental outcomes in Tohoku study of child development at 18 months of age. *Toxics* 2018; 6(3): 49.
- 28) Maeda E, Murata K, Kumazawa Y, Sato W, Shirasawa H, Iwasawa T, Izumo K, Tatsuta N, Sakamoto M, Terada Y. Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: a case-control study. *Environ Res* 2019; 168: 357-363.
- 29) 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.
- 30) Weinhouse C, Ortiz EJ, Berky AJ, Bullins P, Hare-Grogg J, Rogers L, Morales AM, Hsu-Kim H, Pan WK. Hair mercury level is associated with anemia and micronutrient status in children living near artisanal and small-scale gold mining in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97: 1886-1897.
- 31) Liu Y, Buchanan S, Anderson HA, Xiao Z, Persky V, Turyk ME. Association of methylmercury intake from seafood consumption and blood mercury level among the Asian and non-Asian populations in the United States. *Environ Res* 2018; 160: 212-222.
- 32) Vejrup K, Brandlistuen RE, Brantsæter AL, Knutsen HK, Caspersen IH, Alexander J, Lundh T, Meltzer HM, Magnus P, Haugen M. Prenatal mercury exposure, maternal seafood consumption and associations with child language at five years. *Environ Int* 2018; 110: 71-79.
- 33) Caito SW, Jackson BP, Punshon T, Scrimale T, Grier A, Gill SR, Love TM, Watson GE, van Wijngaarden E, Rand MD. Editor's highlight: variation in methylmercury metabolism and elimination status in humans following fish consumption. *Toxicol Sci* 2018; 161: 443-453.
- 34) Lackner J, Weiss M, Müller-Graf C, Greiner M. Disease burden of methylmercury in the German birth cohort 2014. *PLoS One* 2018; 13: e0190409.
- 35) You SH, Wang SL, Pan WH, Chan WC, Fan AM, Lin P. Risk assessment of methylmercury based on internal exposure and fish and seafood consumption estimates in Taiwanese children. *Int J Hyg Environ Health* 2018; 221: 697-703.
- 36) Cardoso C, Bernardo I, Bandarra NM, Louro Martins L, Afonso C. Portuguese

- preschool children: benefit (EPA+DHA and Se) and risk (MeHg) assessment through the consumption of selected fish species. *Food Chem Toxicol* 2018; 115: 306-314.
- 37) Kimakova T, Kuzmova L, Nevolna Z, Bencho V. Fish and fish products as risk factors of mercury exposure. *Ann Agric Environ Med* 2018; 25: 488-493.
  - 38) Chen SW, Chen ZH, Wang P, Huang R, Huo WL, Huang WX, Yang XF, Peng JW. Health risk assessment for local residents from the South China Sea based on mercury concentrations in marine fish. *Bull Environ Contam Toxicol* 2018; 101: 398-402.
  - 39) Jia Q, Zhu X, Hao Y, Yang Z, Wang Q, Fu H, Yu H. Mercury in soil, vegetable and human hair in a typical mining area in China: implication for human exposure. *J Environ Sci (China)* 2018; 68: 73-82.
  - 40) Koeppen AH. The neuropathology of the adult cerebellum. *Handb Clin Neurol* 2018; 154: 129-149.
  - 41) Dorea JG. Low-dose thimerosal (ethyl-mercury) is still used in infants' vaccines: should we be concerned with this form of exposure? *J Trace Elem Med Biol* 2018; 49: 134-139.
  - 42) 村田勝敬, 岩田豊人, 前田恵理, 荻田香苗. 環境保健研究のジレンマ日衛誌 2018; 73: 148-155.
  - 43) Lino AS, Kasper D, Guida YS, Thomaz JR, Malm O. Mercury and selenium in fishes from the Tapajos River in the Brazillian Amazon: an evaluation of human exposure. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 48: 196-201.
  - 44) Tucker EK, Nowak RA. Methylmercury alters proliferation, migration, and antioxidant capacity in human HTR8/SV-neo trophoblast cells. *Reprod Toxicol* 2018; 78: 60-68.
  - 45) Yoon M, Jo MR, Kim PH, Choi WS, Kang SI, Choi SG, Lee JH, Lee HC, Son KT, Mok JS. Total and methyl mercury concentrations in Antarctic toothfish (*Dissostichus mawsoni*): health risk assessment. *Bull Environ Contam Toxicol* 2018; 100: 748-753.
  - 46) Li Y, He B, Gao J, Liu QS, Liu R, Qu G, Shi J, Hu L, Jiang G. Methylmercury exposure alters RNA splicing in human neuroblastoma SK-N-SH cells: implications from proteomic and post-transcriptional responses. *Environ Pollut* 2018; 238: 213-221.
  - 47) Punshon T, Jackson BP. Essential micronutrient and toxic trace element concentrations in gluten containing and gluten-free foods. *Food Chem* 2018; 252: 258-264.
  - 48) Gong Y, Nunes LM, Greenfield BK, Qin Z, Yang Q, Huang L, Bu W, Zhong H. Bioaccessibility-corrected risk assessment of urban dietary methylmercury exposure via fish and rice consumption in China. *Sci Total Environ* 2018; 630: 222-230.
  - 49) Taylor DL, Calabrese NM. Mercury content of blue crabs (*Callinectes sapidus*) from southern New England coastal habitats: contamination in an emergent fishery and risks to human consumers. *Mar Pollut Bull* 2018; 126: 166-178.
  - 50) Hsu-Kim H, Eckley CS, Acha D, Feng X, Gilmour CC, Jonsson S, Mitchell CPJ. Challenges and opportunities for managing aquatic mercury pollution in altered landscapes. *Ambio* 2018; 47: 141-169.
  - 51) Chen CY, Driscoll CT. Integrating mercury research and policy in a changing world. *Ambio* 2018; 47: 111-115.
  - 52) Kusanagi E, Takamura H, Chen S-J, Adachi M, Hoshi N. Children's hair mercury concentrations and seafood consumption in five regions of Japan. *Arch Environ Contam Toxicol* 2018; 74: 259-272.

- 53) Tang Z, Fan F, Wang X, Shi X, Deng S, Wang D. Mercury in rice (*Oryza sativa* L.) and rice-paddy soils under long-term fertilizer and organic amendment. *Ecotoxicol Environ Saf* 2018; 150: 116-122.
- 54) Tajik B, Kurl S, Tuomainen TP, Savonen K, Virtanen JK. Associations of the serum long-chain n-3 PUFA and hair mercury with resting heart rate, peak heart rate during exercise and heart rate recovery after exercise in middle-aged men. *Br J Nutr* 2018; 119: 66-73.
- 55) Amifano GPF, Martin-Doimeadios RCR, Jimenez-Moreno M, Ramirez-Mateos V, da Silva NFS, Souza-Monteiro JR, Augusto-Olivira M, Paraense RSO, Macchi BM, do Nascimento JLM, Crespo-Lopez ME. Large-scale projects in the amazon and human exposure to mercury: The case-study of the Tucuruí Dam. *Ecotoxicol Environ Saf* 2018; 147: 299-305.
- 56) Fuentes-Gandara F, Pinedo-Hernandez J, Marrugo-Negrete J, Diez S. Human health impacts of exposure to metals through extreme consumption of fish from the Colombian Caribbean Sea. *Environ Geochem Health* 2018; 40: 229-242.
- 57) Chen C, Xun P, McClure LA, Brockman J, MacDonald L, Cushman M, Cai J, Kamendulis L, Mackey J, He K. Serum mercury concentration and the risk of ischemic stroke: the reasons for geographic and racial differences in Stroke Trace Element study. *Environ Int* 2018; 117: 125-131.
- 58) Bulka CM, Persky VW, Daviglius ML, Durazo-Arvizu RA, Argos M. Multiple metal exposures and metabolic syndrome: a cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2014. *Environ Res* 2019; 168: 397-405.
- 59) Alves RN, Maulvault AL, Barbosa VL, Fernandez-Tejedor M, Tediosi A, Kotterman M, van den Heuvel FHM, Robbens J, Fernandes JO, Romme Rasmussen R, Sloth JJ, Marques A. Oral bioaccessibility of toxic and essential elements in raw and cooked commercial seafood species available in European markets. *Food Chem* 2018; 267: 15-27.
- 60) Dellinger MJ, Olson JT, Holub BJ, Ripley MP. Mercury, polychlorinated biphenyls, selenium, and fatty acids in tribal fish harvests of the upper Great Lakes. *Risk Anal* 2018; 38: 2029-2040.
- 61) Ginsberg GL, Toal BF, McCann PJ. Updated risk/benefit analysis of fish consumption effects on neurodevelopment: implications for setting advisories. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal* 2015; 21: 1810-1839.
- 62) Pedro S, Fisk AT, Ferguson SH, Hussey NE, Kessel ST, McKinney MA. Limited effects of changing prey fish communities on food quality for aquatic predators in the eastern Canadian Arctic in terms of essential fatty acids, methylmercury and selenium. *Chemosphere* 2018; 214: 855-865.
- 63) Ewald JD, Kirk JL, Li M, Sunderland EM. Organ-specific differences in mercury speciation and accumulation across ringed seal (*Phoca hispida*) life stages. *Sci Total Environ* 2019; 650: 2013-2020.
- 64) Yin D, He T, Yin R, Zeng L. Effects of soil properties on production and bioaccumulation of methylmercury in rice paddies at a mercury mining area, China. *J Environ Sci (China)* 2018; 68: 194-205.

- 65) Wang Y, Dang F, Zheng X, Zhong H. Biochar amendment to further reduce methylmercury accumulation in rice grown in selenium-amended paddy soil. *J Hazard Mater* 2018; 365: 590-596.
- 66) Liu Y, Zhang W, Zhao J, Lin X, Liu J, Cui L, Gao Y, Zhang TL, Li B, Li YF. Selenoprotein P as the major transporter for mercury in serum from methylmercury-poisoned rats. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 50: 589-595.
- 67) Li Y, Ge Y, Wang R, Zhao J, Jing H, Lin X, Ma S, Gao Y, Li B, Chen C, Li YF. Nanoelemental selenium alleviated the mercury load and promoted the formation of high-molecular-weight mercury- and selenium-containing proteins in serum samples from methylmercury-poisoned rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019; 169: 128-133.
- 68) Bjerregaard P, St John T, Biuki NA, Biserova MP, Christensen A, Pedersen KL. Retention and distribution of methylmercury administered in the food in marine invertebrates: effect of dietary selenium. *Mar Environ Res* 2018; 138: 76-83.
- 69) Leão MB, da Rosa PCC, Wagner C, Lugokenski TH, Dalla Corte CL. Methylmercury and diphenyl diselenide interactions in *Drosophila melanogaster*: effects on development, behavior, and Hg levels. *Environ Sci Pollut Res Int* 2018; 25: 21568-21576.
- 70) Pinkas A, Cunha Martins A Jr, Aschner M. C. *Elegans* - an emerging model to study metal-induced RAGE-related pathologies. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: e1407.
- 71) Cheng H, Zhang W, Wang Y, Liu J. Graphene oxide as a stationary phase for speciation of inorganic and organic species of mercury, arsenic and selenium using HPLC with ICP-MS detection. *Mikrochim Acta* 2018; 185: 425.
- 72) Branco V, Carvalho C. The thioredoxin system as a target for mercury compounds. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2018; ([doi 10.1016/j.bbagen.2018.11.007](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.11.007)).
- 73) Ralston NVC, Raymond LJ. Mercury's neurotoxicity is characterized by its disruption of selenium biochemistry. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2018; 1862: 2405-2416.
- 74) Gutiérrez-Mosquera H, Sujitha SB, Jonathan MP, Sarkar SK, Medina-Mosquera F, Ayala-Mosquera H, Morales-Mira G, Arreola-Mendoza L. Mercury levels in human population from a mining district in western Colombia *J Environ Sci (China)* 2018; 68: 83-90.
- 75) Vega CM, Orellana JDY, Oliveira MW, Hacon SS, Basta PC. Human mercury exposure in Yanomami Indigenous villages from the Brazilian Amazon. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: E1051.
- 76) Dos Santos Freitas J, da Costa Brito Lacerda EM, da Silva Martins ICV, Rodrigues D Jr, Bonci DMO, Cortes MIT, Corvelo TCO, Ventura DF, de Lima Silveira LC, da Conceição Nascimento Pinheiro M, da Silva Souza G. Cross-sectional study to assess the association of color vision with mercury hair concentration in children from Brazilian Amazonian riverine communities. *Neurotoxicology* 2018; 65: 60-67.
- 77) Ouboter PE, Landburg G, Satnarain GU, Starke SY, Nanden I, Simon-Friedt B, Hawkins WB, Taylor R, Lichtveld MY, Harville E, Wickliffe JK. Mercury levels in women and children from interior villages in Suriname, South America. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 1007.

- 78) Wyatt L, Ortiz EJ, Feingold B, Berky A, Diringer S, Morales AM, Jurado ER, Hsu-Kim H, Pan W. Spatial, temporal, and dietary variables associated with elevated mercury exposure in Peruvian riverine communities upstream and downstream of artisanal and small-scale gold mining. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 1582.
- 79) Weinhouse C, Ortiz EJ, Berky AJ, Bullins P, Hare-Grogg J, Rogers L, Morales AM, Hsu-Kim H, Pan WK. Hair mercury level is associated with anemia and micronutrient status in children living near artisanal and small-scale gold mining in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97: 1886-1897.
- 80) Marshall BG, Veiga MM, Kaplan RJ, Adler Miserendino R, Schudel G, Bergquist BA, Guimarães JRD, Sobral LGS, Gonzalez-Mueller C. Evidence of transboundary mercury and other pollutants in the Puyango-Tumbes river basin, Ecuador-Peru. *Environ Sci Process Impacts* 2018; 20: 632-641.
- 81) Schudel G, Miserendino RA, Veiga MM, Velasquez-López PC, Lees PSJ, Winland-Gaetz S, Davée Guimarães JR, Bergquist BA. An investigation of mercury sources in the Puyango-Tumbes river: using stable Hg isotopes to characterize transboundary Hg pollution. *Chemosphere* 2018; 202: 777-787.
- 82) da Penha Rhodes V, de Lena JC, Santolin CVA, da Silva Pinto T, Mendes LA, Windmüller CC. Speciation and quantification of Hg in sediments contaminated by artisanal gold mining in the Gualaxo do Norte River, Minas Gerais, SE, Brazil. *Environ Monit Assess* 2018; 190: 49.
- 83) Galvão RCF, Holanda IBB, De Carvalho DP, Almeida R, Souza CMM, Lacerda LD, Bastos WR. Freshwater shrimps (*Macrobrachium depressimanum* and *Macrobrachium jelskii*) as biomonitors of Hg availability in the Madeira River Basin, western Amazon. *Environ Monit Assess* 2018; 190: 77.
- 84) Marrugo-Negrete JL, Ruiz-Guzmán JA, Ruiz-Fernández AC. Biomagnification of mercury in fish from two gold mining-impacted tropical Marshes in northern Colombia. *Arch Environ Contam Toxicol* 2018; 74: 121-130.
- 85) Martinez G, McCord SA, Driscoll CT, Todorova S, Wu S, Araújo JF, Vega CM, Fernandez LE. Mercury contamination in riverine sediments and fish associated with artisanal and small-scale gold mining in Madre de Dios, Peru. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 1584.
- 86) Moreno-Brush M, Portillo A, Brändel SD, Storch I, Tschapka M, Biester H. Mercury concentrations in bats (Chiroptera) from a gold mining area in the Peruvian Amazon. *Ecotoxicology* 2018; 27: 45-54.
- 87) Liu X, Ma A, Zhuang G, Zhuang X. Diversity of microbial communities potentially involved in mercury methylation in rice paddies surrounding typical mercury mining areas in China. *MicrobiologyOpen* 2018; 7: e577.
- 88) Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, Duffy EM, Stokes-Riner A, Thurston SW, Wallace JM, Robson PJ, Shamlaye CF, Georger LA, Sloane-Reeves J, Myers GJ, Clarkson TW. Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles child development nutrition study. *Neurotoxicology* 2008; 29: 776-782.
- 89) Gribble MO, Cheng A, Berger RD, Rosman L, Guallar E. Mercury exposure and heart

- rate variability: a systematic review. *Curr Environ Health Rep* 2015; 2: 304-314.
- 90) 下村千枝子, 松坂哲應, 小出英一郎, 木下節子, 小野靖彦, 辻 芳郎, 川崎千里, 鈴木康之. 心拍変動解析による脳幹機能障害の評価. *脳と発達* 1991; 23: 26-31.
  - 91) 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.
  - 92) Araki S, Yokoyama K, Murata K. Neurophysiological methods in occupational and environmental health: methodology and recent findings. *Environ Res* 1997; 73: 42-51.
  - 93) Pagani M, Luchini D, Mela GS, Langewitz W, Malliani A. Sympathetic overactivity in subjects complaining of unexplained fatigue. *Clin Sci* 1994; 87: 655-666.
  - 94) Kageyama T, Nishikido N, Kobayashi T, Kurokawa Y, Kabuto M. Commuting overtime, and cardiac autonomic activity in Tokyo. *Lancet* 1997; 350: 639.
  - 95) 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.
  - 96) 村田勝敬, 嶽石美和子. 胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響－Faroe研究を中心に－. *日衛誌* 2002; 57: 564-570.
  - 97) 村田勝敬, 嶽石美和子. 胎児性メチル水銀曝露の小児発達影響と臨界濃度－セイシェルおよびフェロー諸島の研究を中心に. *日衛誌* 2005; 60: 4-14.
  - 98) 村田勝敬, 嶽石美和子, 島田美幸, 佐藤 洋. メチル水銀の胎児期曝露の生体指標としての臍帯水銀濃度の有用性の検討. *日衛誌* 2007; 62: 949-959.
  - 99) 村田勝敬, 吉田 稔, 坂本峰至, 岩井美幸, 柳沼 梢, 龍田 希, 岩田豊人, 荻田香苗, 仲井邦彦. メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向. *日衛誌* 2011; 66: 682-695.
  - 100) 荻田香苗, 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* 2016; 71: 236-251.



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

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

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

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

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

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

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

<sup>6</sup> *Shokei Gakuin University Faculty of Comprehensive Human Sciences*

<sup>7</sup> *Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease*

**Keywords:** methylmercury; mercury; selenium; exposure; developing countries; review

## ***Abstract***

More than 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 including China, or Africa. From this view point, we provide an overview of epidemiological studies, mainly issued in 2018, addressing health effects of low-level exposures to methylmercury and mercury.

The following findings were obtained in the fiscal year 2018: (1) The number of published papers concerning “methylmercury” or “mercury” as the main topics has been almost constant in the last 5 years. (2) A specific effect on cardiac autonomic function was focused relating to human health. In particular, although the European Food Safety Authority (EFSA) summarized that its health implication was unclear in the review of methylmercury in 2012, Karita and coworkers suggested the presence of autonomic dysfunction at lower levels of methylmercury than the critical level determined by EFSA on the basis of two studies in the Faroe Islands and Seychelles. (3) The effect of methylmercury was suggested to appear in the higher center of cardiac autonomic function at the time of prenatal exposure, whereas it appeared in the periphery at the time of postnatal exposure. (4) Future epidemiological studies with a large number of children should be analyzed according to sex separately, because boys appear to be more vulnerable to methylmercury and/or other toxic chemicals than girls. (5) Blood selenium concentrations were significantly lower in infertile women than in the age-matched controls and selenium-adjusted blood mercury concentrations were conversely higher, which suggests the protective effect of selenium on methylmercury toxicity in humans. (6) Studies from developing countries and China reported novel findings involved in health effect markers, evaluating methods for health effect, factors affecting methylmercury metabolism, and food selection for reducing methylmercury burden.

These conclusions suggest that there remain still quite many problems unsolved in mercury/methylmercury studies and that it is important to continue this kind of review further. In order to explain human effects of methylmercury/mercury, animal and *in vitro* studies on toxicological mechanisms also are desired to be incorporated into the review.