

平成 26 年度水俣病に関する総合的研究 メチル水銀曝露による健康影響に関するレビュー

主任研究者 村田勝敬 (秋田大学大学院医学系研究科環境保健学・教授)
分担研究者 吉田 稔 (八戸学院大学人間健康学部・教授/学部長)
 苅田香苗 (杏林大学医学部衛生学公衆衛生学・准教授)
 龍田 希 (東北大学大学院医学系研究科発達環境医学・助教)
 仲井邦彦 (東北大学大学院医学系研究科発達環境医学・教授)
 岩井美幸 (東北大学大学院薬学研究科生体防御薬学・特別研究員)
 柳沼 梢 (尚絅学院大学総合人間科学部健康栄養学科・講師)
 坂本峰至 (国立水俣病総合研究センター疫学・部長)
研究協力者 岩田豊人 (秋田大学医学部社会環境医学環境保健学・助教)

研究要旨

水俣病が発生してから半世紀以上経過し、日本での高濃度メチル水銀汚染はもはやないものの、自然界および産業界から依然として水銀は排出されており、胎児や小児における低濃度水銀曝露の健康影響に関する問題は必ずしも全て解決している訳でない。また、特に金採掘に伴う水銀汚染はブラジル、東南アジア、アフリカなどの発展途上国をはじめとした世界的な問題である。このような観点から、低濃度曝露を含むメチル水銀および水銀由来の健康障害に関する疫学研究を主体とした文献レビューをおこなった。

今年度の文献レビューにより、以下のことが示された。①近年 OpenAccess 誌が多数発行され、その結果メチル水銀・水銀に関する論文数も増加傾向にある。しかし、これは読むに値する論文が増えたことを必ずしも意味していないので、別途検討する必要がある。②2013年10月10日に熊本で「水銀に関する水俣条約」が採択、署名されたことを受けてか、メチル水銀の疫学研究論文が激減した。③メチル水銀の主たる健康影響は神経影響と考えられているが、神経発達に及ぼす他の有害因子 (PCBs や鉛) も古くから知られており、これらの同時曝露を想定した研究が増えてきた。一方で、メチル水銀研究の中心課題が失せ、次なる課題が模索されているように考えられた。④大規模出生コホート研究が世界の彼方此方で行われるようになったが、胎児期曝露と出生後曝露のいずれの影響かを検討する方法も必要となってきた。⑤メチル水銀の毒性に対しセレン化合物が拮抗作用を持つことが水生生物、*in vitro* 実験などで解明されつつあるものの、疫学研究ではまだメチル水銀毒性に対しセレンが拮抗作用を持つとする確実な証拠となっていない。⑥小規模金精錬や水銀鉱山で働く人々およびその作業現場近くの地域に住む人々の健康問題が懸念される。

以上より、メチル水銀および水銀による健康影響を明らかにするとともに、発展途上国の問題解決策の鍵として、今後も継続的な文献収集とその内容の吟味を続けていくことが重要であると考えられた。

キーワード： メチル水銀、水銀、セレン、低濃度曝露、発展途上国、レビュー

I. 研究目的

水俣病は発生から 50 年以上が経過しており、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ものの、自然界および産業界から依然として水銀は排出され続けている。また、胎児や小児における低濃度水銀曝露の健康影響に関する問題は必ずしも全て解決している訳でない。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よる水銀汚染が問題になっている。このような観点から、低濃度曝露を含めた国際的なメチル水銀（および無機水銀を含む）曝露による健康障害（症候、症状、各種検査結果）に関する文献レビューを行う。このレビューを通して、メチル水銀（金属水銀・無機水銀を含む）曝露と症候および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、鉛、長鎖多価不飽和脂肪酸など）によってメチル水銀固有の健康影響が攪乱され、検出され難くなるの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どの程度考慮しているか、また曝露指標としてどの生体試料を用いたか、生体試料をどの時期に採取したか等々に至るまで検討する予定である。さらに、これらの成果は環境省エコチル調査などにおける詳細調査（特に、メチル水銀の健康影響評価が行われる場合）においても大いに参考になると考える。

新たな化学物質が新規に多数届出されている中において、本邦ではメチル水銀による健康被害を熟知する専門家の数が年々減少している。したがって、若い研究者にメチル水銀中毒の問題を再認識してもらい、同時にこの研究の重要性について理解してもらうために、雑誌・学会等の場で繰り返し発表することにより、広く情報発信する。

本年度は、①メチル水銀および水銀に関する疫学研究論文の最近の推移を示すとともに、②2014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（例えば、セレン化合物）の相互作用と、それにより現れる症候および健康影響に関するレビュー、④発展途上国で顕在化している水銀の健康影響に関するレビューを行い、今後のメチル水銀研究の方向性を探った。

II. 研究方法

国際的な文献データベース Medline (PubMed) を用いて、2014 年までに報告された①ヒトへのメチル水銀の曝露評価、②ヒトへの低濃度メチル水銀曝露に関するリスク評価、③メチル水銀毒性の評価に当たっての考慮すべき事項（解析方法、交絡因子）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被害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

メチル水銀 (methylmercury) をキーワードとしている総論文数を 2003 年から 2014 年まで PubMed を用いて検索すると、143 編～339 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 60 編から 122 編であった (表 1)。“methylmercury” を扱った総論文数は徐々に増加し、2003 年と比べると倍増している。これは、近年 OpenAccess 誌の発刊が急増しているためと考えられた。2003～2004 年までヒトを対象とした研究は 4 割以上を維持していたが、2005～2014 年まで 4 割以下であった。2014 年にはこれまでになくメチル水銀関連論文のうち疫学研究が激減した。同様に、“mercury” をキーワードとする論文も 2 倍近くに増えた。このうちヒトを扱った水銀論文の比率は 2003 年時点で 40%であったが、2005 年以降 35%以下にまで減少し、特に 2014 年には (前年度比でも半分以下の) 13.3%とこれまでの最低となった。

メチル水銀を巡るフェロー諸島出生コホート研究とセイシェル小児発達研究の一大論争が 1998～2000 年にあり¹⁻⁶⁾、これに伴いメチル水銀のヒト (特に小児) 健康影響に関する論文が多数報告された。また、同時期の 2002 年に New England Journal of Medicine 誌上でメチル水銀の冠動脈疾患リスクに関連する論争が始まり⁷⁻⁹⁾、メチル水銀の問題が世間を騒がせた。混迷の続く中、2008 年にセイシェル小児発達栄養研究の成果が発表され^{10,11)}、フェロー諸島とセイシェルのメチル水銀論争に一旦終止符が打たれ、メチル水銀に関する関心も薄れてきたかのように思われる^{12,13)}。一方で、世界各地で出生コホート研究が行われるようになり¹⁴⁾、これらの調査目的により異なるものの神経発達に影響するメチル水銀は無視できない化学物質であり、暫くの間はメチル水銀のヒトへの影響等を扱った論文が報告されよう。ただ、2013 年の熊本における「水銀に関する水俣条約」の採択・署名を受け^{15,16)}、ヒトを対象とする研究に関心が薄れてきたのかもしれない。

表 1 「メチル水銀」関連の PubMed 上の論文数の推移 (2015 年 1 月 24 日現在)

	西 暦 年											
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
“methylmercury” の入った論文数	143	162	206	231	300	300	259	292	339	337	293	337
ヒトを対象とした 論文数	60	74	67	75	107	111	85	114	117	122	97	61
割合 (%)	42.0	45.7	32.5	32.5	35.7	37.0	32.8	39.0	34.5	36.2	33.1	18.1
“mercury” の入っ た論文数	898	983	1240	1327	1422	1504	1440	1575	1744	1776	1752	1763
ヒトを対象とした 論文数	361	374	398	440	456	505	435	510	534	528	504	235
割合 (%)	40.2	38.0	32.1	33.2	32.1	33.6	30.2	32.4	30.6	29.7	28.8	13.3

2) メチル水銀に関するコホート研究の国際動向

フェロー諸島とセイシェル共和国で行われたメチル水銀の胎児期曝露に関する先行研究は、2008年のセイシェル小児発達栄養研究の報告により^{10,11)}、長鎖 *n*-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の影響を考慮すると、メチル水銀の発達神経影響は現れるとの結論を得て、当初の役目は終えた。その後、2つの先行研究は方向を転換し、独自の研究を進めている。

■ フェロー諸島出生コホート研究からの発信

Grandjean らの研究グループは、フェロー出生コホート研究を通して、メチル水銀の胎児期曝露による小児神経発達影響について多数報告してきたが、昨年の文献検索以降の論文として7編がPubMedに掲載されている¹⁷⁻²³⁾。そのうちの3編にはメチル水銀が含まれず、ポリ塩化ビフェニル (PCBs) と肥満¹⁷⁾ないし精子性染色体比¹⁸⁾との関連性、フェロー諸島出生コホート男性の精子形状と生殖ホルモンの経時的推移¹⁹⁾に関連する論文であった。

魚や海産食品の汚染物質の1つであるメチル水銀は、発達段階で神経系に悪影響を及ぼしうる。一方、海産食品中のPUFAは脳の発達に良好な影響を及ぼすとの認識が広く知られるようになった。したがって、水銀毒性とともにPUFAの栄養学的利点を考慮しないと、発達影響が過小評価されてしまう恐れがある。Choiらは臍帯血と母親毛髪で胎児期メチル水銀曝露量が判っているフェロー諸島の子ども176名で臍帯血漿リン脂質中の脂肪酸相対濃度を測定し²⁰⁾、7歳時の言語、運動、注意、空間、記憶に関する神経心理学的能力との関係性を評価した。カリフォルニア言語習得テスト (CVLT) の短期間想起 (%変化) は臍帯血メチル水銀が高くなるにつれ低下 (傾き-18.9、95%信頼区間=-36.3~-1.51) する関係が観察されたが、重回帰分析の中に交絡因子として脂肪酸濃度を入れると、この関連性はさらに強まった (-22.0、95%CI=-39.4~-4.62)。構造分析モデルで脂肪酸濃度を調整しても、記憶機能の低下 (学習課題検査やCVLTの短期間想起の低成績に対応) はメチル水銀曝露の増加と関連した (-1.94、95%CI=-3.39~-0.49)。以上より、メチル水銀曝露の影響を過小評価することのないようにするため、*n*-3 脂肪酸を当初より測定しておく必要がある。但し、脂肪酸濃度を絶対値で評価するか^{17,18,24-28)}、相対濃度で評価するかで結果は大きく変わる可能性があり、どちらが良いのか今後決定されねばならない。

これまでのメチル水銀研究は、胎児期の曝露濃度がその後の健康 (神経発達) に継続的に影響するという仮定の上で解析されてきた。しかしながら、東日本大震災のような突発的な大災害が追跡期間中に発生すると、人々の食生活が大きく変化する。かかる意味で、生後のメチル水銀曝露がどの程度神経行動に影響するのかは明確でない。その上、小児の食事由来の曝露は母親のものと相関するので攪乱を生じる可能性もある。Grandjeanらはこの問題を1986-87年生まれのフェロー諸島出生コホートを用いて検討した²¹⁾。使用した曝露指標は、出産時母親毛髪と臍帯血、それに7歳調査時の子の血液・毛髪中の水銀濃度 ($N=923$) であった。回帰分析では、7歳児血中水銀 ($N=694$) は神経心理検査指標と弱い関連を示したが、視覚空間記憶は有意な負の関連を示した。相互に補正することにより胎児期曝露の見かけ上の影響は減ったが、このような補正では或る誤差を含みやすい曝露指標により相関関係が過小評価され易くなる。共分散構造分析では、全種類のメチル水銀曝露指標を“総曝露量を反映する潜在曝露指標”と見做す。この潜在曝露指標は胎児期の曝露指標を主たる情報としており、神経発達異常に有意な関連を示した。一方、生後のメチル水銀曝露は、特に、視覚空間の処理・記憶に関する神経毒性影響を示した。以上、異なる時点

で得られた曝露情報を回帰分析に入れるのは有益でなく、このような場合には共分散構造分析が用いられるべきと主張した。

Kim らは、デンマーク領フェロー諸島の出生コホート集団 514 名のデータに韓国人母子環境保健調査の対象者 797 名を加えて、臍帯血および母体血中の水銀濃度の分析・比較を行った²³⁾。各種分析値間の関係を、線型回帰モデルと共分散構造分析 (SEM) により交絡因子を調整して検討したところ、臍帯血中水銀濃度はヘモグロビン値と有意な関連があり、潜在的なメチル水銀曝露をよく反映していたのは母体毛髪より臍帯血中の水銀濃度であった。母体血と臍帯血中水銀濃度をヘモグロビン補正すると、関連性はより強化されたが、母体血セレン濃度で補正した場合は変わらなかった。小児発達におけるメチル水銀毒性作用の指標として臍帯血水銀濃度を用いる際、著者らはセレン濃度よりむしろヘモグロビンの値を重視した方が良いと述べた。ただ、本研究はデンマークと韓国の精度管理の異なる研究機関データを合算しておこなっており、研究デザインに無理があるようにも映る。

メチル水銀、PCBs、有機フッ化合物 (PFCs) は彼方此方に存在する難分解性の環境化学物質であり、神経系や免疫系への毒性が疑われている。動物実験では組織障害により自己抗体が生じる事が知られている。しかし、毒性物質の曝露後に自己抗体がヒトで同様に作られ、検出されるのか否かは知られていない。そこで、Osuna らは環境化学物質に曝露した 7 歳児で神経ないし非神経の抗原に特異的な自己抗体が検出できるかどうか検討する予備的研究をおこなった²²⁾。胎児期と 7 歳時の水銀、PCBs、PFCs 曝露はフェロー諸島の 38 人の子供で測定した。子ども達は海産食品によってこれらの化学物質に幅広いレベルで曝露されていた。神経 (ニューロフィラメント、コリンアセチル転移酵素、アストロサイトグリア線維性酸性蛋白、ミエリン塩基性蛋白)、非神経 (アクチン、デスミン、ケラチン) の抗原特異的 IgM、IgG 抗体の濃度を測定し、これらの自己抗体の濃度と化学物質曝露との関連を線形回帰分析で検討した。7 歳時血水銀濃度は複数の神経、非神経特異的抗体 (主に IgM) の力価と正の関連があった。さらに、胎児血の水銀と PCBs は抗ケラチン IgG と負に関連し、胎児血 PFOSs は抗アクチン IgG と負に関連した。これらの探索的な知見は、自己抗体が環境化学物質曝露後にヒト末梢血中で検出されうる事を示す。曝露と非神経抗原特異的抗体との関連は予期されたものではなかったが、これらの化学物質は未知なる毒性を有する可能性を示唆している。

■ セイシェル小児発達研究からの発信

セイシエルの小児発達研究 (Seychelles Child Development Study) および小児発達栄養研究 (Seychelles Child Development and Nutrition Study) の成果として 2013 年後半から 2014 年までに 2 編の論文が発表されている^{29,30)}。このうちメチル水銀ないし水銀に関連する研究は以下の 1 編であった。

疫学研究において、胎児発達の指標 (出生体重) への長鎖多価不飽和脂肪酸 (PUFA) およびメチル水銀の複合曝露の影響に関して明確な結論が出ていない。van Wijngaarden らはセイシェル共和国で生まれた子ども 230 名の出生時体重と妊娠 28 週と出産後の母体血中の PUFA 濃度および出産時毛髪メチル水銀濃度を収集し、これらの関係を検討した²⁹⁾。子どもの性別、在胎週数、母親年齢、妊娠中喫煙習慣、妊娠中の体格指数 (BMI)、母親社会経済状態、出生順位、妊娠中糖尿病の有無、妊娠中飲酒習慣などの影響を除外するため重回帰分析を用いて解析した。出生時体重の

平均は 3,252 g (1,654~4,450 g) であり、在胎週数は平均 39 週 (34~41 週) であった。胎児期メチル水銀曝露および PUFA は出生児体重と関連は見られず、性別と在胎週数が唯一の予測変数であった (男性と在胎週数の長い場合に出生児体重は大きかった)。以上より、メチル水銀や PUFA の出生時体重との関連性を支持する所見は得られなかった。

■ 世界のメチル水銀関連論文

海外での最近の疫学研究として、水銀その他の環境汚染物質の影響を調べたカナダ Quebec 州のイヌイット小児発達研究がある。Boucher らは、産科診療所でリクルートした 94 人の母親から生まれた児の臍帯血を採取し、水銀、PCB、鉛、セレン、ドコサヘキサエン酸 (DHA) を測定した後、6.5~11 ヶ月児に成育した時点で、Fagan Test of Infant Intelligence (FTII) と A-not-B 課題 <注；箱 A に隠した物を乳児に探索させ、目の前で箱 B に玩具を隠して再び探索させるテストで、通常、抑制機能が働かない 9 ヶ月以下の乳児は箱 A を探索し続けてしまうが、12 ヶ月児では正しく探索できる> および Bayley Scales of Infant Development-2nd Edition (BSID-II) を実施した³¹⁾。各々の臍帯血分析項目について重回帰分析を行った結果、臍帯血 PCB 濃度が高い場合は FTII 検査の新奇選好傾向が低下し、視覚認識における記憶力低下との関連性が示唆された。臍帯血水銀の高値は A-not-B 課題の得点低下と関連し、実行機能の過渡的機能 (precursor) に関与すると云われる作業記憶の低下に係わっていた。臍帯血鉛についても FTII 検査の情報処理能力の得点低下との関連が示された。一方、これら化学物質曝露は認知・言語・運動面の発達を調べる BSID-II の成績低下に関係していなかった。乳児期に個別の認知機能を詳細に検査することにより、学童期にならないと発見できないような将来的な発達遅滞を事前に把握できる可能性がある。

Orenstein らは米国 Massachusetts 州 New Bedford の PCB 汚染のある港近くに住んでいる母親から産まれた子ども 393 名を用いて、PCBs、有機塩素系殺虫剤 (DDE)、メチル水銀の低濃度胎児期曝露と神経発達との関係を検討した³²⁾。視覚記憶、言語記憶、学習は Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML) を用いて、8 (7~11) 歳時に評価し、年齢については 100±15 ヶ月に標準化した。臍帯血清 PCBs は低く、総 PCBs で血清重量当たりの平均値は 0.3 (0.01~4.4) ng/g であった。母親周産期の毛髪水銀濃度は合衆国の典型的な魚摂食集団の値であり、平均 0.6 (0.3~5.1) µg/g であった。考え得る交絡因子を調整した後の毛髪水銀 1 µg/g の増加により、視覚記憶得点は -2.8 (95%信頼区間 -5.0~-0.6、 $p=0.01$)、学習得点は -2.2 (-4.6~0.2、 $p=0.08$)、言語記憶得点は -1.7 (-3.9~0.6、 $p=0.14$) 低下する関係があった。一方、PCBs や DDE は WRAML 指標のいずれとも有意な関連を示さなかった。以上の結果は、メチル水銀の低濃度胎児期曝露と小児期の記憶や学習 (とりわけ、視覚記憶) との負の関連を肯定するものであった。

Kalish らは米国 Massachusetts 州で実施している出生コホート研究の母子 1,103 組に対して、成人の心血管疾患の重要因子となる小児期血圧に及ぼす胎児期メチル水銀曝露の影響を検討した³³⁾。子どもが 3.2 歳時あるいは 7.7 歳時に調査で訪れた母親の妊娠中期赤血球水銀濃度の平均 (SD) は各々 4.0 (3.9) ng/g と 4.0 (4.0) ng/g であった。また、子どもが調査に訪れた 3.2 歳時あるいは 7.7 歳時の収縮期血圧は各々 92.1 (10.4) mmHg と 94.3 (8.4) mmHg であった。母子の属性を調整した後、妊娠中期赤血球水銀濃度といずれかの時期の子ども収縮期血圧との関連は統計的に有意でなかった。妊娠中期のドコサヘキサエン酸やエイコサペンタエン酸とともに母親の魚摂食量などを更に調整してもメチル水銀の血圧への影響は本質的に変わらなかった。以上より、一般米合衆国国民

のように低レベルの水銀曝露では小児血圧に影響があるように思えないと結論した。

Hsi らは台湾の母子 83 組を対象に追跡調査を行い、各種生体試料中の水銀/メチル水銀濃度と神経学的影響の関係を調べた³⁴⁾。認知、言語、運動発達を評価するために Bayley Scale of Infant/Toddler Development (Bayley-III) が用いられた。胎便中の総水銀の幾何平均は 89.6 ng/g、また 3 歳児の毛髪、手指爪、足指爪のメチル水銀濃度は各々 1.96 µg/g、0.64 µg/g、0.55 µg/g であり、3 歳児の 70% が米合衆国環境保護庁 (EPA) の基準 1 µg/g を超えていた。有意な正の相関が毛髪、手指爪および足指爪の間で観察された。これらメチル水銀レベルは子どもの魚摂取と正の相関があり、Bayley-III の表現言語得点と負の相関を示した。しかし、胎児期水銀曝露 (胎便中総水銀) は神経発達と有意な関連を示さなかった。以上より、小児期の魚多食はメチル水銀レベルに対し重大なりスク要因となり、かつ表現言語得点を低下させる可能性がある。

Basu らは Early Life Exposures in Mexico to Environmental Toxicants 出生コホートをを用いて、妊婦 348 名 (生体試料は妊娠後期の血液と臍帯血)、母子 825 組、メキシコ市で得られる 91 海産物およびツナ缶の水銀レベルを調べた³⁵⁾。妊娠後期の母体血水銀レベル (26.8±5.7 歳) は平均 3.4 µg/L であった。臍帯血水銀濃度は 4.7 µg/L であり、妊娠後期の水銀レベルと有意な相関があった (妊娠前期あるいは中期の水銀レベルとは有意な相関はなし)。子ども (10.3±2.6 歳) においては、血中、毛髪、尿中水銀レベルは平均値で各々 1.8 µg/L、0.6 µg/g、0.9 µg/L であり、相互に有意な相関があった。これらの子どもの母親の毛髪水銀濃度は 0.5 µg/g であり、子どもの毛髪水銀濃度と有意な相関があった。妊婦のツナ缶、新鮮魚、ニシン缶、貝の月当たりの平均摂取回数は各々 3.1、2.2、0.5、1.0 であった。23 海産物中の 7 個および 9 種類の市販ツナ缶の 5 個が米合衆国 EPA のガイドライン値の 0.3 µg/g を超えていた。以上より、メキシコ市の妊婦および子どもの水銀曝露は米合衆国、カナダなどの報告値よりも 3~5 倍高く、特に母親の参加者の 29~39%の水銀レベルが EPA 基準値よりも上回っていた。

Carneiro らは、ブラジルの地域住民の血漿中無機水銀とメチル水銀レベルを分析し、男女差はみられなかったが、加齢影響が認められることを報告した³⁶⁾。血漿中メチル水銀濃度の平均は 3.6 µg/L で総水銀量の 41%を占めており、魚の摂取量と相関関係が認められたのに対し、総水銀の 59%を占めた無機水銀 (平均 5.7 µg/L) は、魚の摂取量とは関係していなかった。血漿中メチル水銀濃度は酸化ストレスマーカーとも強く関連しており、慢性的な水銀曝露のバイオマーカーとして血漿中メチル水銀は有用で信頼性が高いと結論した。

3) 日本から発信しているメチル水銀研究の概要

■ わが国の出生コホート研究

日本の主たる出生コホート研究は「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」と「東北コホート調査」であり、両者とも現在進行形の中で毎年研究発表をおこなっている。環境と子どもの健康に関する北海道スタディは札幌市内の 1 産院コホート (対象者 514 名) と、北海道全域での大規模コホート (妊婦 20,000 名) の 2 つからなり、前者は母体血、臍帯血、毛髪、母乳のダイオキシン類、有機フッ素系化合物、水銀等の化学物質による小児の出生時体格、神経発達、アレルギー疾患などの健康影響を詳細に検討する目的で 2002 年に開始され、後者は先天異常発生と化学物質曝露の因果関係、化学物質代謝酵素等の遺伝子多型に基づく個人感受性素因の相違と先天異

常との関連を解明する目的で 2003 年に立ち上げられた。

2014 年の研究成果にはメチル水銀/水銀と健康影響について検討した報告はなかった^{37,38)}。2 論文のうちの 1 編で、コホートの妊婦 2,062 名から 2003~2009 年に妊娠 28~32 週時に採取された血漿中パーフルオロアルキル酸 (PFAAs) と生後 24 ヶ月児の湿疹との関係を解析した³⁸⁾。湿疹は、パーフルオロトリデカノイン酸 (PFTrDA) およびパーフルオロウンデカノイン酸 (PFUnDA) が高い母親から産まれた女兒において発症リスクが有意に低下した (各々、オッズ比 0.50、95%CI 0.30~0.81 とオッズ比 0.39、95%CI 0.23~0.64)。また、ジエチルヘキシルフタル酸 (DEHP) 曝露は動物実験で生殖毒性があることが知られているので、202 組のヒト妊娠 23~35 週の母体血から DEHP の一次代謝物であるモノエチルヘキシルフタル酸 (MEHP) を測定し、また臍帯血からエストラジオール (E2)、テストステロン (T)、プロゲステロン (P4)、インヒビン B、インシュリン様因子 3 (INSL3) も測定した。母体血 MEHP は T/E2、P4、インヒビン B と負の関連があり、特に男児ではこれらの関連が統計的に有意であった。さらに MEHP を 4 区分すると、男児で P4、インヒビン B および INSL3 が有意な減少傾向を示した。胎盤経由の DEHP 曝露は男性のセルトリ細胞とライディヒ細胞の発達を抑制する可能性のあることを示唆した。

東北コホート調査は難分解性環境汚染物質 (POPs) およびメチル水銀による胎児~新生児期曝露と児の成長・発達との関連性を明らかにするために計画され、2001 年より登録を開始した。2014 年には、Tatsuta らが 42 ヶ月児 387 名の知能を評価するために Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) 検査を実施した²⁸⁾。臍帯血中総 PCB およびその同族体、総水銀、鉛を測定し、このうち高塩素化合物の 9 塩素化合物 (CBs) は継次処理尺度 (sequential processing) と認知処理尺度 (mental processing) 得点と有意な負の関連を示したが、この K-ABC 得点は総水銀や鉛濃度との間に有意な関係を示さなかった。なお、9CBs の負の影響は総水銀や鉛などを調整しても有意であった。また、K-ABC 得点は女兒に比べて男児で低く、9CBs と K-ABC 得点との標準回帰係数は男児においてのみ統計的に有意であった。以上より、知能は高塩素化合物 (9CBs) の胎児曝露によって障害されることが示唆された。なお、この影響が長期に亘り継続するのかどうかは今後の研究を待たねばならない。

■ わが国のメチル水銀に関連する疫学研究

国内の横断研究として、Nakamura らが伝統捕鯨地域である和歌山県太地町の湾岸地域に居住する 194 人 (男性 117 名、女性 77 名、年齢 20~85 歳) の毛髪水銀濃度を測定するとともに、各種神経学的検査 (聴覚検査、MRI、神経筋電図検査) と食事調査を実施した³⁹⁾。さらに対象者のうち 23 名については血中水銀とセレン濃度も測定された。その結果、毛髪水銀の平均値は 14.9 $\mu\text{g/g}$ であり、神経症状が出現する可能性のある下限値とされる 50 $\mu\text{g/g}$ (WHO) を上回る住民が 12 人認められた。毛髪水銀濃度は鯨肉の日平均摂取量との間に正の相関がみられ、一部の住民ではメチル水銀の高曝露が疑われた (最大は男性で毛髪水銀が 101.9 $\mu\text{g/g}$)。毛髪水銀濃度と神経学的検査結果との間に重回帰分析では関連はみられず、年齢因子のみが幾つか検査結果と関連していた。血中の水銀とセレン濃度は正の相関があり、水銀/セレンモル比は分析対象者全員が 1 未満であった。今回の調査ではメチル水銀曝露による神経症状の影響が観察されなかったが、その理由として、十分量のセレンの習慣性摂取によってメチル水銀毒性が防御 (抑制) されたのではないかと推測した。

Yan らは宮城県唐桑半島地域住民 102 世帯、189 名の頭髪メチル水銀値を調査した⁴⁰⁾。総水銀濃度の幾何平均値は成人男性 23 名で 5.74 (範囲 2.21 - 15.0) $\mu\text{g/g}$ 、成人女性 81 名で 3.78 (1.08 - 16.0) $\mu\text{g/g}$ 、子ども 85 名で 2.37 (0.6 - 10.8) $\mu\text{g/g}$ であり、頭髪総水銀 5 $\mu\text{g/g}$ を超える割合は成人男性 56.5%、成人女性 30.9%、子ども 12.9%であった。マグロとサバが地域住民によって通常食べられる魚であり、頭髪水銀濃度との有意な正の相関も各々で示された。したがって、これらの魚を高頻度かつ大量摂食していることが当地のメチル水銀曝露源と考えられた。

4) メチル水銀とセレンの関係

メチル水銀とセレンおよびセレン化合物をキーワードに、前年度以降に新たに刊行された原著論文を検索・収集し、相互作用や毒性修飾影響などに着目してレビューした。大別すると、疫学研究、水生動物や水鳥の体内レベルの分析、毒性修飾影響に関する *in vivo* 実験、水域や土壌、マウス・ラットへの投与実験などに関する研究があり、近年の傾向として、海洋生物が含有する水銀やセレンの関連指標を分析した報告の割合が多くなっている。

■ 疫学的研究

Yamashita らは、魚介類の摂取量が多いと見込まれる日本人のセレンの栄養状態と水銀曝露の実態を調べる目的で、鹿児島県の離島住民 167 人 (男性 75 名、女性 92 名) の血中総セレン、セレノネイン、メチル水銀、無機水銀、長鎖多価不飽和脂肪酸 (LC-PUFA) を測定した⁴¹⁾。著者グループはこれまでの研究で、マグロ類に多く含まれるメチル水銀の解毒機能を持つ新規のセレン化合物

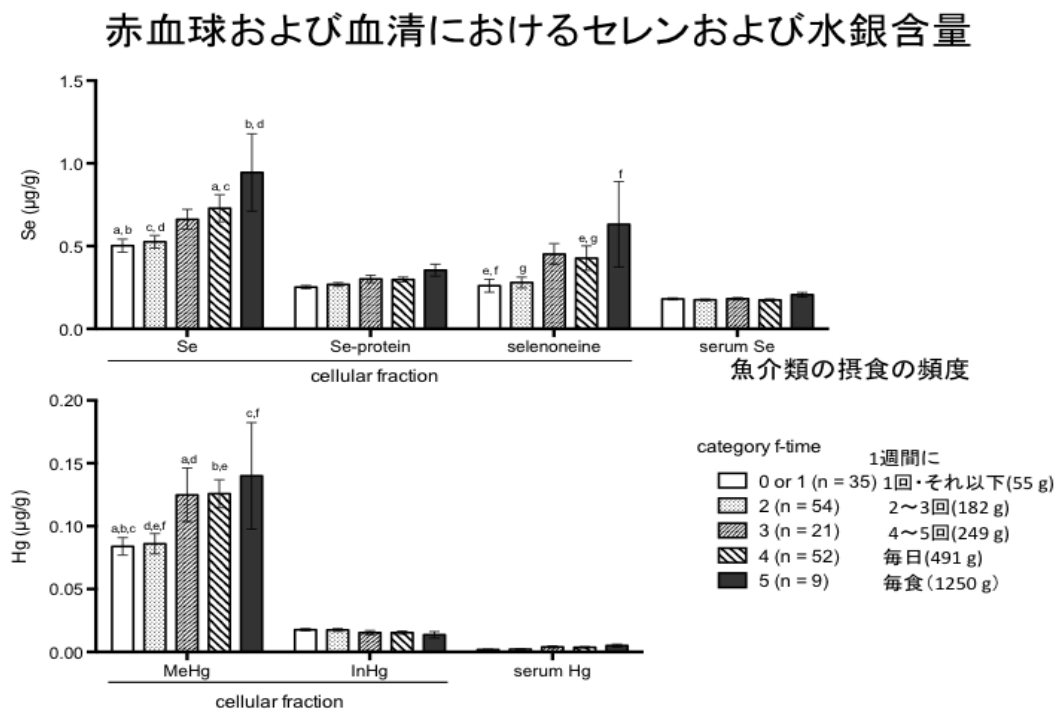


図 1 Mean selenium and mercury concentrations of groups categorized by volume of fish consumption. Concentrations of total selenium, selenoneine, and Se-containing proteins (Se protein) in the cellular fraction, total selenium in the serum, methylmercury (MeHg) and inorganic mercury in the cellular fraction, and total mercury in the serum were compared to the volume of fish consumption. The subjects were divided into five categories of the amount of fish meat per meal: 25 g per meal = f-mass 1, 50 g per meal = f-mass 2, 75~100 g per meal = f-mass 3, 150 g per meal = f-mass 4, 200 g or more per meal = f-mass 5. a-f, significant differences between the mean values (ANOVA).

物を発見し、セレノネインと命名した。この化合物は、ヒスチジンのアミノ基がトリメチル化され、イミダゾール環にセレン原子が配位した化学構造を持ち、ヘムに結合することから、鉄の自動酸化の抑制にも作用すると推定されている。本研究では、試料をゲル濾過カラムで分離後 ICP 質量分析を行い、赤血球中のセレノネインおよびセレン濃度は、魚の摂取頻度が多い住民で有意に高く、両者とも赤血球中のメチル水銀濃度と相関していることを明らかにした。赤血球中のセレン蛋白、無機水銀、血清中のセレン・水銀濃度には魚介類摂取との量依存関係は認められなかった (図 1)。以上より、魚介類に多く含まれるセレノネインがメチル水銀の毒性低減に大きく貢献しているのではないかと著者らは述べた。

米合衆国では Karimi らが、魚介類の摂取頻度の高いといわれる New York 州ロングアイランド地区在住成人の血中水銀値とセレンや脂肪酸などの栄養素濃度を測定した⁴²⁾。代表的な魚介類の水銀値や他の栄養素量を既存文献で収集して食事由来の摂取量を推定すると、正準判別分析の結果、魚介類からの各種摂取物の中では水銀の発現パターンが特徴的であり、摂食習慣の違いが血中レベルによく反映されていた。例えば、鮭の摂取頻度が高い人は n-3 脂肪酸の摂取割合が高く、また、食物連鎖網上位の大型魚類を好んで食べる人は水銀の摂取量が多かったが、血中のセレンや n-3 脂肪酸などの必須栄養素濃度は栄養価の低い魚介類をよく食べる人とあまり変わらなかった。これらの結果は、魚介類摂食習慣のタイプ別に、水銀曝露や摂取栄養素量が特徴付けられることを示し、魚介類消費者のリスク・ベネフィットを考えるうえで有用な情報になると思われた。

■ 水生生物における含有量分析研究

生体内の含有レベルを分析した研究では、海洋哺乳類や魚類、甲殻類、水鳥などの水生生物の臓器・組織中水銀・セレン濃度を調べた報告が幾つかある。

Guedes Seixas らは、ブラジルの南東海岸湾に生息するプランクトン (25 μm 以上)、甲殻類の筋肉組織、2 種の魚類およびイルカの肝臓・筋肉組織中のセレン、水銀、メチル水銀レベルを分析した⁴³⁾。その結果、魚とイルカでは肝臓中でセレン、水銀濃度が最も高かった。メチル水銀濃度は食物連鎖網が上位になるに従い濃縮されていることが示され、遠洋生息生物では海底生物の食物連鎖網に比べ、より濃縮度が高かった。いずれの臓器・組織においてもセレンは水銀よりモル比でみると過剰状態にあり、また、捕食種である肉食性魚類やイルカの筋および肝臓中にはほぼ同レベルのメチル水銀が存在した。これらの筋組織中の総水銀に対するメチル水銀比は同等であったが、肝組織では肉食性魚でメチル水銀比が 69%であったのに対し、イルカでは 18%と低かった。魚類の肝組織中セレンとメチル水銀濃度は相関していたが、肝のセレン・水銀モル比が上昇しても、総水銀に対するメチル水銀の比率は変わらず一定であった。これらの結果は魚体内でのメチル水銀の蓄積に対しセレンが防御的に作用することへの傍証となり、イルカと他の肉食魚ではその生理的メカニズムに差異があると考えられた。

イルカの肝組織のメチル水銀レベルについては、Zayas らも分析を行っており、カマイルカの肝臓をホモジナイズして ICP-MS と ESI-MS/MS 分析すると、総メチル水銀の 60%が高分子蛋白質の水溶性分画に存在していた⁴⁴⁾。メチル水銀の主な結合部位は Hb β 鎖上のシステイン残基にあることが示され、海洋哺乳類ではヘモグロビンがメチル水銀の主要結合蛋白となって肝臓へ運搬されることが考えられた。また、セレンの大部分はセレノネインとして存在することが明らかとなり、このセレン化合物がメチル水銀の無毒化に重要な役割を果たすのではないかと考察した。

Razaviらは、中国東部亜熱帯地方の7つの貯水池に生息する鯉の水銀、セレン、必須脂肪酸 (EFA) レベルを調べ、富栄養化の影響を検討した⁴⁵⁾。コクレン鯉の背部筋組織の総水銀とメチル水銀、セレン、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) 濃度を分析すると、セレンと水銀のモル比は1.0を大きく超えており、総必須脂肪酸量も44.2~53.6%と多く、そのうちEPAは6.9~12.5%、DHAは16.1~23.2%を占めた。貯水池のクロロフィルaなどのプランクトン密度が高くなるにつれ、水中総リン量は増加するが、逆に鯉の筋組織中のセレン・水銀モル比とEPA濃度は低下していくことが観察された。生育している植物プランクトン種の組成割合から、セレン濃度を予測することは可能であるが、水銀濃度や必須脂肪酸割合を予測することはできなかった。ガイドラインと比較すると、どの鯉の水銀濃度も低レベルであった。貯水池の富栄養化でプランクトンの生育種と密度が変化すると、生息している魚の低栄養化に繋がり、メチル水銀毒性防御機構に及ぼすセレンやEPAの有効性が低下するであろうと著者らは述べた。

Raimundoらは、南ポルトガルの2箇所の海岸で採取したコウイカの鰓、外皮、消化腺、鰓心臓、腎臓の水銀、メチル水銀、セレン濃度を分析した⁴⁶⁾。コウイカではこれらの濃度分析がこれまで行われたことがなく、水銀が消化腺、鰓心臓に高く蓄積されていることが初めて示された。外皮のメチル水銀割合は個体により6.1~92%と多様であったが、各臓器の総水銀とメチル水銀濃度はいずれも正の相関があり、鰓と鰓心臓の相関係数が最も高かった。どの臓器でも水銀・セレン比をみるとセレン過剰の状態、水銀・セレンの結合体はわずかしは見られず、コウイカではメチル水銀の毒性が閾値に達していないであろうと考察した。

その他の水生生物として、Burgerらは米合衆国北西部のオタマジヤクシと食用ガエルを分析した⁴⁷⁾。2種の食用ガエルのセレン・水銀のモル比は19~38の範囲であったが、オタマジヤクシでは16~330と変動幅が大きく、生息地により有意に異なった。同じ場所で採取したカエルとオタマジヤクシのセレン・水銀モル比にも有意差があり、セレン濃度の方に差異が大きいと報告した。

Perraultは大量のゼラチン状プランクトンを餌とする大西洋オサガメの水銀とセレン摂取量について調べるため、121種の獲物やプランクトンのセレン・水銀濃度を測定した。海域への人為的な水銀排出が、大西洋オサガメのような長寿の絶滅危惧種に多大な影響を及ぼす恐れがあると述べた⁴⁸⁾。

水辺に生息する鳥の体内レベルの分析については、ポーランドから2件、カナダから1件の報告が出ている。このうち、ポーランドのセレン欠乏地方で中程度の水銀汚染地帯に生息する水鳥コウライアイサ (潜水ガモ) 16匹の胸筋中の総水銀、メチル水銀、セレンをKalisinskaらが測定した⁴⁹⁾。平均総水銀、メチル水銀、無機水銀濃度はそれぞれ2.63、1.92、0.46 $\mu\text{g/g}$ であり、セレン濃度は0.54 $\mu\text{g/g}$ であった。健康状態が良好な水鳥では良好でない水鳥と比べて総水銀とメチル水銀濃度が高かったが、水銀・セレン比およびメチル水銀・セレンのモル比も高かった (2.32 vs 1.36, $p < 0.01$; 1.98 vs 1.03, $p < 0.05$)。ポーランドに生息する水鳥は、カナダ、北米、他の欧州諸国の水鳥と比較すると、総水銀に対するメチル水銀の割合は同程度であったが、セレン濃度は数倍低く、また総水銀・セレン比は2.0を超える高い値であった。セレン欠乏地域の水鳥では、生体内で水銀毒性を緩和する機序が他の地域の水鳥と異なり、セレンを利用する以外に別の仕組みも働いている可能性があると考えられている。また同研究グループは、セレン欠乏地域に生息するコウライアイサの肝臓・腎臓中の含有水銀、セレンレベルについても分析を行った⁵⁰⁾。肝・腎組織におい

ても胸筋中の分析結果と同様に、カナダ、北米、他の欧州の水鳥と総水銀濃度は同レベルであったが、セレン濃度は低く、総水銀・セレン比は 1.7 以上の高値であった。セレンが十分に供給されない水鳥では、メチル水銀の無毒化に対して、別の作用機序が存在するのかもしれない。

Hall らは、カナダ Saskatchewan 州の草原に生息するミミヒメウ (鶉) と 5 箇所の湖で捕獲された食用魚の水銀とセレン濃度を分析した⁵¹⁾。水鳥の鶉では、総水銀、メチル水銀の大部分が胸筋と肝臓中で検出され、その濃度は一般的な鳥のレベルと同等であった。肝臓中のメチル水銀割合は 4.5~52%と変動が大きく、脱メチル化作用により無機水銀に置換されていると推測されたが、一部の塩水湖では、セレンが欠乏していると思われる鶉の繁殖が認められた。

■ 動物・水・土壌への投与実験研究

これまでの研究で Huang らは、シロチョウザメに経口挿管でセレノメチオニンとメチル水銀を強制投与した場合、組織中セレン蓄積量と血中および腎臓水銀濃度が低下することを報告した⁵²⁾。同研究グループでは、更に、組織中に蓄積されたセレン形態を調べることを目的として、新たに強制経口投与実験を実施した¹⁶⁾。本研究では、セレノメチオニン (500 µg Se/kg 体重)、メチル水銀 (850 µg Hg/kg 体重) をそれぞれ単独で、または同時にシロチョウザメに経口挿管投与し、48 時間後に筋肉、肝臓、腎臓と血液 (血中のみ 12、24、48 時間後) 中の 3 種類の有機セレン体 (セレノシステイン、メチルセレノシステイン、セレノメチオニン) と 2 種類の無機セレン体 (4 価および 6 価無機セレン) を定量した。その結果、セレノメチオニンとメチル水銀を同時投与した場合には、血中セレノシステイン比、セレノメチオニン比、セレン代謝産物が緩やかに増加し、一方肝臓では、セレン単独投与群に比べセレノメチオニン比が 1/8 まで低下し、生理活性の高いセレン形態への *de novo* 合成がみられた。肝臓において、メチル水銀の脱メチル化にセレンが利用されたと推測される。筋肉組織中では、メチル水銀の単独投与でセレノメチオニンが低下し、その際血中にはセレノメチオニンが検出され、また同時投与では筋肉中セレノメチオニン濃度が増加した。腎臓では単独・同時の投与群に拘わらず、形態不明のセレン代謝物濃度が高くなり、4 価の無機セレンが検出されたことから、腎臓ではセレン化合物の形成を強く抑制して体外に排泄しているものと思われた。シロチョウザメではメチル水銀に曝露されると、主要臓器中のセレン形態を制御して体内の総セレンレベルを維持し、セレンの生物学的利用効率をより高めるストラテジーをとっていると考察された。

Olsvik らは、タイセイヨウタラ (鱒) に 10 週間のメチル水銀とセレンの給餌実験を行った⁵³⁾。投与群は対照群 (普通食)、セレン添加群 (3 mgSe/kg 体重)、メチル水銀添加群 (10 mgHg/kg 体重)、セレン・メチル水銀同時添加群 (3 mgSe + 10 mgHg/kg) の 4 群とし、魚の体重が 11.4±3.2 g になった時点で肝臓の分析を行った。その結果、メチル水銀が投与された 2 群では、肝臓の水銀レベルは 1.5 mg Hg/kg 体重で対照群の 44 倍以上であったのに対し、セレンレベルはいずれの群においても対照群との差違が 2 倍以下であった。肝臓中の水銀レベルにセレン投与は何の影響も及ぼさなかったが、メチル水銀とセレンの同時投与で肝蓄積セレン量は減少した。メチル水銀 10 mg Hg/kg 量の 10 週間の混餌投与では、魚の成長・成育に影響を与えなかった。肝組織を転写解析した結果、メチル水銀とセレンが共存すると、幾つかのグルタチオンペルオキシダーゼ (GPX1、GPX3、GPX4B 等) に交互作用がみられ、グルタチオン代謝経路に影響が及んでいることが観察された。セレン 3 mg/kg の投与量では、肝組織でセレンは抗酸化作用よりもむしろ酸化促進作用

(プロオキシダント) を発現する可能性がある」と述べた。

Penglage らは、ゼブラフィッシュ雌に受精後 73 から 226 日目まで、セレノメチオニンとメチル水銀を混餌投与した⁵⁴⁾。実験デザインは、セレンの推奨投与量群 (乾燥重量 kg 当たり 0.7 mgSe) と高投与量群 (同 10 mgSe)、水銀の低投与量群 (同 0.05 mgHg) と高投与量群 (同 12 mgHg) 各々について 2×2 実験計画に従い混餌投与を行った。受精後 151 から 206 日を経た各実験群の雌魚に無処置の雄を交配し、卵と魚の水銀、セレン濃度を分析した。高投与量セレン群では、成魚と卵両方の水銀濃度を低下させ、水銀セレン両高投与量群ではセレン単独投与群に比べ、卵のセレン濃度が有意に上昇した。セレン単独投与群では雌魚の成長や生存に影響を与えなかったが、高投与量群では産卵力や受精卵の生存力が減衰した。水銀高投与量群で雌魚の生存と成長が阻害され、生殖毒性影響も見られたが、セレンの同時投与によりその影響は軽減されることが示された。

Mailman らは、湖の一部をシートで仕切った隔離水界のメゾコスモズに亜セレン酸を添加して、魚の体内水銀蓄積量の変化を調べる実験を行った⁵⁵⁾。実験水域の亜セレン酸濃度が 1.6 µg/L 以下となるよう調整した上で、安定同位体 ¹⁹⁸Hg を少量添加したところ、魚の筋肉中では ¹⁹⁸Hg スパイク総水銀と肝臓水銀濃度が低くなり、また、プランクトン類とユスリカ幼虫のスパイクメチル水銀濃度も対照群に比べて低下した。亜セレン酸の投与により水中水銀濃度は変化しなかったが、水中食物連鎖網の水銀濃縮度を軽減させた。魚の生殖腺のセレン濃度は水中セレンレベルと相関がみられたが、セレン添加開始 8 週間後でも生殖毒性閾値を超えなかった。水域への低濃度のセレン投与は、メチル水銀の生体蓄積量を減らし、魚の生殖腺セレン濃度を高める効果があるが、長期間に亘ると生殖腺に対するセレン自体の毒性作用レベルを超える恐れがあるので注意が必要であると述べた。

土壌中へのセレンの添加については、Wang らが報告した⁵⁶⁾。セレンと水銀を添加・処置した栽培液または培養土で 2 種類の稲 (日本産米とインディカ米) を育て、根・枝・玄米中の総水銀、メチル水銀、セレン濃度を測定した。水銀汚染土壌へ高濃度セレン (5 µg/g) を添加した場合は玄米収穫量が 48% 増加し、さらにセレン濃度を 2 倍にすると総水銀は 47%、メチル水銀濃度が 55% まで減少した。高濃度のセレン添加で培養土中の可溶性水銀とメチル水銀濃度が大きく低減するとともに、稲の根内皮細胞の細胞壁バリアも高まり、根からの水銀取り込み量が減少することが示唆された。

■ *in vivo* 実験研究

Truong らは、硫酸還元細菌のデスルフォビブリオに 2 価の水銀イオンと亜セレン酸を添加して培養した⁵⁷⁾。水銀セレン同時添加群 (0.5 µM Hg + 6.3 µM Se) では、水銀のメチル化が抑制され、メチル水銀産生量が有意に低下した。二次元電気泳動と質量分析を組み合わせたプロテオーム解析で、これらの培地では Dde_1198 タンパク-グルタミン酸-O-メチル転移酵素が完全に抑制されていることが示された。これらの蛋白は無機水銀のメチル化に必要であり、セレンの存在化で産生抑制されることは、メチル水銀毒性を防御する上で重要と思われる。水銀セレン同時添加群の細胞膜には、X 線吸収分光法により不活性型の HgSe 体の存在が認められ、セレンの毒性防御作用が分子レベルで裏付けられたと著者らは述べた。

Branco らは、ヒト肝癌由来細胞株である HepG2 細胞への水銀添加実験を行った⁵⁸⁾。細胞株への 2 価の無機水銀添加で、抗酸化酵素であるチオレドキシシン 1 (Trx1) の発現が高まったが、メチル

水銀の添加で逆に抑制された。2価無機水銀と亜セレン酸の同時投与で Trx1 の発現が更に高まったが、メチル水銀と亜セレン酸の同時投与では発現の低下が見られた。メチル水銀の毒性修飾にチオレドキシニン系、すなわち、細胞内酸化還元恒常性を維持するミトコンドリア内の酸化還元酵素・抗酸化蛋白質が関与することが示唆された。

Moreno らは、キラル型 (分子触媒を用いて合成した鏡に映した形と元の形が一致しない化合物) のセレノメチオニン (SeMet) がメチル水銀毒性を軽減できるかどうかを藻類クロレラを用いて実験した⁵⁹⁾。D,L-SeMet、L-SeMet または D-SeMet をクロレラ培地に添加して生育させ、その後定期的にメチル水銀 (MeHg(+)) を添加すると、両光学異性体の SeMet では MeHg(+) 単独投与群に比べ葉緑素とカロチノイド量および酸素産生の有意な増加がみられた。SeMet 前処理群では細胞中の MeHg(+) レベルが低かったことから、MeHg(+) の細胞外排出が促進されたと推定された。L-SeMet は水銀の脱メチル化に直接関与したが、D-SeMet 前処理群では培地中に D-SeMet が検出されなかったため、メチルセレノシステイン (SeMeSec) や L-SeMet に変換され、72 時間後にほぼ排出されたものと推測された。セレン水銀化合物は検出されなかったが、試料分解後の代謝中間体のセレンと水銀量の総和では全体量の 77% 程度しか説明できなかつたため、未検出のセレン水銀体が存在していた可能性がある。

哺乳小動物にメチル水銀を経口投与した実験については、以下に述べる 3 件の報告がある。Joshi らは、ラットでのメチル水銀曝露に伴う生化学的変化と酸化ストレスに対して、キレート剤を腹腔投与すると防御的な効果がみられるか実験を行った⁶⁰⁾。雄 SD ラットに 21 日間メチル水銀 1.5 mg/kg 体重を経口投与し、キレート剤として N-アセチルシステイン 0.6 mg/kg 体重、またはジチオスレイトール 15.4 mg/kg 体重を各 5 日間、腹腔投与した。メチル水銀投与により血清中への乳酸脱水素酵素、アルカリフォスファターゼ、トランスアミラーゼの放出が増大し、肝、腎、脳での脂質過酸化反応の増加とグルタチオン量の低下、および組織学的変化がみられた。キレート剤やセレンの単独投与群よりも、セレンとともに N-アセチルシステインやジチオスレイトールを同時投与した群で、これらの水銀曝露による毒性影響や障害は早く回復する傾向がみられた。メチル水銀に曝露された場合の治療方法として、このようなセレンとキレート剤との混合使用がより効果を発揮する可能性が示された。

Mohamed らは、ラットの胎児期にメチル水銀を曝露 (2.5 mg/L を母ラット妊娠 1~21 日目に飲水投与) し、出生 28 日後の脳の各種微量元素濃度を分析した⁶¹⁾。その結果、亜鉛、銅、マンガン、セレン濃度が対照群より有意に高く、逆に鉄は低濃度であった。出生 60 日後に 6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) を投与すると、生理食塩水投与のコントロール群に比べ、鉄、亜鉛、銅、マンガン濃度は上昇したが、胎児期水銀曝露ラットへの 6-OHDA 追加投与群では、それらの元素濃度をさらに上回る高濃度になった。6-OHDA による神経毒性影響 (パーキンソン様症状の誘発など) がメチル水銀で促進されることが示唆された。血清中抗酸化能 (TAC) はメチル水銀単独投与群と対照群で差はなかったが、6-OHDA の追加投与群では対照群より有意に低下した。出生 28 日での脳の TAC レベルは雌より雄ラットで高かったが、胎児期メチル水銀曝露群では TAC の上昇は 74 日目になっても認められなかった。胎児期メチル水銀曝露は脳微量元素レベルのホメオスタシス制御異常を引き起こし、抗酸化能を低下させる可能性があると考えた。

Li らは、飲水に 0.01 mM のメチル水銀を添加し、Balb/c 雌マウスのリンパ組織の増殖と NK 細

胞機能が抑制されることを報告した⁶²⁾。メチル水銀経口投与の際に同時にセレン・イーストを餌に添加すると、メチル水銀に引き起こされた免疫毒性影響が抑えられ、回復傾向がみられた。また、セレンの同時投与により水銀が促進した ROS (reactive oxygen species) 産生や、抗酸化作用のある酵素および物質濃度の低下が阻止された。十分量のセレンの供給が体内の水銀量を減少させ、さらに、幾つかの重要な抗酸化物質の活性をセレンが維持したり高めたりしたことが、水銀の免疫細胞毒性に対する防御効果をもたらしたと考えられる。

5) 発展途上国における水銀／メチル水銀の健康問題

小規模金鉱山では金抽出にほぼ等量の水銀を使用する水銀アマルガム法が用いられている。発展途上国では手掘り小規模金鉱山に 1,500 万人の作業員、そのうち女性と子供が 300 万人従事している。大気中への水銀の放出量の約 37%が手掘り小規模金鉱山に起因していると推定されている。近年、多くの科学者が小規模金鉱山周辺の環境汚染そして鉱山作業員や周辺住民の健康影響に関する調査・研究を行った結果、水銀汚染が深刻な事態になっていることが明らかになった。特に金鉱山作業員とその家族、鉱山周辺の集落住民への水銀曝露に加えて、鉱山周辺を流れる河川下流の集落ではメチル水銀に汚染された魚介類摂取による健康影響が問題視されている。ここでは PubMed でキーワードとして “mercury gold mining”、“mercury mining” を入力し、2014 年に発表された論文を検索した。検索した論文の中から小規模金鉱山や水銀鉱山における採掘に伴う水銀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。

■ 小規模金鉱山周辺の環境汚染と健康影響について

2002～2012 年の間における金価格の 4 倍以上の高騰は、この間の国際経済の危機に対する安全な投資要因となり、発展途上国での金増産に繋がった。発展途上国の小規模金鉱山では金抽出に水銀アマルガム法を用いており大量の水銀が使用される。Secatore らは世界における小規模金鉱山で生産される金の量から幾つかの仮説のもと水銀の消費量を推定した⁶³⁾。手掘りによる金生産量は国や大陸によって異なるが、小規模金鉱山での水銀消費量は金の生産と相関することから、労働者数の推定、金の価格変化と生産を計算のするための調整因子として用い、水銀の消費量を計算した。小規模金鉱山 (ASM) 労働者数に対する金鉱山での金の生産性 (金のグラム数/一人当たりの労働者) は大陸間で相違が見られ、労働者の多い地域は低く、労働者の少ない地域は高い傾向にあった (図 2)。特に南米では、労働者数は少ないが金の生産性は高く、金の抽出に対する高い技術を示した。金生産量は労働者の技術に依存しており、大陸間の金の生産量を見ると南米が最も高く、アジア、中央アメリカ、アフリカの順であった。2011 年時点で 1,600 万人手掘り作

業者が金抽出に携わっており、年間 380～480 トンの金が生産されている。回収効率についても大陸間で相違があり、低い技術の国では水銀の放出量が高い (図 3)。

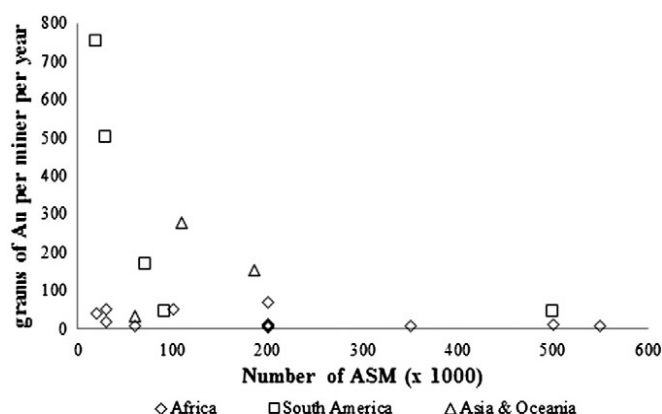
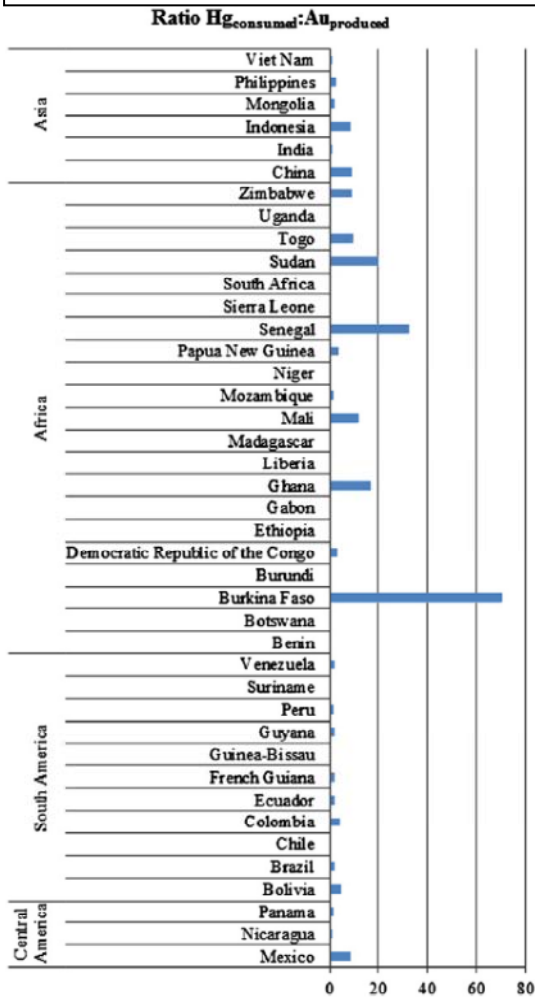


図 2 Number of ASM population vs Au produced, by continent. The point for South America with high ASM population and low productivity refers to Brazil that has the largest ASM population in the continent characterized by a lower technological level compared to other neighbor states.

図3 Ratio of Hg consumed vs. Au produced by country per continent.



手掘りによる金採掘による小規模金鉱山周辺地域の水銀による環境汚染状況に関する調査がアフリカ、南米の各地で行われた。Odumo らはケニアの Migori-Transmara 地域における手掘り金採掘活動による環境影響について報告し、手掘りの金採掘作業に使用される水銀の環境中への放出が土壌や水域の荒廃に寄与していることを明らかにした⁶⁴⁾。高濃度の水銀が土壌 (140 µg/kg)、堆積物 (430 µg/kg) そして尾鉱 (鉱滓, 8,900 µg/kg) で検出されている。植物では地衣が平均 430 µg/kg であり、苔は平均 400 µg/kg であった (表 2)。また、土壌や植物中の水銀を測定し、陸上生態系への水銀輸送機構に湿性・乾性沈着が関わっていることも明らかにした。すなわち、水銀汚染の生物指標として用いた地衣や苔の水銀濃度は採掘地域と関係しており、採掘から遠方では低濃度であった。以上より、Migori-Transmara 地域は高濃度の水銀に汚染されており、この原因は水銀アマルガム法による金抽出が金採掘周辺の高い水銀汚染を引き起こしていると結論し、環境中水銀の低減のための金抽出法の転換を考慮すべきであると提言した。

表 2 Statistical summary of the Hg concentration (µg/kg) in the soil, ore sediment (tailing and river), lichen and moss samples

	Number	Mean	Median	SD	Min.	Max.	1st Qu	3rd Qu
Soil	103	140	100	170	20	1,100	70	130
Ore	42	410	350	380	10	1,500	140	420
Tailing	41	8,900	2,560	9,990	200	31,500	890	14,560
River sediment	69	430	230	510	30	2,380	100	600
Lichens	45	430	220	430	60	1,040	160	670
Mosses	57	400	210	470	150	2,020	150	430

Nyanza らはアフリカの北西タンザニアに位置する小規模水銀鉱山周辺の Rwamngasa 村の水質、土壌、植物中の水銀およびヒ素濃度を報告した⁶⁵⁾。水質の水銀濃度は 47.8 ± 187 µg/L であり、水源の 33% が WHO の飲料水基準 1.0 µg/L 以上であり、ヒ素は 12% が飲料水基準 10 µg/L を超えていると述べた。カッサバの葉の水銀濃度は 64.1 ± 46.6 (8.3~167) µg/g と高濃度であり、ヒ素も 225 ± 272 (60~1,120) µg/g と高濃度検出され、しかもカッサバの葉は根の水銀濃度やヒ素濃度に比べ高値であった。土壌中の水銀は 58.4 ± 188 (5.8~1,759) µg/g、ヒ素は $3,941 \pm 383$ (183~20,298) µg/g

であり、Rwamngasa 村に水銀汚染が広がっていると述べた。

インドネシアの Mollucas 州 Buru 島の Botak 山で 2012 年に金が発見されて以来、金抽出に大量の水と水銀が使用され、Wamsaite 川や Kayeli 湾に水銀沈殿・沈着が生じている。Male らは河川や湾の堆積物中の水銀を測定し、将来の健康リスクと食料の安全性について検討した⁶⁶⁾。金を抽出するために使用された池の総水銀濃度は 680 mg/kg 以上であり、地元の川河口の堆積物では 3.0 mg/kg 以上で、入江の河口の堆積物では 7.66 mg/kg 以上であった。河川や湾の堆積物は金属水銀に比べ利用できる形態の水銀の割合は高く、また回転篩いにかけて廃棄される堆積物に比べ強く硫化水銀として結合していることを明らかにした。このことは水銀の長期分布と形態に対する懸念となっている。氾濫平野は重要な農業資源地であるとともに Mollucas 州はインドネシアの漁業資源地でもあることから、地域や指導者に潜在的な将来のリスクを伝え、水銀廃棄物を減少させるための方策を講じることが必要であると述べた。

仏領ギニアでは、金鉱山で水銀が 2006 年まで使用され、今日でも土壌や河川の堆積物中の水銀濃度が高いことが Laperche らによって報告された⁶⁷⁾。彼らは仏領ギニアを流れる 5 つの主な河川 (Approuague 川、Comté 川、Mana 川、Oyapock 川) を対象に 5,450 km の 1,211 測定点から堆積物中の水銀濃度を測定し、水銀汚染マップを作成した。非金採掘地域の河川における 241 測定点の地質学的バックグラウンド (平均濃度) は 108 ± 42 ng/g (最大濃度 150 ng/g) であった。金採掘地域と非金採掘地域の堆積物中水銀濃度と間に有意差が認められている。また金採掘地域の 5 つの河川の間でも金採掘地域を非採掘地域の堆積物中水銀濃度の間に差異が認められ、これらは過去の金採掘活動における大量の水銀使用を物語るものである (図 4)。

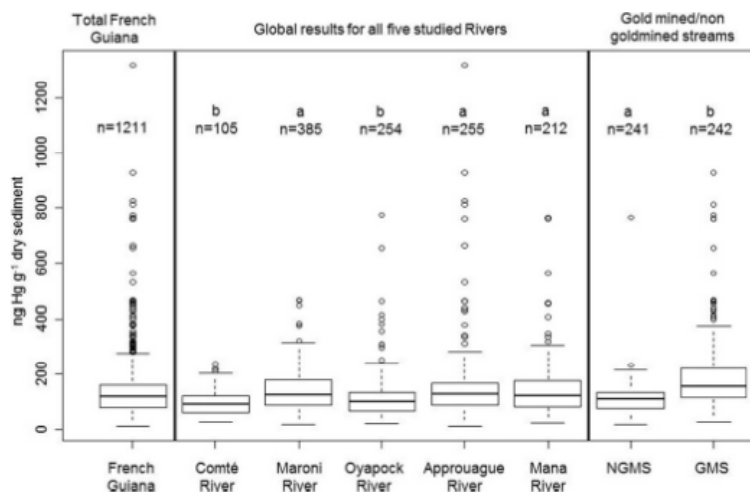


図 4 Boxplot comparing Hg contents in sediments from the gold-mined and non-gold-mined streams (GMS and NGMS) from the five main river sectors.

金鉱山労働者の水銀曝露の実態調査は世界各地で行われている。Mostafazdeh らはイラン北西部の 25~56 歳の金鉱山労働者 16 名を対象に水銀曝露と D-ペニシラミン投薬治療の血清および尿中水銀濃度について報告した⁶⁸⁾。16 名は神経精神病様の徴候を呈しており、病院で全員が D-ペニシラミン投薬治療を受けた。その治療前後の平均血清中水銀濃度は 198 ± 132 μ g/L と 9.6 ± 4.1 μ g/L であり、また平均尿中水銀濃度は 123 ± 52 μ g/L と 16 ± 7.9 μ g/L で、治療後いずれも統計学的に有意に低下した。肝臓や腎臓の超音波検査や投薬前後の生化学検査に有意な変化は認められなかった。これらの結果はイラン北西部の金鉱山労働者が高濃度水銀蒸気曝露を受けていたことを示している。

Ohlander らはチリ北部の伝統的な金鉱山地域にある 2 つの公立小学校の 1~6 年の学童を対象に

水銀曝露による危険性を報告した⁶⁹⁾。調査では両親 418 名に、子ども 288 人の演繹的水銀曝露の危険性、潜在的水銀曝露の経路、人口統計に関するアンケート調査を行い、かつ子どもの爪中水銀濃度を測定した。爪水銀濃度が 75 パーセントイル以上を示す群とそれ以下群の 2 群に分け、ロジスティック回帰分析で危険因子の影響について (潜在的交絡因子で調整して) 解析した。年齢は平均 9.6±1.9 歳で、爪水銀濃度は 0.13 (平均)±0.11 µg/g (範囲 0.001~0.86 µg/g) であった。75 パーセントイル値 (0.165 µg/g) を超える水銀レベルの子供に影響する危険因子は、家族が水銀を取り扱い、子供が家の中で遊ぶことであった (調整オッズ比 3.49、95%信頼区間 1.23~9.89)。さらに金鉱山企業で両親が働いている子供は銅鉱山企業で働く両親の子供に比べ、水銀レベルが高く、かつオッズ比も高値であった (表 3)。以上より、小規模金鉱山における水銀曝露はその労働者の家族である子供にまで影響を及ぼすかもしれない、これらの結果は、金-水銀アマルガム燃焼を禁じていることを家庭内の人達に理解させるのにも役に立つであろう。

表 3 Main risk factors for mercury exposure above the 75th percentile (0.165 µg/g).

Risk factor	N (%) >75th Hg-percentile	Pre imputation ¹		Post imputation ²			
		Adjusted OR	95% CI	Unadjusted OR	95% CI	Adjusted OR	95% CI
Sex:							
Male	42 (26.9)	1		1		1	
Female	27 (20.5)	0.46	(0.19-1.10)	0.69	(0.37-1.28)	0.60	(0.30-1.19)
Fish consumption:							
<1 times/week	15 (16.9)	1		1		1	
1-4 times/week	36 (26.5)	0.96	(0.36-2.57)	1.58	(0.76-3.29)	1.57	(0.74-3.26)
>4 times/week	18 (28.6)	1.16	(0.34-4.01)	0.79	(0.48-1.29)	0.78	(0.46-1.32)
Father working in:							
Industrial gold mine	5 (26.3)	1		1		1	
Industrial copper mine	10 (18.5)	0.51	(0.07-3.92)	0.58	(0.12-2.79)	0.52	(0.10-2.58)
Traditional gold mining	15 (27.3)	0.80	(0.11-5.91)	0.95	(0.22-4.20)	0.78	(0.17-3.51)
Outside mining	39 (24.4)	0.71	(0.12-4.18)	0.83	(0.19-3.71)	0.82	(0.19-3.51)
Mother in contact with Hg during pregnancy:							
No	43 (21.8)	1		1		1	
Yes	25 (27.7)	1.10	(0.41-2.91)	1.35	(0.62-2.94)	1.03	(0.46-2.31)
Hg work in household and child playing inside:							
No	52 (20.6)	1		1		1	
Yes	17 (48.5)	4.91	(1.41-17.03)	3.40	(1.28-9.07)	3.49	(1.23-9.89)

Descriptive data, pre imputation (adjusted) and post imputation (unadjusted and adjusted) logistic regression models with odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI). N=288.

¹Pre imputation adjusted odds ratios (for all variables in table).

²Post imputation unadjusted and adjusted (for all variables in table) odds ratios based on all seven imputed datasets combined.

コロンビアは手掘りによる金採掘が盛んであり、世界で水銀汚染者が最も多い国の 1 つである。De Miguel らは最も金生産量の多い 12 地区で潜在的に健康影響に及ぼす問題の度合いを確率的リスク評価により評価した⁷⁰⁾。リスク評価における水銀の曝露形態は水銀蒸気の吸入と魚介類からのメチル水銀摂取である。魚介類摂取量などの成人集団における曝露パラメーターは全国調査から入手し、大気中や魚介類の水銀濃度は以前の調査データを用いた。魚の摂取量は 12 地区間で差異があり、1 日当たり 0 から 0.3 kg である。魚介類の水銀濃度は 0.026~3.3 µg/g (N=70) であり、550 箇所の作業場の気中水銀濃度は検出限度~1 mg/m³、261 箇所の屋外の水銀濃度は検出限度~0.652 mg/m³であった。これらはリスクの計算ための濃度として確率分布の作成に用いている。12 地域における水銀に汚染された魚介類摂取に関連したハザード指数 (HQ = [推定 1 日摂取量] ÷ [経口摂

取基準値 Rfd]) がリスクありとされる $HQ \geq 1$ 以上は 2 地区を除き、中央値の 95 パーセンタイルが 4~90 を示した (表 4)。水銀蒸気曝露を受ける場合、全ての町で HQ が 1 を超えており、アマルガム燃焼作業員においては、 HQ は 2 桁高く、95 パーセンタイルが 200 に達した (表 5)。コロンビアの小規模金鉱山コミュニティ屋外での水銀の負荷に加えて、水銀に汚染された魚介類摂取も問題を悪化させている。作業場で水銀アマルガムを燃焼する作業員においては健康影響をもたらす環境基準の 200 倍あるいはそれ以上であった。コロンビアでは鉱山作業員のみならず小規模金鉱山コミュニティの一般集団に対しても極端に高いレベルの持続的リスクとなっていると考えられた。

表 4 Summary statistics of the distribution of Hazard Quotients associated with the ingestion of Hg-contaminated fish

	Min.	Median	Mean	p95	Max.	Std. dev.
Antioquia	2.1E-05	2.5	4.5	17.8	22.0	5.3
Santander	2.0E-06	0.6	1.8	9.1	11.3	2.8
Nariño	2.3E-07	0.5	1.1	4.4	5.5	1.4
Cauca	1.1	3.6	4.2	8.7	10.0	2.2
Caldas	0.2	2.7	4.5	13.9	16.0	4.4
Guainía	1.1	3.2	4.0	8.0	8.6	2.1
Vaupés	1.1	3.2	4.0	8.0	8.6	2.1
Quindío	1.3	4.3	4.8	8.7	10.0	2.1
Bolívar	0.0	8.8	21.5	91.2	116.7	28.8
Chocó	0.5	11.1	16.1	46.8	53.6	15.3
Córdoba	2.6	9.6	15.5	77.5	111.9	21.2
Tolima	1.0	3.3	8.6	55.4	71.1	16.3

表 5 Summary statistics of the distribution of Hazard Quotients associated with the inhalation of Hg in outdoor air and workshops' atmospheres, in mining sites of Antioquia.

		Min.	Median	Mean	p95	Max	Std. dev.
Miner-smelters	Remedios	93.4	130.6	130.9	147.2	176.1	9.7
	Segovia	136.3	168.2	168.4	183.0	211.5	8.7
	Bagre	20.6	43.0	43.5	56.1	79.3	7.2
Residents	Remedios	7.7	12.8	12.9	15.0	18.7	1.3
	Segovia	9.7	24.0	24.4	33.0	55.0	4.9
	Bagre	12.0	21.4	21.4	25.0	30.1	2.2

Peplow らはスリナム共和国の小規模な手掘り金採掘活動に伴う環境中への水銀放出による危険性が東南部に位置する Apetina 村の先住民 Wayana にあると報告した⁷¹⁾。Wayana の集団は他の集団と比べて魚介類を多食することから水銀影響をより受けやすい。彼らは先のリスク評価研究で Wayana の集団が水銀曝露による健康影響の生涯リスクを見出し、今回の研究ではメチル水銀曝露で見られやすい神経毒性影響が一連の神経学的検査が行われた曝露集団で同定された。運動性や認知能力は、毛髪中水銀が亜急性レベルであったアマゾン地区の他の研究と比べ全く同じとは言えないものの、これらの神経学的障害が毛髪中水銀と関連性を示すことを確認した。

Rodríguez Martín-Doimeadios らは金採掘地域のアマゾン川下流の魚介類の水銀化合物の形態分析を行い、河川の水銀汚染状況について報告した⁷²⁾。アマゾンで最大の金採掘地域の Tapajós 川下流に位置する Itaituba の市場と水銀非汚染地域の Belém の市場で入手した魚類の無機水銀とメチル水銀を分析し、水銀汚染の比較を行った。Itaituba の市場では 5 種類の魚食魚 (tucunaré, sarda, pescada branca, filhote, dourada) と 4 種類の非魚食魚 (aracu, pacu, caratinga, jaraqui)、Belém の市場では 5 種類の魚食魚を測定すると、①Tapajós 川の魚食魚のメチル水銀濃度は非汚染地区の魚食魚に比べ高かった。②Itaituba の dourada、filhote、sarda の魚食魚は WHO 安全基準や米合衆国 EPA の組織内残留物基準より高値であった。③無機水銀濃度の増加に伴ってメチル水銀濃度も増加していた。④Itaituba の魚食魚の平均総水銀濃度はほぼ同じレベルであったが、非魚食魚の平均総水

銀濃度は時間の経過とともに減少傾向にあった (表 6)。これらの事実は今後も持続的なモニタリングの重要性を示すととも、にアマゾンにおける水銀問題に対する予防戦略や政府の活動をサポートするものである。

表 6 Methylmercury (MeHg), inorganic mercury (IHg), and total Hg concentrations ($\mu\text{g/g}$ in dry weight (d.w.)) and percentages of MeHg in fish muscle from exposed (Itaituba) and non-exposed (Belém) areas

Common name	Location	MeHg		IHg		Total Hg		%MeHg	
		Interval	Mean \pm SD	Interval	Mean \pm SD	Interval	Mean \pm SD	Interval	Mean \pm SD
Piscivorous									
Dourada	Belém	0.02–0.06	0.05 \pm 0.02	<LOD–0.03	0.01 \pm 0.01	0.03–0.08	0.06 \pm 0.02	75–100	80 \pm 14
	Itaituba	0.80–8.47	3.2 \pm 3.0	0.10–0.24	0.15 \pm 0.06	0.91–8.71	3.3 \pm 3.1**	87–97	94 \pm 4
Filhote	Belém	0.06–0.14	0.08 \pm 0.03	0.004–0.03	0.02 \pm 0.01	0.07–0.16	0.10 \pm 0.03	65–94	83 \pm 11
	Itaituba	0.26–2.74	1.3 \pm 1.1	0.002–0.14	0.05 \pm 0.05	0.27–2.81	1.3 \pm 1.1**	95–100	97 \pm 2
Pescada Branca	Belém ^a	0.02–0.14	0.07 \pm 0.05	0.005–0.03	0.02 \pm 0.01	0.03–0.15	0.10 \pm 0.05	62–89	77 \pm 11
	Itaituba	0.04–1.54	0.6 \pm 0.6	0.002–0.12	0.05 \pm 0.05	0.04–1.58	0.62 \pm 0.62*	65–97	89 \pm 14
Sarda	Belém	0.10–0.17	0.13 \pm 0.03	0.004–0.06	0.02 \pm 0.02	0.11–0.19	0.16 \pm 0.03	66–96	86 \pm 12
	Itaituba	1.00–5.39	2.2 \pm 2.1	0.009–0.30	0.09 \pm 0.14	1.02–5.70	2.3 \pm 2.3**	95–99	97 \pm 2
Tucunaré	Belém ^b	0.59–3.92	1.7 \pm 1.3	0.008–0.08	0.05 \pm 0.03	0.66–4.00	1.8 \pm 1.3	90–100	96 \pm 4
	Itaituba	0.05–2.42	1.8 \pm 1.0	0.004–0.11	0.05 \pm 0.04	0.05–2.45	1.8 \pm 1.0	92–99	96 \pm 3
Surubim	Itaituba	0.25–1.02	0.55 \pm 0.38	0.04–0.26	0.11 \pm 0.09	0.28–1.16	0.66 \pm 0.45	78–89	83 \pm 6
Non-piscivorous									
Aracu	Itaituba	0.03–0.20	0.12 \pm 0.07	0.005–0.03	0.02 \pm 0.01	0.05–0.23	0.13 \pm 0.08	68–96	87 \pm 11
Caratinga	Itaituba	0.02–0.28	0.13 \pm 0.10	<LOD–0.21	0.05 \pm 0.09	0.02–0.33	0.18 \pm 0.14	36–100	84 \pm 27
Jaraqui	Itaituba	0.07–0.18	0.12 \pm 0.04	0.01–0.04	0.02 \pm 0.01	0.08–0.22	0.14 \pm 0.05	80–88	82 \pm 3
Pacú	Itaituba	<LOD–0.04	0.02 \pm 0.02	<LOD–0.03	0.006 \pm 0.01	<LOD–0.05	0.03 \pm 0.02	37–100	68 \pm 46

The number of individuals was $n=5$ except for filhote ($n=6$) and sarda ($n=4$) from Itaituba. LOD was 0.0028 $\mu\text{g/g}$ for MeHg (as Hg) and 0.002 $\mu\text{g/g}$ for IHg

* $p<0.05$ and ** $p<0.01$ versus the same species collected in Belém

^aFished in Marajó Island

^bFished in Tucuruí dam

表 7 Concentration of THg, MeHg and trace metals in different parts of rice plants collected at near Wanshan Hg mine, Guizhou Providence

Location (m)	Part	Concentration of Hg		Concentration of trace metals (mg/kg)					
		Total (mg/kg)	MeHg ($\mu\text{g/kg}$)	Cd	Cu	Pb	Zn	Ni	Mn
0	Brown rice	0.16 \pm 0.021	15 \pm 1.2	0.28 \pm 0.031	4.2 \pm 0.20	N.D.	16 \pm 0.47	2.4 \pm 0.27	18 \pm 1.4
	Husk	0.58 \pm 0.073	0.46 \pm 0.054	0.48 \pm 0.062	5.6 \pm 0.39	1.8 \pm 0.13	23 \pm 1.4	12 \pm 1.5	89 \pm 11
	Straw	1.10 \pm 0.10	1.7 \pm 0.16	0.47 \pm 0.071	8.6 \pm 1.2	1.8 \pm 0.27	29 \pm 3.8	15 \pm 2.0	94 \pm 5.5
	Root	10 \pm 1.1	5.8 \pm 0.60	1.5 \pm 0.14	33 \pm 3.6	14 \pm 1.3	64 \pm 7.7	42 \pm 6.0	140 \pm 12
500	Brown rice	0.21 \pm 0.031	28 \pm 1.0	0.47 \pm 0.041	3.8 \pm 0.24	N.D.	18 \pm 1.4	2.3 \pm 0.072	13 \pm 0.42
	Husk	0.54 \pm 0.062	0.58 \pm 0.064	0.53 \pm 0.061	4.6 \pm 0.28	1.5 \pm 0.19	18 \pm 1.6	6.8 \pm 0.73	45 \pm 2.1
	Straw	2.4 \pm 0.083	2.0 \pm 0.050	0.63 \pm 0.053	4.1 \pm 0.46	4.4 \pm 0.64	21 \pm 2.6	12 \pm 1.7	42 \pm 4.3
	Root	15 \pm 1.1	9.3 \pm 1.0	2.4 \pm 0.27	45 \pm 3.3	25 \pm 1.7	91 \pm 7.8	37 \pm 1.6	210 \pm 27
1000	Brown rice	0.13 \pm 0.023	30 \pm 1.2	0.32 \pm 0.042	3.6 \pm 0.30	N.D.	18 \pm 2.9	2.3 \pm 0.36	14 \pm 0.62
	Husk	0.75 \pm 0.053	1.2 \pm 0.081	0.45 \pm 0.073	5.6 \pm 0.51	1.1 \pm 0.071	25 \pm 1.2	14 \pm 1.4	56 \pm 6.0
	Straw	1.5 \pm 0.19	2.7 \pm 0.31	0.59 \pm 0.044	4.8 \pm 0.36	1.2 \pm 0.11	24 \pm 1.7	15 \pm 1.4	56 \pm 5.1
	Root	23 \pm 2.6	12 \pm 0.82	2.6 \pm 0.33	29 \pm 3.0	19 \pm 1.0	61 \pm 6.3	33 \pm 2.2	240 \pm 22
Control	Brown rice	N.D.	N.D.	0.10 \pm 0.011	4.9 \pm 0.32	0.09 \pm 0.012	12 \pm 0.76	4.7 \pm 0.46	11 \pm 0.44
	Husk	N.D.	N.D.	0.14 \pm 0.011	6.7 \pm 0.48	0.35 \pm 0.020	15 \pm 1.0	23 \pm 1.3	50 \pm 3.8
	Straw	N.D.	N.D.	0.10 \pm 0.012	7.4 \pm 0.62	0.59 \pm 0.041	17 \pm 1.1	30 \pm 1.5	51 \pm 3.4
	Root	N.D.	N.D.	0.14 \pm 0.011	46 \pm 4.2	7.02 \pm 0.69	50 \pm 2.4	78 \pm 2.3	160 \pm 8.5

^aData are mean \pm standard error ($n=4$). Detection range: Hg, 0.002–10 $\mu\text{g/kg}$; MeHg, 0.5–10 $\mu\text{g/kg}$; Cd, 0.01–0.1 $\mu\text{g/kg}$; Pb, 1–10 $\mu\text{g/kg}$; Cu, Zn, Fe, Ni, and Mn, 0.1–10 $\mu\text{g/kg}$.

THg = total mercury; MeHg = methylmercury; N.D. = not detected.

■ 水銀鉱山周辺の環境汚染について

中国の貴州省の万山水銀鉱山周辺では水田土壌や米が水銀によって汚染されていることが知られている。Liらは万山水銀鉱山地域における水銀や他の微量金属について調査した⁷³⁾。米の水銀

化合物と他の微量元素との関係や土壌のタイプと物理学的指標との関係を調べ、米摂食による健康リスクについて検討した。万山水銀鉱山地区で調べられた土壌中微量元素うち水銀とカドミウムが最も多かった。しかし、総水銀、ジエチレントリアミン五酢酸-水銀、水溶性水銀濃度は土壌の根圏と非根圏で異なっていた。玄米中の総水銀濃度は0.17 mg/kgそしてカドミウムは0.36 mg/kgであり、政府の国家規格の許容濃度を超過しており、特に稲のメチル水銀は根、殻、わらなどの他の部位に比べ玄米に最も多かった (表 7)。またメチル水銀 (MeHg) は土壌から根そして玄米への移行や生物濃縮係数も高かった。計算による食事摂取量、標的ハザード指数 (Hazard Quotient = [推定 1 日摂取量] ÷ [経口摂取基準値 Rfd])、ハザードインデックス (Hazard Index) の解析により万山水銀鉱山地区の米を消費したときの水銀、カドミウム、メチル水銀の人間への取り込みは潜在的リスクとなっており、この地区の汚染米消費はヒトの健康に対する潜在的な脅威であると結論づけた。

スロベニアの旧イドリア水銀鉱山地域中心部のイドリア町では水銀汚染問題がある。イドリア町は世界で 2 番目に汚染された水銀鉱山地域であり、この町の河川の堆積物や排水溝路の堆積物の水銀汚染について Bavec らが報告した⁷⁴⁾。水銀濃度は河川の堆積物に比べて排水溝路の堆積物で低く、その濃度は 0.125 mm 以下の粒子で 16~110 mg/kg (中央値 29 mg/kg)、0.04 mm 以下の粒子で 7~125 mg/kg (中央値 35 mg/kg) であった。一方、河川の堆積物の濃度は 0.125 mm 以下の粒子で 10~610 mg/kg (中央値 95 mg/kg)、0.04 mm 以下の粒子で 10~440 mg/kg (中央値 105 mg/kg) であった (図 5)。河川の堆積物の高濃度水銀は、採取した堆積物が排水地域に位置しているため、水銀を含む鉱石、鉱石残渣、焙焼前の鉱石などが水銀源と考えられた。しかし、確認された水銀源と排水溝路の堆積物の水銀量の関連性は認められていない。熱脱着法による固相水銀の測定では両者の堆積物は同一であり、金属水銀、岩石基質と結合した水銀、辰砂の 3 種類であった。そして試料の約 50%が非辰砂であり、これらは潜在的に生物にとって利用可能となる。調査した全ての堆積物中の金属水銀が測定されたがその量はわずかであった。500 年以上の水銀採掘活動の結果、イドリア市街地の堆積物が水銀に汚染されていることが明らかとなった。

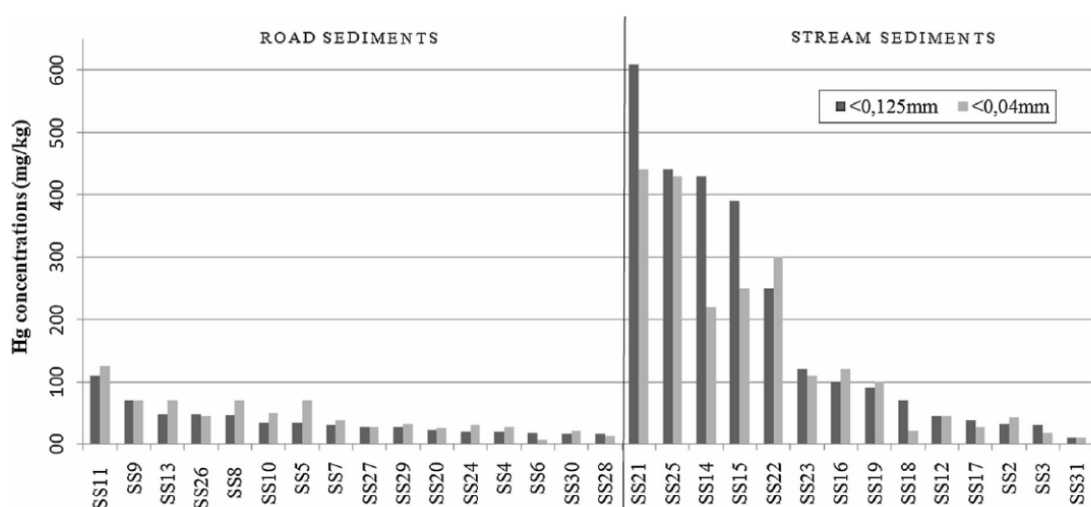


図5 Hg concentrations of road sediments (n = 16) from gully pots of urban drainage system and stream sediments (n = 14) from natural streams flowing through the urban area for two different grain sizes (<0.125 mm and <0.04 mm)

IV. 考察

2014年になって、メチル水銀の小児神経発達に及ぼす影響が胎児期曝露のせいではなく、出生後の曝露影響とする論文が発表された。台湾の Hsi らの研究である³⁴⁾。この研究では、従来より胎児期曝露指標として使われている臍帯血水銀濃度や出産時母親毛髪水銀濃度を用いず、①胎便中総水銀であり、かつ②対象者数が83名と多くないため、現時点においてこの結論をそのまま受け入れることは難しい。同様の発表は2004年の Murata らも行っている⁷⁵⁾。フェロー諸島出生コホート研究で、14歳児の聴性脳幹誘発電位の末梢側と中枢側の伝導時間(各々I-III潜時およびIII-V潜時)において、前者は胎児期曝露指標である出産時母親毛髪水銀濃度と有意な正の関連が認められ、一方後者は14歳児の毛髪水銀濃度と有意な正の関連が認められた。2014年に掲載された Grandjean らの論文の中で述べられているように²¹⁾、胎児期曝露とともに出生後曝露をも考慮しなくては、胎児期曝露による神経発達影響を正に評価できなくなってしまう。すなわち、今後益々低濃度曝露の集団を用いた研究が増える傾向にあり、一方で健康影響は出生時に測定した検査成績でないことが多く(例えば、神経発達などでは出生直後に調べられる項目は少ない)、胎児期曝露と健康影響評価の間にはかなりの時間差が生じ易い。したがって、今後の出生コホート研究などでメチル水銀の影響を評価する場合、児の生体試料(指標)で胎児期曝露を評価するとともに、神経発達評価を行う時点の曝露評価も行うことが望まれる。特に、魚多食集団(日本人やセイシェル国民)においては、魚介類がメチル水銀曝露源であり続け、河川・海洋中に排出されるメチル水銀/水銀量が産業構造や各種規制、あるいは生活習慣の変遷とともに大きく変化しうるからである。

一方、胎児期とともに出生後の曝露データを有する場合、これら2つの影響を峻別するためにどのような多変量解析法を用いるべきかが問題となる。上述の Grandjean らは共分散構造分析法を推奨したが²¹⁾、実際には、2つの異なる時点の曝露指標が多数得られることは(多くの有害化学物質の曝露評価が求められている今日においては)滅多にない。また、胎児期と出生後の2時点の曝露指標の間に有意な相関が認められても、関連性が弱い場合には共分散構造分析や正準相関分析を使って潜在曝露指標として1つに要約することが間違った解釈に繋がる恐れもあろう。今後も同様の検討を含む研究例を集め、それらをよく吟味した後にケースバイケースで解析方法を決定すべきである。少なくとも、“共分散構造分析を用いたから大丈夫”と批判的吟味を怠ることは避けたい。

メチル水銀の神経系影響を否定する研究者はいない。一方、メチル水銀以外の鉛、ヒ素、マンガン、ポリ塩化ビフェニル(PCB)なども神経系に影響し^{25,28,76-81)}、セレンや長鎖多価不飽和脂肪酸(PUFA)などは単独あるいは毒性作用に対する拮抗作用として交絡することも明らかにされている^{11,39)}。フェロー諸島出生コホート研究では、7歳と14歳でほぼ同じ神経発達指標を用いており、異なる年齢においても同様の神経発達影響が胎児期のメチル水銀曝露と関連すると報告された^{75,82,83)}。また Choi らは、一連のフェロー諸島出生コホート研究において胎児期メチル水銀曝露の影響が PUFA を考慮することによって更に強くなったことを強調した²⁰⁾。これに対し、Tatsuta らは胎児期曝露指標としてメチル水銀、鉛、PCBs を使い、神経発達段階に合致した神経影響評価を行い、それら神経発達に胎児期曝露のどの化学物質が影響したのか分析した^{25,28,84)}。その際、

これまでの東北コホート調査では、逆に、異なる年齢に対して同じ神経心理検査を使っていないために影響する曝露物質が異なったのか、あるいは異なる神経発達段階で異なる化学物質が影響したのかを判別することができなくなってしまった。Boucher らの研究では検査項目により影響する化学物質が異なることが示唆された³¹⁾。今後の研究では、特定臓器影響を検討する場合でも、低濃度曝露であることを強く意識して、可能性のある化学物質を全て測定する、ないし各々の測定時点で生体試料の一部を保存しておくことも重要と思われる。さらに同一臓器でも異なる機能が評価できるよう幾つかの検査をおこなうと、想定外の事態にも対処可能となろう。

Sørensen らは、フェロー諸島出生コホート研究で、1~10 µg/L の臍帯血中水銀濃度 (あるいは 0.2~2 µg/g の出産時母親毛髪水銀濃度) が7歳児の血圧と有意な正の関係を持つことを報告した⁴⁾。それ以上の曝露レベルでは量-影響関係は見られなかった。これに対し、Kalish らは米国内のコホート調査で妊娠中期の血中水銀濃度と3.2歳および7歳児の収縮期血圧の間に有意な関係は見られなかったと報じた³³⁾。恐らく、米国の子どもの胎児期曝露レベルはフェロー諸島の低濃度曝露レベルの集団 (上記の毛髪水銀で 0.2~2 µg/g) と変わりなかった筈である。この相対立する結果をどのように解釈するのかについては、人種、気候 (気温)、生活時間、子どもの食物調理・摂食法、ひいては血圧の測定方法 (フェロー諸島では水銀血圧計で計2名の小児科医が測定、米国では自動血圧計で複数の研究補助員が測定) に至るまで吟味しなければ、本来の科学と言えない。

測定バイアスは、特定疾患患者や高濃度曝露者を対象とする場合には結果を大きく歪曲しないかもしれぬが、健常小児を対象とする神経発達検査などでは慎重に検討しなくてはならない。すなわち、検査者の言動・行動は子どもの検査得点に鋭敏に影響する。子どもは、例えば、少しでも強権的な口調と感じるとその後の検査者に対する返答が単調になってしまうし、また間の置き方次第で検査に集中できなくなってしまう。フェロー諸島出生コホート研究の7歳児および14歳児の神経心理検査 (Wechsler 知能検査の中の類似性問題を除く⁸⁵⁾) は臨床神経心理士1名によって実施されたので測定者間のバイアスは存在しなかった⁸⁶⁾。セイシエルの小児神経発達検査は複数の検査者がおこなったが、検査時にビデオ撮影し、検査後に専門家が実施状況をビデオ画像より逐一確認し、さらに検査者にダミー変数を付して統計解析の中で調整した¹⁰⁾。東北コホート調査でも、K-ABC 検査において検査者にダミー変数を付して解析した²⁵⁾。わが国のエコチル調査で無作為抽出された5,000名の詳細調査が行われようとしている。ユニットセンター毎に検査者1名を擁して実施するとしても14以上のダミー変数が必要となる。この種の調査結果を世界水準並にするためにどのように実施すれば良いのか事前に検討しなくてはならないし、測定の誤差・偏りが大きい場合にはその理由 (excuse ではなく rationale) を特定することも重要となる。少なくとも、“大数調査なので問題はない”と考えるのは素人の発想であり、検査者内変動や検査者間変動に問題がないことを確認してからデータ解析は行われなければならない。多くの場合、小児において同一検査を二度以上行うことは難しいので、検査者間変動はダミー変数を付して解析するしか調整方法はないように思われる。

メチル水銀毒性に拮抗する作用を持つとされるセレン化合物の生化学的機序の解明が進んでいる。ゼブラフィッシュ胚実験で、セレン蛋白質に含まれるセレノネインがメチル水銀の脱メチル化を促進することが示された⁸⁷⁾。同様に、*in vivo* 実験なども行われ、分子レベルでの解明も進み

つつある⁵⁷⁾。ヒトでも同様の機序・作用が存在するのかが今後の課題である。Nakamuraらはゴンドウクジラなどを食べる文化を持つ和歌山県太地町の研究で、高濃度曝露の成人集団に神経内科学的検査を実施したが、殆ど神経症状は観察されなかった。その理由として、水銀/セレンモル比が1未満と低いことから、十分量のセレン摂取によってメチル水銀毒性が抑制されたのではないかと考えた³⁹⁾。但し、後者の調査対象者数は23名と少なく、さらなる調査が必要と思われる。

小規模金鉱山においては金抽出で使用する水銀アマルガム法により、周辺の土壌のみならず植物の水銀汚染が今日も続いている⁶⁴⁾。さらに金鉱山周辺の河川のみならず河口の堆積物まで水銀汚染が及んでおり、農業・漁業資源への影響によるヒトへの健康リスクが危惧されている⁶⁵⁻⁶⁷⁾。特に、金鉱山地域で子供に対する水銀曝露リスクの原因を調査した研究では、親が金採掘作業、家族が水銀を使用、子供が家で遊ぶなどが危険因子として挙げられ、さらに家庭内での金-水銀アマルガムの燃焼もリスク要因の1つとされた⁶⁹⁾。また、金鉱山周辺住民の水銀によるリスク評価では水銀蒸気曝露以外にも水銀に汚染されている魚介類摂取がリスクを高めていることが判明した⁷¹⁾。金鉱山周辺の河川で採取される魚介類は他地区に比べ水銀濃度が高く、中でも魚食魚は非魚食魚に比べて高く、持続的なモニタリングが必要であることが明らかとなった⁷²⁾。さらに、中国の水銀鉱山周辺の土壌中の微量金属を測定すると、水銀とカドミウムが高値であった⁷³⁾。しかも玄米にも水銀、カドミウム、メチル水銀が許容濃度以上に含有しており、汚染米の消費はヒトへの健康に対する潜在的なリスクとなっている。これらの事実を踏まえて、発展途上国での健康管理や保健計画を練っていく必要がある。また近年、金の抽出に水銀やシアンを用いない硼砂による新しい抽出技術が開発されており、今後の水銀汚染防止対策に期待が寄せられる。

V. 結論

今年度の文献レビューにより、以下のことが示された。①近年 OpenAccess 誌が多数発行され、その結果メチル水銀・水銀に関する論文数も増加傾向にある。しかし、これは読むに値する論文が増えたことを必ずしも意味していないので、別途検討する必要がある。②2013年10月10日に熊本で「水銀に関する水俣条約」が採択、署名されたことを受けてか、メチル水銀の疫学研究論文が激減した。③メチル水銀の主たる健康影響は神経影響と考えられているが、神経発達に及ぼす他の有害因子 (PCBs や鉛) も古くから知られており、これらの同時曝露を想定した研究が増えてきた。一方で、メチル水銀研究の中心課題が失せ、次なる課題が模索されているように考えられた。④大規模出生コホート研究が世界の彼方此方で行われるようになったが、胎児期曝露と出生後曝露のいずれの影響かを検討する方法も必要となってきた。⑤メチル水銀の毒性に対しセレン化合物が拮抗作用を持つことを水生生物、*in vitro* 実験などを通して解明されつつあるものの、疫学研究ではまだメチル水銀毒性に対しセレンが拮抗作用を持つとする確実な証拠となっていない。⑥小規模金精錬や水銀鉱山で働く人々およびその作業現場近くの地域に住む人々の健康問題が懸念される。

VI. 次年度以降の計画

出生コホート研究を追跡すると、メチル水銀を含む有害化学物質（鉛、PCBs、セレンなど）により、神経発達に影響する時期が異なりそうな結果が幾つか示唆されている。したがって、この種の発達影響の発現および消失を時系列的に検討する研究が重要と考えられる。また本年度の文献レビューにも出てきたが、低濃度メチル水銀曝露による健康影響を臓器（疾患）別に明確にする必要がある。また、疫学研究のデザイン・実施・解析方法に係わる注視点や考慮すべき点を文献レビューの中で例示することにより、わが国で実施されているエコチル調査の参考となるよう努めたい。さらに、途上国における水銀の健康影響に関する論文が急増しているので、これらを整理すると、水銀影響の防護法にも繋がる可能性がある。

引用文献

1. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 417-428.
2. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, Berlin M, Clarkson TW. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. *JAMA* 1998; 280: 701-707.
3. Murata K, Weihe P, Araki S, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 471-472.
4. Sørensen N, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology* 1999; 10: 370-375.
5. Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K, Simonsen H, Ellefsen P, Budtz-Jørgensen E, Keiding N, White RF. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 305-317.
6. Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, Sloane-Reeves J, Wilding GE, Kost J, Huang LS, Clarkson TW. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003; 361: 1686-1692.
7. Salonen JT, Seppanen K, Nyyssonen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, Tuomilehto J, Esterbauer HH, Tatzber F, Salonen R. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation* 1995; 91: 645-655.
8. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer PV, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, Kark JD, Riemersma RA, Martin-Moreno JM, Kok FJ. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 1747-1754.
9. Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC.

- Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2002; 347: 1755-1760.
10. Davidson PW, Strain JJ, Myers GJ, Thurston SW, Bonham MP, Shamlaye CF, Stokes-Riner A, Wallace JM, Robson PJ, Duffy EM, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuras J, Clarkson TW. Neurodevelopmental effects of maternal nutritional status and exposure to methylmercury from eating fish during pregnancy. *Neurotoxicology* 2008; 29: 767-775.
 11. Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, Duffy EM, Stokes-Riner A, Thurston SW, Wallace JM, Robson PJ, Shamlaye CF, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuras J, Myers GJ, Clarkson TW. Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles child development nutrition study. *Neurotoxicology* 2008; 29: 776-782.
 12. 村田勝敬, 吉田 稔, 坂本峰至, 岩井美幸, 柳沼 梢, 龍田 希, 岩田豊人, 荻田香苗, 仲井邦彦. メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向. *日衛誌* 2011; 66: 682-695.
 13. Grandjean P. Seven deadly sins of environmental epidemiology and the virtues of precaution. *Epidemiology* 2008; 19: 158-162.
 14. Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Satoh H, Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental Health. Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health* 2014; 14: 25.
 15. United Nations Environment Programme. *Global Mercury Assessment 2013: Sources, Emissions, Releases and Environmental Transport*. UNEP Chemicals Branch, Geneva, Switzerland, 2013. [<http://www.unep.org/PDF/PressReleases/GlobalMercuryAssessment2013.pdf>]
 16. United Nations Environment Programme. *Mercury: Acting Now!*. UNEP Chemicals Branch, Geneva, Switzerland, 2013. [<http://www.unep.org/chemicalsandwaste/Portals/9/Mercury/Documents/Publications/Mercury%20Acting%20Now.pdf>]
 17. Tang-Péronard JL, Heitmann BL, Andersen HR, Steuerwald U, Grandjean P, Weihe P, Jensen TK. Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 y: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(1): 5-13.
 18. Kvist L, Giwercman A, Weihe P, Kold Jensen T, Grandjean P, Halling J, Skaalum Petersen M, Lundberg Giwercman Y. Exposure to persistent organic pollutants and sperm sex chromosome ratio in men from the Faroe Islands. *Environ Int* 2014; 73: 359-364.
 19. Halling J, Petersen MS, Jørgensen N, Jensen TK, Grandjean P, Weihe P. Semen quality and reproductive hormones in Faroese men: a cross-sectional population-based study of 481 men. *BMJ Open* 2013; 3(3): e001946.
 20. Choi AL, Mogensen UB, Bjerre KS, Debes F, Weihe P, Grandjean P, Budtz-Jørgensen E. Negative confounding by essential fatty acids in methylmercury neurotoxicity associations. *Neurotoxicol Teratol* 2014; 42: 85-92.

21. Grandjean P, Weihe P, Debes F, Choi AL, Budtz-Jørgensen E. Neurotoxicity from prenatal and postnatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 2014; 43: 39-44.
22. Osuna CE, Grandjean P, Weihe P, El-Fawal HA. Autoantibodies associated with prenatal and childhood exposure to environmental chemicals in Faroese children. *Toxicol Sci* 2014; 142: 158-166.
23. Kim BM, Choi AL, Ha EH, Pedersen L, Nielsen F, Weihe P, Hong YC, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. Effect of hemoglobin adjustment on the precision of mercury concentrations in maternal and cord blood. *Environ Res* 2014; 132: 407-412.
24. Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M. Congener-specific analysis of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere* 2008; 73: 923-931.
25. 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.
26. Grandjean P, Grønlund C, Kjær IM, Jensen TK, Sørensen N, Andersson AM, Juul A, Skakkebaek NE, Budtz-Jørgensen E, Weihe P. Reproductive hormone profile and pubertal development in 14-year-old boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Reprod Toxicol* 2012; 34: 498-503.
27. Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, Araki A, Miyashita C, Itoh S, Sasaki S, Okada E, Kobayashi S, Kashino I, Itoh K, Nakajima S. Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile-updated 2013. *Environ Health Prev Med* 2013; 18: 429-450.
28. 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.
29. van Wijngaarden E, Harrington D, Kobrosly R, Thurston SW, O'Hara T, McSorley EM, Myers GJ, Watson GE, Shamlaye CF, Strain JJ, Davidson PW. Prenatal exposure to methylmercury and LCPUFA in relation to birth weight. *Ann Epidemiol* 2014; 24(4): 273-278.
30. Lyngdoh T, Viswanathan B, van Wijngaarden E, Myers GJ, Bovet P. Cross-sectional and longitudinal associations between body mass index and cardiometabolic risk factors in adolescents in a country of the African region. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 801832.
31. Boucher O, Muckle G, Jacobson JL, Carter RC, Kaplan-Estrin M, Ayotte P, Dewailly É, Jacobson SW. Domain-specific effects of prenatal exposure to PCBs, mercury, and lead on infant cognition: results from the Environmental Contaminants and Child Development Study in Nunavik. *Environ Health Perspect* 2014; 122(3): 310-316.
32. Orenstein STC, Thurston SW, Bellinger DC, Schwartz JD, Amarasiriwardena CJ, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine and methylmercury exposure and memory and learning in school-age children in communities near the New Bedford Harbor Superfund site, Massachusetts. *Environ Health Perspect* 2014; 122(11): 1253-1259.

33. Kalish BT, Rifas-Shiman SL, Wright RO, Amarasiriwardena CJ, Jayawardene I, Jayawardene I, Gillman MW, Lipshultz ST, Oken E. Associations of prenatal maternal blood mercury concentrations with early and mid-childhood blood pressure: a prospective study. *Environ Res* 2014; 133: 327-333.
34. Hsi HC, Jiang CB, Yang TH, Chien LC. The neurological effects of prenatal and postnatal mercury/methylmercury exposure on three-year-old children in Taiwan. *Chemosphere* 2014; 100: 71-76.
35. Basu N, Tutino R, Zhang Z, Cantonwine DE, Goodrich JM, Somers EC, Rodriguez L, Schnaas L, Solano M, Mercado A, Peterson K, Sanchez BN, Hernandez-Avila M, Hu H, Tellez-Rojo MM. Mercury levels in pregnant women, children, and seafood from Mexico City. *Environ Res* 2014; 135: 53-69.
36. Carneiro MF, Grotto D, Barbosa F Jr. Inorganic and methylmercury levels in plasma are differentially associated with age, gender, and oxidative stress markers in a population exposed to mercury through fish consumption. *J Toxicol Environ Health A* 2014; 77: 69-79.
37. Araki A, Mitsui T, Miyashita C, Nakajima T, Naito H, Ito S, Sasaki S, Cho K, Ikeno T, Nonomura K, Kishi R. Association between maternal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormone levels in fetal blood: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *PLoS One* 2014; 9(10): e109039.
38. Okada E, Sasaki S, Kashino I, Matsuura H, Miyashita C, Kobayashi S, Itoh K, Ikeno T, Tamakoshi A, Kishi R. Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environ Int* 2014; 65: 127-134.
39. Nakamura M, Hachiya N, Murata KY, Nakanishi I, Kondo T, Yasutake A, Miyamoto K, Ser PH, Omi S, Furusawa H, Watanabe C, Usuki F, Sakamoto M. Methylmercury exposure and neurological outcomes in Taiji residents accustomed to consuming whale meat. *Environ Int* 2014; 68: 25-32.
40. Yan J, Inoue K, Asakawa A, Harada KH, Watanabe T, Hachiya N, Koizumi A. Methylmercury monitoring study in Karakuwacho Peninsular area in Japan. *Bull Environ Contam Toxicol* 2014; 93: 36-41.
41. Yamashita M, Yamashita Y, Ando T, Wakamiya J, Akiba S. Identification and determination of selenoneine, 2-selenyl-N α , N α , N α -trimethyl-L-histidine, as the major organic selenium in blood cells in a fish-eating population on remote Japanese Islands. *Biol Trace Elem Res* 2013; 156: 36-44.
42. Karimi R, Fisher NS, Meliker JR. Mercury-nutrient signatures in seafood and in the blood of avid seafood consumers. *Sci Total Environ* 2014; 496: 636-643.
43. Guedes Seixas T, Moreira I, Siciliano S, Malm O, Kehrig HA. Mercury and selenium in tropical marine plankton and their trophic successors. *Chemosphere* 2014; 111: 32-39.
44. Zayas ZP, Ouerdane L, Mounicou S, Lobinski R, Monperrus M, Amouroux D. Hemoglobin as a major binding protein for methylmercury in white-sided dolphin liver. *Anal Bioanal Chem* 2014; 406: 1121-1129.
45. Razavi NR, Arts MT, Qu M, Jin B, Ren W, Wang Y, Campbell LM. Effect of eutrophication on mercury, selenium, and essential fatty acids in Bighead Carp (*Hypophthalmichthys nobilis*) from reservoirs of eastern China. *Sci Total Environ* 2014; 499C: 36-46.

46. Raimundo J, Pereira P, Vale C, Canário J, Gaspar M. Relations between total mercury, methylmercury and selenium in five tissues of *Sepia officinalis* captured in the south Portuguese coast. *Chemosphere* 2014; 108: 190-196.
47. Burger J, Feinberg J, Jeitner C, Gochfeld M, Donio M, Pittfield T. Selenium:mercury molar ratios in bullfrog and leopard frog tadpoles from the northeastern United States. *Ecohealth* 2014; 11: 154-163.
48. Perrault JR. Mercury and selenium ingestion rates of Atlantic leatherback sea turtles (*Dermochelys coriacea*): a cause for concern in this species? *Mar Environ Res* 2014; 99: 160-169.
49. Kalisinska E, Gorecki J, Okonska A, Pilarczyk B, Tomza-Marciniak A, Budis H, Lanocha N, Kosik-Bogacka DI, Kavetska KM, Macherzynski M, Golas JM. Mercury and selenium in the muscle of piscivorous common mergansers (*Mergus merganser*) from a selenium-deficient European country. *Ecotoxicol Environ Saf* 2014; 101: 107-115.
50. Kalisinska E, Gorecki J, Okonska A, Pilarczyk B, Tomza-Marciniak A, Budis H, Lanocha N, Kosik-Bogacka DI, Kavetska KM, Macherzynski M, Golas J. Hepatic and nephric mercury and selenium concentrations in common mergansers, *Mergus merganser*, from Baltic Region, Europe. *Environ Toxicol Chem* 2014; 33: 421-430.
51. Hall BD, Doucette JL, Bates LM, Bugajski A, Niyogi S, Somers CM. Differential trends in mercury concentrations in double-crested cormorant populations of the Canadian Prairies. *Ecotoxicology* 2014; 23: 419-428.
52. Huang SS, Hung SS, Chan HM. Maintaining tissue selenium species distribution as a potential defense mechanism against methylmercury toxicity in juvenile white sturgeon (*Acipenser transmontanus*). *Aquat Toxicol* 2014; 156C: 88-95.
53. Olsvik PA, Amlund H, Sæle O, Ellingsen S, Skjaerven KH. Impact of dietary selenium on methylmercury toxicity in juvenile Atlantic cod: A transcriptional survey. *Chemosphere* 2014; 120C: 199-205.
54. Penglase S, Hamre K, Ellingsen S. Selenium and mercury have a synergistic negative effect on fish reproduction. *Aquat Toxicol* 2014; 149: 16-24.
55. Mailman M, Bodaly RA, Paterson MJ, Thompson S, Flett RJ. Low-level experimental selenite additions decrease mercury in aquatic food chains and fish muscle but increase selenium in fish gonads. *Arch Environ Contam Toxicol* 2014; 66: 32-40.
56. Wang X, Tam NF, Fu S, Ametkhan A, Ouyang Y, Ye Z. Selenium addition alters mercury uptake, bioavailability in the rhizosphere and root anatomy of rice (*Oryza sativa*). *Ann Bot* 2014; 114: 271-278.
57. Truong HY, Chen YW, Saleh M, Nehzati S, George GN, Pickering IJ, Belzile N. Proteomics of *Desulfovibrio desulfuricans* and X-ray absorption spectroscopy to investigate mercury methylation in the presence of selenium. *Metallomics* 2014; 6: 465-475.
58. Branco V, Godinho-Santos A, Gonçalves J, Lu J, Holmgren A, Carvalho C. Mitochondrial thioredoxin reductase inhibition, selenium status, and Nrf-2 activation are determinant factors modulating the toxicity of mercury compounds. *Free Radic Biol Med* 2014; 73: 95-105.

59. Moreno F, García-Barrera T, Gómez-Jacinto V, Gómez-Ariza JL, Garbayo-Nores I, Vilchez-Lobato C. Antagonistic interaction of selenomethionine enantiomers on methylmercury toxicity in the microalgae *Chlorella sorokiniana*. *Metallomics* 2014; 6: 347-355.
60. Joshi D, Mittal DK, Shukla S, Srivastav AK, Srivastav SK. Methylmercury toxicity: amelioration by selenium and water-soluble chelators as N-acetyl cysteine and dithiothreitol. *Cell Biochem Funct* 2014; 32: 351-360.
61. Mohamed Moosa Z, Daniels WM, Mabandla MV. The effects of prenatal methylmercury exposure on trace element and antioxidant levels in rats following 6-hydroxydopamine-induced neuronal insult. *Metab Brain Dis* 2014; 29: 459-469.
62. Li X, Yin D, Yin J, Chen Q, Wang R. Dietary selenium protect against redox-mediated immune suppression induced by methylmercury exposure. *Food Chem Toxicol* 2014; 72C: 169-177.
63. Seccatore J, Veiga M, Origliasso C, Marin T, De Tomi G. An estimation of the artisanal small-scale production of gold in the world. *Sci Total Environ* 2014; 496: 662-667.
64. Odumo BO, Carbonell G, Angeyo HK, Patel JP, Torrijos M, Rodríguez Martín JA. Impact of gold mining associated with mercury contamination in soil, biota sediments and tailings in Kenya. *Environ Sci Pollut Res* 2014; 21: 12426-12435.
65. Nyanza EC, Dewey D, Thomas DS, Davey M, Ngallaba SE. Spatial distribution of mercury and arsenic levels in water, soil and cassava plants in a community with long history of gold mining in Tanzania. *Bull Environ Contam Toxicol* 2014; 93: 716-721.
66. Male YT, Reichelt-Brushett AJ, Pocock M, Nanlohy A. Recent mercury contamination from artisanal gold mining on Buru Island, Indonesia--potential future risks to environmental health and food safety. *Mar Pollut Bull* 2013; 77: 428-433.
67. Laperche V, Hellal J, Maury-Brachet R, Joseph B, Laporte P, Breeze D, Blanchard F. Regional distribution of mercury in sediments of the main rivers of French Guiana (Amazonian basin). *Springerplus* 2014; 3: 322.
68. Mostafazadeh B, Kiani A, Mohamadi E, Shaki F, Shirazi FH. Mercury exposure of gold mining workers in the northwest of Iran. *Pak J Pharm Sci* 2013; 26: 1267-1270.
69. Ohlander J, Huber SM, Schomaker M, Heumann C, Schierl R, Michalke B, Jenni OG, Caflisch J, Muñoz DM, von Ehrenstein OS, Radon K. Risk factors for mercury exposure of children in a rural mining town in northern Chile. *PLoS One* 2013; 8: e79756.
70. De Miguel E, Clavijo D, Ortega MF, Gómez A. Probabilistic meta-analysis of risk from the exposure to Hg in artisanal gold mining communities in Colombia. *Chemosphere* 2014; 108: 183-189.
71. Peplow D, Augustine S. Neurological abnormalities in a mercury exposed population among indigenous Wayana in Southeast Suriname. *Environ Sci Process Impacts* 2014; 16: 2415-2422.
72. Rodríguez Martín-Doimeadios RC, Berzas Nevado JJ, Guzman Bernardo FJ, Jimenez Moreno M, Arrifano GPF, Herculano AM, do Nascimento JLM, Crespo-Lopez ME. Comparative study of mercury speciation in commercial fishes of the Brazilian Amazon. *Environ Sci Pollut Res* 2014; 21: 7466-7479.

73. Li WC, Ouyang Y, Ye ZH. Accumulation of mercury and cadmium in rice from paddy soil near a mercury mine. *Environ Toxicol Chem* 2014; 33: 2438-2447.
74. Bavec S, Biester H, Gosar M. Urban sediment contamination in a former Hg mining district, Idrija, Slovenia. *Environ Geochem Health* 2014; 36: 427-439.
75. Murata K, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* 2004; 144: 177-183.
76. Needleman HL, Gatsonis CA. Low-level exposure and the IQ of children. A meta-analysis of modern studies. *JAMA* 1990; 263: 673-678.
77. Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, Vimpani GV, Robertson EF, Roberts RJ, Tong SL. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. *N Engl J Med* 1992; 327: 1279-1284.
78. Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study. *Pediatrics* 1992; 90: 855-861.
79. Dietrick KN, Berger OG, Succop PA, Hammond PB, Bornschein RL. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 1993; 15: 37-44.
80. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Kline J, van Geen A, Slavkovich V, Loiacono NJ, Levy D, Cheng Z, Graziano JH. Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 285-289.
81. Claus Henn B, Schnaas L, Ettinger AS, Schwartz J, Lamadrid-Figueroa H, Hernandez-Avila M, Amarasiriwardena C, Hu H, Bellinger DC, Wright RO, Tellez-Rojo MM. Associations of early childhood manganese and lead coexposure with neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 126-131.
82. Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr* 2004; 144: 169-176.
83. 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: 363-375.
84. 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.
85. 村田勝敬, 嶽石美和子, 岩田豊人. フェロー諸島における出生コホート研究. *環境科学会誌* 2004; 17: 169-180.
86. 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.
87. Yamashita Y, Yamashita M. Identification of a novel selenium-containing compound, selenoneine, as the predominant chemical form of organic selenium in the blood of bluefin tuna. *J Biol Chem* 2010;

285: 18134-18138.

A review on health effects of methylmercury exposure in humans

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

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

² Hachinohe Gakuin University Faculty of Human Health

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

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

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

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

⁷ Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease

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

Abstract

More than fifty years have passed since the outbreak of Minamata disease, and there seems to exist no high-level methylmercury contamination in Japan. Meanwhile, mercury is continuously discharged from natural sources and industrial activities, but health problem of low-level exposure to methylmercury among fetuses and children has not fully been resolved. For this reason, mercury contamination due to gold mining is a worldwide problem especially in developing countries such as Brazil, in southeastern Asia, or in Africa. From this view point, we provide an overview of epidemiological studies, mainly issued in 2014, on health effects of low-level exposures to methylmercury and mercury.

The following findings were obtained in this fiscal year: (1) Recently open-access journals increase and the number of papers addressing methylmercury or mercury also tends to increase, which does not always imply that there are a lot of papers to be of great value to readers. (2) The proportion of epidemiological research among papers addressing methylmercury and mercury greatly decreased in 2014. (3) A statistical method for assessing the toxic effects of prenatal and postnatal exposures to methylmercury on child neurodevelopment was introduced. Hereafter, a statistical method for distinguishing clearly the effects of the prenatal exposure from those of the postnatal exposure also has to be developed. (4) Antagonistic interactions of selenium against the toxicity of methylmercury were demonstrated in aquatic organisms and *in vitro* studies. In epidemiological studies, however, there is little evidence of the toxicological modification of methylmercury by selenium. (5) Toxic effects of methylmercury and mercury are of great concern to workers engaged in small-scale gold mining and smelting and to people residing in the surrounding area.

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