

## 平成 31 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	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)
研究協力者	岩井美幸	(国立環境研究所環境リスク・健康研究センター研究員)
	岩田豊人	(秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講師)
	荻田香苗	(杏林大学医学部衛生学公衆衛生学教授)
	川端輝江	(女子栄養大学栄養学部基礎栄養学教授)
	坂本峰至	(国立水俣病総合研究センター所長特任補佐)
	菅田慎一	(杏林大学医学部衛生学公衆衛生学助教)
	仁田玲子	(女子栄養大学大学院栄養学専攻博士後期課程大学院生)
	前田恵理	(秋田大学大学院医学系研究科環境保健学助教)
	松本 梓	(女子栄養大学大学院栄養学専攻博士後期課程大学院生)
	村田勝敬	(秋田大学名誉教授)
	柳沼 梢	(尚絅学院大学総合人間科学部健康栄養学科講師)
	吉田 稔	(八戸学院大学健康医療学部教授)
研究参加者	龍田 希	(東北大学大学院医学系研究科発達環境医学講師)

### 研究要旨

自然界および人為的活動から依然として水銀は地球規模で排出されており、胎児や小児における低濃度水銀曝露の健康影響に関する問題は必ずしも解決している訳でない。特に、金採掘に伴う水銀汚染はブラジル、東南アジア、アフリカなどの発展途上国をはじめとした世界的な問題である。このような観点から、低濃度曝露を含むメチル水銀および水銀曝露に関連する健康影響に加え、環境中の水銀汚染に着目して文献レビューを行なった。

メチル水銀による論文について、近年論文数が増加しており、特に中国からの情報発信が顕著に増えていること、中でも環境に関する論文が増えていることが示された。我が国からの情報発信のさらなる飛躍が強く期待された。周産期におけるメチル水銀のヒト曝露影響について、小児の認知または神経行動学的な指標に加え、妊娠糖尿病など多彩な指標が解析に用いられてきていること、さらに低レベルの曝露でも健康指標との間に関連性が見出されていることが示された。より低濃度域での有害性があるのかについては重要な課題であり、可能なら我が国のデータでの再現性確認が喫緊の課題と考えられた。低レベルのメチル水銀曝露の健康影響を議論する上で、交絡要因として Se や不飽和脂肪酸の関与が考えられ、引き続き文献収集を進めた。特に、不飽和脂肪酸については本年度より新たに情報収集を開始し、サプリメントとしての不飽和脂肪酸の栄養学的意義に関するメタアナリシスに関するレビューを実施した。地球環境レベルから金鉱山を含む環境汚染の文献が増えていることが示唆された。水俣条約に関連して、条約有効性評価が1つの課題となっており、有効性評価の指標が1年以内に定まると考えられることから、引き続き情報収集を行う必要があると考えられた。

以上より、メチル水銀および水銀を巡って、未だ未解決の課題が多いことが確認された。現在、水俣条約が発効し、地球規模での水銀対策が進められており、その中で日本からの情報発信の活性化が期待される。今後とも引き続き論文レビューを実施し、論文動向を整理し国内における研究推進へ寄与することを目指したい。

キーワード：メチル水銀、水銀、低濃度曝露、発展途上国、セレン、不飽和脂肪酸、  
レビュー

## I. 研究目的

水俣病の発生から長い年月が経過し、国内ではもはやメチル水銀曝露による公害レベルの健康影響が危惧される環境汚染はもはやないと考えられる。しかしながら、自然界や人為的活動からの地球規模での水銀排出は依然として継続しており、水銀汚染は地球規模の環境を考える上で重要な元素となっている。さらに、胎児や小児おける低濃度の水銀曝露による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、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、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などが問題になっている。このような観点から、下に示すように、環境、人の周産期曝露、交絡要因について、メチル水銀、金属水銀および無機水銀曝露に関する文献レビューを行う。このレビューを通して、メチル水銀（金属水銀・無機水銀を含む）曝露と症候などの健康影響との関係を整理するため文献レビューを行う。

この文献レビューについては、これまでも経年的に行われてきており、世界のメチル水銀/金属水銀に関する研究動向を探り、現時点に求められているメチル水銀研究の存在意義を明らかにするものである。特に、低濃度のメチル水銀毒性は、メチル水銀以外の各種物質（セレン、長鎖多価不飽和脂肪酸など）によってメチル水銀固有の健康影響が隠蔽され、検出され難いことも近年明らかになった。このため各々の研究のレビューに際して、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と思われる。さらにこのレビューで得られる成果は環境省が進めている子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）などにおける研究展開を進める上でも参考になるものと期待される。

1. 環境	2. 人の周産期曝露	3. 交絡要因
① 地球環境における水銀汚染 a) 水銀循環 b) 発展途上国と金鉱山 c) 水銀鉱山  ② 水俣条約一特に有効性評価 a) 野生生物 b) 魚類での蓄積 c) その他	③ 周産期曝露レベルと曝露シナリオ  ④ 有害性評価  ⑤ リスク評価・リスク管理  ⑥ リスクコミュニケーション	⑦ セレンに関する知見 ⑧ 脂肪酸に関する知見

Fig. 1 レビュー対象分野

## II. 研究方法

文献検索は、NCBI(国立生物科学情報センター、National Center for Biotechnology Information)が提供する文献データベースであるPubMed (Medline および non Medline を含む) を用いて実施した。本年度は、2年計画の1年目に相当する。今回のレビュー対象分野として、①地球環境における水銀汚染、②水俣条約、③周産期曝露レベルと曝露シナリオ、④有害性評価、⑤リスク評価・リスク管理、⑥リスクコミュニケーション、⑦セレン、およ

び⑧脂肪酸とする (Fig. 1)。レビューの結果については、1) メチル水銀および水銀に関する研究状況、2) ヒトに関するメチル水銀研究、3) メチル水銀とセレンの関係、4) 多価不飽和脂肪酸に関する文献情報、5) 水銀による環境汚染と健康影響、6) 水俣条約をめぐる状況、の構成で報告する。レビュー対象の期間については、本研究は前年度までのレビュー事業の継続研究でもあることから、基本的には2019年1月～2019年12月の時点で論文が入手できた文献を対象とし、2020年度公刊予定の論文でもPubmed上でEpub ahead of printとして入手できる場合はレビュー対象とした。また、脂肪酸に関する論文レビューは本研究で初めて着手することから、主にメタアナリシスを中心に検索し、最新のメタアナリシス以降についてのみ個別の論文検索を実施した。

(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に関する研究状況

メチル水銀ならびに水銀に関してこれまでに発刊された論文数の推移について、PubMedから提供されている「Results by year」アプリを活用し調査した。検索キーワードには、mercury OR methylmercuryとした。人を対象とする文献は、さらに AND human を追加して検索を実施した。調査対象の年数は、humanのキーワード検索が使用可能な1945年以降とし、2019年までを対象とした (Fig. 1-1)。検索された総論文数を1945年から2019年までみてみると、20編から2065編に増加していた。そのうちhumanで絞り込んで検索した場合、10編から287編に推移していることが示された。ヒトを対象とする論文数は1990年代以降から漸増しているものの、2001年まではヒトを対象とした論文は全体の4割を維持していたが、2002年以降は4割に達せず相対的な割合は漸減しており、2019年は29.4%であった。ヒトを取り扱う論文数の相対的な減少の要因として、2013年10月に「水銀に関する水俣条約 (Minamata Convention on Mercury)」が熊本で採択・署名され、地球環境という視点から地球規模の水銀汚染に対する関心が高まったことが背景要因と推察された。

次に、国別の検索が可能になる1987年以降について、Japanを検索式に追加して検索を実施した (Fig. 1-2)。すなわち、さらにJapan [Affiliation] で絞り込んで検索すると、1987年から2019年にかけて、論文数はほぼ定常的であり、総数で26編～68編に分布し、humanを追加すると7編～29編となった。総論文数に占めるヒト論文の占める割合について、2000年以降の平均値で見るとは34.1%であった。

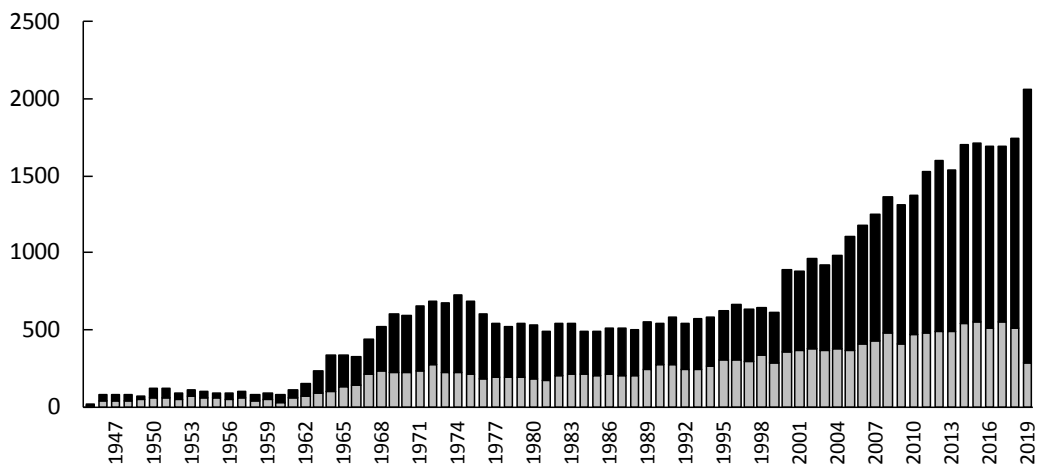


Fig. 1-1. メチル水銀関連の PubMed 上の論文数の推移。検索式 mercury OR methylmercury とした。さらに human での絞り込み件数をグレーで示した。

国別検索で China についても同様に検索を実施したが、China [Affiliation]を追加すると論文数は 2000 年（総論文数で 51 編）あたりから増加し、近年は著しく増加していることが示された（Fig. 1-2）。ヒトを対象とする論文数も同じ傾向であるが、総論文数に占めるヒト論文の割合は日本に比べて低く、2000 年以降の平均値で 17.9%であった。

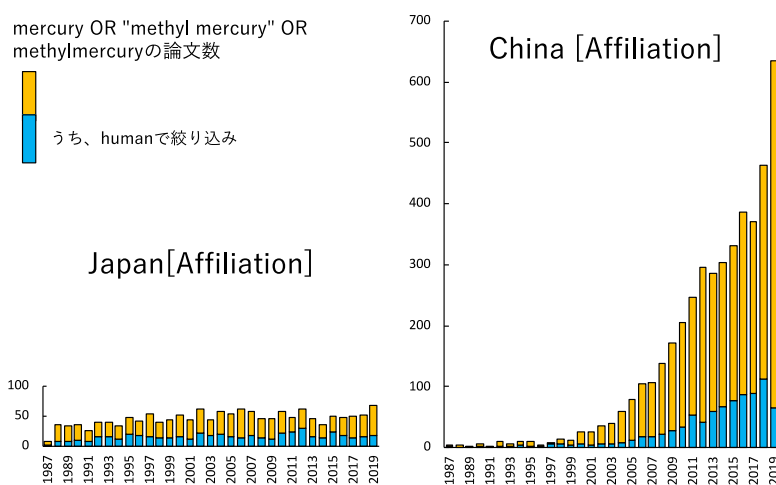


Fig. 1-2. 日本と中国のメチル水銀関連の PubMed 上の論文数の推移。総論文数とその中のヒト論文の推移を示す。

そこで、全体の総論文数に占める中国からの情報発信についても検索を実施した（Fig. 1-3）。2000 年における総論文に占める中国からの情報発信は 2.9%に過ぎないが、次第に増加し、2019 年には 30.7%まで増加していた。すなわち、近年における水銀関連の論文数増加の背景の 1 つとして、中国からの情報発信が大きく寄与しており、特に環境における水銀汚染に注目が集まっていることが示唆された。

mercury OR "methyl mercury" OR methylmercuryの論文数

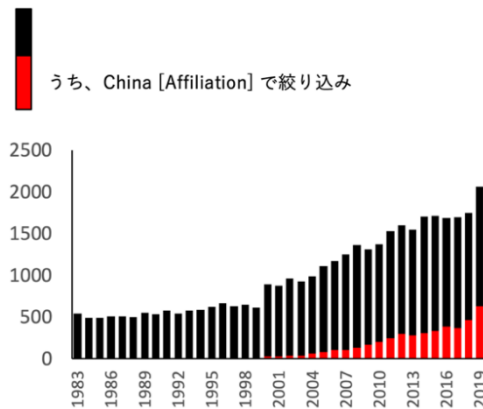


Fig. 1-3. 全体に占める中国からの情報発信の様子

なお、近年の論文数の増加の別要因として、電子出版される論文ジャーナルが増加し、投稿から出版まで加速化されるとともに、ジャーナル数自体も増加し、いわゆる「ハゲタカジャーナル」の影響も否定できない。今回の検索では雑誌名まで確認した検索は実施しておらず、あくまでPubMedでの検索であることを条件として作業を行ったことを記しておく。

## 2) ヒトに関するメチル水銀研究

この分野で先行する出生コホート調査として、Grandjeanらにより進められているフェロー諸島出生コホート研究およびRochester大学のグループが進めているセイシエルの小児発達研究 (Seychelles Child Development Study) が以前から着目されてきた。2019年には両研究とも小児神経発達を指標とする追加報告そのものはなかったが、遺伝要因などに関連する報告が出されておりレビューを実施した。そのほかに神経発達、複合曝露、低レベルの曝露影響、有害性の認知度などについても注目される論文についてレビューを実施した。

### 2-1) 神経発達への影響について

Wangらは上海の10の医療機関で2008年から2009年にかけて出生コホート調査を実施し、臍帯血Hgと生後18ヶ月までの神経行動発達との関連性を報告している<sup>1)</sup>。サンプル数は286組の母子であり、交絡要因としてドコサヘキサエン酸 (DHA) の影響に着目し、臍帯血を用いてHg、DHAなどを分析、小児の神経行動発達を生後3日目に新生児行動神経学的評価 (Neonatal Behavioral Neurological Assessment, NBNA) および18ヶ月でBayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III)を用いて測定を行っている。NBNAはBrazelton and Amiel-Tison for behavioral neurological measurement in newbornsを元に開発された検査法とのことであり、ブラゼルトン新生児行動評価の流れを汲むものと考えられる。結果であるが、臍帯血の水銀濃度は幾何平均2.00  $\mu\text{g/L}$ であり、著者らはこの臍帯血Hg濃度について「prenatal low-level mercury exposure」と表現している (上海地区も魚介類を比較的良好に摂取する地域と思われるが、東北コホート

調査で観察された臍帯血 Hg の中央値 16  $\mu\text{g/L}$  に比較して低い)。神経行動発達への影響については、DHA などの共変量で調整し、臍帯血 Hg は NBNA のパフォーマンスの低下と関連し、BSID-III スコアとは関連性はなかったとしている（資料 2-1-1）。一方で、DHA 自体は BSID-II の運動発達指標と正に関連した。NBNA スコアで水銀と DHA の相互作用が観察され、臍帯血 Hg と NBNA の関連性は DHA レベルが低い (<45.54  $\mu\text{g/ml}$ ) 集団でのみ有意であり（資料 2-1-2）、胎児期における DHA の重要性を示唆する結果と考えられた。また、児の性別で層別解析を実施すると男児で影響が大きい傾向が観察されている。なお、この出生コホートでは、当初は 1522 名の妊娠女性の登録で開始されたものの、上海からの転出で 721 名、辞退で 306 名、検査面会が何らかの理由でできなかったのが 60 名などの理由で 305 名まで減少し、

資料 2-1-1

Table 4 Unadjusted and adjusted associations of prenatal mercury exposure and DHA status with NBNA after birth and BSID-III at 18 months of age: logistic regression models [OR(95%CI)].

	Mercury			DHA		
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 1	Model 2	Model 3
<b>NBNA</b>						
Total score (< 37)	1.301 (0.998,1.696) <sup>1#</sup>	1.392 (1.051,1.843) <sup>a,2*</sup>	1.522 (1.090,2.126) <sup>3*</sup>	1.016 (0.998,1.034) <sup>4#</sup>	1.011 (0.986,1.036) <sup>a,3</sup>	1.013 (0.986,1.041) <sup>3</sup>
Behavior (nonfull score)	1.175 (0.974,1.418) <sup>1#</sup>	1.478 (1.110,1.970) <sup>b,5**</sup>	1.436 (1.074,1.920) <sup>6*</sup>	1.005 (0.994,1.017) <sup>4</sup>	1.003 (0.988,1.018) <sup>b,6</sup>	1.003 (0.987,1.019) <sup>6</sup>
Active tone (nonfull score)	1.204 (0.997,1.455) <sup>1#</sup>	1.268 (1.012,1.587) <sup>c,7*</sup>	1.241 (0.984,1.565) <sup>8#</sup>	1.000 (0.988,1.013) <sup>4</sup>	0.996 (0.977,1.016) <sup>c,8</sup>	0.995 (0.975,1.016) <sup>8</sup>
<b>BSID-III</b>						
Language (> 109)	0.998 (0.847,1.176) <sup>9</sup>	0.918 (0.763,1.105) <sup>d,9</sup>	0.919 (0.760,1.112) <sup>10</sup>	0.998 (0.988,1.008) <sup>10</sup>	1.001 (0.990,1.013) <sup>d,10</sup>	1.001 (0.989,1.013) <sup>10</sup>
Motor (> 109)	0.982 (0.823,1.172) <sup>9</sup>	-	0.957 (0.787,1.163) <sup>10</sup>	1.009 (0.999,1.019) <sup>10#</sup>	-	1.009 (0.999,1.019) <sup>10#</sup>
Cognitive (> 109)	0.915 (0.780,1.073) <sup>9</sup>	0.831 (0.681,1.015) <sup>e,11#</sup>	0.820 (0.664,1.012) <sup>e,12#</sup>	1.001 (0.992,1.010) <sup>10</sup>	1.007 (0.996,1.018) <sup>c,12</sup>	1.007 (0.996, 1.018) <sup>12</sup>

Note: Model 1: simple model with mercury or DHA alone; model 2: multiple model adjusting for covariates (<sup>a</sup>PCBs; <sup>b</sup>family location, maternal age at delivery, maternal education level, monthly household income per capita, PCBs, lead; <sup>c</sup>family location, maternal education level, monthly household income per capita, PCBs and  $\beta$ -HCH; <sup>d</sup>infant sex, maternal age at delivery, maternal education level, monthly household income per capita, maternal dietary intake frequency of marine fish during pregnancy; <sup>e</sup>infant sex, family location, maternal education level, monthly household income per capita, maternal dietary intake frequency of marine fish during pregnancy,  $\beta$ -HCH.); model 3: multiple model adjusting for covariates in model 2 and DHA or mercury.

<sup>1</sup>n = 209, <sup>2</sup>n = 185, <sup>3</sup>n = 176, <sup>4</sup>n = 196, <sup>5</sup>n = 168, <sup>6</sup>n = 164, <sup>7</sup>n = 180, <sup>8</sup>n = 174, <sup>9</sup>n = 286, <sup>10</sup>n = 265, <sup>11</sup>n = 245, <sup>12</sup>n = 236; #P  $\leq$  0.10, \*P  $\leq$  0.05, \*\*P  $\leq$  0.01.

さらに臍帯血欠損 10 名、早産 5 名、低体重児 2 名、BSID-III 未実施 2 名となり、最終的に解析に用いることができたサンプル数は 286 名に止まっている。新生児行動評価を生後 3 日目に行うには、出産のタイミングに合わせてテスターが医療機関を訪問することが必要であり、上海における出産後の医療機関滞在の事情がわからないものの、脱落がやや多いようにも思われた（1522 名の全体の基本属性は示されていない）。臍帯血鉛や PCB などの有機塩素系化学物質の分析も行われているが、神経行動発達との関連性について記述はない。

資料 2-1-2

Table 5 Interaction models and stratified analyses for prenatal mercury exposure against NBNA and BSID-III at 18 months of age with DHA status (dichotomized) and infant sex: robust/general linear models [ $\beta$  (95%CI)].

		NBNA total score	BSID-III language	BSID-III motor	BSID-III cognitive
Stratified by sex					
Males	Hg	-0.178 (-0.335, -0.022) <sup>a,1*</sup>	0.281 (-1.141,1.704) <sup>b,4</sup>	0.391 (-0.551,1.334) <sup>c,6</sup>	-0.668 (-1.987,0.651) <sup>d,4</sup>
Females	Hg	-0.065 (-0.162, 0.033) <sup>b,1</sup>	-0.823 (-1.915,0.269) <sup>b,5</sup>	-0.116 (-0.669,0.437) <sup>c,7</sup>	-0.570 (-1.565,0.424) <sup>d,5</sup>
Interaction with sex					
	Hg main effect	-0.048 (-0.134, 0.039)	-0.968 (-2.024,0.088) <sup>#</sup>	-0.109 (-0.739, 0.521)	-0.442 (-1.436,0.552)
	Hg*sex	-0.122 (-0.283,0.038) <sup>8</sup>	1.492 (-0.218, 3.202) <sup>9#</sup>	0.507 (-0.549, 1.562) <sup>10</sup>	0.035 (-1.589,1.658) <sup>9</sup>
Stratified by DHA					
Low DHA	Hg	-0.139 (-0.258, -0.020) <sup>c,2*</sup>	-0.355 (-1.775,1.066) <sup>f,11</sup>	-0.009 (-0.891, 0.873) <sup>8,13</sup>	-0.798 (-2.051,0.456) <sup>h,11</sup>
High DHA	Hg	-0.064 (-0.158,0.031) <sup>c,3</sup>	-0.464 (-1.583,0.655) <sup>f,12</sup>	0.122 (-0.439,0.684) <sup>8,14</sup>	-0.110 (-1.197,0.976) <sup>h,12</sup>
Interaction with DHA					
	Hg main effect	-0.306 (-0.435, -0.177) <sup>**</sup>	-0.267 (-1.571,1.037)	0.014 (-0.751,0.779)	-0.805 (-2.038,0.429)
	Hg* DHA	0.261 (0.101, 0.421) <sup>8**</sup>	-0.221 (-1.914,1.473) <sup>9</sup>	0.102 (-0.918,1.122) <sup>10</sup>	0.642 (-0.978,2.262) <sup>9</sup>

Note: MM estimation was used in the interaction models for NBNA score and general linear models were used for BSID-III outcomes. Reference groups: sex (female), DHA (< 45.54  $\mu\text{g/ml}$ ).

Covariates adjusted for: <sup>a</sup>maternal age at delivery, cord blood iron, cord blood lead, family location, maternal education level, monthly household income per capita, cord serum DHA; <sup>b</sup>maternal age at delivery, cord serum p,p'-DDE, family location, parity, maternal education level, monthly household income per capita, maternal dietary intake frequency of marine fish during pregnancy, cord serum DHA; <sup>c</sup>cord serum DHA; <sup>d</sup>maternal age at delivery, cord serum  $\beta$ -HCH, family location, maternal education level, monthly household income per capita, maternal dietary intake frequency of marine fish during pregnancy, cord serum DHA; <sup>e</sup>Covariates listed in a, except cord serum DHA; <sup>f</sup>Covariates listed in b, except cord serum DHA, plus infant sex; <sup>g</sup>Covariates listed in c, except cord serum DHA, plus infant sex; <sup>h</sup>Covariates listed in d, except cord serum DHA, plus infant sex.

<sup>1</sup>n = 86, <sup>2</sup>n = 89, <sup>3</sup>n = 83, <sup>4</sup>n = 121, <sup>5</sup>n = 115, <sup>6</sup>n = 134, <sup>7</sup>n = 131, <sup>8</sup>n = 172, <sup>9</sup>n = 236, <sup>10</sup>n = 265, <sup>11</sup>n = 114, <sup>12</sup>n = 122, <sup>13</sup>n = 132, <sup>14</sup>n = 133; <sup>#</sup>P  $\leq$  0.10, <sup>\*</sup>P  $\leq$  0.05, <sup>\*\*</sup>P  $\leq$  0.01.

胎児期のメチル水銀曝露と小児神経発達について、アドリア海沿岸北部よりコホート研究の結果が報告されている<sup>2)</sup>。Nisevićらは、257組の母子を対象に、臍帯血総水銀およびDHAとアラキドン酸(ARA)を測定し、臍帯血Hgから曝露群(> 5.8  $\mu\text{g/L}$ )と非曝露群に分けて比較している。神経行動発達は生後18ヶ月でBSID-IIIを用いて測定し、さらに生後3日目の新生児を対象に頭蓋超音波検査を57人で実施した。メチル水銀曝露と神経行動発達との間には統計学的に有意な関連性は認められないことが報告されている。ただし、小脳の長さ(p = 0.032)と前頭回の幅(p = 0.023)は非曝露群に対して曝露群で小さくなっており(Mann-Whitney test)、DHAおよびARAを考慮しても同じ結果になった。なお、DHAやARAと神経行動発達指標との間に関連性はなかったものの、魚摂取量はBSID-IIIの言語領域スコアと正に関連し、魚摂取量の重要性が指摘されている。

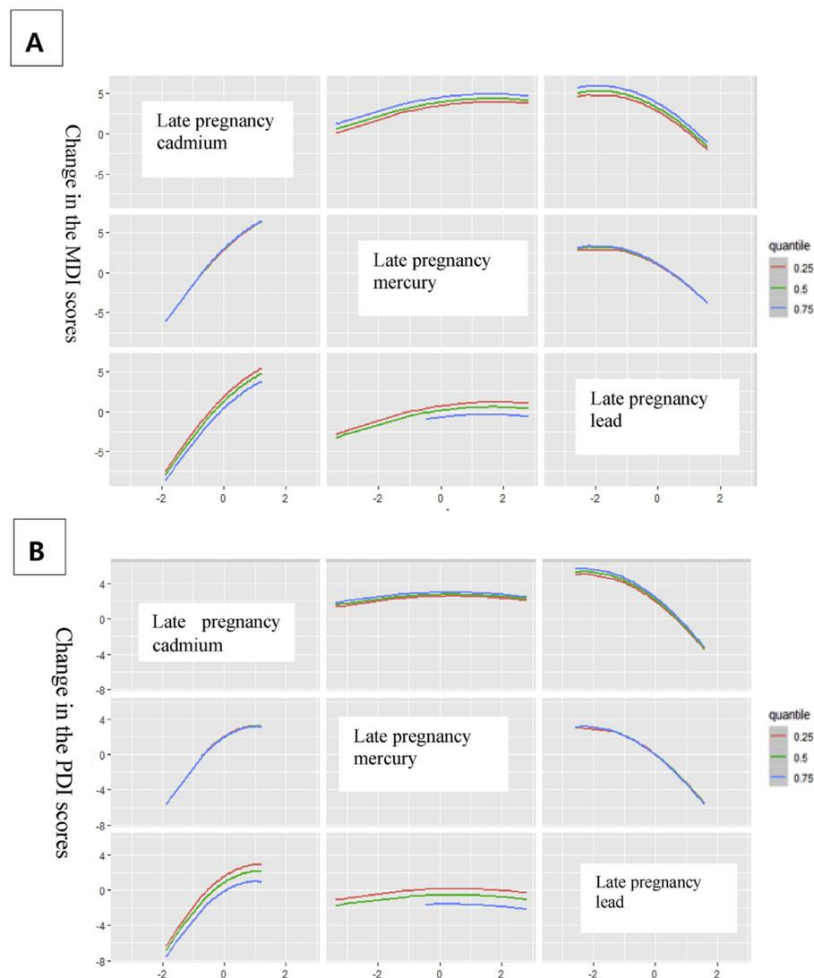
2-2) 複合曝露影響について

Grandjeanらの研究グループより、複数の化学物質曝露(Hg、ポリ塩化ビフェニル(PCB)、ペルフルオロアルキル物質)の影響評価を目的とした解析が報告されている<sup>3)</sup>。5歳児の採血を実施し曝露評価を行なったのちに、7歳でBoston Naming Test(BNT)およびthe Strengths and Difficulties Questionnaire(SDQ)を実施し、the G-formula combined with SuperLearnerという手法で影響評価を実施している。SuperLearnerは、因果関係を推論するための道具として、モデリングに機械学習アルゴリズムを応用するものであり、最近、米国の公衆衛生分野で議論や実装が進みつつあるとされている。解析の結果、改めて胎児期のメチル水銀曝露と認知機能低下との関連性を確認するとともに、PFASの有害性を示唆する結果となっている。

Hgに加え、PbおよびCdなどの神経毒性を有する混合物への曝露影響を出生コホート調



査で解析した報告が出されている。Shah-Kulkarni らは韓国の出生コホート研究 (MOCEH 研究) を活用し、妊娠初期 (12~20 週、523 名)、妊娠後期 (28 週以上、467 名)、または出産時の臍帯血 (321 名) を用いて曝露評価を実施し、神経発達指標を BSID-II の韓国版を用いて 6 ヶ月で測定し解析を実施している<sup>4)</sup>。統計解析の手法は、線形回帰に加え、ベイジアンカーネルマシン回帰 (BKMR) および一般化加法モデル (GAM) である。重回帰分析における調整変数は、母親年齢、収入、児の性別、出生体重、出生順位および母親の妊娠中の尿中コチニンである。血中総水銀のレベル (中央値) は、妊娠初期 3.44  $\mu\text{g/L}$ 、妊娠後期 3.13、臍帯血 5.33。全体として、Pb 曝露による負の影響が神経発達指標 (MDI) および運動発達指標 (PDI) で観察され (資料 2-2-1)、臍帯血 Hg は単独では神経発達指標との間に有意な関連性は観察されないものの、Pb の影響は臍帯血 Hg が高い集団で顕著であることが示されており (資料 2-2-2)、Pb と Hg の複合曝露影響を示唆する結果となっている。



資料 2-2-1

Fig. 4. Bi-variate exposure response functions of metal mixtures in late pregnancy and cognitive development of infants at 6 months, Bi-variate response function for late pregnancy lead when late pregnancy cadmium is fixed at 25, 50, 75 percentiles and mercury is fixed at their median value (right 1st panel). Bivariate response function for late pregnancy lead when late pregnancy mercury is fixed at 25, 50, 75 percentiles and cadmium is fixed at their median value

(right 2nd panel). (A) = MDI scores at 6 months and (B) = PDI scores at 6 months. Results were estimated by Bayesian kernel machine regression. Models adjusted for mother's age, income, child's gender, birth weight parity and prenatal cotinine exposure.

資料 2-2-2

Table 4 Effect of late pregnancy exposure to metal mixture (lead and cadmium) on cognitive development of 6 month old infants stratified by mercury concentration.

		Mercury exposure (n = 233) < median value	Mercury exposure (n = 234) > = median value
MDI	Lead	-0.89 (-4.48,2.68)	-4.33 (-7.66,-1.00)*
	Cadmium	4.13 (-1.76,10.09)	2.78 (-2.41,7.99)
PDI	Lead	-0.39 (-5.49,4.70)	-5.30 (-9.13,-1.46)*
	Cadmium	3.57 (-4.86,12.01)	0.97 (-5.01,6.97)

Each model included lead and cadmium exposure adjusted for mother's age, income, child's gender, birth weight, parity and prenatal cotinine exposure.

\*p < 0.05.

なお、後述するように Wang らも妊娠糖尿病 (GDM) と妊娠期の血中重金属濃度との関連性を解析しており<sup>5)</sup>、複合曝露の解析で R を用いて重み付き分位点合計 (WQS) 回帰を応用している。この手法は、曝露指標の影響の向きが全て同じ場合のみ適用できるなどの制限もあるが、複数の化学物質の影響評価で最近利用されているように思われる。

2-3) 遺伝要因の関与について

Grandjean らの研究グループより、遺伝要因とメチル水銀曝露との関連性について、英国ブリストルで進められている Avon 両親・子ども縦断調査研究 (ALSPAC) のコホートを活用した報告が出されている<sup>6)</sup>。ALSPAC は英国南西部ブリストル市を中心とした人口 100 万人の地域にて、出産予定日が 1991-1992 の 2 年間に入る妊娠女性を登録 (登録率は Avon 地区候補者全体の 90%) し、出生児約 14,000 名の子どもとその両親を対象とする出生コホート調査である。遺伝子解析も行われているのが大きな特徴である。この ALSPAC からは膨大な数の報告が発表されているが、母親の魚摂取量が多いほど、出生児の認知行動面の発達が良いことが報告されている<sup>7)</sup>。当然ながら、魚摂取量とメチル水銀の曝露レベルは正相関すると予測される。そこで Grandjean らは、母親の社会経済的条件と魚介類摂取の交絡を考慮しながら、出生前のメチル水銀曝露と 8 歳の子どもの認知発達 (Wechsler Intelligence Scale for Children) に関連する一塩基多型 (SNP) について解析を実施した (n=2172 での解析)。出生前のメチル水銀曝露の尺度としては臍帯組織の水銀濃度を用いた。その結果、認知発達指標に対するメチル水銀曝露の影響は認められなかったものの、プロゲステロン受容体のマイナーアレルなどの集団内ではメチル水銀の負の影響が観察される現象も示されている。したがって、メチル水銀による神経毒性の評価に際して、遺伝要因の影響を考慮

に入れた解析が重要との結論が述べられている。

Rochester 大学の研究グループより、セイシエルの小児発達研究を活用し、メチル水銀の体内動態に母親のグルタチオン (GSH) 関連遺伝子の多型が関与するとの報告が発表されている<sup>8)</sup>。2018 年に発刊された論文であるが遺伝要因を取り扱っていることもあり簡単に紹介する。1449 人の母親で遺伝子型の解析を実施し、生後 20 ヶ月の子どもの精神神経発達と運動神経発達 (Bayley Scale of Infant Development) とも関連性を解析した報告である。GSH 合成に関与する遺伝子変異は、母親毛髪 Hg 濃度と関連していることが示され、さらに多型ごとに層別解析を行うと、グルタチオン-S-システインリガーゼ (GCL) のサブユニットである GCLCrS761142 の TT キャリアでは、母体血と臍帯血の Hg 濃度が増加すると PDI が低下し、グルタチオン S-トランスフェラーゼ 1 の GSTP1 rs1695 GG キャリアでは毛髪 Hg 濃度が増加すると MDI が低下したことが述べられている。これまでセイシエルの小児発達研究では、メチル水銀の負の影響があまり観察されないことが知られているが、遺伝要因を説明変数に加えることで研究結果が修正される可能性を示唆する報告である。

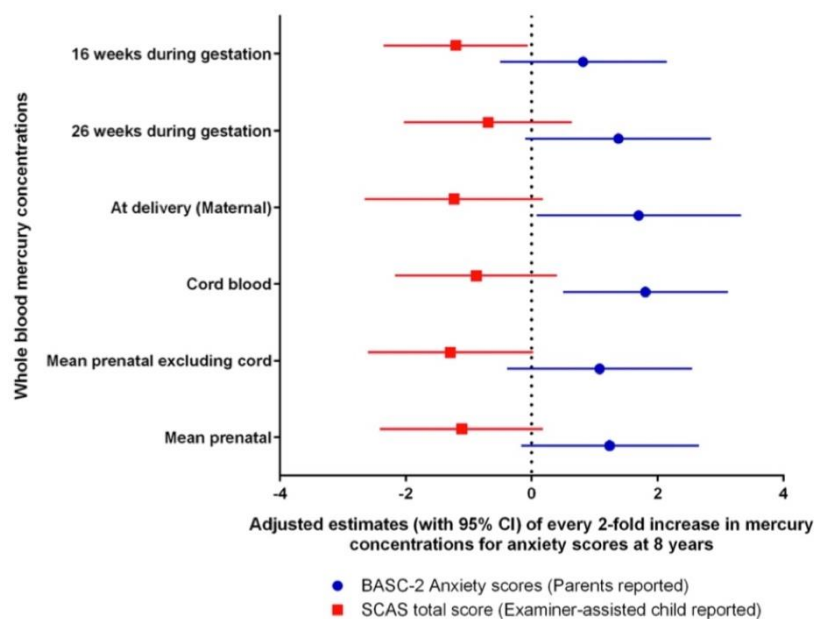
なお、セイシエルの小児発達研究では、胎児期と成人期 (平均 19 歳) でメチル水銀曝露を評価し、心拍変動 (HRV) との関連性について検討したものの、特に有害な影響は観察されなかったことも報告されている<sup>9)</sup>。

#### 2-4) 低レベルの曝露の影響

Patel らは、低レベルの胎児期メチル水銀曝露と、出生児の不安行動などに着目した解析を行っている<sup>10)</sup>。米国オハイオ州シンシナティで進められている the Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME) study という前向き出生コホート研究であり、389 組の母親と子どもを対象に、妊娠 16 週および 26 週の妊娠期間中、出産後の母体血および臍帯血を収集して全血 Hg 濃度を分析。曝露指標として各血液中の水銀濃度に加え、3 つの試料の平均値を出生前水銀濃度と定義して解析に用いている。子どもの行動評価は親が回答する質問紙 Behavioral Assessment System for Children-2 (BASC-2) を使用し、2 歳から 8 歳まで子どもの行動を最大 5 回評価した。さらに、8 歳で Spence Children's Anxiety Scale (SCAS) を使用して、子ども自身に不安についての回答を依頼している。線形混合モデルと線形回帰モデルを使用して解析し、メチル水銀曝露の影響を検討している。血中 Hg 濃度の中央値は、全試料平均で  $0.67 \mu\text{g/L}$ 、母体血は 16-weeks で  $0.68$ 、26-weeks で  $0.60$ 、出産時は  $0.63$ 、臍帯血で  $0.70$  であった (参考までに、我々が実施している東北コホート調査における臍帯血水銀濃度は、母体血で  $6 \mu\text{g/L}$ 、臍帯血で  $16 \mu\text{g/L}$  であり、本報告の曝露レベルは非常に低い)。この出生前の水銀濃度と行動問題スコアとの間に有意な関連性はほとんど観察されなかったものの、妊娠 16 週の母体血水銀濃度は BASC-2 不安スコアと関連していたという (資料 2-4-1)。交絡要因として、母親の魚摂取量、母年齢 (30 歳以下で二値化)、母の民族性、年間総収入 ( $\$40,000$  以上かどうかで二値化)、教育歴 (maternal education (学士の有無)、婚姻 (婚姻/未入籍だが同居パートナー/単独)、育児環境スコア (HOME score で 40 以上かどうか)、ストレススコア (二値化)、児の性別、児の血中鉛濃度

(12、24、36、48 および 60 ヶ月における検査値の平均値)、コチニン調査(血液試料中の平均値)および生後の児の血中水銀値 (2、3、4 および 5 歳の平均値)を投入している。不飽和脂肪酸の分析は行なっていないが、魚摂取量を用いた。

Wang らは、妊娠糖尿病 (GDM) と妊娠期の血中重金属濃度との関連性を解析し報告している<sup>5)</sup>。中国・山西医科大学が実施している 12,024 人を対象とする横断調査であり、GDM の診断は妊娠 24~28 週に 75 g の経口耐糖能試験によった。GDM と診断された方および同数のコントロールの合計 776 人で解析を実施した。曝露指標として、血液中の金属濃度(ニッケル)、ヒ素 (As)、カドミウム、アンチモン、タリウム、Hg、Pb を誘導結合プラズマ質量分析計で測定した。ロジスティック回帰モデルによる解析および重み付き分位点合計 (WQS) 回帰と主成分分析 (PCA) を実施した。その結果、GDM のリスクは、重金属濃度で 4 分位に分けた場合、As (OR = 1.49、95%CI : 1.11-2.01、第 1 分位 vs 第 2 分位) と Hg (OR = 1.43、95%CI : 1.09-1.88、第 1 分位 vs 第 3 分位) であった。WQS 解析でも重金属曝露と GDM リスクが関連し、特に Hg (69.2%)、Pb (12.8%)、As (11.3%) がそれぞれ関連した(資料 2-4-2~2-4-4)。以上の結果は、妊娠期間中のメチル水銀を含む重金属曝露が GDM のリスクになりうることを示唆している。この集団の母体血の水銀濃度は 1.339  $\mu\text{g/L}$  (IQR 0.935-2.185) であり、日本人に比較して低い。メチル水銀の曝露源については特に述べられていないが、調査地の太原市は内陸部にあり、湧水が豊富な農耕地帯とされている。



資料 2-4-1

Fig. 5 Adjusted regression coefficients for anxiety scores (95% CI) for every 2-fold increase in maternal whole blood mercury levels at 8 years of age. Mean prenatal mercury concentrations defined as a mean of maternal mercury concentrations at 16-weeks, 26-weeks of gestation, delivery, and cord blood mercury concentrations.

資料 2-4-2

Table 2 Profiling of heavy metals in maternal blood of case-control group.

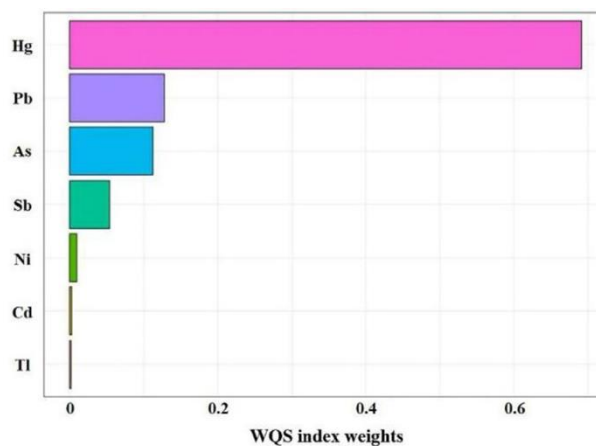
Metals ( $\mu\text{g/L}$ )	Total (n = 1552)		GDM (n = 776)		non-GDM (n = 776)		P values
	LOD (ratio)	Median (IQR)	LOD (ratio)	Median (IQR)	LOD (ratio)	Median (IQR)	
Ni	931 (59.99)	6.484 (1.500–12.706)	461 (59.41)	5.935 (1.500–12.691)	470 (60.57)	7.097 (1.500–12.706)	0.636
As	1400 (90.21)	16.188 (8.533–23.823)	696 (89.69)	16.173 (8.887–23.636)	704 (90.72)	16.308 (8.236–24.009)	0.993
Cd	1283 (82.67)	1.076 (0.503–4.287)	637 (82.09)	1.060 (0.492–4.129)	646 (83.25)	1.083 (0.515–5.318)	0.170
Sb	1149 (74.03)	1.249 (0.150–10.727)	567 (73.07)	1.130 (0.150–10.682)	582 (75.00)	1.321 (0.227–10.793)	0.567
Tl	1082 (69.72)	0.157 (0.005–0.973)	535 (68.94)	0.145 (0.005–0.945)	547 (70.49)	0.173 (0.005–1.383)	0.175
Hg	1453 (93.62)	1.339 (0.935–2.185)	728 (93.81)	1.370 (0.961–2.281)	725 (93.43)	1.300 (0.896–2.066)	0.051
Pb	1543 (99.42)	27.968 (20.544–35.981)	772 (99.48)	27.732 (20.544–35.980)	771 (99.36)	28.118 (20.521–35.978)	0.736

資料 2-4-3

Table 3 Associations between metals and gestational diabetes mellitus.

Metals ( $\mu\text{g/L}$ )	N	GDM	non-GDM	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI) (single pollutant)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI) (multi-pollutant)
Cd					
Low (<0.69)	532	273 (35.18)	259 (33.38)	1.00	1.00
Middle (0.69–3.43)	529	272 (35.05)	257 (33.12)	1.01 (0.78, 1.31)	1.06 (0.80, 1.41)
High ( $\geq 3.43$ )	491	231 (29.77)	260 (33.50)	0.83 (0.64, 1.08)	0.65 (0.37, 1.17)
P for trend				0.179	0.446
Hg					
Low (<0.99)	486	227 (29.25)	259 (33.38)	1.00	1.00
Middle (0.99–1.73)	503	245 (31.57)	258 (33.24)	1.10 (0.85, 1.43)	1.16 (0.88, 1.53)
High ( $\geq 1.73$ )	563	304 (39.18)	259 (33.38)	1.38 (1.07, 1.78)	1.43 (1.09, 1.88)
P for trend				0.012	0.018
Pb					
Low (<22.54)	504	245 (31.57)	259 (33.38)	1.00	1.00
Middle (22.54–33.23)	525	268 (34.54)	257 (33.12)	1.04 (0.81, 1.35)	1.06 (0.80, 1.41)
High ( $\geq 33.23$ )	523	263 (33.89)	260 (33.50)	1.01 (0.78, 1.30)	1.10 (0.80, 1.51)
P for trend				0.963	0.622

<sup>a</sup> Adjusted for pre-pregnancy BMI (<18.5 kg/m<sup>2</sup>, 18.5–24 kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>), physical activities (<7 h/week, 7–10 h/week,  $\geq 10$  h/week), gestational weight gain (low, middle, high), family history of diabetes (yes/no), month of conception (March–May, June–August, September–November, December–February), and parity (primiparous, multiparous).

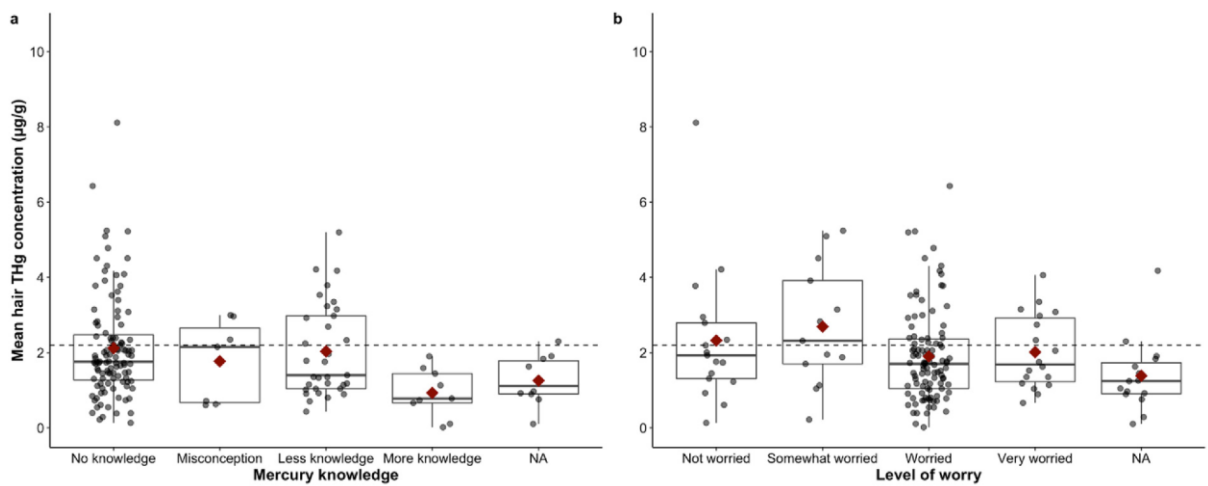


資料 2-4-4

Fig. 1. Association between metal composite levels and GDM status based on weighted quantile sum (WQS) regression analysis. The data modeled runs in a positive direction with respect to GDM status. Adjusted logistic regression models reveal that the WQS index predominantly consisted of contributions from Hg associated with increased odds of GDM status (adjusted OR = 1.20, 95% CI: 1.02, 1.41).

## 2-5) メチル水銀の曝露源に関する認知度の影響

ヒトのメチル水銀曝露に関する報告が見られるが、その中でメチル水銀の曝露源に関する知識が、実際の曝露にどのように関連するのかを解析した結果がペルーのアマゾン南東部より報告されている。Gonzalez らは、ペルーのマドレ・デ・ディオス地域で一般住民の水銀曝露レベルが増加していることに懸念し、出産可能年齢の女性（18～49 歳の 200 人）を対象に、水銀曝露レベルと、水銀曝露の健康リスクに関する認識および知識との関連性を解析した<sup>11)</sup>。水銀曝露の評価は毛髪 Hg を用い、一般化線形混合モデルによる解析を実施した。参加者の毛髪 Hg の幾何平均値（±幾何標準偏差）は  $1.62 \pm 2.54 \mu\text{g/g}$ （範囲：0.01-30.12  $\mu\text{g/g}$ ）であり、67 名の参加者（33.5%）は世界保健機関（WHO）が示している基準値を超えていた。毛髪 Hg 値は魚の消費量（ $p = 0.03$ ）と正に相関し、水銀の知識とは負に関連した（ $p < 0.0001$ ）。しかし年齢や学歴とは関連性はなかった。ほとんどの参加者（86.2%）は水銀汚染について懸念を表明したものの、健康リスクについて知っている人はほとんど



### 資料 2-5-1

Fig. 3. Hair THg concentration stratified by (a) mercury knowledge and (b) level of worry. いなかった（26.2%）。多くの居住者は水銀濃度が低いとされている魚種を主に消費していたが、参加者の25%以上が水銀濃度の高い魚種を消費していた（資料2-5-1）。本研究の結果は、水銀の有害性や健康リスク、曝露源に関する知識の提供が重要であることを改めて示している。

## 3) メチル水銀とセレンの関係

PubMed へ収録された 2019 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 20 文献についてレビューを実施した。20 内訳は、疫学研究が 6 件、セレンと水銀の健康便益値に関する報告が 4 件、リスクコミュニケーションに関する報告が 1 件、水銀汚染土壌へのセレン投与実験が 2 件、生物・in vitro での実験報告が 6 件、および総説が 1 件であった。

### 3-1) 疫学研究

Al-Saleh らは、サウジアラビアのリヤド在住の 206 組の乳児 (3~12 カ月) とその母親を対象に、母乳、尿、血中のメチル水銀、鉛、マンガン、DDT とその代謝物 (DDD, DDE) および Se 濃度を測定し、デンバー式発達スクリーニング検査 (DENVER II) による乳児の神経発達状態との関連を調べる横断研究を行った<sup>12)</sup>。母乳中測定物質の幾何平均値は、メチル水銀が 1.333、Pb 45.327、Mn 15.576、DDD 0.069、DDE 0.542、DDT 1.08  $\mu\text{g}/\text{l}$  であった。単一曝露モデルにおいて、スクリーニングツール PEDS (Parents' Evaluation of Developmental Status) での評価得点は、母乳中 DDD 濃度の増加に伴い有意に低下し (相対リスク 1.484、95%信頼区間 1.091-2.019)、母親の血中鉛濃度においても有意ではないが同様に評価得点と関連する傾向がみられた (相対リスク 2.164、95%信頼区間 0.87-5.382)。母親のセレン濃度レベルの差異による、児の神経発達への修飾影響や毒性物質の低減効果は認められなかった。複数物質による曝露モデルにおいては、母親の血中および母乳中 Mn、血中セレン、尿中 Pb 濃度が PEDS 得点を低下させる傾向が見られた (RR=0.424, 95%CI : 0.176-1.022、調整因子は資料 3-1-1 脚注参照)。本研究で傾向が認められたものについては、サンプルサイズが増えれば統計的に有意な関連となるのではないかと著者らは考察していた。

#### 資料 3-1-1

Table 4 Log-binomial regression estimates predicting the association between neurodevelopment outcome measures (DDST-II and PEDS) and measured analytes (all in  $\mu\text{g}/\text{l}$ , except Pb-B in  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) in mothers and infants. Crude and adjusted RRs (and corresponding 95% CI, p-value) (each outcome modeled separately). Bolded numbers denoted to significant relationships.

Mixed exposure	DDST-II		PEDS	
	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
PC1 (MeHg-M, Mn-M, DDD-M and DDE-M)	1.212 (0.786-1.867, 0.384)	1.659 (0.9-3.055, 0.104)*	1.053 (0.6-1.847, 0.857)	1.242 (0.57-2.705, 0.585)*
PC2 (MeHg-B, MMn-U, MSe-U, and IPb-U)	0.823 (0.533-1.273, 0.382)	0.669 (0.363-1.236, 0.2)*	0.87 (0.496-1.527, 0.627)	1.039 (0.446-2.416, 0.93)*
PC3 (Mn-M, Mn-B, Se-B, and MPb-U)	0.923 (0.598-1.426, 0.719)	1.106 (0.665-1.839, 0.697)*	<b>0.485 (0.256-0.921, 0.027)</b>	<b>0.424 (0.176-1.022, 0.056)*</b>
PC4 (MeHg-B, IMn-U, MSe-U, and ISe-U)	0.855 (0.552-1.324, 0.482)	0.985 (0.579-1.675, 0.954)*	0.632 (0.351-1.14, 0.127)	0.696 (0.328-1.477, 0.345)*
PC5 (Pb-M, Pb-B, MPb-U, IPb-U)	1.085 (0.701-1.678, 0.715)	1.093 (0.622-1.918, 0.758)*	0.888 (0.509-1.551, 0.677)	0.633 (0.285-1.406, 0.261)*
PC6 (MeHg-M, DDT-M, DDE-M and IPb-U)	0.734 (0.482-1.116, 0.148)	0.696 (0.422-1.147, 0.155)*	0.792 (0.467-1.344, 0.388)	0.816 (0.427-1.559, 0.538)*

Adjusted for <sup>a</sup>MCr-U; <sup>b</sup>ICr-U; All models were adjusted for mother's age, mother's BMI, infant's age, gender, parity, the location of PHCC, mother educational level, z score weight for age, MCOT-U\* or ICOT-U\*\*

先進諸国では、水銀やカドミウムなどの有害金属の慢性低濃度曝露による健康影響が危惧され続けており、2000 年代前半には、妊娠可能年齢女性における慢性低濃度曝露が胎児の発育に悪影響を及ぼすことが報告された。近年、胎内の曝露環境を評価するために臍帯血や母体血の利用が国際的に検討され始めたが、現在のところ日本人のデータは少ない。東北大学が進めている東北コホート調査 (Tohoku Study of Child Development) に登録されている妊娠女性 687 名 (都市部在住、平均妊娠期間[標準偏差]は 39.5[1.3]週、胎盤の平均重量[標準偏差]は 559[97] g) における母体血、胎盤、臍帯血中の微量金属 (ヒ素、カドミウム、水銀、鉛、銅、亜鉛、セレン、アンチモン) の濃度を冷蒸気原子吸光分析装置 (CVAAS)

で測定した<sup>13)</sup>。測定値に基づいて胎盤を通過する微量元素を推定し、日本人の胎内環境を評価した。その結果、母体血中の水銀濃度は臍帯血中の水銀濃度と高い正の相関を示した（スピアマンの順位相関係数  $\rho = 0.78$ ）ことから、母体血の水銀濃度は胎内の水銀曝露の程度を評価する指標として利用できると思われた。また、臍帯血中の濃度と母体血中の濃度比（臍帯血中の濃度/母体血中の濃度）は2に近いことから、水銀は胎盤を能動的に通過していたと推測された。さらに、水銀と同様にアンチモンの濃度も母体血よりも臍帯血の方が高いということを世界で初めて明らかにした。血中アンチモン濃度はハウスダストに曝露されると上昇したという報告はあるが、その化学的性質、分布や生体影響を含む詳細な情報は少ないため、今後詳細に研究する必要がある。一方で、母体血中の鉛、ヒ素、セレンの濃度は臍帯血中のそれらと弱い正の相関を示し（鉛  $\rho = 0.41$ , ヒ素  $\rho = 0.2$ ,

セレン  $\rho = 0.26$ ）、また、銅、亜鉛、カドミウム、アンチモンは相関を示さなかった。従って、これらの金属の胎児への曝露の程度を評価するには、母体血中の濃度のみを指標とするのは適切でないことが示された。また、ヒ素、カドミウム、アンチモンの濃度は、個人間でのばらつきが大きいので、母体血と臍帯血中の濃度を測定したうえで胎内環境を評価すべきであると結論付けている。本研究で測定された母体血中水銀の濃度（中央値[25%値-75%値]）は、 $5.42 \mu\text{g/L}$  [3.89-7.59]であり、米国の国民健康栄養調査（NHANES 2013-2014）で測定された値（幾何平均） $0.678 \mu\text{g/L}$ 、カナダと台湾の出生コホート研究（MIREC）の値（中央値） $0.64 \mu\text{g/L}$  と  $2.24 \mu\text{g/L}$  に比べて高く、フェロー諸島において測定された値（中央値） $12.1 \mu\text{g/L}$  [2.6-50.1] に比べて低かった。母体血中鉛、ヒ素、カドミウムの濃度は他国のコホート研究等で得られた値とほぼ同じであった。また、母体血中アンチモンの濃度（中央値[25%値-75%値]）は、 $0.20 \mu\text{g/L}$  [0.06-0.40]であり、ドイツの調査研究の値（中央値） $0.6 \mu\text{g/L}$ 、オーストラリアの調査研究の値（中央値[25%値-75%値]） $1.54 \mu\text{g/L}$  [0.16-7.31]と比べて低かった。

魚介類の摂取によりメチル水銀に曝露される健康リスクがあることは一般的に知られている。メチル水銀曝露と不妊との関連については、限定的なデータしかなく、一致した見解が得られていない上、セレンとメチル水銀の相互作用を検討した疫学研究はこれまで行われていない。



## 資料 3-1-2

Table 2 Associations between blood metals and infertility after adjusting for possible confounders: results of multiple logistic regression analysis.

**Table 2**  
Associations between blood metals and infertility after adjusting for possible confounders: results of multiple logistic regression analysis.

	Model 1 (n = 141)		Model 2 (n = 135)		Model 3 (n = 116)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
<i>Blood metals</i>						
Mercury (log <sub>10</sub> )	<b>14.7</b>	1.57 – 138	<b>15.0</b>	1.23 – 183	<b>39.9</b>	1.91 – 836
Lead	1.05	0.91 – 1.23	1.02	0.87 – 1.20	1.04	0.86 – 1.26
Cadmium (log <sub>10</sub> )	2.88	0.33 – 25.4	4.32	0.32 – 57.7	2.31	0.12 – 45.4
Arsenic (log <sub>10</sub> )	0.35	0.07 – 1.84	0.39	0.06 – 2.51	0.44	0.05 – 3.94
Selenium	<b>0.97</b>	0.96 – 0.99	<b>0.97</b>	0.95 – 0.99	<b>0.96</b>	0.93 – 0.99
Zinc	1.00	1.00 – 1.00	1.00	1.00 – 1.00	1.00	1.00 – 1.00
Manganese	0.92	0.83 – 1.02	0.93	0.84 – 1.04	0.90	0.80 – 1.02
<i>Possible confounders</i>						
Age	<b>1.14</b>	1.02 – 1.29	1.14	1.00 – 1.30	1.14	0.98 – 1.33
Body mass index			1.01	0.89 – 1.15	1.01	0.87 – 1.18
PUFA intake			1.11	0.97 – 1.26	1.10	0.95 – 1.26
Current smoker			0.69	0.15 – 3.18	0.91	0.17 – 4.94
Habitual drinker			0.66	0.26 – 1.69	0.59	0.20 – 1.69
University education					0.87	0.28 – 2.73
Household income						
< 2 million JPY					1.00	(reference)
2-5 million JPY					0.91	0.14 – 5.86
> 6 million JPY					0.54	0.08 – 3.75

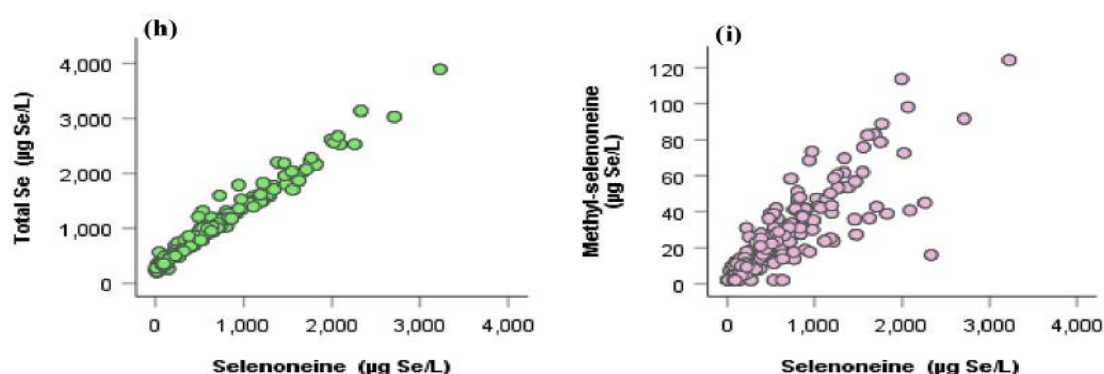
OR = odds ratio, CI = confidence interval, PUFA = polyunsaturated fatty acids, JPY = Japanese Yen. Blood mercury, cadmium, and arsenic were logarithmically (log<sub>10</sub>) transformed. The significance of odds ratio is indicated in bold ( $p < 0.05$ ).

Maeda らは、大学付属病院産婦人科にて不妊と診断された 98 名の女性患者と、健康保険組合加入の 30 歳代女性労働者 43 名の血液サンプルおよび食生活とライフスタイルに関する質問票調査の回答を用いて、症例対照研究を行った。血液中の水銀、鉛、カドミウム、ヒ素、マンガン、亜鉛、セレン濃度 (ICP-MS 法による)、および抗ミュラー管ホルモン (AMH) 測定値 (電気化学的発光免疫測定; ECLIA 法による) を患者群と対照群で比較するとともに、相関分析を行った<sup>14)</sup>。その結果、患者・対照群の血中平均総水銀濃度に有意差はなかったが、血中セレン濃度 (189 ± 25 μg/L 対 94.6 ± 44.3 μg/L) および血中セレン/水銀モル比 (200 ± 25 対 118.4 ± 70.5) は患者群で有意に低かった。年齢その他の交絡因子を調整した総水銀濃度は患者群で有意に高く、調整済みセレン濃度は患者群で有意に低かった。多重ロジスティック回帰分析の結果から、血中総水銀濃度が高いことと血中セレン濃度が低いことは不妊と有意な関連があることが示された(資料 3-1-2)。血中鉛、カドミウム、ヒ素、亜鉛、マンガン濃度は両群間で差異が見られず、また、AMH 値とそれぞれの血中金属濃度間に相関関係は認められなかった。妊孕性に対しメチル水銀が悪影響を及ぼす一方、セレンは保護的に作用する可能性があり、妊孕性保持のために女性はメチル水銀を多く含む魚の摂取に留意する必要があると述べた。

人におけるメチル水銀の主な曝露源は魚介類摂取であるため、スペインでは 2004 年以降、妊娠可能年齢の女性は、マグロ、メカジキ、サメなどの水銀含有量の比較的高い魚の摂取を控えるよう勧告されている。Ballesteros らは、この勧告がどの程度順守されているのか調べることを目的に、16~45 歳のスペイン女性 141 人に食生活習慣や魚介類の摂取に関するインタビュー調査と採血を実施した<sup>15)</sup>。血中の水銀とセレンレベルは冷蒸気原子吸光分析

装置 (CVAAS)、電気加熱原子吸光分析装置 (ETAAS) を用いて測定した。分析の結果、全血中の平均 Hg 濃度は 2.89 (標準偏差 2.75)  $\mu\text{g/L}$  であり、幾何平均値は魚の摂取頻度と正の相関関係が認められた。血清セレン濃度は 73.06 (標準偏差 13.38)  $\mu\text{g/L}$  であり、マグロの摂取頻度に伴い Hg 濃度が上昇した。血清セレン濃度と総水銀濃度との間には正の相関関係がみられた。16 人の妊娠中の女性 (対象者の 12%) では、平均総水銀濃度が米国 EPA の許容値である 6.4  $\mu\text{g/L}$  よりも高くなっていることがわかった。スペイン女性の水銀濃度は、他の欧米の調査報告値と比べて高く、妥当なレベルとされている 3.5  $\mu\text{g/L}$  を超えている女性が 31% 認められた。魚介類摂取に関する注意喚起が当事者に十分行き届いていない可能性がある」と述べられている。

アマゾン川周辺に住む住人の全血中のセレン濃度が高い理由として、セレン含量が多いブラジルナッツを食べるためと考えられている。このセレン種はセレノメチオニンであり、どの血液成分中にも検出される。ヌナビク地域 (カナダのケベック州にあるハドソン湾沿い) に住むイヌイット人の全血中のセレン濃度も高く、これは、彼らがセレン含量の多い大型の海産哺乳類や魚卵を主に食べることを原因とする。しかし、アマゾン川周辺に住む住人と異なり、イヌイット人の血液中のセレンの多くは主に赤血球に含まれ、その化学種は不明であった。Achouba らは、イヌイットの血液中に含まれるセレン種がセレノネインの可能性が高いと考え、セレン種の分析を行った<sup>16)</sup>。セレノネインは Yamashita らにより新規のセレン種として大型海産魚に見出され (2010 年)、さらに鹿児島県の離島住民の赤血球から主要なセレン種として抽出されたものである。Achouba らはまた、イヌイット人のセレン種の摂取源と考えられる白イルカ (ペルーガ) の肉の分析も行った。イヌイットの血液サンプルは、別研究で保存されていた 210 人分のサンプルを用いた。白イルカの肉は、ヌナビク研究所、および Centre for the Earth Observation Science から得て、脂肪組織を取り除き解析に用いた (脂肪組織のセレン含量は低いことが既に知られている)。セレノネインは、体内で Se-メチルセレノネインに変換され、腎臓から排出されることが分かっているため、定量はセレノネインだけでなく Se-メチルセレノネインも対象とし、高速液体クロマトグラフ-誘導結合プラズマ質量分析装置 (HPLC-ICP-MS/MS) を用いて行った。全セレン量は 17025 ISO ガイドラインに沿って、同位体希釈-誘導結合プラズマ質量分析装置 (ID-ICP-MS/MS) で測定した。分析の結果、赤血球中のセレン含量が高い人ほどセレノネインの含量が多いことが明らかとなり (資料 3-1-3)、イヌイットの血液中に含まれる主なセレン種はセレノネインであることが示された。また、セレノネイン含量が高い人ほど赤血球中の Se-メチルセレノネインの含量も高いことが示された (資料 3-1-3)。白イルカの肉からは Se-メチルセレノネインは検出されなかったため、イヌイットの赤血球中で検出された Se-メチルセレノネインは体内におけるセレノネインの代謝産物であると推定された。また著者らは、白イルカのセレノネインの起源を皮膚に常在する微生物の代謝産物ではないかと推定している。その理由として、白イルカの主餌である sculpin (ハゼ類の魚)、タラ、甲殻類などはセレノネイン含有量が低いこと、また、白イルカの皮膚にセレノネインを合成する微生物の近縁種がいることを挙げている。



資料 3-1-3

Fig. 4. Identification and quantification of selenoneine and Se-methylselenoneine in RBC of Nunavimmiut. (h) Correlation between concentrations of total Se and selenoneine in RBC of Hudson Strait Nunavimmiut ( $r_s \frac{1}{4} 0.984$   $P < 0.0001$ ). (i) Correlation between concentrations of selenoneine and Se-methylselenoneine in RBC of Hudson Strait Nunavimmiut ( $r_s \frac{1}{4} 0.901$ ,  $P < 0.0001$ ).

これまでの疫学研究で、糖尿病や心血管疾患の発症に有害な重金属が関与することが示唆されている。一方で、動物実験では酸化ストレスへの防御機構や主要栄養の代謝過程で必須微量/金属が不可欠であることが実証されている。Bulka らは必須および有害金属がメタボリックシンドロームにどのように関与しているかを横断調査により検証している<sup>17)</sup>。2011-2014年間の米国国民健康栄養調査 (NHANES) データを用いて、1088名の尿中金属濃度 (ヒ素、カドミウム、無機水銀、金属水銀)、全血中金属濃度 (マンガン、鉛、メチル水銀、セレン)、および血清銅、血清亜鉛濃度について主成分分析を行い、特徴的な構成成分の抽出と判別を行った。メタボリックシンドロームの診断は、学協会合同会議による Joint Scientific Statement (2009年) に準拠し、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リックシンドロームの有所見者とした。これらの取得データから主各金属への曝露パターンを主成分分析法により判別し、交絡因子調整済みのメタボリックシンドローム発症率を比較すると、推定曝露量四分位の最低位を基準とした最高位の比率は、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-マンガン曝露群では 0.95 (以下同: 0.78-1.16)、カドミウム-鉛曝露群では 0.73 (0.57-0.94)、銅曝露群では 0.91 (0.76-1.10)、セレン-亜鉛曝露群では 1.36 (1.13-1.63) となった。ヒ素-水銀曝露パターン群で正の関連が見られたのは、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である者が多かったことによるとしている。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考察された。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。有害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裏付ける必要がある。

### 3-2) 健康便益・リスクコミュニケーション

メチル水銀は酸化防御のために重要なセレン含有酵素を阻害し、脳に損傷を与える。食物のうち魚介類は健康維持に必要な栄養素の摂取源となる反面、メチル水銀の摂取源ともなり、妊娠期には胎児への影響を考慮した上で摂取しなければならない。海洋魚類の摂取に際しては、メチル水銀量に対し過剰モル比となるセレン量を含有する魚では水銀毒性リスクを低減できるといわれている。水銀の毒性軽減にセレンが重要な役割を果たすため、海洋魚類摂取のリスク・ベネフィットの予測指標となる、セレン健康便益値 (HBV; health benefit value) に注目が集められている (換算式:  $HBV = (Se - Hg)/Se \cdot (Se + Hg)$ 、セレンと水銀の単位は  $\mu\text{mole/kg}$ )。HBV が負の場合は、モル換算で含有セレン量を上回る水銀が存在し、セレン中和作用の有効性が損なわれていることを意味するため、HBV は正の値であることが水銀毒性軽減の観点から推奨される。Ralston らは HBV の推計を目的として、太平洋産のゴンドウクジラ、アオザメ、オナガザメ、メカジキ、マグロ (メバチ)、カツオのセレンと水銀モル濃度を測定した<sup>18)</sup>。その結果、ゴンドウクジラとアオザメ、メカジキは概して HBV が負の値となり、体重が重いほどその傾向が強いことがわかった。一方、オナガザメ、マグロ、カツオは体重にかかわらず HBV は正の値となり、これらの魚種ではセレン含有酵素の働きが阻害されている可能性は低いと推測された。HBV (資料 3-2-1、Table 2) は妊婦が海産食物を選んで食べる際に有用な指標となるとしている。

#### 資料 3-2-1

Table 2 Seafood Selenium Contents, Selenium Deficit or Surplus, and Health Benefit Values.

Table 2  
Seafood Selenium Contents, Selenium Deficit or Surplus, and Health Benefit Values.

Seafood	n	mg Se/kg	$\mu\text{mol Se/kg}$	( $\mu\text{mol Se-Hg/kg}$ )	HBV
Pilot whale	18	0.41 ± 0.31	5.23 ± 3.88	-2.52 ± 6.40	-14.79 ± 19.98
Mako shark	10	0.32 ± 0.04	4.07 ± 0.48	-4.93 ± 1.79	-16.44 ± 8.57
Swordfish	49	0.43 ± 0.12	5.40 ± 1.48	0.41 ± 1.80	0.28 ± 3.73
Thresher shark	10	0.52 ± 0.12	6.55 ± 1.51	1.68 ± 1.43	2.67 ± 2.04
Bigeye tuna	50	0.99 ± 0.28	12.38 ± 3.47	9.40 ± 3.73	11.47 ± 3.79
Skipjack tuna	10	1.56 ± 0.92	19.83 ± 11.71	18.15 ± 11.74	19.61 ± 11.83

魚は有害な水銀の摂取源となるが、同時にエイコサペンタエン酸 (EPA)、DHA などのオメガ 3 不飽和脂肪酸やメチル水銀の毒性を緩和するセレンなどの有益な微量元素が含まれており、リスクとベネフィットの両者を評価する必要がある。Afonso らは、ポルトガルで一般的に消費されている 25 種の魚類を選定し、既存文献の測定値から EPA+DHA、セレン、メチル水銀濃度を推定した<sup>19)</sup>。文献は信頼性の高い 70 文献を選び、調理法別 (生食、蒸す、焼く、炙る) に魚可食部の平均濃度 (標準偏差) を算出し、EFSA と FAO/WHO が公表するデータを利用しそれぞれの生物学的利用能 (bioavailability) についても検討した。1 食当たりおよび 1 週間当たりの摂取量を数学モデルで推計したところ、ヨシキリザメ (blue

shark) を食べると、調理方法にかかわらず、耐容週間摂取量を 22%上回るメチル水銀を摂取するおそれがあることがわかった。メチル水銀の摂取リスクが、マグロの缶詰では 7%未満であったのに対し、蒸したり焼いたりしたマグロ魚では 6~37%と比較的高くなっていた。生物学的利用能のデータと統合すると、いずれの魚を摂取してもメチル水銀の規制値やガイドライン値を超過する可能性は低いことが示された。EPA と DHA は心血管疾患の予防に有用だといわれているが、鯖、鮭、鰯などの魚でこれらの栄養価が高く、1週間に1回以上食べることが推奨される。セレンの健康便益値(算定式;  $Se-HBV = ([Se] - [Hg] \text{ (or [MeHg])}) / ([Se] \times ([Se] + [Hg] \text{ (or [MeHg])}))$ )およびセレン・メチル水銀のモル比を見ると、ヨシキリザメを除き、いずれの魚種においてもメチル水銀毒性に拮抗可能な十分量のセレンが含まれていることがわかった。メチル水銀曝露のリスクについて、ヨシキリザメと調理したマグロ魚を日常的に摂取する場合には注意を要するが、後者は高いセレン量が含有される魚種であるため、毒性が軽減される可能性も高いと考察されている。

魚類中の水銀・セレン濃度とリスク修飾バランスについて検討するため、Azad らは 2006~2015 年間に大西洋北東部において硬骨魚 17 種類(サンプル数計 8459 匹)を収集し、それぞれのセレンと水銀濃度を測定した<sup>20)</sup>。平均水銀濃度では、最小値がタイセイヨウサバの 0.04mg/kg であり、最大値はキタアオビレダラの 0.72mg/kg であった。平均セレン濃度の範囲は 0.27mg/kg (タイセイヨウタラ)~0.56mg/kg (キンメダイ)と、水銀に比べばらつきが小さかった。セレンと水銀のモル比は、平均して 1.9 (キタアオビレダラ)~43.3 (サバ)の範囲となり、遠洋魚類のモル比が(主に水銀濃度が低いため)高値であったのに対し、深海魚類のモル比は低い傾向にあった。セレンと水銀濃度は 17 種類中 13 の魚種で正の相関関係が見られた。漁獲地域が北方海域から南下するにつれ、概ね魚の水銀濃度は上昇し、セレン・水銀比は低くなる傾向が見られた。また、沖合で捕獲された魚に比べ、フィヨルド湾や沿岸で獲れた魚の方が高い水銀濃度であり、セレン・水銀比は低い値となっていた。測定したすべての魚類でセレン・水銀モル比は 1 を超えており、水銀値は深海魚のアツカワダラやキタアオビレダラなどの例外を除き、EU での最大許容濃度の 0.5mg/kg を下回っていた。アツカワダラやキタアオビレダラ、オヒョウを 1 週間に 2 回以上食べると、水銀の週間耐容摂取量を超える可能性があるが、セレンが十分量存在するため、メチル水銀毒性は軽減されるものと推測された。セレン摂取量が充足していない一部の住民では注意を払う必要がある。

Lazarini らは、イワシの缶詰類の摂食に伴う水銀とセレンのリスク・ベネフィットのバランスについて、セレン・水銀比およびセレン健康便益値(HBV)を算出して評価を行った<sup>21)</sup>。対象サンプルは世界各地で製造された 63 種類のイワシ缶で、誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-OES)とアマルガム原子吸光法によりセレン、総水銀、メチル水銀濃度を測定した。収集サンプルの内訳は、ブラジル・サンパウロ市で販売されたオイル缶 25 種、トマトソース浸缶 25 種、その他の国で販売されたもの 13 種(原産国はブラジル、モロッコ、ドイツ、アルゼンチン、カナダ、フランス、スペイン、ポルトガル、タイ)であり、別に既存文献のデータも参照して比較・検討した。測定の結果、ブラジルのサンプルでは濃度範囲

が水銀 12.6~65.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、メチル水銀 <3.7~45.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、セレン 310~1370  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。いずれの缶詰の総水銀、メチル水銀濃度ともブラジルでの規制値や FAO/WHO 公表の最大許容濃度よりは低かった。ブラジルのサンプルでメチル水銀/総水銀比を算定すると、最も毒性の強い水銀化学形態であるメチル水銀が、トマトソース浸缶で 52%、オイル缶で 39%と高割合で含まれていた。HBV およびセレン・水銀モル比を算出すると、イワシ缶のセレン濃度はおおむね水銀毒性を中和するのに十分な量が含まれていることがわかった。

これまでの知見から得られた健康リスクに対する情報は、関係者の間で広く共有され、適切な判断と行動に結びつくことが望まれる。メチル水銀毒性やリステリア食中毒リスクに対しては、問題意識を持つことにより食行動が変わり、リスクのある食物の摂取量が減ることにつながると考えられる。Zhou らは、ガイドラインが出されている妊娠期のリステリア菌とメチル水銀毒性に対する注意喚起事項について妊婦自身が意識しているか、また、意識のあり方によって食事の質に影響を与えているかをオーストラリアにおいて調査した<sup>22)</sup>。調査対象者は、オーストラリア南部アデレード市内の 2 箇所の産科医院でリクルートした単胎および妊娠週 10~23 週、BMI 18.5 以上で糖尿病歴のない 81 名であり、質問票により次の 5 領域に関する回答を得た：1) 妊娠中の健康状態および食習慣、2) 妊娠中のリステリア菌およびメチル水銀の有害性に関する認知度、3) 食物の安全な取扱い、4) 推奨されている妊娠期の食事摂取①~⑤に関する認識[①リステリア感染予防、②食品安全性、③魚介類摂取リスク、④n3-LC PUFA などの栄養素摂取、⑤ビタミン類ほかサプリメントの摂取]、5) リステリア感染リスクの高い食品およびメチル水銀を高濃度含有する魚類の妊娠前後における摂取状況（リスク食品と魚類はオーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) でガイドラインを公表）。食事の質については、2005 Healthy Eating Index を用いた半定量的食物摂取頻度調査票により妊娠 10~23 週と 34~36 週に各対象者 2 回ずつ評価した。対象者の妊娠期リスクに関する認知度は、リステリア食中毒よりもメチル水銀毒性の方が有意に高く（前者 59.2%，後者 75.3%， $p < 0.001$ ）、96.8%の妊婦がメチル水銀を高濃度含有する魚介類の摂取を控えていた。また、リステリア食中毒に関する注意勧告を知っている者では知らなかった者に比べ、特定の高リスク食品を摂らないか摂取量を減らした者の割合が高かった（生魚；96.0% 対 69.2%， $p = 0.046$ ，ソフトクリーム；93.9% vs 58.3%， $p = 0.004$ ，スプラウト；68.7% 対 28.5%， $p = 0.006$ ）。本対象者では、推奨ガイドラインの認知の有無にかかわらず、妊娠期間中における食事の質に変化は認められなかった。リスクの高い食物の摂取を控えることで特定の栄養素の摂取量が低下する可能性が考えられるため、さらに大規模な調査を実施して、妊娠期の食事の質を最適化できるようなデータを収集する必要がある。

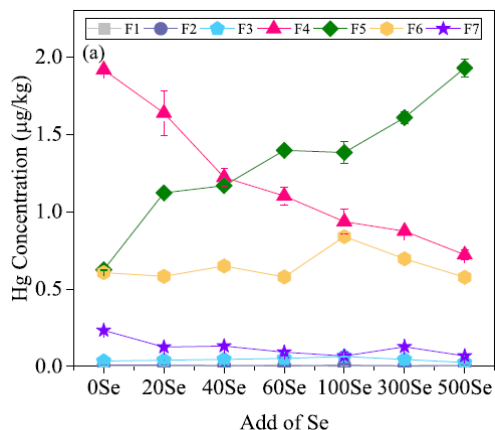
### 3-3) 土壌への投与実験

土壌から水銀を取り除く方法として、植物が根から水分や養分を吸収する能力を利用したファイトレメディエーションや、低温加熱処理が試みられている。しかし、これらの方法は時間がかかり費用も高く実用的でない。Li らは、水銀で汚染された土壌において、セ

レンが水銀を浄化する効果を調べるとともに、そこで収穫された米（胚と胚乳）中の微量元素（鉄、銅、亜鉛）量の変化を調べた<sup>23)</sup>。実験は中国貴州省清鎮市にある中油 158 地区で行われた。ここは貴州省有機化学工場からの産業排水により水銀に汚染された地区である。ここに、ポリエチレン板で囲んだ区画（横 35 cm × 縦 50 cm × 高さ 35 cm）を 6 つ準備し、0、0.01、0.1、0.5、1、5  $\mu\text{g-Se/mL}$  のセレンを毎日投与した。投与期間は稲から結実するまでの 5 か月間とし、投与形態は亜セレン酸塩を用いた。5 か月間の投与後、稲穂は、根、茎、葉、米に分けられ、さらに米はぬか層（外皮）と胚芽精米（胚がついたままの胚乳）に分けられた。それらの水銀含量は誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を用いて測定された。胚芽精米中の水銀、セレン、鉄、銅、亜鉛は冷蒸気原子蛍光分析法（CVAFS）を用いて測定された。セレンが稲穂への水銀蓄積を軽減させる効果は、濃度が高ければ良いというわけではなく、0.1、0.5  $\mu\text{g-Se/mL}$  の濃度が適しており、高濃度の場合、むしろ水銀の蓄積は増加する結果を得た。また、セレンは胚芽精米のうち胚への鉄、銅、亜鉛の取り込みを促進させ、胚芽精米の栄養価を高めることが分かった。以上のことから、著者らは、セレンを適正に投与すれば土壌の水銀を浄化し、胚芽精米の栄養価を高める方法の一つとして有用であると述べた。

土壌中における重金属類の化学形態はさまざまであり、汚染土壌の浄化方法を改善するためには、セレン投与による水銀の化学形態の変化を調べる必要がある。Xu らは、水銀に汚染された土壌にセレンを投与し、土壌中の水銀の化学形態を調べた<sup>24)</sup>。化学形態は、選択抽出法により得られた画分に基づき推定された。メチル水銀 1.1-2.4  $\mu\text{g/kg}$ 、水銀 3405 ± 332  $\mu\text{g/kg}$ 、セレン 0.17-0.37  $\mu\text{g/kg}$  を含む水田（貴州省の万山水銀鉱山の溝溪地区）に、7 つの試験区（各 5 kg の土壌）が準備され、それぞれに 0、20、40、60、100、300、500 mg/kg のセレンが投与された。セレンには亜セレン酸ナトリウムが用いられ、稲穂形成期の 1 か月前に投与された。収穫後、根付近の土を回収し、選択抽出法により 7 画分（F1～F7）を得たのち、水銀量が測定された。F1 は水溶性画分、F2 はヒトの胃酸で溶け出る画分、F3 は土中の腐植物質のうちフルボ酸に吸着していた画分、F4 は土中の腐植物質のうちフミン酸に吸着していた画分、F5 は強固な錯体を形成していた画分、F6 は硫化水銀の画分、F7 は残渣（フッ化水素酸で溶け出た画分）であった。水銀は冷蒸気原子蛍光分析法（CVAFS）、メチル水銀はガスクロマトグラフィー（GC）-CVAFS で測定した。また、稲穂の根、茎、葉、米の水銀量も測定した。セレンの投与により、土壌中の総水銀量はほとんど変わらなかったが、メチル水銀量は最大でおよそ 4 分の 1 以下に減少した。メチル水銀の減少はセレンの投与量が高くなるにつれ顕著となった。稲穂の根と米においてのみ、総水銀量、およびメチル水銀量がセレンの濃度依存的に減少し、茎や葉ではそのような現象はみられなかった。セレンを投与する前の土から、水銀を選択抽出すると、主に F4 画分に水銀が存在し、特にメチル水銀が多く含まれていた。投与するセレンの濃度が高くなるにつれて、F4 画分中の水銀量は減少し、F5 画分に含まれる水銀量が増加した（資料 3-3-1）。しかし、F5 画分にはメチル水銀はほとんど含まれていなかった。つまり、セレンを投与する前は、土壌中水銀の化学形態は主にメチル水銀であり、腐植物質のうちフミン酸に吸着していたと考えられ、セレンの投与に

より、メチル基のない水銀に土中で変換されたと推測された。著者らは、今後 F5 画分における水銀とセレンの複合体に関する解析を進め、水銀汚染土壌におけるセレンの浄化効果のメカニズムを明らかにしたいと述べている。



資料 3-3-1

Fig. 2. (a) The distribution characteristics of different Hg fractions under different Se treatments.

#### 3-4) 生物および細胞実験

亜セレン酸塩はメチル水銀の毒性を緩和することができるが、セレンは有益効果を与える濃度域と毒性効果をもたらす濃度域が近接していることがしばしば問題となる。一方で、低分子セレン体の SeNPs は毒性が弱く、亜セレン酸塩を含むその他のセレン化合物よりも抗酸化力が高いことが知られている。つまり、低分子セレン体 SeNPs を使用することで、セレンの毒性を抑えながらメチル水銀中毒の毒性を効果的に軽減できる可能性がある。Li らは、メチル水銀中毒ラットに対する SeNPs の効果を調べる目的で、血漿中の水銀量の変化と水銀が含まれる血漿タンパク質を推定した<sup>25)</sup> (メチル水銀中毒ラットの神経毒性の軽減効果については調べられていない)。本実験ではラットにメチル水銀を 1 日おきに 28 日間強制胃管投与し、その後 1 日おきに 90 日間 SeNPs を投与した。SeNPs の投与前後における血漿中の水銀量を誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) で測定した結果、SeNPs 投与前 (0 日)、投与後 30 日、90 日の血中の水銀量は経日的に増加していた。水銀/メチル水銀中毒の動物にセレン化合物を投与すると、組織中の水銀が血中に移行し、尿中に排泄されることが知られているため、SeNPs の投与により組織中の水銀が血中に移行したと考えられる。しかし、尿中の水銀排出量は増加していなかった (データ未掲載)。そこで、水銀が含まれる血漿タンパク質を、ポリアクリルアミド電気泳動 (SDS-PAGE)、蛍光 X 線分析、サイズ排除 ICP-MS、及びマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析装置 (MALDI-TOF-MS) を用いて推定した。その結果、SeNPs の投与前の血中水銀はメタロチオネイン (21kDa) に結合していたが、投与後には血中アルブミン (40 と 75kDa) や今回未同定のタンパク質 (170kDa) などの高分子タンパク質に結合していたことが明らかとなった。以上のことから、SeNPs の投与は、組織中水銀の血中への移行を促すが、同時に高分子の血漿タンパク質への結合を促進してしまい、尿中への排出を阻害してしまうことが示唆された。今後、170kDa タ



ンパク質の解析と神経毒性の軽減効果の評価が求められる。

近年、環境汚染物質の生体外への排出に関わる腸内細菌叢の役割について関心が高まっている。セレンによるメチル水銀の毒性緩和作用にも腸内細菌叢が関与する可能性が考えられるため、Liuらは動物実験で検証を行った<sup>26)</sup>。ラットに生理食塩水に溶かしたメチル水銀を隔日で4週間胃管強制投与(4mg/kg体重)し、後肢運動失調や活動量低下などの中毒症状が現われることを確認した。その後90日間、ラットに亜セレン酸ナトリウムを一日おきに胃管強制投与し、糞便を8、30、60、90日目に収集して腸内細菌叢を分析した。セレンと総水銀濃度は誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)、メチル水銀は冷蒸気原子蛍光分析法(CVAFS)を用いて測定し、腸内細菌叢は16S rRNA遺伝子配列解析に基づくピロシーケンス法(16S rRNA領域の増幅を行い、次世代シーケンサーにより配列を決定し、16S rRNA配列データベースに対する相同性解析により腸内細菌プロファイルを同定する方法)で分析を行った。その結果、メチル水銀中毒ラットでセレンを投与した群では腸内細菌叢の門(Phylum)、属(Genus)の両方のランクともに生理食塩水のみ投与されたコントロール群に徐々に近づき、腸内細菌叢のプロファイルが復元されたことが示唆された。糞中総水銀濃度はセレン投与30日後まで上昇していた。水銀中毒ラット糞中の総水銀に対するメチル水銀の割合は、81~105%であったのに対し、セレン投与後には65~85%に低下しており、メチル水銀の分解が生体内で促進されたと考えられた。メチル水銀の存在下で腸内細菌叢はダメージを受けメチル水銀の解毒が阻害されたが、セレンの投与により細菌叢が再び回復したことが示唆された。他の動物や人においても腸内細菌叢がメチル水銀毒性の解毒に何らかの役割を果たしているとは推測され、引き続きデータを蓄積する必要があると述べられている。

水銀がヒトの脳内に取り込まれると重要な酵素活性を阻害したり、活性酸素種(ROC)が増えたりして神経発達障害を引き起こすことが知られている。セレンは水銀の毒性軽減作用を有する一方で、生物に投与する際はセレンそのものの毒性も問題となるため、弱毒性とされる二セレン化ジフェニル( $\text{Ph}_2\text{Se}_2$ )や有機セレン体が投与形態の第一候補となる。Baldisseraらは、淡水魚のソウギョを用いて投与実験を行い、有機体の塩化メチル水銀( $\text{CH}_3\text{HgCl}$ )の毒性に対する二セレン化ジフェニルの拮抗作用について検討した<sup>27)</sup>。塩化メチル水銀を混餌投与したソウギョでは、コントロール群に比べ遊泳距離とスピードが有意に低下した。水銀曝露96時間後に脳細胞を採取し測定したところ、コルチゾールROSレベル、キサンチンオキシダーゼ(XO)活性、脂質過酸化反応(LOOH)、カルボニル化タンパク(PC)の上昇とアセチルコリンエステラーゼおよびNa-Kポンプ機能の低下が認められた。二セレン化ジフェニルを混餌(3mg/kg)で追加投与すると、遊泳距離など活動量の増加とコルチゾール、ROSレベル、XO活性抑制の改善化が見られ、アセチルコリンエステラーゼおよびNa-Kポンプ機能も回復した。環境中で曝露され得る水銀曝露レベルでの本実験で、ソウギョの終脳と中脳組織に酸化損傷が生じたが、セレンの同時投与により神経行動障害が抑えられる可能性が示された。

Cabezasらは、ゼブラフィッシュを用いて、メチル水銀( $\text{CH}_3\text{HgCl}_2$ )の生物濃縮と毒性に

対するセレン ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ; 亜セレン酸ナトリウム) の効果を調べており、その効果は、臓器ごとに異なることを明らかにした<sup>28)</sup>。ゼブラフィッシュ卵黄嚢仔魚 (以下仔魚) 及び成魚に、LC50 の濃度の 10 分の 1 濃度に相当するメチル水銀 ( $25 \mu\text{g/L}$ ) を単独で、またはそのメチル水銀とおおよそ等モル量であるセレンを同時に浸漬法により曝露したのち、仔魚、成魚の臓器及び組織 (脳、肝臓、消化管、筋肉組織) における水銀の蓄積量と BCF (生物濃縮係数) を測定した。また関連する遺伝子 (酸化ストレスに関わる遺伝子 [gpx1, gstp1, prx1]、メチル水銀の曝露に関連を示す遺伝子 [fos, mrps31, msna, btbd10b, irg11, txn1]) の発現を解析した。仔魚、及び成魚の消化管と筋肉組織では、セレンの同時曝露によりメチル水銀の BCF が大幅に減少したことが示され、また、酸化ストレスが軽減されていたことも遺伝子発現の解析により示された。つまり、仔魚、消化管、筋肉においては、セレンによるメチル水銀の毒性の軽減効果が認められた。脳では、セレンの同時曝露によりメチル水銀の蓄積量が微増しており、生物濃縮の軽減効果は認められなかったが、メチル水銀単独曝露では亢進していた fos の発現が改善されていた。fos の発現亢進は細胞の損傷を意味するため、脳組織では、セレンの同時曝露によりメチル水銀による細胞への毒性が緩和されていたことがわかった。一方、肝臓では、メチル水銀の生物濃縮及び毒性に対してセレンによる軽減効果は認められなかった。しかし、mrps31, msna, btbd10b が他の臓器と比べて特徴的な発現を示していた。これら遺伝子の機能は未知な点が多く、著者らはこれらの遺伝子の機能が詳細に分かり次第、セレンの同時曝露による肝臓への影響を評価したいと述べている。

Dolgova らは、水銀とセレンの相互作用を調べる目的で、ゼブラフィッシュに塩化メチル水銀または塩化水銀を曝露し、セレノメチオニン処理の前後で脳や眼組織の水銀とセレン濃度分布にどのような影響が現われるか実験を行った<sup>29)</sup>。セレノメチオニンを曝露した雌魚から生まれた稚魚では、脳への水銀移行量の減少が認められた。塩化水銀曝露に先立ってセレノメチオニンに曝露すると、曝露処理後の脳の水銀とセレンレベルはどちらも上昇したが、毒性影響は軽減していることがわかった。一方、セレンメチオニンの処理後に塩化メチル水銀に曝露しても、メチル水銀レベルは変わらず、むしろ毒性影響は増強する傾向が見られた。メチル水銀と塩化水銀いずれの化学形態での曝露でも、Hg-Se 複合体の形成でセレンが使い果たされるだけでなく、セレンの細胞内外への移行が妨げられることにより、セレンの代謝過程は著しく阻害された。水銀曝露の後にセレンを処理しても、通常時のセレンレベルまで回復することはなく、水銀曝露によるセレンの代謝阻害により、セレノプロテイン類の機能低下が引き起こされるものと思われた。実際に水銀の曝露により、セレノプロテイン脱ヨード酵素がかかわる甲状腺ホルモン代謝を著しく阻害したため、セレノメチオニン処理では甲状腺ホルモン量を維持することはできず、別種のセレン形態で検討する必要があると思われた。

メチル水銀を含むアルキル水銀は分子中のアルキル基の影響で細胞膜の透過性も良く、さらに  $\text{MeHg}^+$  がグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)、グルタチオン (GSH)、グルタチオンレダクターゼ (GR) 等の抗酸化物質を不活化し、それゆえ細胞内の活性酸素種 (ROS) を増加させ、細胞に損傷を与える。メチル水銀の分解は、メチル水銀の毒性を無効にする最適な

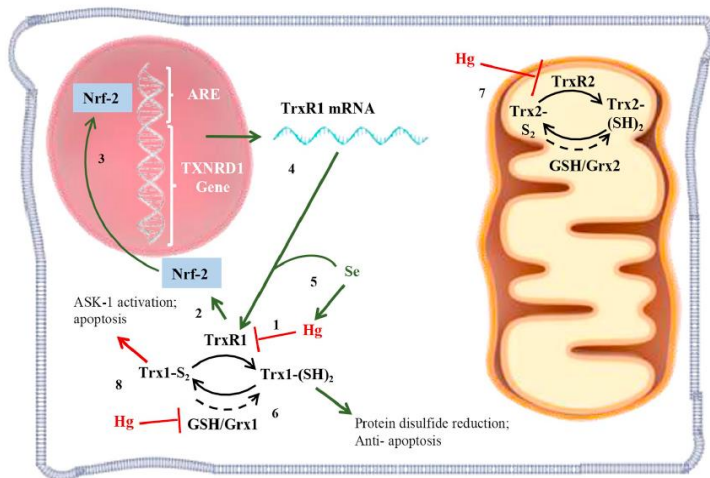
方法であるが、分子中の Hg-C 結合は強固で安定的であるため、急速に分解することは難しいとされている。Karri らは、微生物がもつメチル水銀のメチル基を脱メチル化する酵素 (MerB) の作用メカニズムを参考に、強力な脱メチル化剤を合成した<sup>30)</sup>。MerB は 2 つのシステイン残基をもち、その 2 つのシステインが 1 つのメチル水銀分子の水銀原子に干渉することで容易に Hg-C 結合を切断する。Karri らは、 $\gamma$ -セレン-イミダゾール環-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-イミダゾール環-セレン-の構造をもつ化合物 (以降 L3Se とよぶ) を化学合成し、それがメチル水銀に対する強力な脱メチル化能を有し、メチル水銀の毒性を軽減することを明らかにした。著者らは、まず、塩化メチル水銀溶液中のメチル水銀に対する L3Se の分解能を調べた。p-チオクレゾールの存在下で L3Se を加え、4 時間後に液中の分子組成と構造を NMR で解析した結果、水銀原子は L3Se に捕捉され、メチル基はメタンガスに変換されていたことを明らかにした。MerB の 2 つのシステインのように、L3Se の 2 つのセレン原子が 1 つの水銀原子に結合していたこともわかった。p-チオクレゾールの非存在下では、メチル水銀の代謝産物として毒性を有するジメチル水銀を生じた。次に、培養細胞 (HepG2 [肝臓由来の細胞]) を用いた実験で、メチル水銀に対する L3Se の細胞保護作用を調べた。p-チオクレゾールの存在下における L3Se の投与により、メチル水銀を原因とする GPx、GR、GSH の不活化、活性酸素種の増加、ミトコンドリアの損傷が改善され、細胞生存率をおよそ 30% (MeHgCl 存在下) から 80% (MeHgCl、L3Se、p-チオクレゾール存在下) に上昇させた。以上の実験により、Karri らは、L3Se がメチル水銀を早急に分解し、p-チオクレゾールの存在下での L3Se 投与が、メチル水銀の毒性に対して細胞保護効果を示すことを実証した。

### 3-5) 総説

水銀とセレンの相互作用が認められてから 50 年以上たち、セレンによる水銀の毒性の軽減効果が期待され多くの研究が行われている。しかし、セレンの投与量によっては、その効果は全く見られず、逆に水銀やセレン自体による毒性を増加させる例も報告されている。Branco らは、水銀毒性の軽減効果を理解するためには詳細な分子メカニズムの解明が必要と考え、1967 年から 2018 年に発表された 86 報の論文をレビューし、セレンによる水銀の毒性軽減作用について推察した<sup>31)</sup> (ただし、本レビューにはメチル水銀に特化した情報をほとんど含まない)。毒性軽減に強く関連するシグナル経路として、チオレドキシシン反応系に注目した。チオレドキシシン反応系は、細胞内の酸化ストレス反応、核内の DNA 合成と修復、アポトーシスなどを制御している。主に関与する分子はチオレドキシシン (Trx) とチオレドキシシンレダクターゼ (TrxR) である。グルタチオン反応系のように、還元型 Trx が抗酸化作用を示し、酸化型になった Trx は TrxR によって還元され、もとに戻る。Trx は分子内にシステイン由来のチオール基をもち、Trx 分子自体が水銀 (Hg<sup>2+</sup>) と結合し、水銀の毒性を中和する能力を持つ。TrxR はセレンを含むセレノプロテインである。システイン由来のチオール基とともに C 末端にはセレノール基 (Se<sup>2+</sup>) をもち、TrxR 分子自体も水銀 (Hg<sup>2+</sup>) と高い結合能力をもつ。著者らはまず、いくつかの論文から、分子内のチオール基とセレノール基の数を根拠に水銀の毒性軽減効果を裏付けようとしたが、それだけではセレンの投

与による水銀の毒性の軽減効果、及びセレンの過剰投与による毒性増強効果を説明できないと結論付けた。次に、TrxR バリエントの特異性とグルタチオン反応系をもとにセレンによる水銀の毒性軽減作用を推察した。TrxR には細胞室局在型 (TrxR1) とミトコンドリア局在型 (TrxR2) のバリエントがある (資料 3-5-1)。TrxR は水銀 ( $Hg^{2+}$ ) が結合すると不活性化するのだが (矢印 1)、TrxR1 バリエントの場合、その不活性化は細胞質内にある Nrf-2 転写因子の核内移行を誘導する (矢印 2 と 3)。Nrf-2 は TrxR1 を含む抗酸化物質類の発現を促進する転写因子である。この経路により細胞質内の TrxR1 の濃度は一時的に補償される (矢印 4)。セレンはこのシグナルをさらに促す (矢印 5)。つまり、セレンによる水銀の毒性軽減作用はセレンと水銀の複合体の形成だけでなく、チオレドキシシン反応系の保護効果も含むと考えられる。ただし、この反応は TrxR2 を介したミトコンドリア内の反応には関係なく、ミトコンドリア内の水銀による障害 (TrxR2 の不活性化) は回復しない (矢印 7)。従って、水銀の中和を目的としてセレンを加え続けても、ミトコンドリアの損傷は継続する。細胞内における高濃度のセレンは、活性酸素種生成の原因ともなり、セレンの過剰投与だけで水銀の毒性を軽減できないばかりか、むしろ細胞毒性を増強させることは、分子メカニズムにおいても理に適っていると考えられる。水銀によって TrxR が不活性化されると、還元型グルタチオンが TrxR の役割を一時的に代償する (矢印 6)。しかしながら、水銀濃度が上昇すれば、還元型グルタチオンも不活化し、その結果、細胞質内に酸化型 Trx が蓄積する。この蓄積はアポトーシスを促進する ASK-1 以降のシグナルを活性化させ (矢印 8)、その細胞が構成する組織と生体に損傷を与える。つまり、水銀の毒性作用は、1 対 1 の分子どうしの関係では説明しきれないといえる。

以上のように著者らは、チオレドキシシン反応系に関わるシグナル経路に関する文献に基づき、水銀の曝露、セレンによる中和、そしてセレンの過剰投与による毒性の増強について解説した。



資料 3-5-1

Fig. 6. Interaction between Hg compounds and the thioredoxin system. Mercury (Hg) compounds target TrxR1 at the cytosol inhibiting its activity (1). This stimulates Nrf-2 translocation to the nucleus (2) where it binds the antioxidant response element (ARE) in the promoter region of the TXNRD1 gene (3) promoting transcription (4) and de novo synthesis of TrxR1, which is supported by selenium (Se) supplementation (5). Still, when TrxR1 activity is hampered an alternative mechanism involving GSH and Grx1 keeps Trx reduction (6). At the mitochondria (7) the same interactions take place except TrxR2 de novo synthesis due to the absence of ARE in the TXNRD2 gene. As Hg concentrations rise, the backup mechanism (6) is inhibited, Trx becomes oxidized and ASK-1 is activated leading to apoptosis (8).

4) 多価不飽和脂肪酸に関する文献情報

多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は、体内ではトリアシルグリセロールの成分として体脂肪に存在するほか、細胞膜リン脂質に含まれて存在する栄養成分である。PUFA は二重結合の位置から、オメガ6系とオメガ3系に大別される。オメガ3系 PUFA には EPA や DHA が含まれるが、これらは魚介類の脂質に特徴的に多く存在している。EPA や DHA は、膜の流動性の調節や膜関連酵素の機能に影響を与える他、脂質代謝等における転写因子のリガンドとして、さらには、脂質メディエーターとして炎症性疾患等に広く関与する。このように PUFA は多彩な生理活性を有するが、その主な摂取源は魚介類の摂取であり、このためメチル水銀と曝露源が重なる。セレンと同様に、メチル水銀の有害影響を考える上で重要な交絡要因となると考えられる。このため PUFA の役割について近年の状況を概観しレビューを行うこととした。

4-1) 2018年版のコクランレビューによる評価

胎児期から乳児期にかけて、DHA が脳神経細胞や網膜に急速に蓄積されることが示されている。そのため、オメガ3系 PUFA の中でも、DHA は胎児や乳児の神経発達のための重要な栄養素であると考えられている。植物油に含まれる  $\alpha$ -リノレン酸を摂取すれば、体内で鎖

長延長酵素や不飽和化酵素の働きによって EPA 及び DHA が合成される。しかしながら、胎児や乳児における EPA、DHA の給源としては、胎盤あるいは母乳を介しての母から児への移行に大きく依存している。そこでまず妊娠期間中における母親への DHA 補給による児のアウトカムに与える影響をみた無作為化比較対照試験 (RCT) に関する報告を探索する。

The Cochrane Collaboration (コクラン共同計画) は、2006 年初版のコクランレビューの更新版に相当するものとして、妊娠期の母親に対するオメガ 3 系脂肪酸補給に関するランダム化比較試験の系統的レビューの結果を公表した<sup>32)</sup>。

オメガ 3 系長鎖多価不飽和脂肪酸 (LCPUFA) を含む食品 (魚など) を妊娠期に多量に摂取することは、在胎期間を長くし、周産期アウトカムを改善するとされている。本レビューの目的は、母児のアウトカム、さらには母児に対する長期的なアウトカムに対して、妊娠中におけるサプリメントや食事へのオメガ-3 LCPUFA 補給の影響を評価することである。

2018 年 8 月までの論文検索によって、プラセボあるいはオメガ-3 無投与を対照として、  
資料 4-1-1

Omega-3 LCPUFA compared with no omega-3 during pregnancy: birth/infant outcomes						
<b>Population:</b> pregnant women and their babies <b>Settings:</b> Angola (1 RCT), Australia (1 RCT), Belgium (1 RCT), Canada (1 RCT), Chile (1 RCT), Croatia (1 RCT), Chile (1 RCT), Denmark (3 RCTs), Egypt (1 RCT), Germany (2 RCTs), India (1 RCT), Iran (3 RCTs), Italy (1 RCT), Mexico (1 RCT), Netherlands (3 RCTs), Norway (1 RCT), Russia (1 RCT), Sweden (1 RCT), Turkey (1 RCT), UK (4 RCTs), USA (8 RCTs) <b>Intervention:</b> omega 3 <b>Comparison:</b> no omega-3						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Risk with no omega-3	Risk with omega-3				
Preterm birth < 37 weeks	134/1000	119 per 1000 (109 to 130)	RR 0.89 (0.81 to 0.97)	10,304 (26 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>1</sup>	
Early preterm birth < 34 weeks	46/1000	27 per 1000 (20 to 35)	RR 0.58 (0.44 to 0.77)	5204 (9 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>2</sup>	
Perinatal death	20/1000	15 per 1000 (11 to 21)	RR 0.75 (0.54 to 1.03)	7416 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>3</sup>	
SGA/IUGR	129/1000	130 per 1000 (116 to 146)	RR 1.01 (0.90 to 1.13)	6907 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>3</sup>	
LBW	156/1000	140 (128 to 154)	RR 0.90 (0.82 to 0.99)	8449 (15 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
LGA	117/1000	134 per 1000 (113 to 159)	RR 1.15 (0.97 to 1.36)	3722 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4</sup>	
Serious adverse events for neonate/infant	63/1000	45 per 1000 (37 to 62)	RR 0.72 (0.53 to 0.99)	2690 (2 RCTs)	⊕⊕○○ low: <sup>5</sup>	

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).  
 CI: confidence interval; **LBW**: low birth weight **LGA**: large-for-gestational age; **RCT**: randomised controlled trial; **RR**: risk ratio; **SGA/IUGR**: small-for-gestational age/intrauterine growth restriction

GRADE Working Group grades of evidence  
**High quality:** further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.  
**Moderate quality:** further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.  
**Low quality:** further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.  
**Very low quality:** we are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup> Design limitations: larger studies of high quality, but some smaller studies with unclear risk of selective reporting and some smaller studies with unclear or high attrition bias at the time of birth (not downgraded for study limitations)  
<sup>2</sup> Design limitations: larger studies of higher quality, but several studies with unclear or high attrition bias at the time of birth, or baseline imbalances (not downgraded for study limitations)  
<sup>3</sup> Imprecision (-1): downgraded one level due to crossing line of no effect and/or wide confidence intervals  
<sup>4</sup> Imprecision (-1): downgraded one level due to wide confidence intervals  
<sup>5</sup> Design limitations (-2): downgraded two levels; one study with unclear allocation concealment and attrition bias; specific adverse events not detailed in this study

妊娠期間中のオメガ-3 LCPUFA 介入(サプリメントと食物)を比較している 70 件(対象女性 19,927 人)のランダム化比較試験(RCT)が見つかった。対象とした試験のほとんどは、中流～上流階級または高所得国において行われていた。また、早期産の危険性を持つ女性も含まれていた。

主な結果は以下の通りである(資料 4-1-1 および 4-1-2)。オメガ-3 LCPUFA を与えられなかったケースに比べて、オメガ-3 LCPUFA を与えられたケースについては、

- ・ 在胎日数は有意に延長した。
- ・ 早期産(37 週未満)および超早期産(34 週未満)については、それぞれ 26 件(10,304 人)、9 件(5,204 人)の試験で記載されており、早期産(37 週未満)の発生率は 11%、超早期産(34 週未満)の発生率は 42%の、いずれも有意な低下が見られた。
- ・ 在胎期間が 42 週を超えるケースが 1.6～2.6%に増加した。
- ・ 周産期死亡および新生児集中治療のリスクは低下した可能性が示された。
- ・ 2500g 未満の低出生体重児(LBW)については、15 試験、8449 人の結果が示され、オメガ-3 LCPUFA 投与により、その発生率は相対リスクとして 10%有意に減少した。
- ・ LGA 児については 6 件(3,722 人)の試験で記載されており、有意ではなかったが、その発生率にはわずかな増加が認められた。
- ・ SGA あるいは子宮内発育遅延(IUGR)については、両群間でほとんど差がなかった。
- ・ 母親の重篤な有害事象、集中治療のための入院、あるいは産後うつに関して、両群間に差は見られなかった。
- ・ 子癇前症については、軽減の可能性が示された。
- ・ 児の発育と成長(認知、IQ、視覚、他の神経発達および発育アウトカム、言語および行動)においては、オメガ-3 LCPUFA 補給による影響はごくわずかしかなかった。

エビデンスの確実性(質)と推奨の強さを GRADE システムで評価したところ、重要な周産期アウトカムのほとんどは、高度(例:早期産)～中等度(例:周産期死亡)であった。このことから、妊娠中のオメガ-3 LCPUFA 補給は早期産の発生率を引き下げ、低出生体重児を減少させるための有効な戦略と考えられる。現在、さらに複数の試験が進行している。今後は、母児へのより長期的なアウトカムを評価すること、児の成長や発達に対する代謝メカニズムへの理解を高めること、そして、異なる種類のオメガ 3 LCPUFA 及び投与の時期及び量、対象女性の特性によってアウトカムがどのように変わるかについての試験が必要であるとされている。

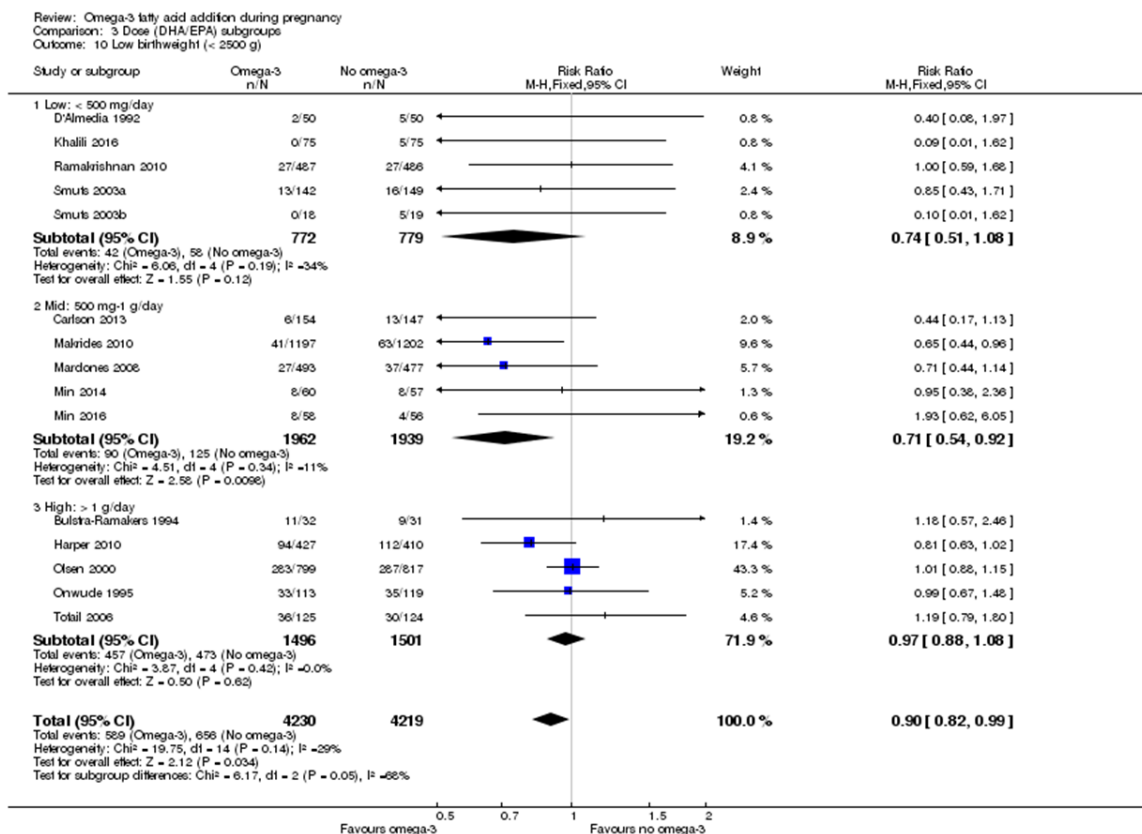
次に、コクランレビューのうちで、介入方法、投与量、投与開始時期、オメガ-3 LCPUFA の種類について、サブ解析が行われており、以下に紹介する。

- ・ 介入方法:オメガ-3 LCPUFA を与えられなかった群に対するオメガ-3 LCPUFA 単独のサプリメント群、あるいはサプリと共にオメガ 3 を豊富に含む食品を与えた群における出生身長は高値であり、一方、サプリと共にオメガ 3 給源以外の別の栄養素(例えば、葉酸など)を含んだ場合には、与えなかった群に対して出生身長は低値となり、介入方法によ

て差が認められた。出生身長以外のアウトカムに関して明らかな差は認められなかった。

- DHA 及び EPA の投与量：オメガ-3 LCPUFA を与えられなかった群に対する 1 日 1g 以上の高用量を投与された群における LBW の発生率の低下に比べて、1 日 500mg 未満の低用量あるいは 1 日 500mg~1g の中用量を投与された群における LBW の発生率はより顕著に低下した。(図参照)。LBW 以外のアウトカムに関して明らかな差は認められなかった。
- 投与開始時期：オメガ-3LCPUFA の投与開始時期(妊娠 20 週以下であるか、あるいは 20 週を超えているか) の違いによるサブ解析は、子癩前症を除いて、いずれのアウトカムに対しても明確な違いあるいは重要性の違いはなかった。しかしながら、有意差に寄与したと考えられる介入試験は、投与開始時期に関する記載がなく、したがってこれらの結果だけでは、子癩前症に対するサプリメントの開始時期の影響は明らかでない。
- オメガ-3LCPUFA の種類：オメガ-3LCPUFA の種類(DHA 単独あるいはほとんどが DHA、DHA と EPA の混合、DHA と EPA と他の成分の混合)の違いによるサブ解析は、子癩前症と帝王切開以外のいずれのアウトカムに対しても明確な違いは示されなかった。子癩前症は、DHA と EPA 及び他の成分の混合群において発症率の低下が見られたが、それは一つの研究のみの結果が影響した可能性があった。

#### 資料 4-1-2



### 3.10. Comparison 3 Dose (DHA/EPA) subgroups, Outcome 10 Low birthweight (< 2500 g).

#### 4-2) コクランレビュー以降に公表されたランダム化比較試験



コクランレビューで取り上げた研究は2018年8月までに公表されたものであった。そこで、2018年8月から2019年9月までの約1年間に報告された妊娠期の母親に対するオメガ3系LCPUFA補給に関するランダム化比較試験を検索した。

在胎日数の延長に関して、妊娠女性へのオメガ3LCPUFA補給と在胎期間との関係については、ヒトを対象としたランダム化比較試験を行った原著論文に限定すると、2編見つかった。そのうちの1編は、2013年から2017年にかけてオーストラリアの妊娠女性(n=5486)を対象に二重盲検無作為化比較試験が行った報告である<sup>33)</sup>。介入群は900mg オメガ3LCPUFA (DHA800mg+EPA100mg)、コントロール群は植物油を妊娠20週から出産時まで妊娠女性に補給した。その結果、オメガ3LCPUFA補給の介入群と植物油補給のコントロール群とも、在胎期間に有意差は認められなかった(オメガ3群 273.2±15.2日、コントロール群 273.2±14.9日、Effect Size [CI]0.02(-0.78to0.82))。また、介入群とコントロール群の早産で生まれた児の割合についても両群で差はなかった(人数(%) オメガ3群 61(2.2)、コントロール群 55(2.0)、Effect Size [CI]1.13(0.79 to 1.63))。

もう1編は、妊娠女性に対して魚油カプセルの介入を行った研究である。2008年から2010年にかけて、デンマークのコペンハーゲンで行われた前向きコホート研究において、魚油カプセル投与による二重盲検無作為化比較試験が行われた<sup>34)</sup>。736組の妊娠女性に毎日2.4gのオメガ3LCPUFA (EPA55%+DHA37%)または1gのオリーブオイルを、妊娠24週から出産後1週間まで摂取してもらった。解析対象者は699組の母児である。オメガ3LCPUFA群はコントロール群と比較して、在胎日数が2日間延びた(資料4-2-1)。また、出生体重が97g増加した。ノルウェー人の発育曲線における児の体格は増加した。妊娠後期女性へのオメガ3LCPUFA補給は、在胎日数延長と児の子宮内発育の増大をもたらすことが示された。

#### 資料4-2-1

TABLE 2 Effects of fish oil supplementation in pregnancy on primary and secondary endpoints in children

	n-3 LCPUFA (n = 346)	Control (n = 353)	P value
Primary endpoints			
GA, d	282 [274–288]	280 [273–286]	0.02
Birth weight, g	3601 ± 535	3504 ± 528	0.02
Birth length, cm	52.1 ± 2.4	51.8 ± 2.5	0.15
Birth head circumference, cm	35.1 ± 1.8	34.9 ± 1.6	0.27
Marsál percentage <sup>2</sup>	51.6 ± 28.4	47.6 ± 28.3	0.06
Skjærven percentage <sup>2</sup>	49.9 ± 28.3	44.5 ± 27.6	0.01
Secondary endpoints			
Preterm delivery (GA < week 37), n(%)	12 (3.5)	14 (4.0)	0.88
Born small for GA, <sup>3</sup> n(%)	8 (2.3)	5 (1.4)	0.55
Born large for GA, <sup>4</sup> n(%)	13 (3.8)	8 (2.3)	0.35
Fetal growth from week 20 to birth, <sup>5</sup> g/d	23.2 ± 3.2	22.8 ± 3.2	0.13
APGAR score 5 min <10, n(%)	17 (5.0)	15 (4.3)	0.82
Induced birth, n(%)	123 (36)	120 (35)	0.81
Emergency cesarean delivery, n(%)	48 (13.9)	37 (10.5)	0.22
Elective cesarean delivery, n(%)	31 (8.9)	35 (9.9)	0.90
Preeclampsia, n(%)	15 (4.4)	15 (4.3)	1.00
Gestational diabetes, n(%)	6 (1.8)	10 (2.9)	0.46

<sup>1</sup>Values are means ± SDs, medians [IQRs], or n(%). Student's *t* test was used for normally distributed continuous variables and chi-square tests for categoric variables to analyze differences between the intervention and the control groups. GA, gestational age; LCPUFA, long-chain PUFA.

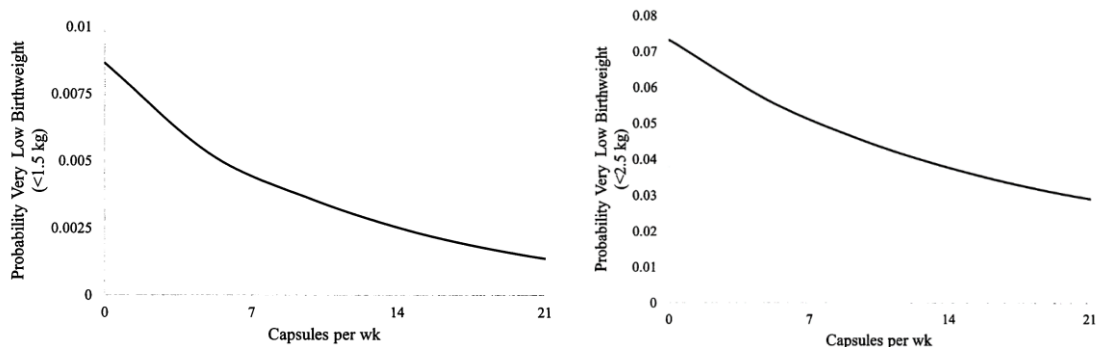
<sup>2</sup>Calculated percentage of expected birth weight at a certain GA with the use of the 2 standardized growth curves (14, 15).

<sup>3</sup>Children with a Marsál percentage <-2 SD.

<sup>4</sup>Children with a Marsál percentage >2 SD.

<sup>5</sup>Calculated as (birth weight (g) – Hadlock estimated weight (g))/(GA at birth (d) – GA at scanning (d)).

妊娠後半期の女性への DHA 補給による在胎日数や児のアウトカムとの関連については、2つのランダム化比較試験 (KUDO と HOPE) のデータを 2 次解析した結果が報告されている<sup>35)</sup>。2 次解析を行う目的は、(1) カプセル摂取に関連する母親の特性を調べることで、(2) DHA の補給量が低出生体重児 (<2500g) と超低出生体重児 (<1500g) に関連するかを調べることである。2006 年から 2011 年にカンザスシティの病院において 345 人の母児が募集された (KUDOn=299、HOPEn=46)。対象者は介入群 (DHA600mg/日) とコントロール群 (コーン油+大豆油) に割り当てられた。その結果、カプセル摂取は、母親の教育年数 (p=0.01) と年齢 (p=0.0002) で増加することが示された (資料 4-2-2)。また、DHA カプセルをより多く摂取することで、早期早産 (<34 週)、超低出生体重児、低出生体重児の出生確率が低くなった (p=0.0327)。コクランレビューでも、オメガ 3-LCPUFA を与えられたケースの在胎日数は有意に延びたことが示されており、妊娠中の DHA 摂取や政策的な介入による DHA 摂取の改善が、妊娠初期の若年女性や教育年数が少ない女性において重要であることが示された。



資料 4-2-2

Fig. 4. Relationship between mean very low birth weight and capsules of DHA per

week shown by the second Bayesian model described in Fig. 1 (p= 0.037).

Fig. 5. Relationship between mean low birth weight and capsules of DHA per week defined by the second Bayesian model described in Fig. 1 (p= 0.037).

児の知能指数について、Kansas University DHA Outcomes Study (KUDOS) のフォローアップ研究において、二重盲検無作為化試験が行われた<sup>36)</sup>。この研究では、研究登録時(妊娠期間の平均は 14.5 週)から出産時まで、母親に DHA カプセル(DHA600mg)又はプラセボカプセル(大豆油+コーン油)補給の介入が行われた。研究の目的は、(1) 出生前 DHA サプリメント補給が妊娠期アウトカムに対する要因を調べることで、(2) 妊娠中に DHA 摂取をした母親から生まれた児における発育の要因を調べることである。解析対象者は、DHA カプセル群 n=83、プラセボ群 n=78 である。その結果、DHA サプリメント群における妊娠期母親の血中 DHA 増加は、児の 5 歳、6 歳の時点における言語理解指数と知能指数(IQ)に関連していた。しかし、社会経済的地位(SES)を調整変数として解析を行うと、関連性はなくなった。登録時の母体血中 DHA は、児の生後 18 か月の言語能力と関連していた。

資料 4-2-3

Table 6. Male infants: brain volumes by maternal supplementation group.

Male infants: brain volumes by maternal supplementation group.

	Placebo n = 25 mean (S.D.)	BSFA n = 24 mean (S.D.)	p-value	Mean difference (95% CI)
Maternal age	33.60 (6.52)	32.83 (5.99)	0.670	0.77 (-2.83,4.36)
Gestational age at birth	37.28 (3.03)	37.92 (2.98)	0.462	-0.64 (-2.36,1.09)
Birthweight (g)	2988.12 (794.47)	3164.13 (732.25)	0.424	-176.01 (-614.88,262.87)
Infant length (cm)	49.98 (2.65)	52.75 (2.60)	0.003	-2.77 (-4.51,-1.04)
Head Circumference (cm)	33.28 (1.85)	34.74 (1.24)	0.005	-1.45 (-2.44,-0.46)
Corrected gestation at scan	43.13 (2.75)	44.84 (4.09)	0.096	-1.70 (-3.72,0.32)
Template age	42.44 (1.61)	42.88 (1.90)	0.392	-0.44 (-1.45,0.58)
Brain volumes (mm × 10 <sup>3</sup> )				
Cortex	203.36 (31.59)	234.76 (58.67)	0.026	-31.40 (-58.89,-3.91)
Deep gray	21.79 (1.94)	22.57 (26.12)	0.242	-0.78 (-2.11,0.55)
Whole gray	225.15 (33.26)	257.33 (61.08)	0.029	-32.18 (-60.86,-3.50)
Hippocampus	1.58 (0.17)	1.69 (0.26)	0.081	-0.11 (-0.24,0.01)
Lentiform	7.51 (0.82)	7.79 (0.98)	0.298	-0.27 (-0.79,0.25)
Thalami	9.77 (0.98)	10.23 (1.23)	0.153	-0.46 (-1.11,0.18)
White matter	130.70 (13.28)	128.44 (13.32)	0.555	2.26 (-5.39,9.91)
Corpus callosum	2.55 (0.25)	2.86 (0.56)	0.021	-0.30 (-0.56,-0.05)
Whole brain without CSF	406.31 (43.26)	442.74 (75.29)	0.046	-36.42 (-72.18,-0.67)
Whole brain with CSF	579.91(64.94)	646.29 (126.61)	0.028	-66.38 (-125.16,-7.60)

児の脳容量に着目し、妊娠女性に対する LCPUFA のサプリメント補給と、児の脳容量との関連性を、MRI を用いて比較した研究は今までない。そこで、DHA やアラキドン酸 (BSFA : 脳に特異的に含まれる脂肪酸) の摂取が、児の脳容量に関連するかを調べることを目的として研究を行った<sup>37)</sup>。妊娠女性を募集し、児に対する脳 MRI を受けることに同意した人を対象とし、介入群は DHA300mg、EPA42 mg、アラキドン酸 8.4 mg のカプセル、プラセボ群は 721mg オレイン酸のカプセルを摂取した (資料 4-2-3)。その結果、介入群の母親の児は、プラセボ群と比べて頭囲が大きかった (p=0.014)。児を性別で見ると、女兒では介入群とプラセボ群で脳容量に差は見られなかった。しかし、男児で介入群はプラセボ群に比べて、出生時の身長、頭囲、総脳量、脳皮質、脳梁、灰白質全体量が大きかった。妊娠中に DHA やアラキドン酸が欠乏すると、児の脳において性別で違いがあることが示された。脳梁は脳半球間のシグナル伝達において重要な部分であり、自閉症スペクトラムはこの部分が大きく変化しており、女兒より男児で発症頻度が高い。そのため、今回の研究結果が、自閉症スペクトラム

発症に性差があることと関連する可能性がある。

#### 5) 水銀による環境汚染と健康影響

発展途上国における小規模金鉱山での金鉱石の採掘は、手掘りで、金の抽出には水銀アマルガム法が主にアジア、アフリカ、南米など 55 国以上で用いられている。小規模金鉱山からの水銀の放出量は年間 400~1,400t と世界の水銀放出量の 37%を占め、人為的汚染として最大である。小規模金鉱山では採掘活動に従事する作業者のみならず周辺住民に対しても水銀による健康被害が生じている。さらに、金鉱山周辺の集落では水質、土壌は水銀により汚染され、その結果、無機水銀のメチル化が生じ、住民にとって主要なタンパク質源である魚介類へのメチル水銀の蓄積が問題となっている。一方、中国では水銀鉱山の採掘活動により周辺地域では土壌汚染により引き起こされた穀類へのメチル水銀の蓄積が問題視されている。

本レビューでは、PubMed を用い検索キーワード”mercury gold mining” および “mercury mining” を入力し、2019 年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による従業員や周辺住民への健康影響および環境汚染に関する内容を紹介する。

#### 5-1) 小規模金鉱山作業員および周辺住民への水銀曝露と健康影響

小規模金鉱山で金採掘活動に従事する作業員は金抽出の際に多量の水銀を使用し、水銀一金アマルガムを生成させる。このアマルガムを燃焼し、金を精錬するときに作業員は高濃度の水銀に曝露される。一般的にこれらの作業は家屋外で行われる。しかし、アマルガム燃焼を家屋内で行う作業員もいることが知られている。Gyamfi らは金採掘活動を行っている地域の住民の家屋の大気中の水銀濃度と健康リスクとの関連性について調査を行った<sup>38)</sup>

対象はガーナのアップパー・イースト州の金採掘地域の家庭で、空気中水銀濃度は Lumex RA925M 水銀分析計を用いて測定した。アマルガム燃焼を行っている家屋の約 91%が米国環境保護庁 (UA EPA) の参照用量 300 ng/m<sup>3</sup>を超えていたが、アマルガム燃焼を行っていない家屋でも 64%が参照用量を超えていた。とくに暖炉のところでは水銀分析計の測定上限 50,000 ng/m<sup>3</sup>を超えたため、打ち切りデータから 97.5%フラクティル値を推定した結果、800,000 ng/m<sup>3</sup>以上と推定された(資料 5-1-1)。この値はこれまで報告された屋内の値をかなり超えていた。アマルガム燃焼を行っていない家屋の推定ハザード比は<1~180 であったが、アマルガム燃焼を行っている家屋のハザード比は 0.01~160 であった。水銀濃度はアマルガム燃焼を行っている家庭ではアマルガム燃焼を行っていない家屋の約 10 倍高値であった。

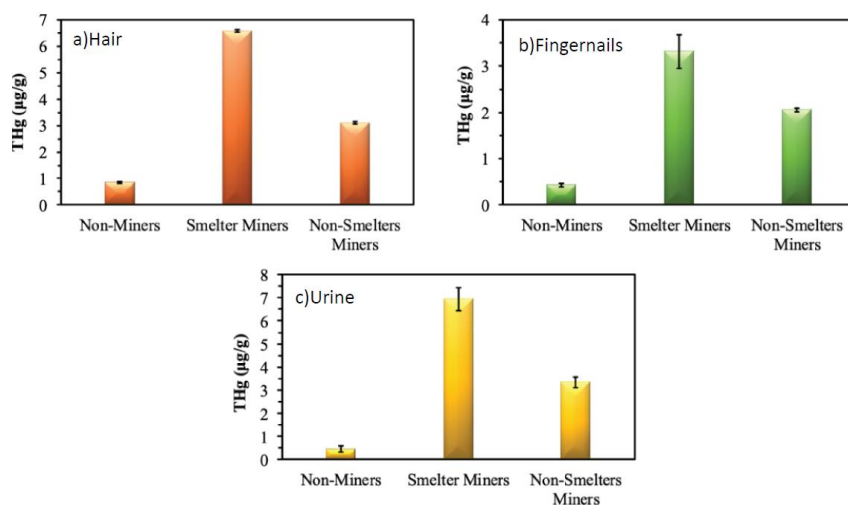
#### 資料 5-1-1

Table 1. Analysis of the upper 97.5% fractile concentration values.

	Concentration (ng/m <sup>3</sup> )	Exposure Concentration (EC) (ng/m <sup>3</sup> )	Hazard Quotient (HQ)
Floor	299,785	287,463	958
Top	278,319	266,880	889
Wall	302,370	289,942	966
Fireplace	841,835	841,835	2806

また打ち切りデータからの最大ハザード比は 966 と推定された。これらの結果から、金鉱山採掘地区では作業員、非作業員ともに水銀蒸気に起因する健康影響リスクを抱えていることが明らかとなった。

Kwaansa-Ansah らは小規模金鉱山の採掘活動を行っている作業員の水銀曝露量について、ガーナのアシャンティ州西地区の小規模金鉱山に従事する金採掘作業員 68 人（精錬作業員 32 人とその他の作業員 36 人と非鉱山作業員 12 人）を対象に採掘現場での水銀曝露の実態を爪と毛髪中の総水銀濃度から検討した<sup>39)</sup>。精錬作業員 32 人の爪の水銀濃度は  $3.32 \pm 0.36 \mu\text{g/g}$ 、毛髪の水銀濃度は  $6.59 \pm 0.01 \mu\text{g/g}$  であり、とくに毛髪中水銀濃度は米国環境保護庁の基準レベル  $1 \mu\text{g/g}$  を超えていた。一方、尿中水銀濃度は  $6.97 \pm 0.06 \mu\text{g/L}$  あり、この濃度は水銀汚染が高水準であると考えられる  $25 \mu\text{g/L}$  よりかなり低値であった（資料 5-1-2）。金採掘作業員の毛髪、尿、爪の水銀濃度と年齢との間に関連性は見られないが、作業年数と尿中水銀濃度の間に有意な相関関係（ $r=0.649$ ,  $r<0.05$ ）が認められた。アシャンティ州西地区の金採掘活動は増加傾向にあり、作業員は慢性的に水銀の影響を受ける可能性がある。しかしながら小規模金鉱山作業員は水銀アマルガム法による金精錬の危険性について意識しておらず、小規模金鉱山における安全な採掘に関する教育は水銀使用と曝露がヒトに対する健康影響や環境に与える影響を最小限に抑えるのに必要があると述べている。

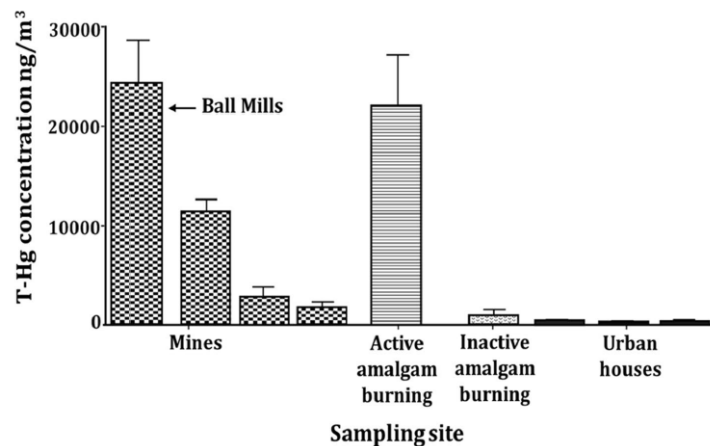


資料 5-1-2

Fig. 1 Distribution of THg in (a) hair, (b) fingernails and (c) urine of non-miners, smelter and non-smelter miners.

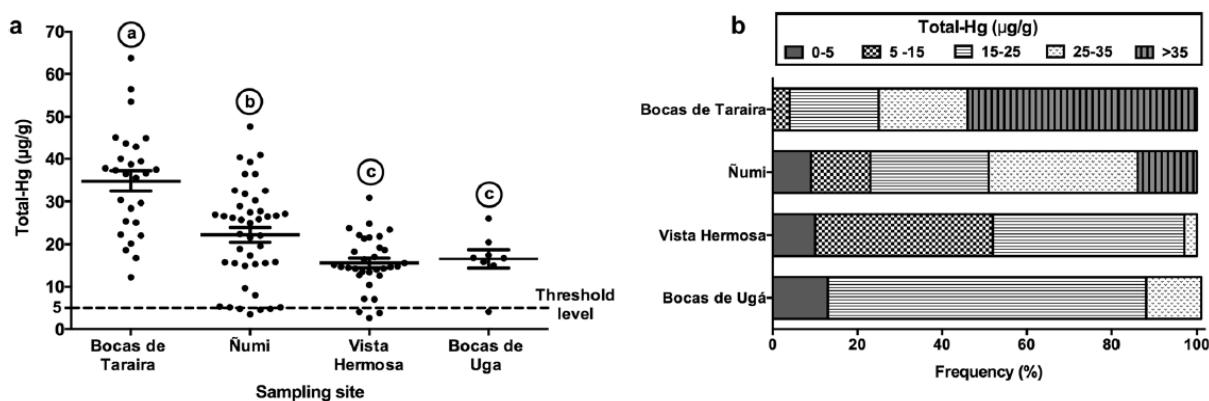
コロンビアでも金採掘に多くの水銀が使用されているが周辺住民への水銀曝露の実態はあまり把握されてない。小規模金鉱山周辺の住民の水銀曝露について、Carranza-Lopez らコロンビアの Bolivar 県の Mojana 地区と Middle Magdalena 地区の小規模金鉱山周辺の 6 つ村の住民（Mojana 地区：Montecristo 村（155 人）、Achi 村（47 人）、Middle Magdalena 地区：Norosi 村（45 人）、Santa Rosa del Sur 村（201 人）、Arenal 村（27 人）、Morales 村（47 人））を対象に水銀曝露の実態調査を行った<sup>40)</sup>。6 の村の住民の毛髪中総水銀濃度の平均値

は  $3.07 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$  (範囲  $0.15\text{--}25.1 \mu\text{g/g}$ 、中央値  $2.02 \mu\text{g/g}$ ) で、最も高値を示したのが Achi 村住民の  $9.2 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$  で、最も低値であったのは Morales 村住民の  $1.50 \pm 0.16 \mu\text{g/g}$  であった。小規模金鉱山周辺のいずれの村の住民の毛髪中水銀濃度の平均値は米国環境保護庁の基準レベルである  $1.0 \mu\text{g/g}$  を超えていたが、Achi 村では対象者全員が  $1.0 \mu\text{g/g}$  を超えていた。また毛髪中総水銀濃度と年齢、身長、魚介類摂取量の間との関係を見ると Arenal 村では年齢との間に相関係数  $r=0.540$ 、( $p=0.004$ )、Norosi 村では Santa Rosa del Sur 村では身長との間にそれぞれ  $r=0.373$  ( $p=0.012$ ) と  $r=0.177$  ( $p=0.012$ ) と相関関係が認められた。また Norosi 村と Santa Rosa del Sur 村では魚介類摂取量との間にそれぞれ  $r=0.517$  ( $p=0.001$ ) と  $r=0.144$  ( $p=0.041$ ) と有意な相関が認められた。このこととから魚介類の消費に基づくヒトの健康リスク評価において、これらの地域の魚介類は潜在的に有害であることを示した。しかも、Middle Magdalena 地区の小規模金鉱山における土壌や大気中水銀濃度はとくにアマルガム燃焼施設周辺の土壌中水銀濃度は非常に高値を示し、大気中水銀濃度は米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR) の最大許容濃度  $200 \text{ ng/m}^3$  を超えていた (資料 5-1-3)。Bolivar 県の小規模金鉱山周辺の水銀汚染は広範囲であり、環境汚染や健康影響の軽減のための対策が必要であることを警告した。



資料 5-1-3

Fig. 2 Air T-Hg levels in middle Magdalena Gold Mining District at the Department of Bolivar



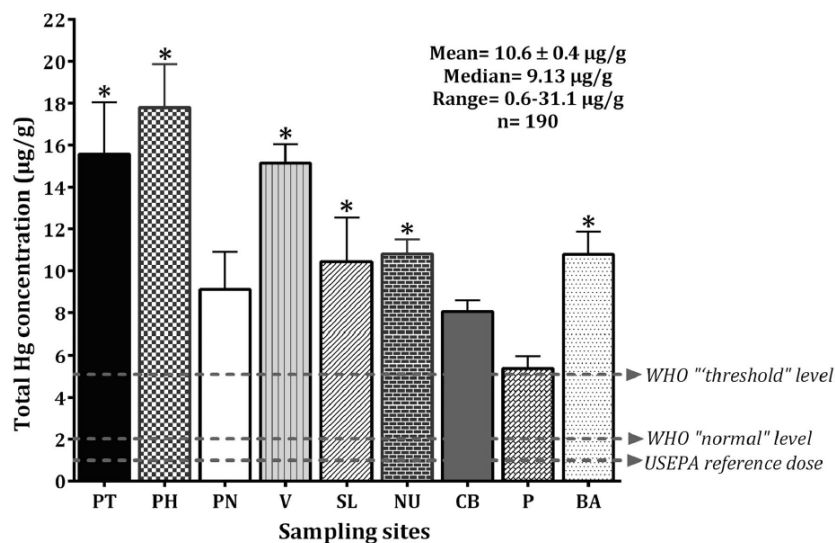
資料 5-1-4

Fig. 3 Total Hg levels in hair (a) and their frequency distribution (b) in some communities of the Yaigojé Apaporis National Natural Park, Colombia. Different letters in the scatter dot plot indicate statistically significant difference (ANOVA, Post-test Tukey,  $p$  value < 0.05). The dotted line corresponds to the maximum WHO “threshold” level for T-Hg in hair (5mg/kg)

また Valdelamar-Villegas らはコロンビアのアマゾン地区の Yaigojé Apaporis 国立公園の Apaporis 流域に位置する Bocas de Taraira 村、Ñumi 村、Vista Hermosa 村、Bocas de Uga 村の住民を対象に水銀曝露を毛髪中水銀濃度で評価した<sup>41)</sup>。住民の毛髪中総水銀濃度は  $23.0 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$  ( $2.6 \sim 63.7 \mu\text{g/g}$ ) であり、下流に位置する Bocas de Taraira 村の住民が最も高値 ( $34.9 \pm 2.4 \mu\text{g/g}$ ) を示し、上流に向けて毛髪中総水銀濃度は低下傾向をあらわした (資料 5-1-4)。全ての住民の毛髪水銀濃度は米国環境保護庁の基準レベルである  $1.0 \mu\text{g/g}$  を超え、そのうち 93% の住民は WHO 閾値 ( $5 \mu\text{g/g}$ ) を超え、86% の住民は  $10 \mu\text{g/g}$  を超える値であった。また毛髪中水銀濃度と 1 週間当たりの魚介類の消費量との関係を見ると両者の間には有意な相関関係 ( $r=0.27$ ,  $p=0.008$ ) が認められた。リスクアセスメント分析では住民 85.5% のうち 60% が神経学的影響を示す可能性があり、再生産年齢の女性の 60% が知能指数 4 ポイント以上低い子供を持つ可能性があることを示した。これは魚介類摂取が水銀曝露の主な要因であることから魚介類摂取量の制限に加えるとともに政府は国立自然公園内での採掘活動を直ちに中止すべきであると警告している。小規模金鉱山の採掘活動に伴う魚介類の水銀汚染は他の地域でも問題となっている。

コロンビア南部のアマゾン地区で同様な調査が Alcalá-Orozco らによって行われている。調査は Cotuhe と Putumayo 流域の Tarapaca 村の 9 地域に住む先住民の 190 人を対象に行われ、毛髪中総水銀濃度を測定することにより住民の水銀曝露の実態を明らかにした [Alcalá-Orozco, 2019 #56]。毛髪中総水銀濃度は平均  $10.6 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$  ( $0.61 \sim 31.1 \mu\text{g/g}$ ) であり、地域によって濃度差が認められた (資料 5-1-5)。また全毛髪の 99.5% が米国環境保護庁の基準レベルである  $1.0 \mu\text{g/g}$  を超えていた。しかも毛髪中水銀濃度と 1 週間当たりの魚介類の消費量との間に有意な相関関係 ( $r=0.253$ ;  $p<0.001$ ) が認められた。しかも健康調査では少なくとも 24.7% の住民が水銀中毒の兆候や症状を示した。これらの結果はコロンビアのアマゾン地区では環境からの広範囲な水銀曝露を示しており、これは住民の生活

の質に影響を与えるものであり、これらの地域の住民の水銀中毒の予防のためには所轄官庁は直ちに行動を取る必要であると述べている。



資料 5-1-5

Fig. 4. Total mercury concentrations in hair ( $\mu\text{g/g}$ ) of citizens from Tarapaca. PT, Puerto Ticuna; PH, Puerto Huila; PN, Puerto Nuevo; V, Ventura; SL, Santa Lucia; NU, Nueva Union; CB, Caña Brava; P, Pupuña; BA, Buenos Aires. Dotted line corresponds to the internationally recommended limit of hair Hg concentration ( $1\mu\text{g/g}$ ) and guideline levels of the WHO ( $2$  and  $5\mu\text{g/g}$ ). \*Statistical differences when compared to Pupuña (P), one-way ANOVA followed by Dunnett's post-test

Junaidi らはインドネシアの西ヌサ・トゥンガラ州の Sekotong 地区と Taliwang 地区において金採掘活動に伴う魚介類の水銀汚染を明らかにするため住民が日常的に喫食する魚介類の水銀濃度を測定した<sup>42)</sup>。Sekotong 金鉱山地域では魚介類の水銀濃度はドブカイ (*Pilsbryoconcha exilis*) 平均 596 ppb (n=30)、モンゴウイカ (*Sepia officinalis*) 平均 721 ppb (n=6) そしてマス (*Euthynnus affinis*, n=13) の 50% が WHO の最大許容基準  $0.5\mu\text{g/g}$  を超えており、この地域の住民は魚介類からの水銀曝露による健康リスクを抱えていることを明らかにした。

また Mason らはコートジボワールの 4 つの地域 (East、North、Central、West) の小規模金鉱山の採掘活動に伴う河川や堆積物の水銀汚染と魚介類のメチル水銀濃度と住民の魚介類摂取から住民のメチル水銀曝露の影響について調べた<sup>43)</sup>。河川水や堆積物中の総水銀濃度やメチル水銀濃度は幾つかの測定地点で上昇しており、局所的な汚染が認められた (資料 5-1-6)。しかも、堆積物中の総水銀濃度が  $100\text{ng/g}$  を超え、メチル水銀濃度も  $0.03\sim 4.4\%$  含まれていた。魚介類の水銀濃度については、西地区で捕獲させた肉食魚の水銀濃度は  $0.3\mu\text{g/g}$  湿重量を超えていた。メチル水銀の生物濃縮係数は地域によって異なるものの雑食魚より肉食魚が高く、このことはメチル水銀濃度だけではなく他の要因が取り込みや栄養



段階を通じた移行に影響を与えていることを示唆している。コートジボワールの人々は他の国よりも魚介類摂取量は高く、とくに高頻度で魚介類を摂取する人々、そして例えば平均的な消費であっても魚介類の濃度は米国環境保護庁のガイドライン基準を超えていることから注意が必要であると述べている。コートジボワールでも小規模金鉱山における採掘活動が行われている地域での水銀汚染が地元住民の健康に影響を与える可能性があることを示唆した。

資料 5-1-6

Table 2. Average concentrations of mercury and methylmercury in the particulate phase and sediment at the sites sampled in Cote d'Ivoire. Standard deviation is for triplicate analysis.

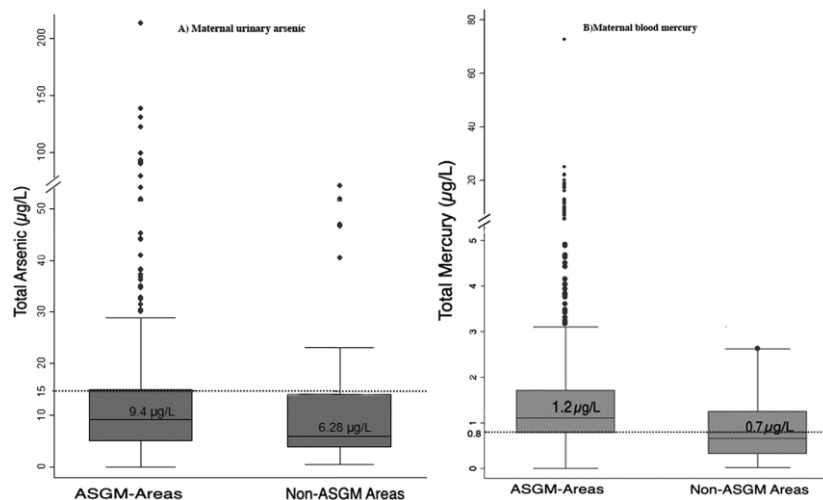
Location	Region	THg part. (ng g <sup>-1</sup> )	Water Log K <sub>D</sub>	THg sed. (ng g <sup>-1</sup> )	MeHg sed. (ng g <sup>-1</sup> )	%MeHg sediment	%LOI
Adjekro	East	46 ± 1	4.14	18.7 ± 2.6	0.04	0.22	1.46 ± 0.03
Eholié		177 ± 10		97.8 ± 2.9	1.32	1.35	12.6 ± 0.07
Biannouan		157 ± 12		33.0 ± 5.4	0.71	2.17	6.91 ± 1.4
Aboulié	North	726 ± 77	4.08	36.5 ± 4.0	0.91	2.50	3.83 ± 0.76
Kanakono		75 ± 41	4.19	2.4 ± 1.2	0.02	1.00	6.47 ± 0.11
Papara		73 ± 13	4.38	25.8 ± 1.7	0.18	0.71	5.27 ± 0.09
Sissingué		96 ± 20	4.50	8.6 ± 1.0	0.03	0.40	3.64 ± 0.06
Hiré	Central	42	4.47	21.8 ± 15.4	0.11	0.49	5.64 ± 0.35
Bonikro Village		34 ± 2	4.4	15.6 ± 2.9	0.12	0.80	8.25 ± 0.40
Bonikro Mine	West	62 ± 14	4.36	86.7 ± 3.0	4.35	5.01	9.18 ± 0.03
Meantou mine		148 ± 43	4.84	13.5 ± 0.5	0.17	1.29	2.46 ± 0.01
Meantou Village		334 ± 236	4.27	147 ± 38.8	1.33	0.90	2.79 ± 0.16
Foleu (Cavally River) <sup>a</sup>		234 ± 91	4.2	16.0 ± 16.5	0.03	0.16	0.43 ± 0.03
		212 ± 38					1.43 ± 0.17

<sup>a</sup> Field sampling duplicate.

Feingold らはペルーの金採掘活動が行われている Madre de Dios 地域の小規模金鉱山周辺と非金鉱山地区の住民を対象に魚介類の摂取量と毛髪中水銀濃度との関連性を調べ、魚介類摂取が健康へ及ぼす影響を集団ベースで解明した<sup>44)</sup>。対象は Madre de Dios 地域を通る大洋州間高速道路から 10km 以内の 46 集落 723 人に対して実施した。魚介類の種類や摂取量は地域により相違が見られた。再生産年齢女性が 47.7%と 5 歳以下の子供が 20%を含む対象者 269 人の毛髪中総水銀濃度は平均 2.24µg/g (中央値 1.6µg/g) と高値を示した。相対的には採掘活動の影響を受ける周辺住民の毛髪総水銀濃度は高く、魚介類の消費量を強い関連性を示した。多変量モデル解析では栄養価値の高い魚介類の家庭内での消費が採掘活動の影響を受ける流域の集落住民の毛髪総水銀濃度の上昇に関連していた。同様に漁業とブラジルナッツ栽培を営む家庭でも毛髪総水銀濃度の上昇が見られたが、小規模金鉱山の採掘活動の影響を受ける家庭のみであった。非小規模金鉱山地域では、小規模金鉱山での採掘活動地域で見られなかった果物消費量と毛髪総水銀濃度との間に相関性が認められた。ペルーの Madre de Dios 地域では食事、居住地、職業は水銀曝露の予測因子であるとともに缶詰の魚も食事性水銀曝露源となりうる可能性を示した。

タンザニアでは小規模金鉱山の採掘活動は水銀やヒ素による住民への健康影響や環境汚染が問題となっている。しかもこれら金属の胎生期における曝露がもたらす影響については不明である。Nyanza らはタンザニア北部の小規模金鉱山周辺地域と採掘活動と無関係な

地域の妊婦を対象として、水銀やヒ素曝露が出産後の子供の発育遅滞との関連性を明らかにするための横断研究を行った<sup>45)</sup>。妊娠 16～27 週の妊婦 1056 人（金鉱山周辺 883 人、非金鉱山 173 人）を対象に尿中総ヒ素および乾燥血液中総水銀濃度を測定した。金鉱山周辺地域の妊婦の尿中総ヒ素濃度および血液中総水銀濃度ともに非金鉱山周辺地域の妊婦に比べ有意に高値を示した（資料 5-1-7）。しかも金鉱山周辺地域の妊婦の尿中総ヒ素濃度は 25 % が生物学的モニタリング基準値 15 $\mu\text{g/L}$  以上であり、血液中総水銀濃度にいたっては妊婦の 75% が生物学的モニタリング基準値 0.80 $\mu\text{g/L}$  を超えていた。金鉱山地域では金採掘活動周辺の妊婦の総水銀のオッズ比は関与していない妊婦よりも 70% 増加 ( $p < 0.001$ ) し、社会経済的地位の低い妊婦のオッズ比は 10% ( $p < 0.05$ ) 増加していた。タンザニアにおける女性のヒ素や水銀レベルは公衆衛生学的な懸念事項であり、出産や子供の発育に及ぼす影響に対する金属の関連性を明らかにするため、この集団を今後も調査すべきであると述べている。

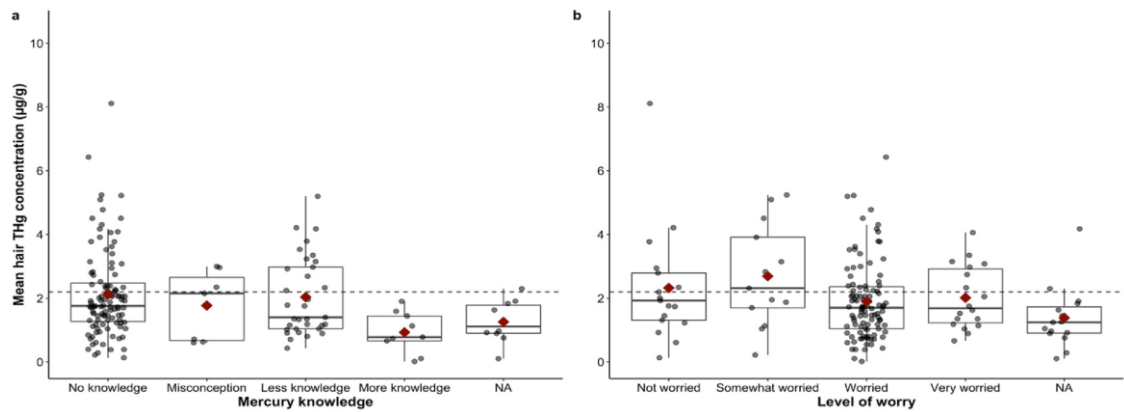


資料 5-1-7

Fig. 5. Box plots depicting the distribution of (A) T-As and (B) T-Hg among pregnant women by ASGM activities. Median values are labelled and shown by lines inside each box, the top and lower lines of each box indicate the 1st and 3rd quartiles, respectively. Above the top whiskers are the outliers. The horizontal dashed lines indicate reference values for urinary total arsenic (15  $\mu\text{g/L}$ ) and blood total mercury (0.80  $\mu\text{g/L}$ ) (Schulz et al., 2009).

また南米ペルーの Madre de Dios 地域では一般住民の水銀曝露の増加が報告されており、健康に対する影響が危惧されている。とくに魚介類摂取に伴うメチル水銀曝露による再生産年齢の女性や子供に対する健康への影響が問題となっている。[Gonzalez らは水銀による乳児、胎児の健康リスクを抱えるペルーの Madre de Dios 地域に住む再生産年齢 200 人の女性を対象に水銀曝露、リスク要因、リスク認知と知識に関する調査を行った](#) (40)。[毛髪中水銀の幾何平均濃度は  \$1.62 \pm 2.54 \mu\text{g/g}\$  \(0.01～30.12 \$\mu\text{g/g}\$ \) であり、200 人中 67 人 \(33.5%\) は WHO \(世界保健機関\) が定めた参照用量 2.2 \$\mu\text{g/g}\$  を超える値であった。水銀曝露は魚介類の摂取量 \( \$p=0.03\$ \) や水銀に関する知識 \( \$p < 0.0001\$ \) との間にと有意に関連していたが、年齢や学歴の間には関連性は認められなかった](#) (資料 5-1-8)。多くの女性 (86.2%) は水銀汚染

に対し懸念を表したが、曝露による健康リスクを知っている人 (26.2%) は少なかった。多くの女性は以前、水銀濃度が低いと言われた魚介類を摂食していたが、25%以上の女性は水銀濃度が高い魚介類を摂食していた。



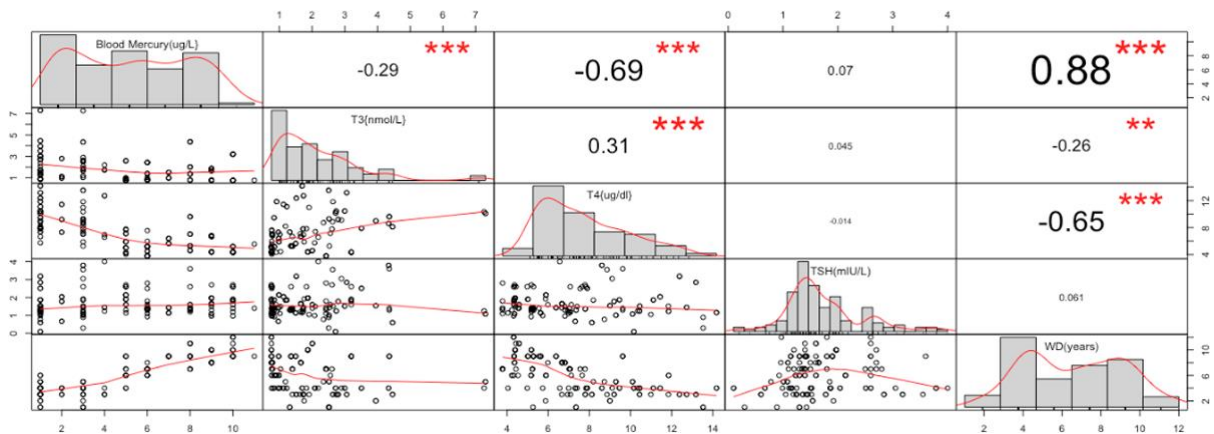
資料 5-1-8

Fig. 6. Hair THg concentration stratified by (a) mercury knowledge and (b) level of worry.

発展途上国の小規模金鉱山の周辺地域にて、子どもの健康・栄養状態と水銀曝露に関する報告が出されている。Wyatt らは水銀、栄養状態が子供の予防接種拡大計画(EPI)の6種ワクチン(B型肝炎、インフルエンザ菌B型、麻疹、百日咳、破傷風、ジフテリア)の抗体産生反応に及ぼす影響について調べた<sup>46)</sup>。ペルーの小規模金鉱山からの水銀曝露をうける Madre de Dios 地域の先住民族と非先住民族の3~48か月児と4~8歳児98人を対象に観察コホート研究が行い、異なるワクチン(生ワクチン、不活化ワクチン、トキシイド)を用いて適応免疫応答について調べた。また適応免疫応答は抗原による応答の相違を考慮し、EPIワクチンに対する総IgG濃度と抗体(IgG)価を測定した。水銀曝露量は毛髪中水銀濃度そして栄養失調は身体測定とヘモグロビン濃度などで評価を行った。子供の抗体価や感染防御レベルの変化が観察され、栄養失調と水銀曝露が関連性を示した。とくに栄養失調は麻疹、ジフテリアの特異的IgG抗体の減少と関連しており、低年齢児でのヘモグロビン1単位の減少は麻疹特異的IgG抗体0.17IU/mL(95%信頼区間0.04-0.30)の減少を示した。高年齢児ではジフテリアのワクチン未接種者の2.56倍(95%信頼区間1.01-6.25)高いオッズを示した。水銀曝露と免疫応答との関係は子供の年齢にも依存しており、低年齢児では毛髪中水銀濃度の増加はジフテリアでは0.79IU/mL(95%信頼区間0.18-1.70)そして百日咳では0.68IU/mL(95%信頼区間0.18-1.17)と高い特異的IgG抗体価を示した。高年齢児では1.2µg/gを超える毛髪中水銀濃度は麻疹に対し、無反応者の73.7倍(95%信頼区間2.7-1984.3)高いオッズを示し、2.0µg/gを超える毛髪中水銀濃度では麻疹の特異的IgG抗体値が0.32IU/mL(95%信頼区間0.10-0.69)低かった。毛髪中水銀濃度は身長Zスコアと相互的に作用し、麻疹の抗体応答では水銀の増加と栄養低下は相乗的な効果を示した。とくに高齢

児の栄養失調 (WHZ=-1) は低濃度水銀曝露 (<1.2 $\mu\text{g/g}$ ) 対高濃度水銀曝露では麻疹の抗体価 1.4 から 0.43 に減少した。一方、栄養状態が良好な (WHZ=1) 高齢児の麻疹の抗体価は水銀曝露の影響は僅かであった。以上のことから子供 EPI ワクチンに対する免疫応答は水銀曝露リスクが高い地域で弱まり、同時に栄養失調により悪化する可能性があることが明らかとなった。

小規模金鉱山における作業者の臓器機能、特に甲状腺に対する影響について研究が行われている。Afrifa らは西アフリカのガーナ西部に位置する Bibiani の小規模金鉱山作業者を対象に水銀が甲状腺機能に及ぼす影響に関する横断研究を行った<sup>47)</sup>。調査は男性金鉱山作業者 137 人に対し、血液中の水銀や甲状腺ホルモン濃度の測定に加え、職種や社会人口統計学的特性に関するアンケートを実施した。血液中水銀濃度は金鉱山作業者の 58.4%が職業性曝露の閾値である 5 $\mu\text{g/L}$  を超えていた。また金鉱山作業者の甲状腺ホルモン T3 および T4 は非曝露者に比べるといずれも有意に低下 ( $p < 0.0001$ ) した。金-水銀アマルガム化、アマルガムの燃焼そして過剰な水銀の吸引を 5 年以上行っている作業者は水銀曝露に関して高いオッズを示した。血液中水銀は甲状腺ホルモン T3、T4 との間に負の相関関係 (T3 :  $r = -0.29$ ,  $p < 0.0001$ )、T4 :  $r = -0.69$ ,  $p < 0.0001$ ) が認められ、作業年数との間には正の相関関係 ( $r = 0.88$ ,  $p < 0.001$ ) が見られた (資料 5-1-9)。また、甲状腺ホルモンレベルと血液中水銀と間に正相関 ( $r = 0.07$ ,  $p < 0.412$ ) を示したが統計的に有意ではなかったが、小規模金鉱山作業者は甲状腺ホルモンレベルに影響を与えるほどの閾値を超える職業性的水銀に曝露されていることが明らかとなった。



資料 5-1-9

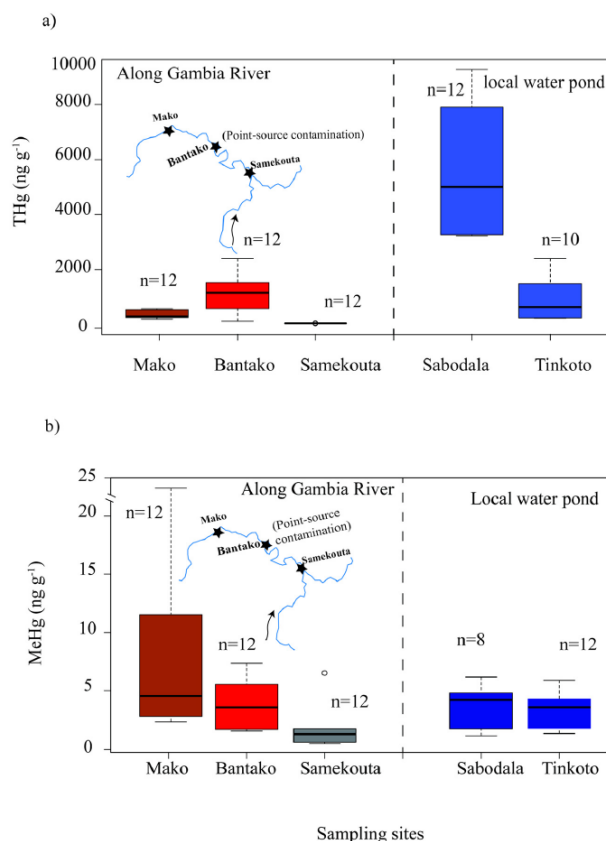
Fig 7. Scatter plot and correlation matrix among blood mercury, work duration, T3, T4 and TSH among study participants. \* indicates significant correlation numbers show the correlation coefficient.

発展途上国では小規模金鉱山作業者や周辺住民の水銀使用による健康影響を予防するため集団への健康教育プログラムの導入が試みられている。Ottenbros らは南アフリカのスリランカの金採掘活動を行っている作業者と周辺住民を対象に知識と意識レベルに対する健康教育プログラム (HEP) の効果を検証した<sup>48)</sup>。周辺住民 959 人と金鉱山作業者 140 人に対し、水銀に関する一般的な知識、潜在的曝露経路、子供と大人についての健康リスク、水銀

に関連した健康影響、生殖リスクについての調査を行った。さらに参加者 107 人に対し、追加質問として、潜在的曝露に対する低減技術や将来のバイオモニタリングプログラムに参加する意欲についても行った。HEP 実施した結果、水銀曝露経路の知識については曝露経路を挙げることができる回答が 64%から 84%に上昇し、水銀に起因する健康影響の知識については質問票で正しい健康影響を挙げた割合が 48%から 70%に上昇した。また参加者の 70%は子供の高い感受性を認識しており、生殖系に対する影響リスクに関する知識についても 39%から 63%に上昇した。これら住民は知識のセルフエスティーム（自己肯定感）レベルは高いが、水銀の潜在的危険に対しては不安の低さを示した。金鉱山作業員への水銀曝露への低減技術、例えばレトルト（水銀回収装置）を用いての金アマルガム燃焼に関しては、現時点ではこのような道具を利用していなくても低減技術への改善の意識を持っていた。健康教育プログラム実施後、いずれの調査でも意識の改善が認められ、しかも全ての参加者は将来のバイオモニタリングプログラムへ参加する意識を示した。地元の既存のメディカルケア組織内での健康教育プログラムの実施は知識や意識レベルの改善に効果的であることが証明された。とくに水銀に起因する健康影響の中で、生殖に対する影響であった。

#### 5-2) 小規模金鉱山周辺における環境問題

アフリカや中南米の多くの国では小規模金鉱山における金抽出に昔から水銀アマルガム法が用いられた結果、周辺環境の水銀汚染が問題となっている。Niane らはアフリカ・セネガルの東部に位置する Kedougou 地方の Gambia 川流域の小規模金鉱山の周辺と未開拓地周辺の土壌、堆積物、水質中の総水銀やメチル水銀を測定し、生態系への影響について調査した<sup>49)</sup>。小規模金鉱山の周辺で採取された土壌(Bantako)の水銀濃度は 3.9mg/kg 以上で、金属水銀に汚染されていた。またこの地域の堆積物の総水銀濃度は 1.16±0.80 mg/kg、メチル水銀濃度は 3.2±2.3 ng/g であり、総水銀濃度は下流(Mako)に向かうに連れて減少し、逆にメチル水銀濃度は増加した(資料 5-2-1)。また濾過した表層水と浮遊粒子状物質中の総水銀とメチル水銀の分配を調べた結果、小規模金鉱山周辺の水銀汚染が下流まで拡散していること示した。さらに下流では水銀に汚染された粒子状物質の沈降はメチル水銀の生成や堆積物として蓄積する可能性を示唆した。金属水銀は比較的不安定であり、表層土壌の浸食により酸化またはメチル化され、下流の水生生態系に長期的に取り込まれることを明らかとなった。Gambia 川流域の小規模金鉱山の採掘活動は総水銀、メチル水銀の汚染が下流まで及んでおり、水生生態系では生物濃縮により大規模な影響を受ける可能性を示唆した。



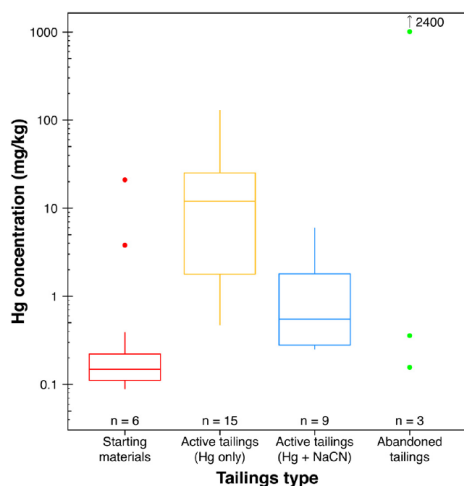
資料 5-2-1

Fig. 8. Box plots of total mercury (THg) and methylmercury (MeHg) ( $\text{ng/g}$ ) in sediment

また Tomiyasu らもインドネシア・西ジャワ地区の小規模金鉱山の採掘活動は水銀汚染が下流まで生じていることを報告した<sup>50)</sup>。彼らは採掘活動が行われている地域の上流 10 km から下流 30 km までの河川水の水銀 (Hg<sup>0</sup>)、無機水銀 (Hg<sup>++</sup>)、粒子状水銀 (P-Hg)、濾過後の総水銀 (FT-Hg) そして総水銀 (T-Hg) 濃度を長期間調査した。2013~2017 年までの小規模金鉱山周辺の各種水銀化合物の年間平均濃度は、Hg<sup>0</sup> は 0.14-0.85 $\mu\text{g/L}$ 、Hg<sup>++</sup>は 0.27-12.9  $\mu\text{g/L}$ 、P-Hg は 4.3-49.5 $\mu\text{g/L}$  そして FT-Hg は 1.2-12.5 $\mu\text{g/L}$  であった。各種水銀濃度は小規模金鉱山周辺では高いが下流に向けて減少したが、これに対して、P-Hg の割合は下流に向かうにつれて増加し、最も遠い地点ではその割合は 90% であった。小規模金鉱山周辺の浮遊粒子状物質 (SPM) の水銀濃度は 600 $\text{mg/kg}$  と高値を示した。各種水銀濃度の年次推移では 2016 年の T-Hg と P-Hg 濃度は減少傾向にあったが、これは採掘活動の低下に因るものであった。しかしながら、SPM や河川の堆積物中の水銀濃度は調査の間変化が見られず、小規模金鉱山周辺の河川の水銀汚染は持続的であり、迅速な回復が難しい事を示した。小規模金鉱山採掘活動による下流域への水銀の影響に関する研究も水銀同位体分析によって行われている。

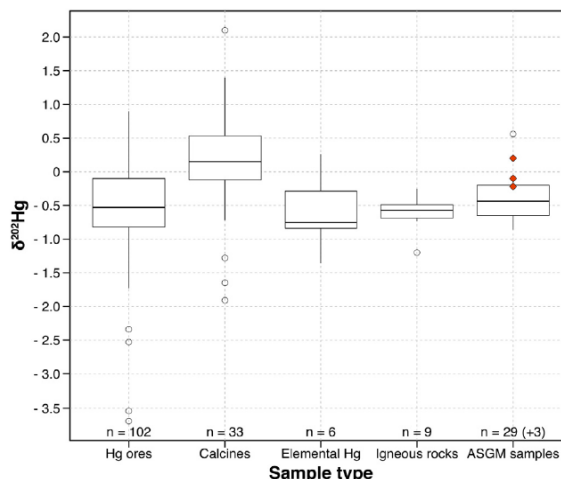
Schudel らはエクアドルの Zaruma-Portovelo 地区の小規模金鉱山で金鉱石の処理段階の試料の水銀濃度と安定同位体比を分析した<sup>51)</sup>。小規模金鉱山の端成分の同位体変動性を明らかにするとともに Zaruma-Portovelo 地区の下流の堆積物や金鉱山の試料の同位体分析の結果から水銀汚染の状況を明らかにした。小規模金鉱山の試料の水銀濃度は著しい変動を示したが、同位体分析における質量非依存同位体分別 (MIF) では差がなく (資料 5-2-2)、比較的重い質量依存型同位体分別 (MDF) で変動が認められた (資料 5-2-3)。このように小規模

金鉱山の端成分の水銀同位体組成は淡水生態系で観察される組成とは異なることから水銀同位体は小規模金鉱山から下流までの水銀汚染を追跡できる強力な手段であると述べている。



資料 5-2-2

Fig. 9. HgT concentrations in starting materials, active tailing which have undergone Hg amalgamation only, active tailings that have undergone both Hg amalgamation and NaCN leaching, and abandoned tailing. All concentrations are presented in mg/kg.



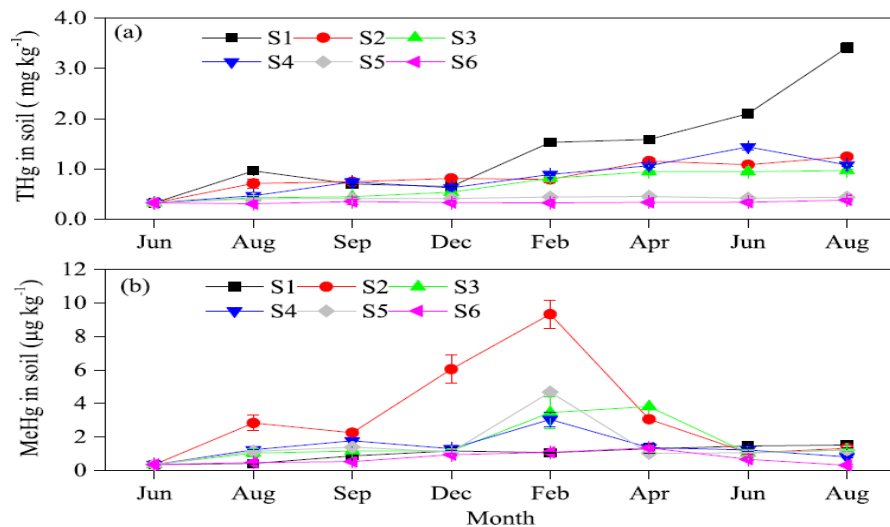
資料 5-2-3

Fig. 10. Range in the Hg isotopic signatures (MDF,  $\delta^{203}\text{Hg}$ ) of Hg ore, calcine, elemental Hg and igneous rock samples from the literature displayed as box plots. All samples from this study are included in the boxplot of ASGM samples except for the starting materials, which are displayed as red diamonds.

また Goix らもフランス領ギニアの小規模金鉱山から放出される水銀による環境汚染の状況を Oyapock 流域に沿って河川水、浮遊粒子状物質、土壌、底質中の総水銀、水銀種、同位体組成を分析することによって明らかにした<sup>52)</sup>。質量非依存同位体分別(MIF)による表土中の水銀同位体 ( $\Delta 200\text{Hg}$ ) は主要な水銀汚染源は湿式沈着よりむしろ植物による水銀蒸気 ( $\text{Hg}^0$ ) の取り込みであることを示した。また奇同位体 MIF では水銀同位体 ( $\Delta 199\text{Hg}$ ) は表土よりも深層部で低値であった。さらに河川の堆積物中の総水銀の割合は 78%であり、この結果は小規模金鉱山の採掘活動による人為的な水銀を意味していた。しかも人為的な水銀の 66~74%は金鉱山採掘活動に使用される金属水銀 (Hg) に由来するものであり、残りは小規模金鉱山に起因する水銀を含む土壌の浸食による河川への流出に因るものであった。ブラジルのアマゾンの Tapajós 川流域でも金採掘活動に伴う水銀汚染が生じている。

Lino らは Tapajós 川の水銀による水生生態系への影響について調査を行った<sup>53)</sup>。汚染評価は総水銀 (THg) およびメチル水銀 (MeHg) の分布を無濾過の水 (n=47)、浮遊粒子物質 (n=30)、表層堆積物 (n=29)、プランクトン (n=28) と Tapajós 川流域の魚介類 (n=129) で行った。浮遊粒子は水中および堆積物中の水銀の主な輸送体であり、人為的な活動に起因する浸食はその影響を最も受けた地域の水中の水銀濃度が高くなる。この水銀は粒子物質として輸送されるため、人為的な活動は下流域の水銀濃度に影響を及ぼしている。有機物質含量

は、Tapajós 盆地の水中、プランクトン、堆積物中のメチル水銀濃度に影響を及ぼしている。総プランクトンにおけるメチル化率は Tapajós 川 2~14%に対し、湖では 13~66%と高率であった。このように生物学的そして非生物学的要因は水生生態系で複雑に作用し、食物網の中で水銀濃度変化させていることかになった。Tapajós 流域では金採掘活動や森林伐採はこの地域の水銀レベルを増加させる要因であり、水銀の環境汚染の抑制には水銀モニタリングに加え、土壌と堆積物の浸食の制御の重要性を述べている。



資料 5-3-1

Fig.11 Monthly variations of THg and MeHg concentrations in experimental soils.

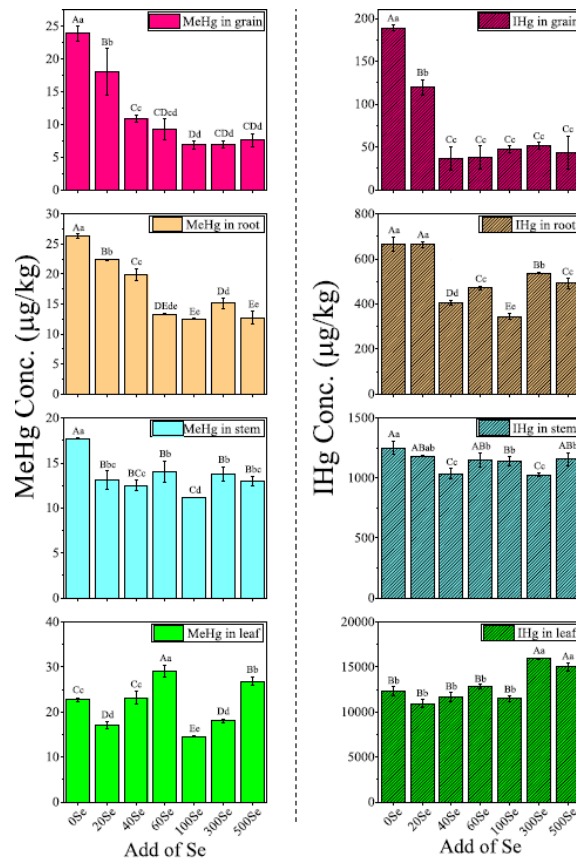
### 5-3) 水銀鉱山周辺の環境汚染

中国の水銀鉱山周辺では鉱石採掘に伴う水銀による環境汚染と住民への健康影響に加えて、土壌汚染によって生じた穀物へのメチル水銀蓄積が新たな問題になっている。Ao らは水銀採掘活動を通じた大気中に放出される水銀の生物地球化学的循環を明らかにするため、地表土壌へ大気中水銀の沈着によって生じる水銀汚染に対する採掘活動の影響を調査した<sup>54)</sup>。調査は中国で最大の水銀産出鉱山である陝西省の旬陽水銀鉱山地区で行い、実験スポット (S1, S2, S3, S4, S5, S6) の土壌中の水銀の変動による水銀の負荷と沈着フラックスについて調べた。周辺の大気中の総ガス状水銀 (TGM) の平均濃度は  $193 \pm 122$  ng/m<sup>3</sup> で、遠隔地域の水銀濃度より数桁高い値を示した。大気中水銀の平均沈着フラックスは 72 mg/m<sup>3</sup> で、水銀の負荷は年間 10t 周辺の大気中の総ガス状水銀 (TGM) の平均濃度は  $193 \pm 122$  ng/m<sup>3</sup> で、遠隔地域の水銀濃度より数桁高い値を示した。大気中水銀の平均沈着フラックスは 72 mg/m<sup>3</sup> で、水銀の負荷は年間 10t であった。大気中水銀の著し沈着は水銀蒸留 (レトルト) 施設から 6.0~12 km 離れた範囲内にあり、水銀総負荷量の約 85% を占めていた。曝露 14 か月後、試験地点の土壌中の総水銀濃度は 0.35~9.5 倍増加し、2 月には土壌中メチル水銀濃度は  $3.7 \pm 2.9$  µg/kg と最も高い値を示した (資料 5-3-1)。2 年目の実験では稲の総水銀濃度は 643 µg/kg で、メチル水銀濃度は 13 µg/kg と高い値を示した。稲の総水銀そしてメチル水銀濃度の上昇は新たに沈着した大気中の水銀が生物学的に利用可能となり、素早くメ



チル化され稲に取り込まれたことを示唆するものである。それ故、現在も行われている水銀採掘活動は土壤-稲の生態系に深刻な水銀汚染を引き起こし、旬陽水銀鉱山周辺の住民に対し、脅威をもたらしている。

中国の水銀鉱山地域周辺では米穀物へのメチル水銀の蓄積が主なメチル水銀の曝露源となっている。一方、セレンはメチル水銀の毒性を軽減することが知られている。Xu らは水銀汚染土壤にセレンを添加することによる水銀種の変化について調べた(24)。水銀に汚染された水田土壤にセレンを 0~500mg/kg を添加した結果、土壤中のメチル水銀濃度が  $2.95 \pm 0.39 \mu\text{g}/\text{kg}$  から  $0.69 \pm 0.16 \mu\text{g}/\text{kg}$  に減少した(資料 5-3-2)。これはセレン添加後、フミン酸結合していた水銀が強固な錯体状態の水銀に転移したことを意味している。すなわちフミン酸の硫黄官能基(non-RSH)と結合していた水銀が離れ、Se と結合した水銀が再吸収されることを示唆している。その結果、無機水銀は根では 48%、茎では 18%そして米粒では 80%減少したが、葉での無機水銀の減少は見られない。一方、メチル水銀は穀物や根では減少したが、茎や葉では減少は見られないことから、土壤は穀物のメチル水銀と無機水銀の主な汚染源であることが明らかになった。穀類の水銀汚染対策としては、土壤中の無機水銀やメチル水銀を制御するのではなく、水銀汚染に汚染された水田土壤を改良する方法を推奨している。



資料 5-3-2

Fig.12 Effect of Se treatment on IHg and MeHg in grain, root, stem, and leaf.

以上より、金鉱山作業者の水銀曝露の研究では水銀-金アマルガムの燃焼を屋内で行った場合、大気中の水銀濃度は 800,000ng/m<sup>3</sup> 以上であり、しかも最大ハザード比は 966 と推定され、燃焼作業者は極めて高い健康リスクを抱えていることが明らかになっている。金鉱山作業者の年齢、作業年数と毛髪、尿、爪との関連性を調べた研究では、作業年数と尿中水銀濃度との間に有意な相関関係が認められている。一方、金鉱山周辺住民の水銀曝露の実態調査が多く、多くの国で実施されている。コロンビアでは毛髪中水銀と年齢、身長、魚介類摂取量との間にいずれも相関関係が認められるが、とくに魚介類の消費量がヒトの健康リスク評価の上で潜在的な有害性を示すことが明かにされている。また同じコロンビアで毛髪中水銀濃度と1週間当たりの魚介類消費量との関係を調べた研究によるリスクアセスメント分析結果では、住民 85.5%のうち 60%が神経学的影響を示す可能性があり、再生産年齢の女性の 60%が知能指数 4 ポイント以上低い子供を持つ可能性があることが示されている。またタンザニアの金鉱山周辺の妊娠 16~27 週齢の妊婦を対象とした研究では妊婦の 75%が血液中総水銀濃度の生物学的基準値 (0.8µg/L) を超えており、公衆衛生学的な懸念事項となっている。ペルーの再生産年齢の女性を対象に水銀曝露、リスク要因、リスク認知と知識に関する研究では 33.5%の妊婦が WHO の定めた毛髪中水銀の参照用量 (2.2µg/g) を超えており、魚介類の消費量、水銀に関する知識との間に相関性が見られたが、年齢を学歴との間には相関性は認められていない。水銀曝露が甲状腺ホルモンに及ぼす研究では甲状腺ホルモン (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) は水銀曝露によって低下することが明らかになっている。金鉱山作業や周辺住民を対象とした水銀に関する知識、意識レベルに対する健康教育プログラム (HEP) 導入を行ったところ、HEP は作業や住民の知識や意識レベルの改善に効果的であることが証明されている。

金採掘活動に伴いその周辺流域のみならず下流流域も水銀汚染が拡散しており、周辺流域の総水銀濃度は高いが下流流域では総水銀濃度は低下し、逆にメチル水銀濃度の上昇が生じている。同位体分析でも小規模金鉱山からの水銀は下流まで及んでいることが確かめられている。金採掘活動の水生生態系へ及ぼす水銀の影響に関する研究では有機物含量が水中、プランクトン、堆積物のメチル水銀に影響を及ぼし、プランクトンのメチル化率は河川より湖沼が高いことを示した。

中国では土壌へのセレン添加による稲への無機水銀やメチル水銀の吸収抑制の研究がなされている。セレン添加により無機水銀は根、茎そして米粒で減少し、メチル水銀は穀物、根で減少が認められている。しかし、土壌中の無機水銀やメチル水銀を制御するのではなく、水銀汚染に汚染された水田土壌を改良する方法を推奨している。

## 6) 水俣条約をめぐる状況

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。水俣条約では、1) 水銀のリスクに対する認識や国際的な水銀対策の推進と必要性、水銀対策を進める際の基本的な考え方を記載し、2) 水俣病の教訓として水銀汚染による人の健康および環境への深刻な影響、水銀の適切な管理の確保の必要性および

同様の公害の再発防止を謳い、3) 汚染者負担原則および予防的アプローチを宣言したりオ原則が記されている。この水俣条約を巡って、2019年11月に開催されたCOP3にて、その有効性評価の手法が議論された<sup>55)</sup>。

条約の有効性を確かめるため、媒体として大気、人への曝露（生体試料）、および生態系試料を選定することが検討されており、土壌や水質は候補ではない。大気中の水銀レベルについては、人為的発生源からの排出に直接関連し、大気中の水銀レベルが増加または減少しているかどうかを示すことで、条約の有効性評価に貢献すると述べられている。ヒトでのバイオモニタリングについては、多様な発生源からの水銀曝露に関する情報を提供することが可能であり、リスク低減対策の結果を統合する上で寄与できるものと期待されている。生物相のモニタリングでは、生態学的影響および食事への曝露を把握できる利点があると考えられている。

魚介類および海洋哺乳類などの食物の消費がメチル水銀曝露の最も重要な曝露源であることを確認するとともに、し、食事由来または職業性曝露により水銀への曝露が多い様々な集団（先住民を含む）が存在し、脆弱なグループへの配慮が必要と考察されている。

その上で、一般集団（すなわちホットスポットではなく）への曝露を把握するためのバイオモニタリングが計画されている。現時点で最終的な手法は未決定であるが、(a) 母体の毛髪中の総水銀（頭皮から3 cmの毛髪）および (b) 臍帯血中の総水銀である。補足すると、臍帯血は毛髪の代替のマトリックスになること、出生前の水銀への曝露を把握できること、さらに母親の水銀曝露の信頼性の高い測定値を提供することができること、などの利点が報告されている。なお、一般集団に加え、職業的曝露を含め脆弱な集団およびホットスポット地域でバイオモニタリングを実施することも検討されているようである。

なお、既存のバイオモニタリングプログラム、縦断的出生コホート研究などから、高曝露集団を含む特定集団の断面情報として利用可能な曝露データがあり、その一部は活用が可能と期待されるものの、世界的な水銀曝露状況を監視するという目的には適していない可能性が述べられている。尿中総水銀バイオモニタリングにより、元素水銀および無機水銀への曝露が多い集団の評価には有用であり、メチル水銀曝露の評価には適さないものの、鉱業コミュニティにおける曝露実態を反映することから、締約国の管理措置を評価する上では有用かもしれないと補足されている。

ただし、COP3でも確認されているが、ヒトの曝露レベルは、魚摂取の習慣（魚種と量）、年齢、性別、飲酒習慣、健康状態、経済状態など、多くの交絡因子の影響を受けることに注意する必要があると述べられている。それに付け加えて、特に沿岸部では顕著だが、気候変動に伴う漁獲量にも影響を受ける。このためヒトバイオモニタリングのデータを、地球規模の水銀汚染の指標として用いる上で困難を伴うし、少なくとも共変量の測定も必要と示唆される。すでに条約は発効しているものの、水俣条約の有効性評価の方法について引き続き議論が行われるようである。このため評価に際しては、条約実施前後の水銀濃度を比較する「before-after」のアプローチに加え、条約を実施するためにとられた措置に起因する水銀レベルの変化を評価する統合モデルも検討されており、「with-without」アプローチが紹介

されている。

本章の最後に、PubMedにてキーワードの”minimata convention”が論文タイトルまたはabstractで検索される文献数を調べると、2013年（3編）から論文が散見され、2019年は31編と増加傾向であった。その中に”effective evaluation”のキーワードを含む論文はなかった。

#### IV. 考察

水銀による環境汚染およびヒト曝露について、水俣条約の締結または発効の以前から論文数が増加しており、さらにその後の中国から情報発信数の急増に伴って、水銀関係の論文数は近年著しく増加していることが示唆された。個々の論文の内容まで把握しているものではないが、相対的に日本からの情報発信のレベルの低下が懸念された。水俣病は日本で発見された経緯もあり、水銀について日本からの情報発信の加速化が強く期待された。

周産期におけるメチル水銀のヒト曝露の影響を議論する上で、以前はアウトカムとして小児の認知または神経行動学的な指標が主に用いられてきた。しかし、最近はそのほかの多彩な指標との関連性について報告が増えてきていると感じられる。さらに負の影響が観察されるメチル水銀の曝露レベルについても、より低いレベルでも影響が観察される傾向があると考えられた。今回のレビューでも中国から妊娠糖尿病リスクと血中水銀との間に関連性があるとの報告を紹介したが、血中水銀値はかなり低いレベルであり、その曝露レベルで妊娠糖尿病のリスクがあるということであれば、日本人の魚摂取量が高くメチル水銀の曝露レベルも高いことを考量するならば、日本でも血中水銀値と妊娠糖尿病の発症リスクの間に何らかの関連性が見出されるはずである。幸いにも、環境省が進めている子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）では、妊娠中・後期の母体血Hg値を測定済みであり、アウトカムとしても妊娠糖尿病の情報を収集している。このため日本人のデータで再現性確認が可能であり、喫緊に統計解析を行うべきであると考えられる。

低レベルのメチル水銀曝露の健康影響を議論する上で、交絡要因としてSeや不飽和脂肪酸の関与が指摘されている。このため本年度も引き続きSeとHgの相互作用を含め情報収集を継続した。海産魚介類ではメチル水銀の多くはSeとの複合体として存在しており、今回のレビューでも魚種ごとのメチル水銀：Seの比などに着目した文献を紹介したが、メチル水銀の摂取量のみではなく、Seを含めた摂取量の議論が必要と示唆された。交絡要因では、さらに不飽和脂肪酸についても情報収集を開始した。不飽和脂肪酸は本年度が初めてのテーマであることから、過去に遡ってメタアナリシスを中心に文献検索を実施し、サプリメントとして摂取される栄養学的利点についてまとめることができた。その結果として、健常児ではサプリメントとして摂取される不飽和脂肪酸のベネフィットは想定よりも小さいという印象と考えられた。今後はさらに食物由来の不飽和脂肪酸の栄養学的意義に加え、メチル水銀と不飽和脂肪酸のバランスについても着目すべきと考えられた。なお、DHAなどは1日あたり300mg程度の摂取が推奨されている。そのレベルのDHAを魚介類から摂取した場

合に、メチル水銀の曝露レベルがどの程度となるのか、懸念が残る。この栄養学的なバランスについても情報を整理する必要があると考えられた。

水俣条約の発効を受けて、地球環境レベルでの水銀汚染を含め、環境中の水銀について着目されているように思われる。この分野では今後とも論文数が増加していくと推測され、レビュー対象を絞り込む必要があると考えられた。また同時にヒトの曝露を含めた横断調査などの結果が報告されているが、そのような場合に、米国 US EPA の RfD である毛髪  $1 \mu\text{g/g}$  を超えるのかどうか論じられていることが多い。我が国の TWI との対比や、前述のように DHA を十分量摂取しつつこの RfD を守ることができるのかなど、必ずしも明確ではない。

水俣条約に関連して、現在の重要課題の一つは条約有効性評価であり、具体的にどの媒体・試料を用いて、曝露レベルの推移を評価するのか、にあると思われる。有効性評価における指標として 1 年以内に選択が確定する見込みであるともされているが、高感受性集団である妊娠女性から毛髪や臍帯血などを収集することが議論されている。わが国でもその有効性評価のためのデータベース構築が求められることとなるが、文献レビューでもこの有効性評価の進展に着目しつつ情報収集を行う必要があると考えられた。

## V. 結論

水俣病の発見から 60 年余が経過し、国内では高濃度メチル水銀による人体汚染や環境汚染はほぼないと考えられる。しかしながら、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曝露に関連した健康影響は未だ必ずしも解決している訳でない。海外に目を向けると、金採掘などに伴う環境汚染は発展途上国や中国をはじめとする世界的な問題と考えられる。さらには、水俣条約がすでに発効し、現在は条約有効性の評価を開始する段階にきている。このような観点から、2019 年に発表された文献を対象に文献レビューを実施した。その結果、以下の成果が得られた。

水銀に関わる論文数が近年著しく増加していることが示され、我が国からの情報発信のさらなる飛躍が強く期待された。周産期におけるメチル水銀のヒト曝露影響について、小児の認知または神経行動学的な指標に加え、妊娠糖尿病など多彩な指標が解析に用いられてきていること、さらに低レベルの曝露でも健康指標との間に関連性が見出されていることが示された。より低濃度域での有害性があるのかについては重要な課題であり、可能なら我が国のデータでの再現性確認は喫緊の課題と考えられた。低レベルのメチル水銀曝露の健康影響を議論する上で、交絡要因として Se や不飽和脂肪酸の関与が考えられ、引き続き文献収集を進めた。特に、不飽和脂肪酸については本年度より新たに情報収集を開始し、サプリメントとしての不飽和脂肪酸の栄養学的意義に関するメタアナリシスの情報収集を行った。水俣条約の発効を受けて、地球環境レベルから金鉱山を含む環境汚染の文献が増えていることが示唆された。水俣条約に関連して、条約有効性評価が 1 つの課題となっており、有効性評価の指標が 1 年以内に定まると考えられることから、引き続き情報収集を行う必要

があると考えられた。

## VI. 次年度以降の計画

2020年1月～12月までに発刊される文献について、引き続きレビューを実施する。

さらに、ヒトに健康影響を引き起こしうるメチル水銀の曝露レベルについて、以前より低い曝露レベルでも報告が散見されることが示唆されており低濃度曝露に引き続き注視する。同時に、メチル水銀の安全基準値についても整理を行いたい。なお、国内の既存の疫学調査データを活用することで、先行研究の知見の再現性確認を行うことも可能であり、エコチル調査のデータを活用して妊娠期における妊娠糖尿病リスクとメチル水銀曝露の関連性について解析を試みる。さらに、出生コホート調査の論文が出揃いつつあり、メタアナリシスの機会があれば実行してみたい。

交絡要因については、セレンに加え引き続き脂肪酸について情報収集を目指す。サプリメント利用についてのメタアナリシスは出揃ったと思われるので、今後は食事由来の脂肪酸の栄養学的意義にも着目してみたい。

金鉱山など人為的な環境汚染については、引き続き論文数の増加が見込まれる。レビュー対象の文献選択の方法について検討するとともに、水俣条約の有効性評価という視点からも文献を選択しレビューを進めたい。

この研究に関する現在までの研究状況、業績

特になし

## 引用文献

- 1) Wang J, Wu W, Li H, et al. Relation of prenatal low-level mercury exposure with early child neurobehavioral development and exploration of the effects of sex and DHA on it. *Environ Int.* 2019;126:14-23.
- 2) Nisevic JR, Prpic I, Kolic I, et al. Combined prenatal exposure to mercury and LCPUFA on newborn's brain measures and neurodevelopment at the age of 18 months. *Environ Res.* 2019;178:108682.
- 3) Oulhote Y, Coull B, Bind MA, et al. Joint and independent neurotoxic effects of early life exposures to a chemical mixture: A multi-pollutant approach combining ensemble learning and g-computation. *Environ Epidemiol.* 2019;3(5).
- 4) Shah-Kulkarni S, Lee S, Jeong KS, et al. Prenatal exposure to mixtures of heavy metals and neurodevelopment in infants at 6 months. *Environ Res.* 2020;182:109122.
- 5) Wang Y, Zhang P, Chen X, et al. Multiple metal concentrations and gestational

- diabetes mellitus in Taiyuan, China. *Chemosphere*. 2019;237:124412.
- 6) Julvez J, Davey Smith G, Ring S, Grandjean P. A Birth Cohort Study on the Genetic Modification of the Association of Prenatal Methylmercury With Child Cognitive Development. *Am J Epidemiol*. 2019;188(10):1784–93.
  - 7) Daniels JL, Longnecker MP, Rowland AS, Golding J, Health ASTUoBioC. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology*. 2004;15(4):394–402.
  - 8) Wahlberg K, Love TM, Pineda D, et al. Maternal polymorphisms in glutathione-related genes are associated with maternal mercury concentrations and early child neurodevelopment in a population with a fish-rich diet. *Environ Int*. 2018;115:142–9.
  - 9) Zareba W, Thurston SW, Zareba G, et al. Prenatal and recent methylmercury exposure and heart rate variability in young adults: the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicol Teratol*. 2019;74:106810.
  - 10) Patel NB, Xu Y, McCandless LC, et al. Very low-level prenatal mercury exposure and behaviors in children: the HOME Study. *Environ Health*. 2019;18(1):4.
  - 11) Gonzalez DJX, Arain A, Fernandez LE. Mercury exposure, risk factors, and perceptions among women of childbearing age in an artisanal gold mining region of the Peruvian Amazon. *Environ Res*. 2019;179(Pt A):108786.
  - 12) Al-Saleh I, Al-Mohawes S, Al-Rouqi R, Elkhatib R. Selenium status in lactating mothers-infants and its potential protective role against the neurotoxicity of methylmercury, lead, manganese, and DDT. *Environ Res*. 2019;176:108562.
  - 13) Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, et al. Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in Japan. *Environ Health Prevent Med*. 2019;24(1):35.
  - 14) Maeda E, Murata K, Kumazawa Y, et al. Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: A case-control study. *Environ Res*. 2019;168:357–63.
  - 15) Ballesteros M, Barrado B, Serrano I, et al. Evaluation of blood mercury and serum selenium levels in the pregnant population of the Community of Madrid, Spain. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;(Epub 19 Sep18).
  - 16) Achouba A, Dumas P, Ouellet N, et al. Selenoneine is a major selenium species in beluga skin and red blood cells of Inuit from Nunavik. *Chemosphere*. 2019;229:549–58.
  - 17) Bulka CM, Persky VW, Daviglius ML, et al. 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.
- 18) Ralston NVC, Kaneko JJ, Raymond LJ. Selenium health benefit values provide a reliable index of seafood benefits vs. risks. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;55:50–7.
  - 19) Afonso C, Bernardo I, Bandarra NM, et al. The implications of following dietary advice regarding fish consumption frequency and meal size for the benefit (EPA + DHA and Se) versus risk (MeHg) assessment. *Int J Food Sci Nut.* 2019;70(5):623–37.
  - 20) Azad AM, Frantzen S, Bank MS, et al. Effects of geography and species variation on selenium and mercury molar ratios in Northeast Atlantic marine fish communities. *Sci Total Environ.* 2019;652:1482–96.
  - 21) Lazarini TEM, Milani RF, Morgano MA. Selenium, total mercury and methylmercury in sardine: Study of molar ratio and protective effect on the diet. *J Environ Sci Health Part B.* 2019;54(5):387–93.
  - 22) Zhou S, Greco R, Grivell R, et al. Awareness of Listeriosis and Methylmercury toxicity public health recommendations and diet during pregnancy. *Women Birth* 2019;32:e65–e70.
  - 23) Li Y, Hu W, Zhao J, Chen Q, et al. Selenium decreases methylmercury and increases nutritional elements in rice growing in mercury-contaminated farmland. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;182:109447.
  - 24) Xu X, Yan M, Liang L, et al. Impacts of selenium supplementation on soil mercury speciation, and inorganic mercury and methylmercury uptake in rice (*Oryza sativa* L.). *Environ Poll.* 2019;249:647–54.
  - 25) Li Y, Ge Y, Wang R, et al. 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;169:128–33.
  - 26) Liu Y, Ji J, Zhang W, et al. Selenium modulated gut flora and promoted decomposition of methylmercury in methylmercury-poisoned rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;185:109720.
  - 27) Baldissera MD, Souza CF, da Silva AS, et al. Diphenyl diselenide dietary supplementation alleviates behavior impairment and brain damage in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) exposed to methylmercury chloride. *Comp Biochem Physiol Toxicol Pharmacol : CBP.* 2020;229:108674.
  - 28) Cabezas-Sanchez P, Rainieri S, Conlledo N, et al. Impact of selenium co-administration on methylmercury exposed eleutheroembryos and adult zebrafish (*Danio rerio*): Changes in bioaccumulation and gene expression. *Chemosphere.*



- 2019;236:124295.
- 29) Dolgova NV, Nehzati S, MacDonald TC, et al. Disruption of selenium transport and function is a major contributor to mercury toxicity in zebrafish larvae. *Metallomics*. 2019;11(3):621-31.
  - 30) Karri R, Chalana A, Kumar B, Jayadev SK, Roy G. Exploiting the kappa(2) - Fashioned Coordination of [Se2 ]-Donor Ligand L3 Se for Facile Hg-C Bond Cleavage of Mercury Alkyls and Cytoprotection against Methylmercury-Induced Toxicity. *Chemistry*. 2019;25(55):12810-9.
  - 31) Branco V, Carvalho C. The thioredoxin system as a target for mercury compounds. *Biochim Biophys Acta General Sub*. 2019;1863(12):129255.
  - 32) Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *The Cochrane Database System Rev*. 2018;11:CD003402.
  - 33) Makrides M, Best K, Yelland L, et al. A Randomized Trial of Prenatal n-3 Fatty Acid Supplementation and Preterm Delivery. *New Eng J Med*. 2019;381(11):1035-45.
  - 34) Vinding RK, Stokholm J, Sevelsted A, et al. Fish Oil Supplementation in Pregnancy Increases Gestational Age, Size for Gestational Age, and Birth Weight in Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Nutrition*. 2019;149(4):628-34.
  - 35) Carlson SE, Gajewski BJ, Alhayek S, et al. Dose-response relationship between docosahexaenoic acid (DHA) intake and lower rates of early preterm birth, low birth weight and very low birth weight. *Prost Leuko Essent Fatty Acid*. 2018;138:1-5.
  - 36) Colombo J, Shaddy DJ, Gustafson K, et al. The Kansas University DHA Outcomes Study (KUDOS) clinical trial: long-term behavioral follow-up of the effects of prenatal DHA supplementation. *Am J Clin Nut*. 2019;109(5):1380-92.
  - 37) Ogunipe E, Tusor N, Wang Y, et al. Randomized controlled trial of brain specific fatty acid supplementation in pregnant women increases brain volumes on MRI scans of their newborn infants. *Prosta Lleuk Essential Fatty Acid*. 2018;138:6-13.
  - 38) Gyamfi O, Sorenson PB, Darko G, Ansah E, Bak JL. Human health risk assessment of exposure to indoor mercury vapour in a Ghanaian artisanal small-scale gold mining community. *Chemosphere*. 2020;241:125014.
  - 39) Kwaansa-Ansah EE, Armah EK, Opoku F. Assessment of Total Mercury in Hair, Urine and Fingernails of Small-Scale Gold Miners in the Amansie West District, Ghana. *J Health Poll*. 2019;9(21):190306.
  - 40) Carranza-Lopez L, Caballero-Gallardo K, Cervantes-Ceballos L, et al. Multicompartment Mercury Contamination in Major Gold Mining Districts at the

- Department of Bolivar, Colombia. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2019;76(4):640-9.
- 41) Valdelamar-Villegas J, Olivero-Verbel J. High Mercury Levels in the Indigenous Population of the Yaigoje Apaporis National Natural Park, Colombian Amazon. *Biol Trace Element Res*. 2020;194(1):3-12.
  - 42) Junaidi M, Krisnayanti BD, Juharfa, Anderson C. Risk of Mercury Exposure from Fish Consumption at Artisanal Small-Scale Gold Mining Areas in West Nusa Tenggara, Indonesia. *J Health Poll*. 2019;9(21):190302.
  - 43) Mason RP, Baumann Z, Hansen G, et al. An assessment of the impact of artisanal and commercial gold mining on mercury and methylmercury levels in the environment and fish in Cote d'Ivoire. *Sci Total Environ*. 2019;665:1158-67.
  - 44) Feingold BJ, Berky A, Hsu-Kim H, et al. Population-based dietary exposure to mercury through fish consumption in the Southern Peruvian Amazon. *Environ Res*. 2019:108720.
  - 45) Nyanza EC, Bernier FP, Manyama M, et al. Maternal exposure to arsenic and mercury in small-scale gold mining areas of Northern Tanzania. *Environ Res*. 2019;173:432-42.
  - 46) Wyatt L, Permar SR, Ortiz E, et al. Mercury Exposure and Poor Nutritional Status Reduce Response to Six Expanded Program on Immunization Vaccines in Children: An Observational Cohort Study of Communities Affected by Gold Mining in the Peruvian Amazon. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(4).
  - 47) Afrifa J, Ogbordjor WD, Duku-Takyi R. Variation in thyroid hormone levels is associated with elevated blood mercury levels among artisanal small-scale miners in Ghana. *PloS One*. 2018;13(8):e0203335.
  - 48) Ottenbros IB, Boerleider RZ, Jubitana B, et al. Knowledge and awareness of health effects related to the use of mercury in artisanal and small-scale gold mining in Suriname. *Environ Int*. 2019;122:142-50.
  - 49) Niane B, Guedron S, Feder F, et al. Impact of recent artisanal small-scale gold mining in Senegal: Mercury and methylmercury contamination of terrestrial and aquatic ecosystems. *Sci Total Environ*. 2019;669:185-93.
  - 50) Tomiyasu T, Hamada YK, Kodamatani H, et al. Transport of mercury species by river from artisanal and small-scale gold mining in West Java, Indonesia. *Environ Sci Poll Res Int*. 2019;26(24):25262-74.
  - 51) Schudel G, Kaplan R, Adler Miserendino R, et al. Mercury isotopic signatures of tailings from artisanal and small-scale gold mining (ASGM) in southwestern Ecuador. *Sci Total Environ*. 2019;686:301-10.
  - 52) Goix S, Maurice L, Laffont L, et al. Quantifying the impacts of artisanal gold

mining on a tropical river system using mercury isotopes. *Chemosphere*. 2019;219:684-94.

- 53) Lino AS, Kasper D, Guida YS, et al. Total and methyl mercury distribution in water, sediment, plankton and fish along the Tapajos River basin in the Brazilian Amazon. *Chemosphere*. 2019;235:690-700.
- 54) Ao M, Xu X, Wu Y, et al. Newly deposited atmospheric mercury in a simulated rice ecosystem in an active mercury mining region: High loading, accumulation, and availability. *Chemosphere*. 2020;238:124630.
- 55) Third meeting of the Conference of the Parties to the Minamata Convention on Mercury (COP3): <http://www.mercuryconvention.org/Meetings/COP3>; 2019.

# A review on health effects of methylmercury exposure in humans

Kunihiko Nakai<sup>\*1</sup>, Miyuki Iwai-Shimada<sup>\*2</sup>, Toyoto Iwata<sup>\*3</sup>, Kanae Karita<sup>\*4</sup>, Terue Kawabata<sup>\*5</sup>, Mineshi Sakamoto<sup>\*6</sup>, Shinichi Chisada<sup>\*4</sup>, Reiko Nita<sup>\*5</sup>, Eri Maeda<sup>\*3</sup>, Azusa Matsumoto<sup>\*5</sup>, Katsuyuki Murata<sup>\*3</sup>, Kozue Yaginuma<sup>\*7</sup>, Minoru Yoshida<sup>\*8</sup>, Nozomi Tatsuta<sup>\*1</sup>

*\*1 Development and Environmental Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine*

*\*2 Centre for Health and Environmental Risk Research, National Institute for Environmental Studies*

*\*3 Department of Public Health, Akita University Graduate School of Medicine*

*\*4 Department of Hygiene and Public Health, Kyorin University School of Medicine*

*\*5 Faculty of Nutrition, Kagawa Nutrition University,*

*\*6 National Institute for Minamata Disease*

*\*7 Shokei Gakuin University Faculty of Comprehensive Human Sciences*

*\*8 Hachinohe Gakuin University Faculty of Human Health*

**Keywords:** Methylmercury, Mercury, Selenium; Fatty acid; Developing countries; Review

## **Abstract**

Mercury is still being emitted globally from nature and anthropogenic activities, and the health consequences of low-level mercury exposure in fetuses and children have been not already solved. In particular, mercury pollution from gold mining is a global problem, especially in developing countries. In this context, a review of the literature focused on mercury contamination in the environment, in addition to the health effects associated with exposure to methylmercury and mercury, including low-level exposures.

The search using PubMed showed that the number of publications on mercury has been increasing in recent years, and that the contribution from China has increased significantly. Activation of research activities and information release from Japan is strongly expected. A variety of outcomes such as gestational diabetes have been used in the analysis of the effects of human exposure to methylmercury during the perinatal period. Furthermore, it was shown that adverse effects were found even if the exposure level was low. Confirmation was encouraged to reproduce these findings with Japanese data. In discussing the health effects of low-level methylmercury exposure, the involvements of Se and unsaturated fatty acids was considered as a confounding factor, and we continued to collect literatures. In particular, we began collecting references on the nutritional effects of unsaturated fatty acids from this year. From the global environment level, it is suggested that the literatures on environmental pollution including gold mines is increasing. In connection with the Minamata Treaty, the evaluation of the treaty effective evaluation has been one of the issues, and it is thought that it is

necessary to continue collecting information on the evaluation because the index of the effectiveness evaluation is expected to be determined within one year.

Based on the above findings, there are still many unresolved issues concerning methylmercury and mercury toxicity and contamination. At present, the Minamata Treaty has come into effect, and measures against mercury on a global scale are being promoted. It is expected that information transmission from Japan will be activated. We will continue to review the publications in order to sort out the trends of these publications and contribute to promoting research in Japan.