

## 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（東北大学医学系研究科・発達環境医学・教授）

### 研究要旨

水俣病の発生から60年以上が経過し、現在の日本で水俣病に相当する健康被害を引き起こすようなレベルのメチル水銀汚染はもはやない。一方で世界に目を向けると、自然界および人為的起源からの水銀排出が続いており、人為的起源では化石燃料の燃焼や小規模金鉱山に由来する地球規模の水銀汚染が課題となっている。人の健康影響については、低レベルのメチル水銀曝露に対して感受性が高い胎児などの健康影響が公衆衛生学的に重要な課題となり、出生コホート研究の成果が報告されてきた。ただし、近年では成人の一般集団においても低レベルの曝露により様々な健康リスクが報告されており、低レベル曝露による健康リスクの再評価が議論の対象となっている。本研究では、環境と周産期人曝露を中心としつつ、科学文献より一般集団の成人を対象とする疫学研究を含めて最新情報を収集し整理することを目標としてレビュー作業を実施した。

環境については、地球規模の水銀汚染、特に発展途上国における金鉱山に関わる汚染と人への曝露が引き続き重要な課題であることが示唆された。人の健康リスクについては、周産期曝露の影響に関して、特に新たな重要報告はないものの、小児神経発達の指標であるBayley Scales of Infant Development(BSID)を用いた報告が蓄積されてきていることからメタアナリシスを実施し、Psychomotor Development Index (PDI) とメチル水銀の胎児期曝露との間に関連性があることを確認した。なお、水俣病の原因となった有機水銀の化学形態として新しい仮説が出されておりレビューに追加した。水俣条約の有効性評価ではコメからの曝露が問題提起されており、中国を中心にコメについての文献情報を収集した。さらに、一般集団の成人におけるメチル水銀曝露に関して、大規模な横断研究より知見が集まっておりレビューを実施した。その曝露レベルは低く、わが国でも同じ現象が観察されるのか、検証が必要なのではないかと考えられた。

キーワード:メチル水銀、水銀、セレン、 $\omega$  3系不飽和脂肪酸、発展途上国、レビュー

### 研究協力者

吉田 稔（東京純心大学・看護学部・教授）  
荻田香苗（杏林大学医学部・衛生学公衆衛生学・教授）  
苅田慎一（杏林大学医学部・衛生学公衆衛生学・助教）  
村田勝敬（秋田大学医学系研究科・名誉教授）  
岩田豊人（秋田大学医学系研究科・衛生学公衆衛生学・講師）  
前田恵理（秋田大学医学系研究科・衛生学公衆衛生学・講師）  
岩井美幸（国立環境研究所環境リスク・健康研究センター・主任研究員）  
柳沼 梢（尚絅学院大学総合人間科学部・健康栄養学科・講師）  
坂本峰至（国立水俣病総合研究センター疫学・主任研究員）  
川端輝江（女子栄養大学栄養学部・基礎栄養学・教授）  
黒川修行（宮城教育大学教育学部・准教授）  
上野大介（佐賀大学農学部・准教授）

## 研究参加者

龍田 希（東北大学医学系研究科・発達環境医学・准教授）  
穴井 茜（東北大学医学系研究科・発達環境医学・助手）  
安里 要（東北大学医学系研究科・発達環境医学・助手）

## I 研究目的

我が国はメチル水銀曝露による重大な健康被害である水俣病を経験したことから、これまでメチル水銀の健康影響に関する様々な情報を発信してきた。さらに、地球規模における水銀汚染の深刻化を受け、水銀利用に関する国際条約である「水銀に関する水俣条約」の具体化を推し進め、2013年に水俣条約として熊本で採択・署名された（2017年に発効）。ただし、このメチル水銀の有害性について、曝露量と症候の関連性、安全レベル設定の手法については未解決な部分が残されている。

そこで本研究では、地球規模の水銀汚染と密接な金鉱山周辺の環境汚染や、周産期における人曝露を中心に、メチル水銀曝露に関連して最新情報の収集と整理を実施しレビューすることで、水銀汚染に関わる現代的な課題を明らかにし、日本が行うべき情報発信、国際協力のあり方について基礎的な資料の提供を目指した。なお、人曝露については、胎児期曝露に関連した神経行動学的指標がもっとも鋭敏なアウトカムと考えられることから、胎児期曝露を中心に文献検索を進める計画とするが、成人を対象とする疫学調査から低レベルのメチル水銀曝露と健康指標との関連性が指摘されており、成人についてもレビューを進めることとした。また、低レベルでの影響では、交絡要因としてセレンおよびオメガ3系脂肪酸が栄養学的な因子として着目され、セレンおよびオメガ3系脂肪酸の栄養学的な役割についてもレビューを実施した。

レビューの対象分野は、当初の計画通り、環境、人の周産期曝露、および交絡要因に区分して進めることとしたが、周産期曝露と小児発達への影響に関する報告が少ない一方で、疫学調査の結果に基づいて成人における低レベル曝露の健康影響に関する報告が増えてきており、急遽、一般成人に関する知見についても対象に追加しレビューを実施した。

## II 研究方法

文献データベースMedline (PubMed) を用いて文献検索しレビューを行った。昨年度の文献レビュー以降に出版された文献を対象としたが、本年度に新たに追加した項目として、人の曝露評価でコメからの曝露について、過去に遡って文献情報を検索した。なお、動物実験や細胞系の実験系の知見についても重要な文献をカバーすべきと考えられるものの、文献検索を行う余裕がなく断念した。なお、文献検索に際して、レビュー対象とする文献を選択する上で、ジャーナルの質も問題となる。このためジャーナルのImpact Factor (IF) およびこれまでのレビュー作業で対象としてきたジャーナルを中心に検索するなど検討を行なうこととした。

胎児期曝露の影響について、BSIDをアウトカムとする文献がこれまでに蓄積されてきており、メタアナリシスによる数量的なレビューを試みた。詳細な方法は該当する章に記載した。

（倫理面への配慮）

本研究は公開された文献を対象とする調査であり、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) 文献数の推移

水銀およびメチル水銀に関する研究文献数の推移を把握することを意図し、国際的な文献データベースであるMedline (PubMed) を用いて解析した。具体的には、PubMedから提供されている「Results by year」アプリを活用し集計した。

表1-1 検索対象のジャーナルリスト (70誌) とそのImpact Factor

自然科学・医学一般	36. Journal of Environmental Management 5.647
1. British Medical Journal 30.223	37. J of Exposure Sci and Environ Epidemiol 3.531
2. Frontiers in genetics 11.333	38. Journal of hazardous materials 9.038
3. Gut microbes 7.740	39. Reviews of Environ Contam and Toxicol 5.767
4. JAMA 45.540	40. Science of The Total Environment 6.551
5. Journal of Neuroscience 5.673	41. Sustainability Science 5.301
6. Lancet 60.392	42. Water Research 9.130
7. Nature 24.360	
8. Nature Communications 12.121	毒性学・その他
9. Nature Medicine 36.130	43. American Journal of Clinical Nutrition 6.766
10. Nature Neuroscience 20.071	44. Analytical Biochemistry 2.877
11. New England Journal of Medicine 74.699	45. Archives of Biochem and Biophysics 3.391
12. PLoS One 2.740	46. Archives of Toxicology 5.059
13. PRONAS USA 9.412	47. Biochemistry 2.865
14. Scientific Reports 3.998	48. British Journal of Nutrition 3.334
	49. Ecotoxicology 2.535
社会科学	50. European Journal of Nutrition 4.664
15. American Journal of Public Health 6.464	51. FEBS Letters 3.057
16. Environ Health and Preventive Medicine 2.710	52. Food Chemistry 6.306
17. Journal of Epidemiology 3.691	53. Int J of Food Sciences and Nutrition 3.483
18. J of Epidemiology and Community Health 3.342	54. Journal of Biological Chemistry 4.238
19. Int J of Environ Res and Public Health 2.849	55. J of Biochemical and Molecular Toxicology 3.606
20. International Journal of Epidemiology 7.707	56. Journal of Biochemistry 2.476
21. Perspectives in Public Health 4.073	57. Journal of Nutrition 4.281
22. Public Health Nutrition 3.182	58. Journal of Nutritional Biochemistry 4.873
	59. Journal of Toxicology and Environmental Health- Part A-Current Issues 2.653
環境科学	60. Journal of Toxicology and Environmental Health- Part B-Critical Reviews 6.105
23. Annual Review of Environ and Resources 8.065	61. Marine Pollution Bulletin 4.049
24. Aquatic Toxicology 4.344	62. Molecular and Cellular Biology 3.611
25. Chemosphere 5.778	63. Neurotoxicology 3.105
26. Current Opinion in Environ Sustainability 5.658	64. Neurotoxicology and Teratology 3.274
27. Ecosystems 4.207	65. Toxicology and Applied Pharmacology 3.347
28. Ecotoxicology and Environmental Safety 4.872	66. Toxicology Letters 3.569
29. Environmental Health 4.690	67. Toxicological Sciences 3.703
30. Environmental Health Perspectives 8.382	68. Toxics 3.531
31. Environment International 7.577	69. Reproductive toxicology 3.121
32. Environmental Pollution 6.792	70. Trends in Biochemical Sciences 14.732
33. Environmental Research 5.715	
34. Environmental Research Letters 6.096	
35. Environmental Science & Technology 7.864	

検索対象ジャーナルとして、pubmedに収載の全ジャーナルに加え、近年はWeb出版の利便性を悪用した掲載料による利益を意図した出版社が一部に存在することから (predatory publishers)、各分野の主要ジャーナル70誌程度に絞った検索も実施した。検索対象の選択ではIFによる機械的抽出も可能であるが、分野ごとにIFの値が異なることからIFのみでは偏ったジャーナルが選ばれる懸念があり、IFを参考にしながら主要ジャーナルを選択した。その結果、自然科学・医学一般14誌、社会科学8誌、環境科学20誌、毒性学・その他28誌とした (Table 1-1)。この選定ではIFとして概ね3.0以上とし、日本衛生学会の英文誌を含めた。最終的な選定では作業者の主観も含まれることから、ジャーナル選定の方法についてはさらに検討が必要と考えられた。なお、個別の文献レビューで選択された文献については、いずれもこの70誌に含まれていた。

メチル水銀 (および水銀) の文献数の推移について、検索で”mercury”および”methylmercury”により検索を実施した。全ジャーナルに加え、そのうち70ジャーナル

の文献数の推移をFig. 1-1に示した。いずれの検索でも文献数は増加傾向が観察された。なお、主要70誌に掲載された総文献数の推移も比較のために示したが、総文献数自体も増加していた。そこで70ジャーナルの総文献数における水銀関連の文献数の割合を計算すると、2000年0.77%、2010年1.07%、2020年0.89%であり、概ね1%程度を占めていた。すなわち、水銀関連の文献数の増加は、2013年10月に締結された「水銀に関する水俣条約（Minamata Convention on Mercury）」の寄与もあると推測されるものの、水銀のみならず多くの分野で文献数が増加しており、その中で水銀関連の文献数も増加したことが示唆され、水銀分野特有の現象ではないと考えられた。

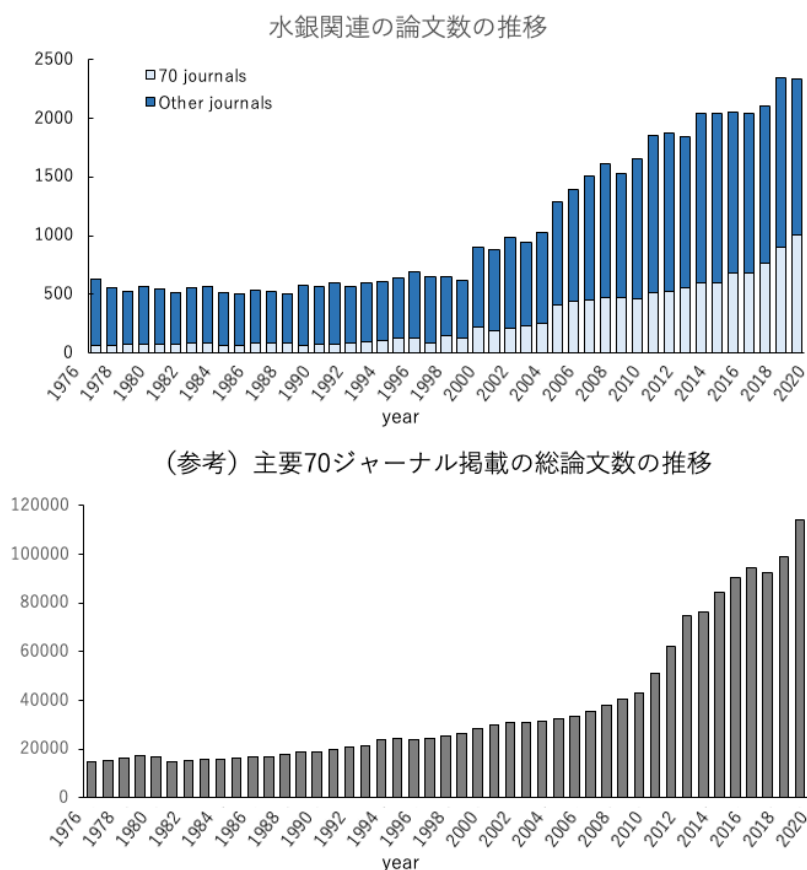


Fig.1-1 メチル水銀関連の PubMed 上の文献数の推移（下段:70 誌に掲載された総文献数（水銀に限らず）の推移を参考として示したもの）

このうち、日本における水銀関係の文献数の推移を抽出するため、著者施設の国別解析が可能な検索年代である1988年から2020年に限定し、“Japan”で絞り込んで検索した結果をFig. 1-2に示した。全ジャーナルおよび主要ジャーナル（70誌）で区分し、さらにそれぞれについて“human”でも絞り込んで示した。文献数として漸増傾向が示され、特に70ジャーナルで増加する傾向が観察された。2020年では、全文献数81報のうち、human関係は27報（33.3%）であり、そのうち70ジャーナルに掲載された文献数35報であり、human関係は14報（40.0%）であった。

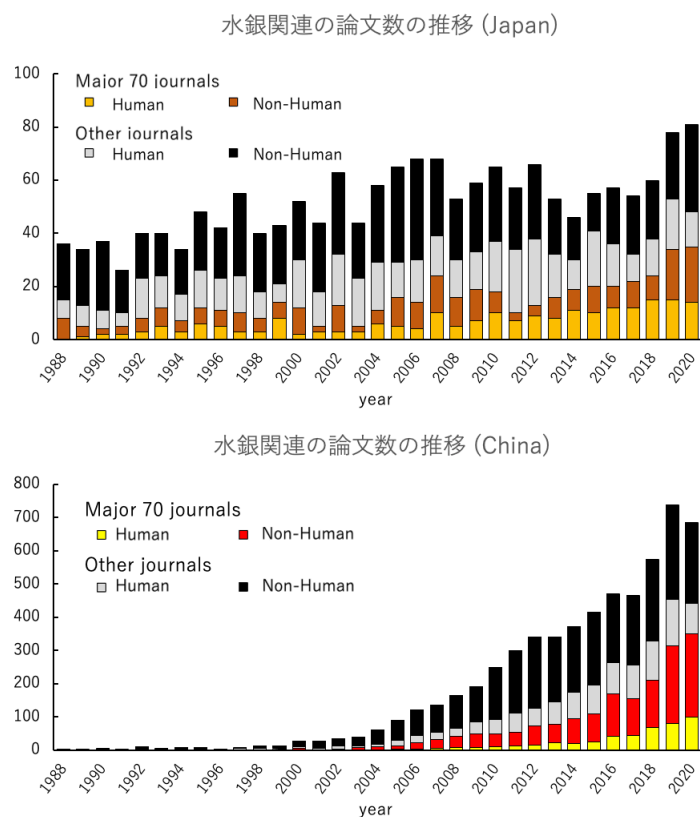


Fig.1-2 日本と中国のメチル水銀関連の PubMed 上の文献数の推移

同様に”China”で絞り込んだ検索結果をFig. 1-2下段に示した。中国発信の文献数が急増していることが示唆され、近年の70ジャーナルの総文献数の上昇の1つの要因と考えられるが、水銀分野でも文献数が増加しているものと考えられた。

水銀研究への科学的な寄与について考えると、文献数の多寡のみがその判断基準とはなり得ず、質の高い文献数を増やすことが重要であり、少なくともImpact Factorが高い雑誌への掲載や、被引用数なども考慮されるべきであろう。文献出版すること自体が目的となった場合は、研究費（その基盤としての税金）の無駄使いとなりかねない。その一方で、水銀汚染は地球環境問題の1つであり、SDGsの視点においても重要な課題と考えられる。国際社会への情報発信力も大切であると考えられ、”文献数”も研究活動を推測する上で重要な指標であることには間違いない。今後とも日本からの質の高い情報発信が期待される。なお、文献数を増やすには若手研究者の養成や財務的支援も欠かせない基盤であり、そのような解析も必要かもしれない。

## 2) 地球環境における水銀汚染

発展途上国と水銀鉱山ならびに金鉱山に関するレビュー作業を実施した。PubMedにおいてキーワード”mercury mining”で検索し、その中から小規模金鉱山や水銀鉱山での採掘活動に伴う労働者、周辺住民の健康影響および環境汚染に関する文献を選択した。

### 2-1) 鉱山活動による水銀の環境汚染

金採掘は主に中南米、東南アジア、アフリカ等の発展途上国で現在も行われている。世界の産出量は年間2,700トンでそのうち500トンが小規模金鉱山における手掘りによる金採掘活動によるものがある。金採掘は発展途上国では多くの貧民層の人々の生計を支える

手段となっており、金採掘労働者は世界で1,500万人にも上り、そのうち450万人が女性で、60万人以上も過酷な環境で働いている。また小規模金鉱山で採掘された金の抽出には水銀アマルガム法が用いられている。金採掘活動で使用された水銀は最大の人為的な水銀排出源であり、年間1,000トン以上の水銀が放出され、世界の水銀排出量の約40%を占める。その結果、金採掘活動は鉱山労働者のみならず周辺地域の住民に対しても健康影響が生じている。水銀アマルガム法による金抽出は周辺地域における水銀汚染による生態系とくに水生環境にもその影響は及んでおり、とくに周辺住民の主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。また中国の水銀鉱山周辺でも採掘活動に伴う土壌の水銀汚染が生じており、しかも土壌中の無機水銀のメチル化による穀類へのメチル水銀の蓄積が問題となっていることが示唆された。

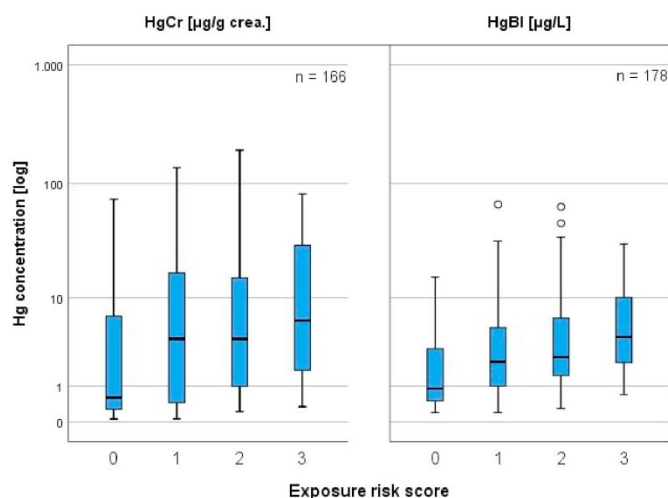


Fig.2-1-1 Boxplot with logarithmized Hg concentrations for HgCr and HgBl by exposure risk score. HgBl: Mercury concentration in blood, HgCr: Mercury concentration in creatinine corrected urine values, Exposure risk score: combined individual exposure risk regarding retort use, work clothes at home and Hg storage. N for HgCr different due to exclusion of samples with creatinine values < 0.03 g/L and > 3.0 g/L.

小規模金鉱山の採掘活動には多量の金属水銀が金の抽出に用いられており、労働者は多量の水銀蒸気に曝露される。Mambreyら<sup>1)</sup>は、ジンバブエのKadomaとShurugwiの鉱山労働者を対象に、血液および尿中水銀濃度と曝露リスクファクターとの関係を明らかにするための横断的研究を行った。鉱山労働者207人(18~77歳)を対象に、水銀濃度の測定とともに曝露リスクに関する調査を実施した。労働者の体内水銀負荷量は尿中水銀濃度では中央値3.98µg/g.Cr(最大値478µg/g.Cr)で、血液中水銀では中央値2.70µg/L(最大値167µg/L)であった。曝露リスクを(1)レトルト(水銀回収装置)使用の有無、(2)自宅での作業着着用の有無、(3)自宅での水銀保管の有無をスコア化し、体内水銀負荷量との関連性を調べた。尿中水銀量は、レトルトを使用しない労働者では、使用している労働者と比較して約5倍、自宅に水銀を貯蔵している労働者では貯蔵していない労働者に比較して約2.5倍高値を示した。しかも、体内水銀負荷量と曝露リスクファクター(レトルト使用、自宅での作業着および水銀の保管)との間に相関関係が認められることから(Fig. 2-1-1)、曝露リスクファクターの大きさが労働者の健康リスクと密接であることを明らかにした。

ウガンダでも小規模金鉱山の採掘過程に水銀が用いられており、労働者の健康被害が懸念されている。Wanyanaら<sup>2)</sup>は、ウガンダのIbanda（西部地域）、Mubende（中部地域）、Amudat（カラモジャ地域）そしてBusia（東部地域）の小規模金鉱山に従事する労働者183人（年齢15～65歳）を対象に水銀曝露による健康影響を明らかにするための横断的調査を行った。直接水銀を取り扱う労働者の自覚症状は胸痛（オッズ比（OR）=9.0）、しびれ（OR=8.5）、腰痛（OR=6.2）、疲労とストレス（OR=5.4）、頭痛（OR=4.7）、眩暈（OR=3.8）、関節痛（OR=3.2）、呼吸器障害（OR=3.2）などであった。労働者の血液中水銀濃度は中央値67.5（26.3-205） $\mu\text{g/l}$ 、尿中水銀は中央値37.5（37.5-296） $\mu\text{g/l}$ であった（Table 2-1-1）。水銀レベルは地域別、性別、作業別に統計的有意差( $p<0.05$ )が認められた。地域ではMubende地区の労働者はBusia地区やIbanda地区の労働者に比べ、血液および尿中の水銀濃度は高値を示した。性別では女性の尿中水銀濃度（中央値84.7 $\mu\text{g/l}$ ）が男性の尿中水銀濃度（中央値65.4 $\mu\text{g/l}$ ）に比べ統計的に有意に高値を示した。作業別では、金と水銀のアマルガム化を行う労働者の尿中水銀濃度（中央値109 $\mu\text{g/l}$ ）はアマルガム燃焼作業員（中央値90.6 $\mu\text{g/l}$ ）やアマルガム回収作業員（中央値62.9 $\mu\text{g/l}$ ）に比べて有意に高値であった。ウガンダの小規模金採掘作業員の水銀による影響は臨床症状や生物学的パラメーターに示されるように曝露の実態は高く、しかも尿中水銀濃度がWHOの生物学的許容値を超える状況にあることを示した。

Table 2-1-1 Crude and Adjusted Associations for Symptoms Associated with Mercury Exposure

Symptoms	Exposed (yes) % (N)	Crude OR	95% CI	OR (adjusted of known confounding factors)	95% CI
Shaking of hands and head*	88.57 (31)	7.75	2.74 to 21.96	24.09	1.71 to 338.74
Eye problems*	90.20 (46)	9.20	3.66 to 23.15	10.97	1.97 to 62.48
Chest pain*	88.89 (72)	8.00	4.00 to 16.00	9.02	3.31 to 24.60
Numbness*	88.71 (55)	7.86	7.86 to 3.58	8.51	2.11 to 34.36
Back pain*	85.88 (73)	6.08	3.30 to 11.20	6.21	2.20 to 17.50
Fatigue and stress*	86.75 (72)	6.54	3.47 to 12.34	5.38	1.94 to 14.88
Headache*	86.42 (70)	6.36	3.36 to 12.01	4.67	1.93 to 11.28
Dizziness*	85.71 (54)	6.00	2.94 to 12.15	3.84	1.52 to 9.74
Joint pain*	85.96 (49)	6.12	2.90 to 12.93	3.23	1.26 to 8.33
Respiratory problems*	87.18 (34)	6.8	2.65 to 17.38	3.18	1.01 to 10.12

\*Statistically significant association with p value less than 0.05 and 95% CI not including zero.  
Adjusted OR obtained from a logistic regression model following adjustment of potential confounders (including neurological disorders, malaria, handling kerosene, smoking, alcohol use, pesticide use, use of whitening soap, hepatitis and tuberculosis).

Kyawら<sup>3)</sup>はミャンマーのマングレー地域にあるThabeikkyin群区の小規模金鉱山労働者と非労働者を対象に水銀曝露による呼吸機能への影響に関する健康調査を行った。鉱山労働者18人と非労働者11人の呼吸機能検査（努力性肺活量（FVC）、1秒量（FEV1）、予測肺活量(% prediction of FVC)、予測1秒量(% prediction of FEV1)、毛髪中水銀濃度および神経学的臨床症状について調べた。呼吸機能は鉱山労働者と非労働者のほぼ同じであったが、鉱山労働者の呼吸器機能は鉱業活動期間が長くなるに従って低下した(Fig.2-1-2)。しかし、呼吸機能と毛髪中水銀濃度との間には相関性は認められなかった。また鉱山労働者3人に振戦や手足の痺れなどの慢性水銀中毒である神経学的症状が観察された。毛髪中水銀濃度の中央値は、鉱山労働者0.93（範囲0.72-1.44）に対して非労働者0.63（範囲0.53-0.67）であり、鉱山労働者で高値を示した( $p=0.01$ )。著者らはさらなる大規模な臨床調査が必要であると述べるとともに水銀中毒の診断基準に肺機能検査の追加を推奨した。

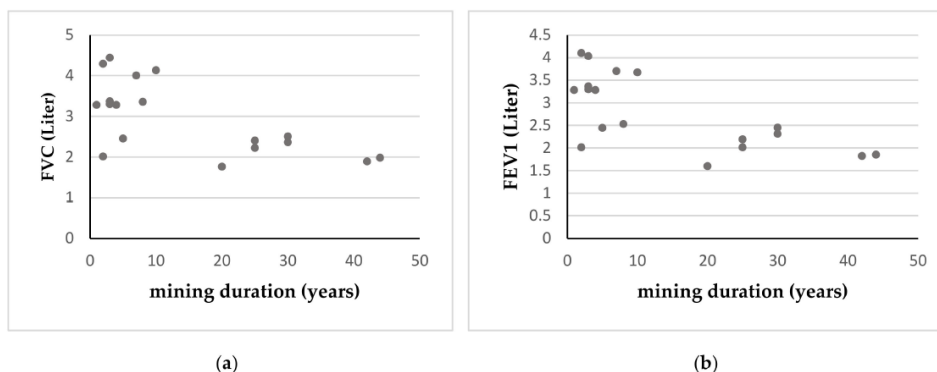


Fig.2-1-2 Correlation between the duration of mining, FVC, and FEV1 among miners. (a) Correlation between the duration of mining and FVC ( $P = 0.001$  by Spearman's Rho correlation test); (b) correlation between the duration of mining and FEV1 ( $P = 0.007$  by Spearman's Rho correlation test).

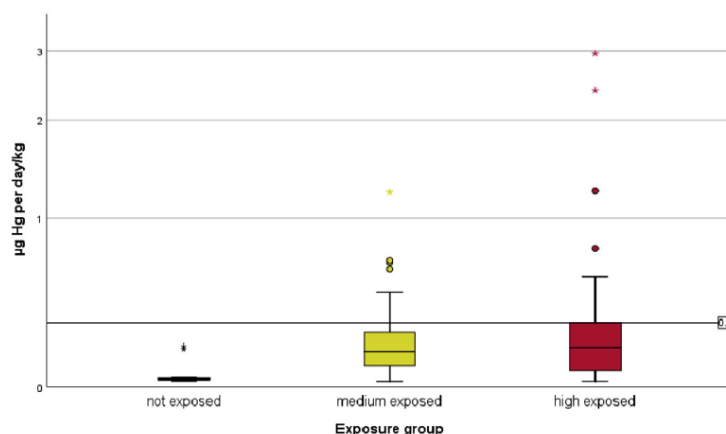


Fig.2-1-3 Daily uptake of mercury via breast milk in  $\mu\text{g/kg}$  bodyweight/day (boxplots of subgroups, reference dose 0.3  $\mu\text{g/kg}$  bodyweight/day for comparison, Mann-Whitney test: not exposed versus medium exposed  $p < 0.001$ , not exposed versus high exposed  $p < 0.001$ , medium exposed versus high exposed not significant).

小規模金採掘活動は水銀による周辺の環境汚染に加えて、住民に対する健康影響も危惧されている。Weinhouseら<sup>4)</sup>はペルー南東部のアマゾン盆地のMadre de Dios地域にある小規模金採掘活動が活発なAmarakaeri共同体保護区周辺の23のコミュニティ（農村部19、都市部4）の住民を対象に人口ベースで水銀曝露実態を評価した。調査は2015年3月～6月に毛髪（ $N=2,083$ ）と血液（ $N=476$ ）中の総水銀を測定し、さらに2016年には毛髪（ $N=723$ ）と血液（ $N=290$ ）の追加測定を行った。水銀曝露の危険性は採掘活動からの距離に関係なく先住民に分類されたコミュニティで高い値を示した。毛髪中水銀は先住民コミュニティの居住者3.5ppm（中央値）であり、非ネイティブコミュニティの居住者1.4ppm（中央値）に比べ、約1.9倍高値であった。血液中水銀は先住民コミュニティの居住者7.4ng/mL（中央値）であり、非ネイティブコミュニティの居住者3.2ng/mL（中央値）に比べ、約1.6倍高値を示した。これらの結果から、住民の水銀の曝露リスクは金採掘地域からの距離とは関係なく、ハイリスクの集団が存在することからこれら集団の研究の重要性を強調している。

小規模金採掘活動地域周辺の女性や子どもに対する水銀曝露の調査も行われている。Bose-O'Reillyら<sup>5)</sup>は、ジンバブエのKadoma地域の小規模金鉱山周辺に居住している女性や



採掘活動に従事している女性を対象に乳児の母乳を介した水銀の曝露と一般環境からの曝露の実態を明らかにするための環境疫学フィールド調査を行った。対象は120組の母親と乳児を対象にKadoma地域以外の居住者を対照群（N=42）、Kadoma地域の居住者を中程度曝露群（N=51）、およびKadoma地区の居住者で水銀作業を行っている女性を高濃度曝露群（N=27）に分類し、母親と乳児の毛髪、尿に加え、母乳中の水銀濃度を測定した。母乳中の水銀濃度は対照群では中央値<0.5(最大値1.55)  $\mu\text{g/l}$ 、中程度曝露群では中央値1.1(最大値10.48)  $\mu\text{g/l}$ 、高濃度曝露群では中央値1.20(最大値24.80)  $\mu\text{g/l}$ であり、両曝露群の母乳中水銀濃度は対照群に比べ有意に高値であった( $p<0.01$ )。しかも、中程度曝露群の17.6%および高濃度曝露群の18.5%の乳児が、母乳を介して参照用量（Rfd）を超える水銀の摂取が認められた（Fig.2-1-3）。

毛髪および尿中水銀濃度の結果も母親と乳児ともに同様な傾向を示し、対照群<中程度曝露群<高濃度曝露群の順で高値を示した。母親、乳児の生体試料中の水銀濃度は相互の間に相関関係が認められることから、母乳が乳児への水銀曝露の経路であることを示唆した。母乳中の水銀は小規模金鉱山周辺に居住し水銀を取り扱う母親において高値であることから、乳児は母乳からの水銀曝露に加えて一般環境からの水銀曝露を抱えており、公衆衛生学的に重要な問題であることを指摘した。

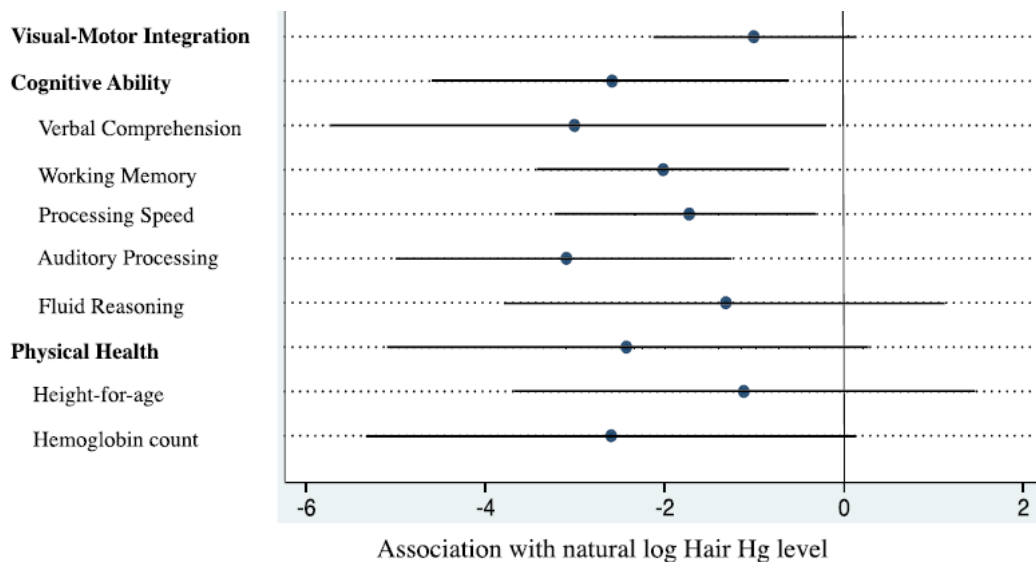


Fig.2-1-4 Association of hair Hg levels with developmental outcomes after full adjustment for study covariates

発展途上国の小規模鉱山周辺の子どもたちは貧困からくる栄養失調、腸管感染症に加えて、水銀による健康リスクを抱えていると懸念される。小規模金鉱山周辺の住民の健康影響について、Reubenら<sup>6)</sup>はペルーのアマゾン地域の小規模金鉱山近郊のMadre de Dio地域に住む164人の子ども（5-12歳）を対象に毛髪中水銀レベルと視覚運動協応、一般認知能力、体組成計とヘモグロビン濃度で評価した身体的発達との関連性を調べ、水銀が児の発達に及ぼす影響について明らかにした。毛髪中水銀の平均値は2.06  $\mu\text{g/g}$ であり、しかも54人(32.9%)の子どもは世界保健機関（WHO）の基準値2.0  $\mu\text{g/g}$ を超えていた。特に毛髪中水銀濃度が高い子どもはすべての検査結果が低いことが判明した。性別、子どもの年齢、母親の教育そして家族の経済的状態を調整したのち、対数で表示した毛髪水銀

レベルが1単位増加するごとに視覚運動統合が1.01単位（95%CI：-2.06、0.05、 $p=0.05$ ）減少した。一般的認知能力は2.59単位（95%CI：-4.52、-0.66、 $p=0.012$ ）減少し、身体の健康度は2.43単位（95%CI：-5.34、0.49、 $p=0.096$ ）減少した（Fig.2-1-4）。毛髪中水銀レベルがWHOのガイドラインを超える子どもの認知能力が同世代の子どもよりIQが4.58点低いことが明らかとなり、小規模金採掘よってもたらされる水銀曝露は、ペルー・アマゾン地域の子どもの発達に影響を与えている可能性があることを示唆した。

Table 2-1-2 Prevalence of birth outcomes overall, and statistical comparison between ASGM and non-ASGM areas.

Birth outcome	Overall (n = 961)		Mining activity				Association	
			ASGM (n = 788)		Non-ASGM (n = 173)		Test	P-value
	n	%	n	%	n	%		
Normal birth outcome	484	50.4	357	45.3	127	73.4	$\chi^2 = 44.8$	< 0.0001
Composite adverse birth outcome <sup>a</sup>	477	49.6	431	54.7	46	26.6		
Spontaneous abortion <sup>b</sup>	112	11.7	97	12.3	15	8.7	$\chi^2 = 1.8$	0.177
Stillbirth	90	9.4	87	11.0	3	1.7	Fisher's	< 0.0001
Preterm birth	206	21.4	192	24.4	14	8.1	$\chi^2 = 22.3$	< 0.0001
Low birth weight	139	18.3	120	19.8	19	12.3	$\chi^2 = 4.7$	0.029
Visible congenital anomalies	12	1.2	12	1.5	-	-	Fisher's	0.139
More than one adverse birth outcome <sup>c</sup>	82	8.5	77	9.8	5	2.9	Fisher's	0.002

<sup>a</sup> The composite adverse birth outcome was defined as one or more of spontaneous abortion, stillbirth, preterm birth, low birth weight, and visible congenital anomalies. It was calculated by totaling the number of spontaneous abortions, stillbirths, preterm births, low birth weights, and visible congenital anomalies.

<sup>b</sup> Late second trimester spontaneous abortion.

<sup>c</sup> Women with more than one of the individual adverse birth outcomes

タンザニアでも金採掘活動に伴う水銀やヒ素による住民の健康影響が問題となっているが、妊婦への影響について不明であった。Nyanzaら<sup>7)</sup>は小規模金鉱山周辺に居住する妊婦に対するヒ素や水銀曝露による影響を明らかにするため、妊婦のヒ素や水銀への曝露量と出産アウトカムとの関連性を調べた。調査はタンザニア北部の金採掘活動地域と非活動地域で妊婦として登録された1,056人のうち961人（金採掘地域788人、非採掘地域173人）を対象に縦断的な追跡調査を行った。妊娠後期にスポット尿と乾燥血液を採取し、ヒ素と水銀濃度を測定した。異常出産アウトカムに関するデータは自然流産、死産、早産、低出生体重および目に見える先天異常(visible congenital anomalies)とし、修正ポアソン回帰を用い、母体の総ヒ素および総水銀と異常出産アウトカムとの間の相対危険度を推定した。金採掘地域と非採掘地域の間には尿中ヒ素濃度（中央値：9.6対6.3 $\mu\text{g/L}$ 、 $p<0.001$ ）そして血液中水銀濃度（中央値：1.2対0.7 $\mu\text{g/L}$ 、 $p<0.001$ ）にMann-Whitney U-検定で統計的に有意差が認められた。異常出産に関する発症率は金採掘地域が非採掘地域に比べ、正常分娩割合の低下、死産率の増加、早産や低体重児の増加が見られた（Table 2-1-2）。金採掘活動地域における全異常出産アウトカムの調整相対危険度はヒ素1.23( $p<0.0001$ )、水銀1.17( $p<0.0001$ )と母体の総ヒ素、総水銀濃度の増加に伴って上昇した。出産アウトカムのそれぞれのデータでは母体の総ヒ素濃度の上昇は自然流産の調整相対危険度(1.53)、死産の調整オッズ比(1.97)、早産の調整オッズ比(1.17)の上昇と関連していた。一方、母体の総水銀濃度の上昇は死産の調整オッズ比(2.49)や目に見える先天異常の調整オッズ比(2.24)の上昇と有意に関連していた。タンザニアの金採掘活動地域では水銀やヒ素の曝露により、多くの妊婦に異常分娩が生じていることが報告された。

Diazら<sup>8)</sup>は、コロンビアのMojana地域にある11の自治体に居住する女性428人を対象に体内水銀負荷量に寄与する曝露源を明らかにするための横断的研究を行った。調査は社会人口統計学的特徴、水銀の使用、鉱業関連活動、水と魚の消費などの調査のほかに血液、尿、毛髪中の水銀測定を行った。ロジスティック回帰モデルを用いて、体内水銀負荷量の上昇に寄与する要因を特定した。428人の対象者（平均年齢36.7±16.7歳）のうち、14人(3.3%)が妊婦で、36人(8.4%)が金採掘活動に従事していた。血液中水銀濃度が5µg/L以上、尿中水銀濃度が7µg/L以上、毛髪中水銀濃度が1µg/g以上を環境からの曝露指標とし、血液中水銀濃度が15µg/L以上、尿中水銀濃度が25µg/L以上、毛髪中水銀濃度が2µg/g以上を高濃度の職業性曝露の指標とした。調査した女性の62.8%が血液、尿、毛髪の水銀濃度のいずれかが高いレベルにあった。また環境からの曝露と職業性の曝露をうけた女性の生体内水銀負荷量は同じような値を示したことから、小規模金鉱山周辺に居住し、金採掘活動に従事する女性は環境のみならず職業性曝露をうけていることを示唆した。曝露源としての魚介類について、摂取頻度と毛髪中水銀濃度の間には関連性が認められ、飲料水（河川水、井戸水）の摂取量は血液、尿、毛髪中の水銀濃度と相関したことから、環境曝露の原因を特定することは公衆衛生上に重要であると述べた。

Table 2-1-3 Relationship between socio-demographic factors and risk of elevated mercury levels in hair in study communities

Explanatory variables	DF	$\chi^2$	P
Location of residence	3	25.18	<0.001*
Frequency of fish consumption	2	19.01	<0.001*
Gender	1	0.22	0.64
Duration of residence	2	0.35	0.56
Education level	3	2.47	0.48

Abbreviation: DF, degrees of freedom.  
\* Significant p value.

Generalized linear model with normal Distribution, Identity as link function

ウガンダ共和国ガイアナ地域では長年にわたる小規模金採掘活動により水系の水銀汚染に伴い魚介類へのメチル水銀の蓄積と先住民族の大量摂取による健康リスクが問題となっている。Watsonら<sup>9)</sup>はガイアナ地域の4つの先住民部落(Shulinab、Aisalton、Karaudamau、Parabana)における住民99人の毛髪中水銀レベルから危険因子の特定を行った。全先住民の毛髪中水銀は平均9.84±3.82µg/gであり、部落別ではParabana村(27.62±10.22 µg/g) > Karaudamau村(4.89±1.98 µg/g) > Aisalton村(4.03±1.5 µg/g) > Shulinab村(2.74±1.63 µg/g)の順であった。毛髪中水銀濃度は金採掘活動の近くに住むParabana村の住民で、魚介類の摂取量も多く、WHOの基準値を超えていた。ガイアナ地域の先住民の毛髪中水銀濃度はこれまでの報告されているように魚介類の摂取頻度と関連していた(Table 2-1-3)。とくにParabana村住民の毛髪中水銀は15 µg/g以上と他の部落住民に比べ高く、住民の水銀中毒に関する臨床症状を把握することが重要であると述べた。

南米スリナム共和国でも金採掘活動は盛んであり、内陸部の女性と子どもの毛髪中水銀濃度が高いことが知られている。Wickliffeら<sup>10)</sup>は妊婦を対象に内陸部地域と沿岸部地域

(ParamariboとNickerie)の血液や毛髪中の総水銀とメチル水銀濃度の比較検討を行った。内陸部地域の妊婦の毛髪中の総水銀濃度およびメチル水銀濃度ともに沿岸部地域の妊婦に比べ有意に高値であった (Table 2-1-4および2-1-5)。血液中および毛髪中の総水銀濃度とメチル水銀濃度の間には高い相関関係があり ( $r = 0.986$ ,  $r = 0.974$ )、しかもメチル水銀は血液中の総水銀濃度の86%、毛髪中の総水銀濃度の97%を占めていた。内陸部の多くの女性は金採掘地域から離れた地域に住んでおり、普段から地元で捕れた魚介類を摂食していることなどから、魚介類の消費が妊婦の水銀曝露であることを示した。

Table 2-1-4 Total mercury concentrations in hair, blood, and urine samples from the subset (n = 75) of pregnant women in Suriname.

Location	Sample size	Hair			Blood			Urine		
		Median (µg/g)	IQR	Range	Median (µg/l)	IQR	Range	Median (µg/l)	IQR	Range
Paramaribo	20	0.75	0.34–1.16	0.04–1.56	2.71	1.96–5.86	0.51–19.92	1.28	0.71–2.75	0.18–4.37
Nickerie	20	0.66	0.46–1.27	0.05–2.54	1.91	1.26–2.51	0.80–7.20	1.48	0.52–2.00	0.11–7.80
Interior	35	5.81	2.26–10.50	1.25–18.2	19.60	8.27–47.90	2.80–47.90	5.31	2.52–16.11	0.27–66.67

Both the interquartile range (IQR) and total range are provided.

Table 2-1-5 Methylmercury concentrations in hair and blood samples from the subset (n = 75) of pregnant women in Suriname

Location	Sample size	Hair			Blood		
		Median (µg/g)	IQR	Range	Median (µg/l)	IQR	Range
Paramaribo	20	0.58	0.17–0.91	0.05–1.43	2.52	1.53–4.95	0.59–12.30
Nickerie	20	0.74	0.35–1.11	0.06–2.62	1.50	0.97–6.57	0.58–6.57
Interior	35	5.53	2.01–12.15	0.51–21.46	13.90	6.42–25.90	2.51–49.50

Both the interquartile range (IQR) and total range are provided.

アフリカの金採掘に係わる水銀の実態調査が新興国であるエリトリアでもAstolfiら<sup>11)</sup>によって行われた。首都アスマラに住む住民120人を対象に毛髪中水銀濃度に寄与する要因について調査が行われた。対象者の年齢、性別、身長、体重、職業、喫煙、魚介類の消費量など情報はアンケートで収集した。毛髪中水銀濃度は性別と職業に差異が認められ、性別では女性平均 $2.1 \pm 4.3$  (0.01~21.4) µg/gが男性平均 $0.23 \pm 0.37$  (0.03~2.24) µg/gより、有意に高値を示した ( $p < 0.001$ )。住民の毛髪水銀濃度はWHOの無毒性量 (NOAEL) である50 µg/g以下ではあったが、26.7%の住民はアメリカ合衆国環境保護庁 (UNEP) の基準値1.2 µg/gを超えていた。職業ではMedeber市場で香辛料を取り扱う女性の毛髪中水銀濃度 (平均 $3.6 \pm 6.0$  µg/g) は他の仕事の女性より高値であった。近年、香辛料の重金属汚染が報告されており、その影響であろうと述べている。さらに性別が毛髪の水銀濃度に対する重要な影響因子であることを示唆した。

ブラジルのアマゾン北部では1世紀にわたる金採掘活動による水銀による環境汚染が魚介類を摂取する先住民の食料の安全性や生計をも脅かしている。Haconら<sup>12)</sup>はブラジルのAmapá州の5つの地域で水銀により汚染された魚介類摂による健康リスク評価を行った。

調査は内陸と沿岸部の水系の18地点から428匹の魚を採取し、総水銀濃度を測定し、その結果をもとに大人、再生産年齢女性、子ども/少年の水銀曝露によるリスク評価を行った。全魚介類の28.7%はWHOの安全基準値である0.5 $\mu\text{g/g}$ を超え、特に肉食性魚種では77.6%、雑食性魚種では20.0%、草食性魚種では2.4%が超えており、しかも内陸部の魚種(61.5%)は沿岸部の魚種(5.2%)よりも安全基準を超えていた。内陸部と沿岸部における大人、再生産年齢女性、子ども/少年の水銀の潜在用量によるリスク評価では、沿岸部の再生産年齢女性を除き、両地域ともいずれのグループも耐容摂取量1.6  $\mu\text{g/kg/week}$ または 0.23  $\mu\text{g/kg/day}$ をいずれも上回った(Table 2-1-6)。とくに肉食性魚類を好む内陸部の河川に近い地域では深刻な健康リスクをもたらしていることが明らかになった。

Table 2-1-6 Potential dose (Dpot) and toxicological risk quotient (QR) of total mercury for both exposure scenarios in coastal and inland zones.

Exposure Scenario	Pot. Dose Child & Juvenile (5-16)		Pot. Dose Women and Men Adults (17-75)		Pot. Dose Woman of Childbearing Age (16-49)	
	$\mu\text{g/kg/day}$	$\mu\text{g/kg/week}$	$\mu\text{g/kg/day}$	$\mu\text{g/kg/week}$	$\mu\text{g/kg/day}$	$\mu\text{g/kg/week}$
	$D_{pot/d}$	$D_{pot/w}$	$D_{pot/d}$	$D_{pot/w}$	$D_{pot/d}$	$D_{pot/w}$
<b>Coastal Zone</b>						
Current scenario	6.8	34	0.5	2.5	0.08	0.4
Critical scenario	6.9	34.5	6.0	30	4.7	23.5
<b>Inland Zone</b>						
Current scenario	7.5	37.5	1.9	9.5	1.8	9
Critical scenario	11	55	9.9	49.5	7.7	38.5

発展途上国では経済的理由から小規模金採掘活動は近年、急速に増加している。Beckerら<sup>13)</sup>はジンバブエの小規模金鉱山作業者を対象に健康関連の生活の質に関する調査を行った。調査はKadoma地区の金鉱山労働者83人と都市住民2183人を対象に健康関連QOL尺度をEQ-5D-3L評価（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み）と視覚尺度（Visual Analog Scale ; VAS）を用いて評価し、ジンバブエの関税表を用い健康効用(health utility : HU)値を計算した。EQ-5D評価で問題ないと報告した鉱山労働者の割合と問題が中等度そして重度であると報告した鉱山労働者の割合を比較し、それぞれのグループの平均HU値とVAS値を分析した。鉱山労働者の健康状態は42%の人が「完全な健康」と答え、VAS値は81.0 $\pm$ 0.17、HU値は0.896 $\pm$ 0.13であった。それぞれのグループ分析では低学歴の鉱山労働者は日常生活活動尺度で多くの問題が報告され、なかでも水銀を取り扱う鉱山労働者は痛み/不快感や認知の尺度でより多くの問題が報告された。鉱山労働者と都市部住民を比較した場合、鉱山労働者の自己評価によるVAS値が都市部住民に比べ有意に高いことが示された。しかしながら、鉱山労働者と都市住民の健康関連QOLに有意な差はなかったことから、地方の鉱山労働者にはない都市住民が直面している健康への悪影響の存在を示した。またButscherら<sup>14)</sup>もジンバブエの小規模金鉱山で採掘活動に従事する労働者を対象に水銀曝露に起因する健康状態が健康関連の生活の質（HRQoL）へ及ぼす影響を明らかにするための横断調査を行った。鉱山労働者207人（男性82%、平均年齢38歳）に対し、EQ-5D-3L質問票を用いてHRQoLを評価するとともに血液および尿中水銀濃度、水銀使用年数、水銀曝露に起因する健康状態などの影響因子を分析した。労働者の42.5%は「完全に健康である」と述べ、57.5%は様々な面で「健康ではない」と述べた。健康問題では認知（32.9%）、痛み（30.4%）、不安・抑うつ

(25.6%) が高率であった。労働者の4.3% (9人) が慢性水銀中毒と確認され、33.3% (92人) は血液および尿中水銀値のいずれかがヒューマンバイオモニタリング (HBM) 値の「警告」基準値を超える水銀値を示した。慢性水銀中毒に罹患するとする年齢、性別、水銀使用年数を考慮してもVAS値、HU 値は低いことから、慢性水銀中毒はHQoLに重大な負の影響を及ぼすことを明らかにした。これらのことから慢性的な水銀曝露による健康影響は金鉱山周辺の住民のHQoLに悪影響を与えると述べた。

## 2-2) 小規模金鉱山周辺における環境問題

小規模金鉱山で採取された水銀を含む粗金は町の金ショップで再度加熱し、精製される。その際に放出される水銀がその地域では新たな水銀の曝露源となりうる。Moodyら<sup>15)</sup>はペルーのMadre de Dio地域の3つの地区(Tres Islas、Laberinto、Delta One) をマッピングし、大気中水銀濃度を測定することにより、水銀汚染源としての金ショップとの関連について調べた。Tres Islasでは大気水銀濃度は米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR) が定めた最小リスクレベル200 ng/m<sup>3</sup>未満であった。しかし、金ショップのあるLaberintoとDelta Oneでは金ショップの周辺の大気中水銀濃度は2,000,000 ng/m<sup>3</sup>を超えており、Laberintoでは翌年に再度行った金ショップの歩道での測定でも2,000,000 ng/m<sup>3</sup>を超えていた。マッピング技法により水銀の汚染源が特定することができ、水銀蒸気の排出量を減少させるため、介入の必要な地域を確認できると述べている。小規模金鉱山周辺では金採掘活動によって放出された水銀により土壌、植物などの生態系に有害作用を引き起こしている。

Basriら<sup>16)</sup>はインドネシアのボンバナ県に3つの地区 (金鉱山地区、商業鉱業地区、対照地区) から採取した土壌、飼料作物中の水銀濃度を測定し、それぞれの地区の水銀汚染を調査した。飼料作物の水銀濃度は金鉱山地区では平均9.9±14 µg/gであり、対照地区の平均2.7±14 µg/gより上回っていた。また土壌中の水銀濃度も金鉱山地域では平均390±860 µg/gと対照地区の平均7.4±9.9 µg/gより高値を示し、オランダの土壌の対するMaximum Permissible Addition(MPA)の規制ガイドラインを超えていた。しかも、土壌試料の69%、飼料作物の78%の水銀含有量が毒性学的限界値を超えており、小規模金鉱山地域の住民の環境に広範囲に影響を及ぼしていることが明らかとなった。それ故、環境への水銀リスク軽減のための水銀汚染削減プログラムが重要となると述べている。

金採掘活動による水銀汚染は河川にもおよび水銀に汚染された魚介類の摂取は先住民の健康にも影響を及ぼしている。Maury-Brachet Rら<sup>17)</sup>はフランス領ギニアの6つの主要河川で捕獲した魚介類の水銀を測定し、魚介類の水銀汚染レベルの地図を作成した。対象とした魚種はどの河川に棲息している魚食性魚種のタライロン(Hoplias aimara)で、散在する34の漁場から575匹を捕獲し、河川地域ごとに分類した。6つの主要河川の魚種の汚染度を平均水銀濃度で表わした結果、Table 2-2-1のとおりであった。しかし、汚染は各河川ともに均一ではなく、平均水銀濃度は上流域 (0.471 mg/kg) 比べ、下流域 (0.424 mg/kg) では低く、魚種の汚染度は異なっており、しかも金採掘活動の影響を受けていない流域や河口の希釈の影響を受ける流域では低値であった。また魚の平均水銀濃度は酸素欠乏流域1.029 mg/kg、金採掘流域0.717 mg/kgと高いことから、酸素欠乏や金採掘活動は魚肉の筋肉中の水銀濃度が高くなる主要因であると述べた。

Table 2-2-1 Average Hg concentrations (mg/kg ww) and average standard length of fishes for each river; value  $\pm$  standard error (SE); Number of samples, min and max

River	Number	Mercury concentration (mg kg <sup>-1</sup> ww)				Standard length (cm)			
		Mean	SE	Min	Max	Mean	SE	Min	Max
Maroni	154	0.671	0.026	0.181	2.221	54.86	0.78	40.0	80.0
Mana	64	0.675	0.030	0.312	1.326	59.11	1.11	41.0	76.0
Sinnamary	168	1.025	0.028	0.330	2.180	58.90	0.76	40.5	89.0
Comte	78	0.624	0.036	0.239	1.833	60.19	1.37	40.0	89.0
Approuague	57	0.684	0.044	0.118	1.690	59.21	1.44	40.0	80.0
Oyapock	54	0.548	0.036	0.215	1.657	54.83	1.44	40.0	85.0
Total	575	0.758	0.015	0.118	2.221	57.66	0.43	40.0	89.0

過去に金採掘を終えて放棄された金採掘池の堆積物中の水銀の動向については不明である。Gutiérrez-Mosqueraら<sup>18)</sup>はコロンビアのChocó地域のSan Juan地区で既に放棄された27の金採掘池の堆積物中の総水銀およびメチル水銀濃度を測定し、水銀動向を明らかにした。金採掘池を放棄された期間別に3つのグループ（2～6年、7～12年、13～20年）に分類した。期間別の総水銀濃度は2～6年では平均174.8 ng/g、7～12年では平均205.6 ng/gそして13～20年では平均248.3 ng/gであった。またメチル水銀濃度は、2～6年では平均8.23 ng/g、7～12年では平均9.20 ng/gそして13～20年では平均9.68 ng/gであり、総水銀、メチル水銀ともに廃棄された期間の間に統計的有意差はなかった。メチル水銀濃度は総水銀濃度の6.5（3.3～10.9）%を占めており、全ての期間で両者の間に相関が認められた（2～6年:r=0.88(p<0.01)、7～12年:r=0.90(p<0.01)、13～20年:r=0.90(p<0.01)。しかしながら最も古い金採掘池では有機物とメチル水銀(r=-0.68, p<0.05)、総水銀(r=-0.83, p<0.01)ともに負の相関関係が認められ、有機物によるメチル水銀、総水銀の「希釈効果」または「自然葬」が示唆された。堆積物の水銀を逐次抽出法で調べた結果、廃棄期間に係らず主な化学形態は金属水銀や有機物でキレート化された水銀であり、生物学的利用率は総水銀の0.12～1.65%に過ぎなかった。以上の事からメチル水銀、総水銀、有機物との間の統計的有意な関係性は、これらのパラメーターが、放棄された金採掘池の堆積物中の水銀の分布、移動、毒性、生物学的利用能を制御していることを示唆するものであった。

### 2-3) 水銀鉱山労働者および周辺住民への水銀曝露と健康影響

中国貴州省の万山水銀鉱山周辺に居住する住民は環境からの水銀曝露に加えて、水銀による土壌汚染によって生じた穀物からの水銀曝露が問題となっている。Zhangら<sup>19)</sup>は貴州省の万山水銀鉱山地区の妊婦を対象に水銀曝露による腎機能への影響に関する調査を行った。対象は万山水銀鉱山地区の妊婦165人と対照地区として雷山県の妊婦65人を選び、尿中水銀濃度(UHg)、血清クレアチン濃度(SCr)、血清尿素窒素(SBUN)測定した。尿中水銀濃度の幾何平均値は万山水銀鉱山地区では1.09 $\mu$ g/gで、雷山県地区では0.29 $\mu$ g/gであり、両者の間には統計的に有意差(p<0.01)が認められた。しかも万山水銀鉱山地区の妊婦15人(9.1%)は国際連合工業開発機関(UNIDO)の推奨値5 $\mu$ g/Lを超えており、この地区の妊婦に対する無機水銀曝露のリスクを示唆するものであった。万山水銀鉱山地区の血清クレアチニン値の中央値は69.1(四分位範囲12.5) $\mu$ mol/Lと雷山県地区の46.0(四分位範囲11.0) $\mu$ mol/Lより統計的に高値(p<0.01)を示したが、血清尿素窒素値については両者間に有意差は見ら

れなかった。血清クレアチン値は尿中水銀濃度との間に正の相関関係( $r=0.385$ 、 $p<0.001$ )が観察された (Fig.2-3-1)。

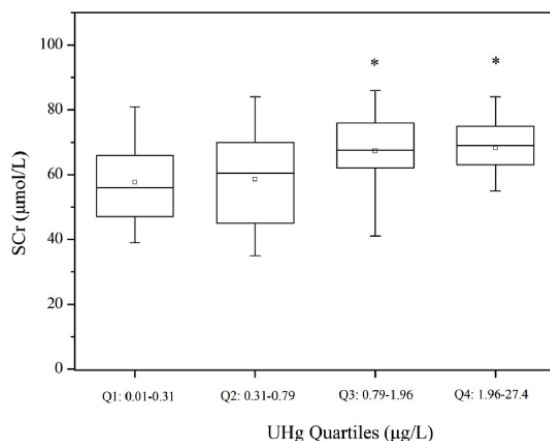


Fig.2-3-1 Quartile analysis of serum creatinine (SCr) versus UHg in the study population. \*, $p<0.05$ , compared with Q1. Each box represents interquartile range (25th and 75th percentile), the band near the middle of the box is the 50th percentile (the median), and the whisker represents 5th and 95th percentile.

Table 2-3-1 Multivariate logistic regression analysis for SCr in the study population.

Factor	n	$\beta^a$	Standard error	Wald $\chi^2^b$	p	OR <sup>c</sup>	OR 95%CI		
							Lower limit	Lower limit	
UHg	<P50	115	-1.14	0.28	16.94	< 0.001	0.32	0.19	0.55
	$\geq$ P50	115							
Fish consumption	Yes	124	-0.34	0.11	9.79	0.002	0.71	0.58	0.88
	No	106							
Smoking	No	227	1.33	1.87	0.51	0.475	3.79	0.10	147.53
	Once	2	-0.42	2.60	0.03	0.872	0.66	0.00	107.02
	<10/day	1							
Drinking	Yes	53	-0.57	2.03	0.08	0.778	0.56	0.56	29.99
	No	177	-1.68	2.03	0.68	0.408	0.19	0.19	9.99
Use of whitening products	Yes	35	0.36	0.42	0.72	0.398	1.43	0.63	3.26
	No	195							
Occupation	Housewife	85	0.25	0.57	0.19	0.666	1.28	0.42	3.95
	Enterprise staff	4	-0.15	1.62	0.01	0.928	0.86	0.04	20.55
	Worker	2	1.37	1.46	0.88	0.348	3.94	0.22	69.20
	Farmer	123	0.09	0.55	0.03	0.872	1.09	0.37	3.20
	Migrant worker	16							

a Partial regression coefficient. b Wald chi-square. c Odds ratio.

さらに、尿中水銀濃度および血清クレアチン値を従属変数として4グループに分け順序ロジスティック回帰分析を行った結果、尿中水銀では万山水銀鉱山地区のオッズ比は雷山県地区の9.29倍( $p<0.001$ )であった。また血清クレアチンでは尿中水銀濃度が低いグループのオッズ比は高いグループの0.32倍であり、魚介類を摂取している血清クレアチン値のオッズ比は魚介類を摂取していない群の0.71倍であった(Table 2-3-1)。以上のことから万山水銀鉱山地区の妊婦は無機水銀曝露により腎機能の低下が認められたが、魚介類の摂取が水銀によって誘発される腎毒性を予防する役割を果たしている可能性を示唆した。

Fengら<sup>20)</sup>は万山水銀鉱山地区の子どもの水銀曝露と認知機能との関係について調査をした。対象は現地の3小学校の8~10歳の児童314人を対象に毛髪中水銀濃度の測定とウェクスラー式知能検査(WISC-IV版)による知能指数(IQ)の評価を行った。子どもの毛髪中水銀濃度の平均値は1.53 (0.21~12.6)  $\mu\text{g/g}$ で、65.6%の子どもは米国環境保護庁(USEPA)の推奨値1.0 $\mu\text{g/g}$ を超え、12.4%の子どもはFAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)



の勧告値である2.3 $\mu\text{g/g}$ を超えていた。ロジスティック回帰分析では交絡因子を調整しない場合は毛髪中水銀濃度と境界域知的障害の臨床的なカットオフ値であるIQ80以下のIQとの間に相関は認められない。しかし、サマースクールへの出席、両親の結婚、および子どもの年齢などの交絡因子を調整した場合、毛髪水銀濃度1.0 $\mu\text{g/g}$ 以上の子どものIQはIQ80以下である可能性が1.58倍高いことを示した ( $R^2=0.20$ 、 $p=0.03$ ) (Table 2-3-2)。しかも万山水銀鉱山地域の子どもの毛髪水銀濃度1.0 $\mu\text{g/g}$ 増加はIQ1ポイントの低下を引き起こし、これは魚介類摂取による影響より高いと述べた。

Table 2-3-2 Logistic regression analysis of hair mercury and the children's total IQ.

Model	IQ < 80				
	n	OR	95% (CI)	R <sup>2</sup>	p
Model 1	314	1.106	(0.883,1.385)	0.002	0.379
Model 2	314	1.116	(0.891,1.397)	0.018	0.341
Model 3	297	1.421	(1.012,1.995)	0.139	0.043
Model 4	295	1.580	(1.043,2.394)	0.195	0.031

Model 2: Adjusted for child gender and age.

Model 3: Adjusted for child gender, age, ethnicity, school, father's education, mother's education, parents' marriage, annual per capita income (RMB), number of siblings, breastfeeding, frequency of consuming fish and house decoration within 1 year.

Model 4: Adjusted for child gender, age, ethnicity, school, father's education, mother's education, parents' marriage, annual per capita income (RMB), number of siblings, breastfeeding, frequency of consuming fish, house decoration within 1 year, passive smoking at home, maternal drinking and summer school attendance.

水銀鉱山における採掘活動は、大気中水銀の主な人為的発生源である。とくに中国の陝西省にある旬陽水銀鉱山は国内最大の水銀産出地であり、この水銀鉱山から周辺への水銀拡散が問題となっている。Aoら<sup>21)</sup>は水銀採掘活動による大気中水銀の生物地球化学的循環を明らかにするため、6つの実験場を設け、水銀採掘活動が大気からの表層土壌への沈着による水銀汚染について調査した。また実験場での土壌中水銀の変動から旬陽水銀鉱山地区における水銀沈着に対する流出と負荷についても調べた。大気中の平均水銀蒸気濃度は $193 \pm 22 \text{ ng/m}^3$ と高く、遠隔地より桁違いに高いことが判明した。大気中水銀の年間平均沈着量は $72 \text{ mg/m}^2/\text{年}$ で、年間負荷量は $10\text{t}/\text{年}$ であった。主な大気中水銀の沈着は水銀蒸留装置施設から6-12kmの範囲内にあり、総水銀負荷量の約85%を占めていた。14か月後の実験ポットの土壌中の総水銀濃度は平均 $0.43 \sim 1.6 \text{ mg/kg}$ となり、実験前に比べ $0.35 \sim 9.5$ 倍上昇した。また土壌中のメチル水銀濃度は平均 $1.1 \sim 3.7 \text{ }\mu\text{g/kg}$ で、実験前に比べて $2.9 \sim 9.7$ 倍上昇した。稲では2年後、総水銀が $643 \text{ }\mu\text{g/kg}$ 、メチル水銀が $13 \text{ }\mu\text{g/kg}$ と最も高い値を示した。大気中の総水銀濃度と稲の無機水銀、メチル水銀濃度との間には正の相関関係が見られたが、無機水銀との相関関係の方が高く、大気中総水銀濃度の上昇は水稻の重要な水銀汚染源であることを示した (Fig.2-3-2)。また、稲における総水銀とメチル水銀濃度の上昇は大気中総水銀が生物学的利用能となり、容易にメチル化され稲に取り込まれること示した。そして現在も活動している水銀採掘は土壌-コメ生態系に深刻

な水銀汚染を引き起こしていることから旬陽水銀鉱山地区の住民に脅威を与えていると述べた。

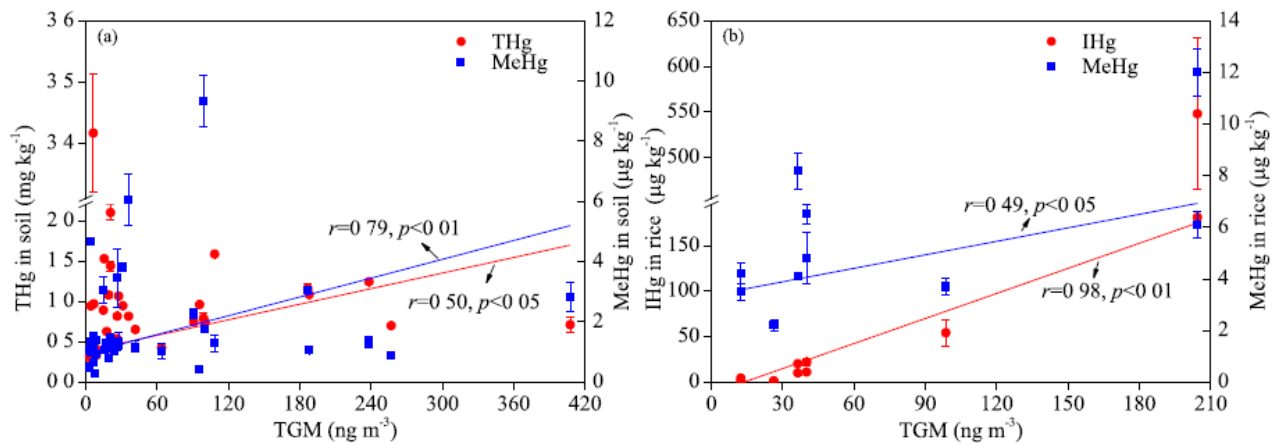


Fig.2-3-2 Correlations between TGM and THg and MeHg in soils as well as IHg and MeHg in rice

Table 2-3-3 Hg concentrations in contaminated environment media from Wanshan.

Media	Hg	N	Range	AM <sup>a</sup>	GM <sup>b</sup>	Median
Soil (mg kg <sup>-1</sup> )	THg	86	0.05–335	21.2 ± 56.4	2.25 ± 8.63	1.35
Atmosphere (ng m <sup>-3</sup> )	GEM	67	1.26–799	42.8 ± 118	16.4 ± 2.95	15.1
Rice (ng g <sup>-1</sup> , dw)	THg/MeHg	148	2.65–455/( <b>0.45–87.9</b> ) <sup>c</sup>	25.7 ± 42.8/( <b>8.21 ± 11.5</b> )	16.5 ± 2.31/( <b>4.94 ± 2.60</b> )	15.9/( <b>4.86</b> )
Water (ng L <sup>-1</sup> )	THg/MeHg	–	–	50/( <b>0.064</b> )	–	–
Com (ng g <sup>-1</sup> , dw)	THg/MeHg	–	–	2.3/( <b>0.25</b> )	–	–
Vegetables (ng g <sup>-1</sup> , ww)	THg	–	–	130/( <b>0.097</b> )	–	–
Pork (ng g <sup>-1</sup> , ww)	THg/MeHg	7	7.5–565/( <b>0.05–3.43</b> )	216 ± 230/( <b>0.85 ± 1.23</b> )	–	–
Fish (ng g <sup>-1</sup> , ww)	THg/MeHg	12	61–680/( <b>24–98</b> )	290 ± 16/( <b>60 ± 26</b> )	–	–
Poultry (ng g <sup>-1</sup> , ww)	THg/MeHg	–	–	160/( <b>2.4</b> )	–	–

a AM is arithmetic mean.; b GM is geometric mean.; c Data in bold is MeHg.

#### 2-4) 穀類などからの水銀曝露

水田では微生物の作用により無機水銀がメチル水銀に変換されることが知られ、米を主食とする地域では米食を介したメチル水銀への曝露が問題提起されている。水俣条約の有効性評価では、米は指標媒体の候補とはなっていないものの、メチル水銀に対するハイリスクグループの一つとして、淡水魚および米食を消費する集団が指摘されているように、アジア圏では魚摂取以外のメチル水銀曝露の重要な曝露源・曝露経路の一つと考えられる（COP3会議）。

米に含まれるメチル水銀に関する総説として、Rothenbergらより1980年代以降に報告された51件のデータをまとめた報告がある<sup>22)</sup>。15か国で栽培または購入された米の総水銀およびメチル水銀濃度を整理した総説であり、水銀鉱山などの近隣にあり環境汚染がある地域で総水銀およびメチル水銀ともに高いことが示されている。その汚染レベルであるが、非汚染地区の米の総水銀中央値は4.1 ng/g（最小-最大は1.0-45）であり、メチル水銀の割合は中央値で36%（最小-最大は17-75%）に対して、汚染地区では26 ng/g（最小-最大は2.3-510）であり、メチル水銀割合は中央値で29%（最小-最大は8.1-56%）であった。中国南西部の貴州省には水銀鉱山が点在しており、その周辺では穀類や野菜からの水銀摂取による健康リスクが問題となっている。国別では中国、インド、インドネシアで栽培されたコメで高い値が観察され、特に中国貴州省から高い値が報告されている。水銀

汚染地区と非汚染地区のメチル水銀の割合を比較するとほぼ一定であり、対数変換後の相関係数は高いことが示されている ( $r=0.74$ ,  $p<0.0001$ )。ただし、この相関係数の算出では貴州省のデータがかなりの比重を占めていることも間違いなく、貴州省で観察される現象がいずれの地域でも当てはまるのかは今後の検討が必要であろうとも述べられていた。

この中国の南西に位置する貴州省は、古くから水銀の産地として知られてきた。貴州省銅仁市の万山区における水銀鉱山は、2002年に環境政策に基づいて水銀鉱山が閉鎖されて以降、観光業や農業発展により産業振興を行う政策にソフトしたものの、小規模水銀鉱山がいくつか存在しており、水銀鉱石採掘は中国地方政府により公的に禁止されているものの、水銀精錬が農閑期を中心に非合法的に行われているとされている<sup>23)</sup>。Sakamotoらが中国研究者らと行った水銀鉱山作業従事者を対象とする金属水銀への曝露評価から引用すると、11名の水銀鉱夫と16名の水銀鉱石精錬作業員、対照群として鉱山から200km以上離れている同州に居住する52名の尿中水銀濃度の幾何平均値は、それぞれ、182  $\mu\text{g/L}$  (119 mg Hg/g creatinine)、320 mg/L (338 mg Hg/g creatinine)、および2.1 mg/Lであることが報告されている<sup>24)</sup>。

我が国におけるコメを介したメチル水銀曝露について、原著論文による報告は近年は見当たらない。薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会(2005年8月12日開催)の配布資料によると、(1995年~2005年の日本人の総水銀の推定1日摂取量は8.42 $\mu\text{g}$ /日であり、そのうち魚介類由来79.8%に対し、米10.1%、肉・卵4.9%、その他5.2%と紹介されている<sup>25)</sup>。

コメ由来のメチル水銀摂取について、最近の文献レビューを行った。Xuら<sup>26)</sup>は万山水銀鉱山地域における無機水銀およびメチル水銀による健康リスク評価を経口摂取(食品、水、土壌)、経皮接触(水、土壌)および吸入(水銀蒸気、粒子状水銀)からの曝露についてモンテカルロシミュレーションと組み合わせた多経路(Multi-pathway)曝露モデルで行った。総無機水銀の摂取量は食事(食品・水)から88.8~96.3%、水銀蒸気の吸入から3.49~6.14%、土壌粒子の経口摂取から0.14~5.3%、経皮接触から0.02%、粒子状水銀の吸入から0.01%以下であった(Table 2-3-3)。食品消費別の無機水銀の暫定1日摂取量(provisional daily intake (PDI))では野菜(42.6ng/kg/day)が最も高く、次いで豚肉、コメの順であった。食物経路によるメチル水銀のPDI(24.6ng/kg/day)ではコメが最も高く、次いで魚、豚肉の順であった。万山水銀鉱山地区ではコメを介したメチル水銀曝露のリスクが最も重要な問題であることが明かとなった。

水銀に汚染された野菜の摂取は、ヒトの無機水銀の曝露経路の1つである。Wangら<sup>27)</sup>は中国貴州省開陽県で栽培されている極めて人気の高い魚腥草(ドクダミ: *Houttuynia cordata* Thunb)と栽培土壌中の水銀濃度を調べ、この植物の摂取による水銀曝露のリスク評価を行った。調査は旧水銀鉱山があった開陽県西部の3つの町(永文、晋中、和双流)と開陽県にある別な町で行った。永文、晋中、和双流の町の魚腥草の水銀濃度(平均42.3 $\pm$ 48.2 $\mu\text{g/kg}$ )は別な町の水銀濃度(平均7.6 $\pm$ 5.0 $\mu\text{g/kg}$ )より高値であった。しかも魚腥草の水銀濃度は他の野菜(白菜、トマト、レタス、ニンジン、大根)に比べても高い値を示し、魚腥草は地元住民における野菜からの総水銀摂取量の37.4-61.1%を占めていると推測された(Table 2-4-1)。魚腥草の水銀濃度は土壌中の水銀濃度との間に正相関( $r^2=0.311$ ,  $p<0.01$ )があり、特に不安定な水銀種(labile Hg species) ( $r^2=0.796$ ,  $p<0.01$ )や酸化物結晶と結合した金属水銀( $r^2=0.711$ ,  $p<0.01$ )との間には高い正の相関関係が認められた。一方、フミンおよびフルボ酸複合体と結合した水銀は負の相関関係( $r^2=-0.304$ ,  $p<0.05$ )

を示した。また地域住民の魚腥草摂取に伴う健康リスクを評価するために推定1日摂取量(EDI)とハザード比(HQ)を計算した結果、大人より子どもの魚腥草摂取が少ないにもかかわらず水銀曝露のリスクは子どもが大人より高いことが示された。この要因は食習慣やスナックの摂取量の相違によるものと結論づけた。

Table 2-4-1 Daily vegetable and related Hg intake by local people in Kaiyang county.

Study Area	Vegetable	Mercury content $\mu\text{g}/\text{kg}$ , FW	Intake rate (g/d.person)	Share of HCT consumption in total vegetable Hg intake (%)
Whole Kaiyang	HCT	15.2 $\pm$ 26.1	76	49.1
	All six vegetables	6.4 $\pm$ 11.9	368	
Western three towns	HCT	42.3 $\pm$ 48.2	76	61.1
	All six vegetables	14.3 $\pm$ 23.3	368	
Other towns	HCT	7.6 $\pm$ 5.0	76	37.4
	All six vegetables	4.2 $\pm$ 3.3	368	

中国では水銀による土壌汚染は広範囲に及んでおり、特に農業用土壌に対する影響は深刻である。Liら<sup>28)</sup>は水銀による農業用土壌汚染の長期的な全国規模の傾向を分析するために1976～2016年に発表された791文献から40年間の農業用土壌の水銀濃度について調べ、生態学および健康リスクとともに水銀濃度の時空間変動についても解析した。農業用土壌中の水銀濃度の年次推移では1979年から2010年度までは増加傾向を示したが、その後減少傾向に転じた。地理的には鉱業活動が集中している貴州省などの西部、湖南省などの南部、遼寧省などの北東部で一般的に高い水銀濃度を示した。土壌蓄積指数と生態学および健康リスク指標を用いて、幾つかの鉱山地域では農業用土壌は極めて高い水銀汚染を示したが、多くの地域では汚染されていないか、汚染されていてもそのレベルが低いことが明かとなった。水銀曝露による集団の非発がんリスク(ハザード指数)は子ども(4.42) > 成人女性(2.71) > 成人男性(2.45)の順であり、子どもは危険性の高いグループにあった。また貴州省や湖南省のいくつか地域では非発がんリスク(ハザード指数)は100を超えていることから、中国の農業用土壌中の水銀の汚染実態を把握し、汚染防止対策の講じることの必要性を提言した。

土壌中水銀およびメチル水銀の稲への蓄積の予防研究が行われている。Xingら<sup>29)</sup>は万山水銀鉱山地域の実験場で2つの用量(24t/ha、72t/h)のもみ殻由来バイオ炭(RHB: rice hull-derived biochar)を用いて、稲への総水銀とメチル水銀の固定化と蓄積について検討した。RHBの添加は対照群と比較し、稲のバイオマスが増加し、間隙水のメチル水銀は減少した。またRHBは稲の生育期間中、間隙水中のメチル水銀の土壌固相への分配は促進され、間隙水の総水銀の土壌固相への分配は稲の収穫時期には促進された。水銀のメチル化は土壌へのRHBの添加により影響を受けており、これは水銀がRHB中に存在するチオール類(システインなど)との結合による固定化か、またはRHB添加により土壌中に存在するチオールとの結合が誘発されたことによる固定化の可能性を示唆した。バイオ炭の土壌への添加は稲の組織、とくに精白米のメチル水銀や総水銀含有量の減少を示した。稲の総水銀含有量の減少は生物希釈による効果であり、メチル水銀含有量の減少はRHB添加による土壌におけるメチル水銀の利用可能の低下によるものと述べ、これらの結果は水銀で汚染された鉱区での土壌-稲における水銀移行の管理に適していることを示唆した。

## 2-5) 生物指標からみた地球環境汚染

メチル水銀と環境に関する文献として、野生生物の生体内水銀濃度に影響を与える因子、及び化合物レベルの安定同位体比分析(CSIA)に関する総説についてレビューを実施した。

ヒトの健康への水銀によるリスクを削減するためには環境中の水銀動態を把握し、監視する必要がある。その方法の一つとして野生動物の生体内水銀濃度の調査がある。野生生物の生体内水銀濃度は、主に二つの影響を受ける。それは、種によって異なる「代謝プロセス」と種や個体によって異なる「棲む環境や食性」である。Chetelatら<sup>30)</sup>は、野生生物の代謝プロセスと棲む環境や食性に注目し、それらに関して最近の知見をまとめた。生物がメチル水銀を経口摂取すると、そのおよそ80%が消化管から吸収され、各臓器に取り込まれ、無害化され、排出され、一部は生体内に残る。数種の動物で半減期が調べられており、魚、海鳥、ラット、マウスの半減期はそれぞれ1~3年、44~116日、18~54日、5~9日と報告されている。各動物内における半減期の幅が大きいのは、もしくは種間で違いがみられるのは、動物によって最終的な排出方法が異なること、加えて臓器によって半減期が異なることが理由として挙げられる。血流中のメチル水銀は各臓器に輸送され、一部は毛や爪などの角化組織に排出される。腎臓は無機水銀の排出器官であり、肝臓でもメチル水銀を分解し無機水銀に変えたのち、胆汁経由で消化管に排出する。この二つの臓器の半減期は短い。それに比べ、筋肉や脳はメチル水銀が蓄積しやすい器官で半減期が長い。血中に取り込まれた水銀の体内分布は動物によって異なるだけでなく、排出経路も異なり、ラットでは糞便中、ハムスターでは尿中、ウサギでは糞と体毛中に主に排出される。卵に排出する鳥もいる。つまり、環境中の水銀濃度を把握することを目的として野生動物の生体組織や糞尿中の水銀濃度を測定するには、測定する臓器や動物種を考慮しなければならない。

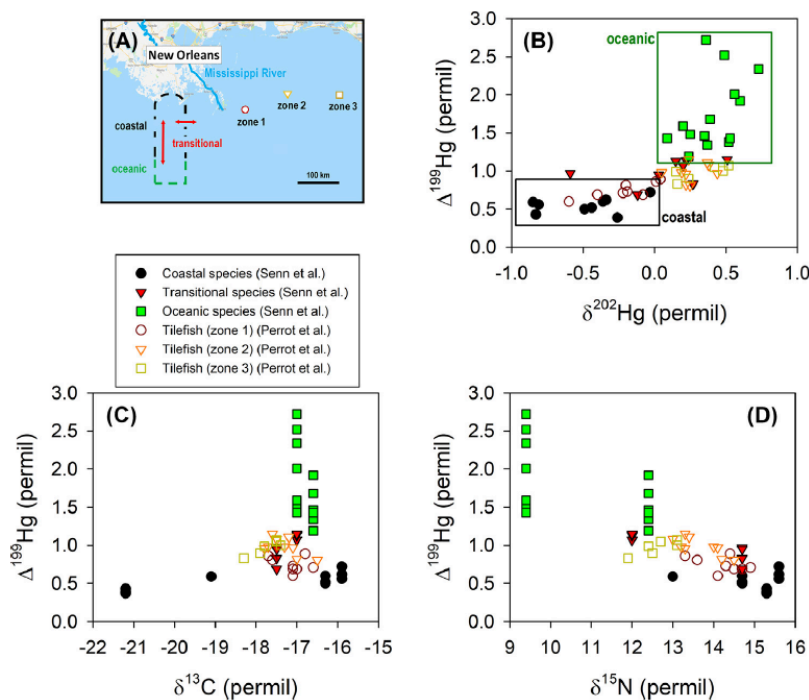


Fig.2-5-1 (A) Map of fish sampling locations in northern Gulf of Mexico by Senn et al. (2010) [coastal, transitional, and oceanic] and Perrot et al. (2019) [zones 1, 2, and 3]. Plots showing isotopic compositions between (B)  $\delta^{202}\text{Hg}$  and  $\Delta^{199}\text{Hg}$ , (C)  $\delta^{13}\text{C}$  and  $\Delta^{199}\text{Hg}$ , and (D)  $\delta^{15}\text{N}$  and  $\Delta^{199}\text{Hg}$ . Map is obtained from Google.

野生動物は主に食物を介して水銀を摂取する。従って、一般に栄養段階が高い動物ほど生体内水銀濃度が高い。ある食物連鎖上の最終消費生物種の生体内水銀濃度は水中の

濃度の1000万倍であったことが報告されている。一方で、最終消費種であるにも関わらず生体内水銀濃度がそれほど高くないことも多い。これは、食物連鎖網の長さが短いこと、もしくは食性等が違うことが原因と推測される。後者では、ある中洲に棲む鳥のうち同種であっても、海の魚をよく捕食する鳥の生体内水銀濃度は、陸生小動物を捕食するものより高いことが報告されている。また、同域内に棲むオットセイであっても、近くで餌を獲るもの、棲み処から90kmもしくは300km離れた場所で餌を獲るものがある。つまり、環境中の水銀濃度を把握することを目的として野生動物の生体内水銀濃度を測定する前には、その野生動物の棲む環境や食性を考慮しなければならない。

野生動物の栄養段階は、主に $^{34}\text{S}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ などの安定同位体元素の測定により推定される。特に注目される方法が2009年に力石博士らによって提案された化合物レベルの安定同位体比分析（CSIA、Compound-specific stable isotope analysis）である。研究対象の生物に含まれるフェニルアラニンとグルタミン酸中の $^{15}\text{N}$ の含有比を測定することで研究対象の栄養段階を推定できる。この手法により、生産者や一次消費者の推定が困難で複雑な食物連鎖網に棲む野生動物の栄養段階が推定でき、水銀動態の追跡がより容易となった。

Tsuiら<sup>31)</sup>は、水銀の安定同位体を利用した研究のうち生物地球化学分野に関する研究について、著者らの文献を中心にまとめた。引用文献の3分の1（およそ150報のうちおよそ50報）は、著者らが発表した文献であった。冷蒸気誘導結合プラズマ質量分析法（CV-MC-ICP-MS）の開発（2007年に著者らが最初に報告）により、試料中の各元素とそれらの安定同位体の正確な定量が可能となり、安定同位体を用いた生物地球化学分野の研究が進展した。現在までに、水銀も複数の安定同位体（ $^{198}\text{Hg}$ 、 $^{199}\text{Hg}$ 、 $^{200}\text{Hg}$ 、 $^{201}\text{Hg}$ 、 $^{202}\text{Hg}$ 、 $^{204}\text{Hg}$ ）をもち、いくつかは特徴的な過程で生じることが分かってきた。 $^{198}\text{Hg}$ は自然界で優先的に存在する水銀である。 $^{202}\text{Hg}$ は主に森林で質量依存分別作用（同位体どうしの質量の影響により自然に生成する作用）により $^{198}\text{Hg}$ から生成されるが、バクテリアや光化学反応によりメチル水銀から分解された水銀にも含まれる。 $^{199}\text{Hg}$ と $^{201}\text{Hg}$ はメチル水銀の分解産物中に存在し、その分解は主に水生生態系中の植物プランクトン内で起こる光化学反応により起こる。 $^{200}\text{Hg}$ と $^{204}\text{Hg}$ は蛍光灯から生じるという報告があるが、これについてはさらなる調査が必要とのことである。これらの同位体は、軽元素（C、N、S、O）の同位体とともに生態系における水銀循環の追跡、例えば水棲生物や水鳥のメチル水銀の摂取源（餌）や生息場所の追跡に利用することができる（Fig.2-5-1）。メキシコ湾で獲られた魚に関するデータを一例として示す。魚中の $^{199}\text{Hg}$ 含有量はミシシッピ川河口から離れる場所に棲む魚であるほど多くなる（黒丸、茶丸、オレンジ三角＝黄緑四角、緑四角の順。パネル（B）（C）（D）の縦軸を見る）。メモリ幅は異なるが $^{202}\text{Hg}$ 含有量も同様のため、それを横軸にすると魚の棲息域の分類が明瞭になる（パネル（B））。河口域にちかいほど $^{199}\text{Hg}$ と $^{202}\text{Hg}$ の含有量が低いのは、河口域ほど水が濁っており、植物プランクトンなどによるメチル水銀の光分解量が少ないことが原因と考えられる。 $^{13}\text{C}$ 含有量が横軸の場合では新たな特徴について言及できない（パネル（B））。窒素含有量は生活排水や農業で使用される肥料の影響を受けるため、河口域の $^{15}\text{N}$ 含有量が多くなる（パネル（D））。 $^{15}\text{N}$ 含有量を用いると遠洋種の区別が明瞭になる。この研究データの解析では $^{199}\text{Hg}$ 、 $^{202}\text{Hg}$ 、 $^{15}\text{N}$ を用いることが有効と判断された。

水俣条約の有効性評価の対象候補の一つとして、生態系の生物種、特に海産魚類の利用が検討されている。まだ候補は未定であるが、本レビューでも魚類を用いた調査報告に着目した。海産魚類は、メチル水銀の摂取曝露源としても最も重要となる。その海

産魚類の濃度の傾向について、文献調査にもとづく総説<sup>32)</sup>によると、対象種の地理的ないしサイズ分布が広いため海産魚類組織中の水銀濃度の傾向には確かな根拠を欠くが、北大西洋で獲れたクロマグロ尾部の普通筋（white muscle）の年齢調整総水銀濃度が2000年代初頭までの8年で19%減少し、北米で人為的水銀排出が減少し北大西洋の表層海水と大気の濃度が減少した時期と一致していたとする文献が存在した。他方で、主にアジアからとされる人為的水銀排出は地球全体で1990～1995年に17～19%増加し、北太平洋中層水では1995～2006年に年間3%ずつ増加したとされ、これに対応したと考えられるハワイのキハダ等における水銀濃度上昇を示した文献が存在する。

海洋化学、生物海洋学等でこれらの動向を把握しようとする状況について概観を試みた。湧昇流の有無や海面温度その他の状況が様々に異なる中西部太平洋で2001～2015年にサンプリングされたメバチ、キハダ、ビンナガ（計944匹）の普通筋中水銀濃度の海域分布に影響する因子が一般化加法モデルで検討されており<sup>33)</sup>、サイズ（尾叉長）が水銀濃度を説明する第一の要因であったが、水温躍層の深さ（表層下から深部ではほぼ一定の低温となるまで大きな水温変化が生じる部分で、12℃等温線深度を目安とした）と海面温度も関与しており（関連の方向について言及は無いが鉛直方向の生息・摂食域を反映しているとの指摘あり）、純一次生産量（炭酸固定量）や<sup>15</sup>N比率にもとづく食物連鎖上の位置はあまり重要ではなかった。この推測モデルは中央赤道太平洋とハワイでは良好であったが、東太平洋では水銀を過少評価した。地球上の広範な領域のマグロの水銀分布を理解するためには鉛直方向の生息域、メチル水銀の産生量、水銀流入量についての地域情報が必要であるとしている。200か所以上の海域で海水中の水銀濃度鉛直分布を検討した結果について概要をまとめた総説もある<sup>34)</sup>。降水、粉塵、河川、地下水、熱水噴出孔から海洋に入った水銀は空気と交換され、粒子・有機物に結合し、海面下でモノメチル水銀、気体のジメチル水銀、元素水銀になる。総水銀濃度は水温躍層（150～1000 m）のほうが上層（<150 m）より高いとされるが、北極海や南極に近い南洋では上層のほうが高く、溶解気体水銀が氷で塞がれたり溶けた氷や川から水銀が供給されるためと考えられる。総水銀が最も低い（<1.0 pM）のは太平洋熱帯東部とラブラドル海の1000mより上層であり、大西洋、北極海、南洋、北東太平洋の1000mより上層では>1.0 pMで人為的排出の影響が推定されている。メチル化に重要な深度領域は、表層（0-2 m）、表層下クロロフィル最大層（SCM <150 m、独立栄養生物が光合成をおこなっている）、低酸素水温躍層（従属栄養生物の呼吸によって酸素が枯渇している。ここで）の3つが重要と考えられており、大西洋、太平洋では総メチル水銀は表層下クロロフィル最大層近くで最も高く、一貫してモノメチル水銀、総メチル水銀が最大となるのは低酸素水温躍層であった。深層水での水銀最大値は南極海底と、形成されたばかりのラブラドル海で測定されており、深層水では1,000年程度の熱塩循環のうちにモノメチル水銀からジメチル水銀への変化がおきると考えられている。なお、ラブラドル海ではここ20年間に総水銀は25%程度減少しているという。

### 3) 人への曝露と健康影響

#### 3-1) 胎児期におけるメチル水銀曝露の神経行動学的な有害性評価

胎児期曝露の影響評価では、フェロー諸島で調査を継続しているGrandjeanらおよびセイシェル諸島で調査を継続しているDavidsonらの報告が注目されるものの、本年度は小児神経発達では重要な報告は見当たらなかった。

ただ、セイシェル諸島の調査では、共同研究を実施している英国Ulster大学Strainらが進めている栄養調査（NC2）のデータが報告されていた。2008年1月～2011年1月にかけて、妊娠14週以降に新たに登録を実施した調査の結果報告である<sup>35)</sup>。母親は16歳以上、単胎妊娠、明らかな健康上の懸念がないこと、を条件とした。アウトカムとして、出生体重、出生身長、および頭囲を用いて、曝露指標としてメチル水銀ならびにオメガ3脂肪酸とその関連酵素SNPsを解析した。不飽和脂肪酸は、妊娠28週目に非絶食血液サンプルを採取し、血清中PUFAを分析し、ゲノム解析は4つの候補SNP（FADS1rs174537およびrs174561、FADS1-S2遺伝子間rs3834458、およびFADS2rs174575）を解析した。メチル水銀の曝露指標は毛髪総水銀とした（母毛髪（平均値±SD [最小-最大]）：女兒 3.90±3.47 [0-31.66]、男児3.96±3.52 [0.03-29.14]）。その結果、メチル水銀及び脂肪酸ステータスと、出生児の体格指標との関連性はなかったと報告した。ただし、FADS1のマイナー対立遺伝子のいくつかの組み合わせで、頭囲と関連することが示唆されている（メチル水銀の曝露影響は関連せず）。

Table 3-1-1 Associations between maternal LC-PUFA status and MeHg exposure on birth outcomes.

Model and exposure	Birth weight		Birth length		Head circumference	
	$\beta$ (95% CI)	P	$\beta$ (95% CI)	P	$\beta$ (95% CI)	P
LC-PUFAs only (n = 1111/1092/1091)						
EPA + DHA	0.124 (-0.214, 0.462)	0.47	0.801 (-1.777, 3.379)	0.54	0.132 (-1.108, 1.372)	0.83
AA	-0.053 (-0.415, 0.309)	0.77	1.682 (-1.088, 4.452)	0.23	0.219 (-1.114, 1.553)	0.75
LC-PUFAs and MeHg (n = 1111/1092/1091)						
EPA+DHA	0.122 (-0.219, 0.462)	0.48	0.913 (-1.681, 3.507)	0.49	0.074 (-1.174, 0.321)	0.91
AA	-0.051 (-0.414, 0.312)	0.78	1.603 (-1.174, 4.381)	0.26	0.261 (-1.076, 1.598)	0.70
MeHg	0 (-0.006, 0.007)	0.89	-0.020 (-0.072, 0.031)	0.44	0.01 (-0.014, 0.035)	0.41
MeHg only (n = 1111/1092/1091)						
MeHg	0.001 (-0.006, 0.007)	0.83	-0.019 (-0.070, 0.032)	0.47	-0.019 (-0.070, 0.032)	0.47

<sup>1</sup>In the primary model the numbers of participants were n = 1111 for all birth-weight models, n = 1092 for all birth-length models, and n = 1091 for all head-circumference models. All models adjusted for maternal age, gestational age, child sex, maternal BMI, parity, alcohol use in pregnancy, and socioeconomic status. LC-PUFA, long-chain PUFA; MeHg, methylmercury.

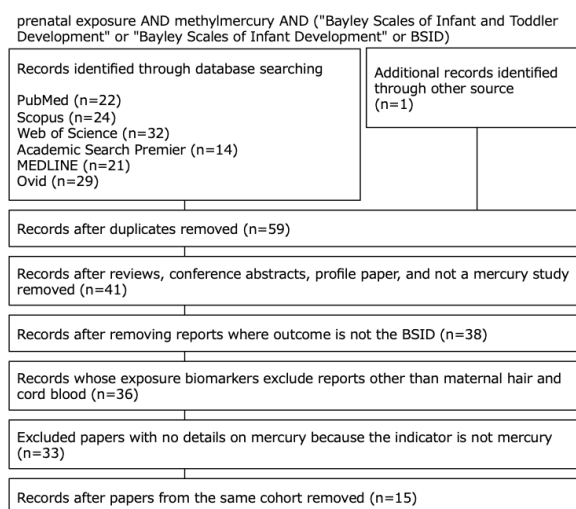


Fig.3-2-1 メタアナリシスにおけるデータ統合の流れ

### 3-2) 神経学的指標を用いたメタアナリシス

メチル水銀による胎児期曝露の影響について、小児神経発達の指標であるBayley Scales of Infant Development(BSID)を用いた報告がこれまでに蓄積されている。そこで、独立し



て実施された複数の研究結果を集めて統合し解析を行うメタアナリシスの手法を利用し、数量的な視点からレビューを試みた。

メタアナリシスに際して、アウトカムは文献数が多いBSIDに焦点を定めた。メタアナリシスでは個々の研究論文の質が問われるところであり、Fig.3-2-1に基づいて作業を実施し、最終的に15編の文献を抽出した（Table 3-2-1）。ただし、BSIDはバージョンが何度か更新されており、算出される項目が異なる（Table 3-2-2）。BSID-IとBSID-IIではMental Development Index（MDI）およびPsychomotor Development Index（PDI）が算出されるが、最近のBSID-IIIではcognitive、language、motor、adaptive、social-emotionalの得点が算出され、MDIやPDIは得られない。このため今回のデータ統合では、文献数から判断しMDIとPDIに限定してアウトカムとし、胎児期メチル水銀曝露との関連性に着目して解析を行うこととした。

Table 3-2-1 メタアナリシスで抽出した文献リスト

No	Author	Title	Year	n	Area
1	Jedrychowski W	Environ Int. 33(8):1057-1062.	2007	374	Poland
2	Davidson PW	Neurotoxicology. 29(5):767-775.	2008	229	Seychelles
3	Lederman SA	Environ Health Perspect. 116(8):1085-1091.	2008	329	US
4	Strain JJ	Neurotoxicology. 29(5):776-782.	2008	229	Seychelles
5	Llop S	Am J Epidemiol. 175(5):451-465.	2012	1683	Spain
6	Valent F	J Epidemiol. 23(5):360-370.	2013	606	northern Italy
7	Boucher O	Environ Health Perspect. 122(3):310-316.	2014	94	Arctic Québec
8	Marques RC	Arch Environ Contam Toxicol. 68(3):432-441.	2015	294	Brazil
9	Strain JJ	Am J Clin Nutr. 101(3):530-537.	2015	1265	Seychelles
10	Marques RC	Int J Hyg Environ Health. 219(6):498-502.	2016	365	Amazon
11	Rothenberg SE	Int J Hyg Environ Health. 219(8):832-842.	2016	270	China
12	Tatsuta N	Tohoku J Exp Med. 242(1):1-8.	2017	566	Japan
13	Kim Y	Sci Total Environ. 615:1192-1198.	2018	1098	Korea
14	Barbone F	Int J Hyg Environ Health. 222(1):9-21.	2019	1308	PHIME study
15	Wang J	Environ Int. 126:14-23.	2019	286	China

Table 3-2-2 メタアナリシスで抽出した文献の概要

No	Author	Outcome	Biomaker	Level	age	Result
1	Jedrychowski W	BSID-II	cord blood THg	二群の比較 (0.90 µg/L で)	12, 24, 36m	↓
2	Davidson PW	BSID-II	maternal hair THg	mean 5.7 ppm	5, 9, 25, 30m	↓
3	Lederman SA	BSID-II	cord blood THg	median 4.3 µg/L	12, 24, 36m (48m)	↓
4	Strain JJ	BSID-II	maternal hair THg	mean 5.7 ppm	9, 30m	±
5	Llop S	BSID	cord blood THg	GM 8.4 µg/L	14m	↓
6	Valent F	BSID-III	maternal hair THg, cord blood THg	median 788 ng/g, 3.94 ng/g	18m	±
7	Boucher O	BSID-II	cord blood THg	mean 22.5, median 17.0 µg/L	6.5, 11m (11y)	±
8	Marques RC	BSID-II	maternal hair THg	median boy 0.81 µg/g, girl 0.79 µg/g	6, 24m	↓
9	Strain JJ	BSID-II	maternal hair THg	mean 3.9 ppm	20m	±
10	Marques RC	BSID-II	maternal hair THg	病院12.2, 家23.9 µg/g	24m (60m)	±
11	Rothenberg SE	BSID-II	maternal hair THg	mean 0.41, median 0.39 µg/g	12m	↓
12	Tatsuta N	BSID-II	cord blood THg	median 15.7 ng/g	18m	↓
13	Kim Y	BSID-II	cord blood THg, maternal blood THg	GM 5.10 µg/L	6, 12, 24, 36m	±
14	Barbone F	BSID-III	cord blood THg	median 3.6 ng/g	18m	↓
15	Wang J	BSID-III	cord blood THg	mean 2.00 µg/L	18m (3d)	±

さらに、メタアナリシスでは通常、オッズ比、リスク比および平均値の差などの効果量が解析に用いられるが、今回抽出された文献では重回帰分析等が行われているためにオッズ比などをアウトカムとして利用することができない。重回帰分析の偏回帰係数を統合することも考えられたが、個々の研究で調整に用いられた変数が異なることから統合は難しいと判断した。このような場合に、p値による統合の方法も示されている。p値を統合する方法として、逆正規法およびFisherの方法などがあるが、今回はFisherの方法

を用いることとした。解析にはSTATA (Ver16/IC) (StataCorp) を用いた。最終的なデータセットはTable 3-2-3に示した。

実際の解析に際して、p値の統合であることから、STATAに標準搭載されていない「metap」コマンドを使用することとし、metapコマンドはインターネット上からダウンロードしてSTATAにインストールして用いた。metapコマンドではFisherの方法に依る解析手法である。

Table 3-2-3 解析に用いたデータセット. STATAではMDIとPDIの2つに区分した。

ID	No	Year	Author	P-value	MDI/PDI	month	etc
1	5	2007	Jedrychowski W	0.010	MDI	12	
2	5	2007	Jedrychowski W	0.420	MDI	24	
3	5	2007	Jedrychowski W	0.370	MDI	36	
4	5	2007	Jedrychowski W	0.040	PDI	12	
5	5	2007	Jedrychowski W	0.200	PDI	24	
6	5	2007	Jedrychowski W	0.370	PDI	36	
7	7	2008	Davidson PW	0.340	MDI	9	
8	7	2008	Davidson PW	0.390	PDI	9	
9	7	2008	Davidson PW	0.350	MDI	30	
10	7	2008	Davidson PW	0.040	PDI	30	
11	8	2008	Lederman SA	0.600	MDI	12	
12	8	2008	Lederman SA	0.072	MDI	24	
13	8	2008	Lederman SA	0.236	MDI	36	
14	8	2008	Lederman SA	0.358	PDI	12	
15	8	2008	Lederman SA	0.101	PDI	24	
16	8	2008	Lederman SA	0.010	PDI	36	
17	9	2008	Strain JJ	0.350	PDI	9	
18	9	2008	Strain JJ	0.050	PDI	30	
19	18	2015	Marques RC	0.336	MDI	6	girls
20	18	2015	Marques RC	0.076	MDI	6	boys
21	18	2015	Marques RC	0.091	PDI	6	girls
22	18	2015	Marques RC	0.761	PDI	6	boys
23	18	2015	Marques RC	0.714	MDI	24	girls
24	18	2015	Marques RC	0.045	MDI	24	boys
25	18	2015	Marques RC	0.974	PDI	24	girls
26	18	2015	Marques RC	0.207	PDI	24	boys
27	19	2015	Strain JJ	0.310	MDI	20	
28	19	2015	Strain JJ	0.680	PDI	20	
29	25	2017	Tatsuta N	0.003	PDI	18	boys
30	25	2017	Tatsuta N	0.538	PDI	18	girls
31	25	2017	Tatsuta N	0.009	PDI	18	
32	27	2018	Kim Y	0.865	MDI	6	no adj
33	27	2018	Kim Y	0.672	MDI	12	no adj
34	27	2018	Kim Y	0.984	MDI	24	no adj
35	27	2018	Kim Y	0.299	MDI	36	no adj
36	27	2018	Kim Y	0.679	PDI	6	no adj
37	27	2018	Kim Y	0.527	PDI	12	no adj
38	27	2018	Kim Y	0.330	PDI	24	no adj
39	27	2018	Kim Y	0.780	PDI	36	no adj

MDIおよびPDIのp値の統合をそれぞれ実施し解析を行ったところ、MDIでは、 $p=0.051$  ( $n=18$ )、PDIでは $p=0.022$  ( $n=21$ ) となった (解析時のサンプル数は、同一文献内に複数の解析がある場合もあり、文献数に一致しない)。すなわち、PDIでは有意な関連性があると結論することが出来たが、MDIにおいては有意水準5%で判断すると有意な関連性があるとはいえない結果となった。

なお、今回のデータセットにおいて、独立した研究文献を組み込んでいるが、コホート研究から報告されている成果を用いていることから、コホート研究によっては対象児の成長とともに複数回の測定が行われており、ある年齢においては有意な関連が認められることが報告されているものの、別の年齢での解析ではそのような関係が見られない報告もある。このため統合された結果が必ずしも独立したものとはいえない事情がある。さらに、p値の統合においては、メタアナリシスで検証される研究の異質性・均質性、そして公開バイアスについて、数量的に検証することが不可能であり、あくまでも関連性を見るに留まるという限界がある。以上より、メチル水銀の胎児期曝露の影響をメタア

ナリシスという数量的な手法でレビューを試みた結果、PDIという指標ではメチル水銀の有害性を改めて確認することができた。ただし、重回帰分析の結果を統合したことからp値での統合であり、その解析結果の解釈については十分な注意が必要であると考えられた。今後、データ統合にあたっての更なる検討が必要であると解された。

### 3-3) その他の人への影響

前年度の調査で、水銀曝露と妊娠糖尿病の関連性が懸念された。このため本年度では小児の認知行動面以外の影響についても、やや幅を広げて検索を実施した。

#### (血清脂質・血圧)

心疾患や脳血管疾患の発症と密接とされる血清脂質が水銀曝露に関連するかについて、国レベルの健康サーベイランスで検討された。韓国ではKorean National Environmental Health Survey (KoNHES, cycle1, 2009-2011年; cycle 2, 2012-2014年, cycle3, 2015-2017年)で血液や尿を用いて化学物質を測定し健康影響が検討されているが、Sohnら<sup>36)</sup>はcycle 3の19歳以上の対象者3228人（幾何平均（95%信頼区間）は血中水銀で 2.71 (2.59–2.85)  $\mu\text{g/L}$ 、尿中水銀で 0.35 (0.33–0.38)  $\mu\text{g/L}$ ）について、年齢、性別、学歴、BMI、喫煙、アルコール摂取を交絡要因とした重回帰分析では血中総水銀が総コレステロール、LDLコレステロールに対して正、HDLコレステロールに対して負の有意な関連を認めた。Leeら<sup>37)</sup>はcycle2の19歳以上の対象者6,454人について、年齢階級、性別、喫煙、飲酒回数、魚摂取、性別と飲酒の交互作用を調整した多重ロジスティック回帰分析で、LDLコレステロール $>130$  mg/dL、総コレステロール $>200$  mg/dLまたはTG $>150$  mg/dLで定義された高脂血症に血中総水銀のオッズ比（95%信頼区間）は1.104(1.012, 1.206)の関連が認められたことを報告した。同研究では男性でALT $>49$ 、AST $\geq 34$ またはGGT $\geq 73$ 、女性でALT $>49$ 、AST $\geq 34$ またはGGT $\geq 38$ で定義された肝機能異常に対して血中総水銀はオッズ比（95%信頼区間）1.345(1.206, 1.500)の関連が示された。

米国の国民健康・栄養調査にあたるNational Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)の2009-2012年対象者0-80歳について、年齢、性、社会経済状態を調整した多重ロジスティック回帰分析で<sup>38)</sup>、高総コレステロール血症（ $\geq 200$  mg/dL）に、血清水銀の三分位の中位、高位であることが有意な関連を有し、高LDLコレステロール血症（ $\geq 100$  mg/dL）に中位であることに有意な関連が認められたが、高TG血症（ $\geq 150$  mg/dL）には有意な関連が認められなかった。韓国の国民健康・栄養調査にあたるKorea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES)で血中水銀が測定された2010-2013、2016年の対象者のうち特に10-19歳（平均14.4歳）について検討され<sup>39)</sup>、年齢、世帯収入、摂取エネルギー、歩行時間、アルコール摂取量、肥満状態を調整した男子で、血中総水銀の4分位で分割した群が上がるほど総コレステロール、LDLコレステロールが上昇する傾向が認められ、多重ロジスティック回帰モデルでも確認された。

#### (血圧変化)

米国NAHNES 2007-2016において8-17歳で血圧と環境中金属（Pb, Cd, Hgの血中、尿中濃度）に欠損値のない者7076人（年齢 $12.0\pm 2.9$ 、男子51%、幾何平均（四分位偏差）で血中総水銀 $0.44(0.23-0.70)\mu\text{g/L}$ 、血中メチル水銀 $0.24(0.08-0.31)\mu\text{g/L}$ 、尿中水銀 $0.24(0.09-0.47)\mu\text{g/L}$ ）を対象として、年齢、性別、人種、BMI、NHANES調査期（5期のどれか）、ヘマトクリット、血清コチニン（たばこ煙曝露）、世帯年収を含む社会経済指標、カル

シウム、ナトリウム、カリウムの毎日摂取量を調整して検討したところ、血中総水銀が倍加すると拡張期血圧変化（95%信頼区間）が全対象者で-0.66（-1.27--0.05）男子で-1.05（-1.94--0.16）、血中メチル水銀が倍加すると拡張期血圧変化（95%信頼区間）が全対象者で-0.66（-1.33--0.03）男子で-1.05（-1.96--0.18）となる関連が認められた<sup>40</sup>。関連について、著者らは疫学研究と動物の投与実験で負の関連が認められた例を挙げて全くあり得なくはないと述べ、対象者の曝露レベルも低く子どもでこれまで関連が認められてはいないが、メカニズムの追及が必要であろうとしている。

現在日本ではすでに歯科アマルガム修復が妊娠期女性で問題となることはないと言われるが、カナダ10都市で2008～2011年におこなわれたMIREC Study とよばれる妊娠女性のコホート研究で1817人について、水銀アマルガムの充填個数、過去一年間および妊娠前期と後期の調査間に水銀アマルガム除去を行ったかを質問紙で尋ねた上、二度の調査で血中総水銀を測定し、妊娠高血圧（妊娠20週以後に収縮期血圧 $\geq 140$  mmHg and/or 拡張期血圧 $\geq 90$  mmHg、対象者の9.8%が該当）との関連が検討された<sup>41</sup>。水銀アマルガムの数（0、1～4、 $>5$ ）により妊娠前期および後期の血中水銀に差が表れていたものの、年齢、BMI、FFQによる魚摂取を調整すると妊娠高血圧症候群発症には関連が認められなかった。妊娠中の血圧値には水銀アマルガム数に関連は認められず、年齢、BMI、学歴、世帯収入、人種、魚摂取、体重増加、コーヒー摂取、多胎妊娠、喫煙を調整してアマルガム除去は収縮期血圧を減らす関連が認められた。この現象の説明は著者らからは与えられていない。

#### （悪性黒色腫以外の皮膚がん）

NHANES 2003-2016対象者で20歳以上のデータの完備した29,413人（年齢 $49.4 \pm 18.1$ 歳、女性51.6%）を対象として、総水銀、無機水銀、メチル水銀（それぞれ $1.6 \pm 2.4$ 、 $0.3 \pm 0.4$ 、 $1.3 \pm 2.4$   $\mu\text{g/L}$ ）と悪性黒色腫以外の皮膚がん（NMSC）との関連が検討された<sup>42</sup>。皮膚がんの発症は健康状態に関する質問「医師または健康に関する専門家から何らかのがんまたは悪性腫瘍とされたことがありますか？」<はい>「どのような？」<皮膚（悪性黒色腫以外）>から、交絡要因は調査時の年齢、性別、人種、BMI、喫煙歴、収入状況、勤務日の太陽曝露（勤務日午前9時から午後5時までに1時間以上外にいるか）、非勤務日の太陽曝露（勤務日以外の午前9時から午後5時までに2時間以上外にいるか）、主たる仕事で水銀曝露の可能性の有無とした。総水銀を四分位で分割した最小群（ $\leq 0.47$   $\mu\text{g/L}$ ）に対する最大群（ $>1.74$   $\mu\text{g/L}$ ）のNMSCを有するオッズ比（95%信頼区間）は1.79（1.19-2.71）、メチル水銀の最小群（ $\leq 0.21$   $\mu\text{g/L}$ ）に対する最大群（ $>1.44$   $\mu\text{g/L}$ ）のオッズ比は1.74（1.13-2.70）と有意な発症リスクが認められ、無機水銀では一貫した量影響関係は認められなかった。血中総水銀の高い韓国人や日本人でNMSC発症率が高らかに低いので、NMSC発症は白人の問題であろうという論評が加えられている<sup>43</sup>。

#### （結腸直腸がん）

韓国で、2010年から2013年に韓国National Cancer Centerの2センターに集められた結腸直腸がん患者933人と対照1,846人を対象にした症例対照研究で、FFQにより推定された水銀摂取量と発症の関連が検討された<sup>44</sup>。BMI、第一度親族の結腸直腸がん、職業、学歴、月収、婚姻状態、運動、アルコール摂取を調整した多重ロジスティック回帰分析により、男性では魚介類低摂取群（ $\leq 50$  g/day）で水銀摂取量推定値を3分割した最小区分（ $\leq 12.93$   $\mu\text{g/day}$ ）に対する最大区分（ $\geq 14.41$   $\mu\text{g/day}$ ）のオッズ比（95%信頼区間）は結腸が

んと直腸がんでそれぞれ3.27 (2.08-5.14)、3.32 (2.12-5.20)で、魚介類高摂取群 (>50 g/day)でも似た関連が示されたのに対し、女性では魚介類低摂取群のみで最小区分 ( $\leq 13.05 \mu\text{g/day}$ ) に対する最大区分 ( $\geq 14.65 \mu\text{g/day}$ ) の結腸がんと直腸がんの関連が有意であり、閉経前後に分けると閉経前では結腸がんに対する関連は有意ではなくなった。著者らはより大きな集団で発症部位と月経状態を考慮したコホート研究を示唆している。

#### (うつ病)

KNHANES 2008-2013対象者のうち19歳以上で妊娠していない女性11,154人(女性5,920人)を対象として、うつ病の診断歴と血中水銀レベルとの関連が検討された<sup>45)</sup>。年齢、運動、摂取エネルギー量、喫煙、飲酒、世帯収入、魚摂取量を調整した多重ロジスティック回帰分析を行ったところ関連性が認められ、血中水銀で5分割した最小群 ( $1.56 \pm 0.01 \mu\text{g/L}$ ) に対して最大群 ( $7.57 \pm 0.11 \mu\text{g/L}$ ) のオッズ比 (95%信頼区間) が2.05 (1.20-3.48)であった。魚摂取量を3分割で層化すると低摂取量 (0.00-3.03回/週) のみで関連が認められ、血中水銀最小群に対する最大群のオッズ比 (95%信頼区間) は4.00 (1.51-10.6)になった。

#### (エピジェネティクス作用)

千葉出生コホート研究で2014~2015年に集められた臍帯組織DNAマイクロアレイデータを、児の性別、出生時体重、臍帯血清水銀濃度に欠損値のない67人(女児40人)について、母の年齢、出生時体重(または在胎週数)、臍帯血清中Se濃度、細胞タイプ(内皮比と上皮比)を調整して検討した<sup>46)</sup>。臍帯血清水銀濃度は臍帯組織のCpGメチル化の程度と関連が認められた上、男児で、メチル化座位1個のみが水銀と正の関連があり、それはX染色体上のhaloacid dehalogenase-like hydrolase domain-containing protein 1 (HDHD1) 遺伝子のイントロンでzinc finger protein (CCCTC-binding factor) 結合部位であった。HDHD1上の他の座位で水銀高値群でメチル化されていたサイトは遺伝子内部にあった。男児のエピジェネティック関連状態に水銀が関与すると考えられた。

その後、セイシェル小児発達研究 (NC2) でも、エピジェネティックな調節不全に着目し、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、グルタミン酸受容体サブユニットNR2B (GRIN2B)、グルココルチコイド受容体 (NR3C1) をコードする神経系関連遺伝子における出生前メチル水銀曝露とDNAメチル化に関する知見が報告されている<sup>47)</sup>。対象は7歳の小児406人であり、妊娠中の母親毛髪水銀を測定し、小児の唾液から得られたDNA試料のメチル化についてパイロシーケンスによって測定を実施している。その結果、メチル水銀曝露とCpGメチル化との間に関連性が見出され、合計12のCpG部位から1つのGRIN2BCpGと2つのNR3C1CpGにおいて、メチル水銀曝露が高いほど、各CpG部位のメチル化が上昇したことが確認されている。例えば、NR3C1 CpG3は、メチル水銀レベルが1 ppm増えるごとに0.03倍増加した ( $B=0.030$ , 95%CI 0.001-0.059;  $p=0.047$ )。このことから、魚摂取を介したメチル水銀による胎児期曝露により、神経発達に関わる特定のCpG部位でDNAメチル化が更新することを提起している。

このエピジェネティクス作用について、メチル水銀の曝露に起因した胎児や小児で観察される影響における分子メカニズムの候補としても注目されている。動物実験ではあるが、妊娠マウス (C57BL/6J、妊娠12~14日目から3mg/kgのMeHg経口投与) により19日目に脳組織を収集し、DNAメチル化およびDNAメチルトランスフェラーゼ1 (DNMT1)

レベルの増加が報告されている<sup>48)</sup>。コホート調査の結果を踏まえ、エピジェネティクス作用についてさらなる研究展開が期待される。

(不妊)

NHANES 2013-2016 対象者の18歳以上45歳以下の女性で、データの揃っている1,796人について、「一年以上妊娠しようとしていて成功していない」に「はい」と答えることと血中総水銀との関連を検討した。測定値のない者を除外し解析した<sup>49)</sup>。交絡要因に年齢、人種、学歴、収入貧困線比、婚姻状態、飲酒、1回以上の出産、PUFA、BMI、血清コチニン、血中金属 (Pb, Cd, Se, Mn) を用いたが多重ロジスティック回帰分析では水銀と不妊の関連が認められなかったが、変曲点にもとづき血中水銀5.278 µg/Lを超えると水銀濃度が倍加するとオッズ比(95%信頼区間)が2.65 (1.01-6.98) となる関連が認められた。

(乳児の視力)

MIREC studyではカナダの10都市で2008~2011年に妊娠した母親を集め、妊娠6~13週および32~34週の血液と臍帯血で水銀を測定した。単胎満期産で大きな先天性疾患・神経疾患がない母児を対象に生後6か月の発達検査をおこなった<sup>50)</sup>。TAC (Teller acuity card) 法による視力検査 (n=429) の得点には、母の血中水銀 (0.24-32.45 nmol/L) も臍帯血水銀 (0.28-44.0 nmol/L) も、授乳期間、母の学歴、母の出生国、妊娠中の喫煙、妊娠中の飲酒、児の在胎週調整年齢、児の性別を調整しても、さらに母乳中セレン濃度を追加しても有意な関連は認められなかった。視覚誘発電位 (VEP) を用いた縦縞模様の識別閾値測定法 (n=63) では、母乳中セレン濃度までのすべての因子を調整すると血中水銀でも臍帯血水銀でも有意な負の関連が認められた。ただし、母乳中セレン濃度変数の欠損値のため血中水銀と臍帯血水銀それぞれの解析に用いられた対象者数は33, 28人と僅かになっているため、より規模の大きな研究で確認が必要と考えられた。

Table 3-3-1 Main effect models reporting covariate-adjusted associations between methylmercury (MeHg) exposure and antinuclear antibodies (ANA) and immunoglobulins (Ig) and inflammatory markers with and without adjustment for long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA).

(下記は原図より抽出した一部の結果を示す)

		MatHg	Y19Hg
ANA combined <sup>1</sup> ANA : 抗核抗体	Unadjusted	0.010 (-0.031, 0.051) p = 0.637	
	Adjusted for n-3 LCPUFA, n-6 LCPUFA	0.017 (-0.028, 0.062) p = 0.472	0.036 (0.001, 0.073) p = 0.051
	Adjusted for n-3:n-6 LCPUFA	0.019 (-0.025, 0.064) p = 0.395	<b>0.036 (0.001, 0.073) p = 0.049</b>
IgM	Unadjusted	0.003 (-0.006, 0.012) p = 0.459	
	Adjusted for n-3 LCPUFA, n-6 LCPUFA	0.002 (-0.008, 0.011) p = 0.714	-0.009 (-0.016, -0.002) p = 0.016
	Adjusted for n-3:n-6 LCPUFA	0.003 (-0.007, 0.012) p = 0.557	<b>-0.009 (-0.016, -0.001) p = 0.018</b>
IL-10	Unadjusted	0.011 (-0.006, 0.028) p = 0.200	
	Adjusted for n-3 LCPUFA, n-6 LCPUFA	0.001 (-0.018, 0.019) p = 0.937	0.016 (0.002, 0.030) p = 0.027
	Adjusted for n-3:n-6 LCPUFA	0.006 (-0.012, 0.025) p = 0.514	<b>0.016 (0.002, 0.031) p = 0.028</b>
CRP	Unadjusted	-0.009 (-0.038, 0.021) p = 0.564	
	Adjusted for n-3 LCPUFA, n-6 LCPUFA	-0.014 (-0.044, 0.017) p = 0.377	0.031 (0.007, 0.054) p = 0.011
	Adjusted for n-3:n-6 LCPUFA	-0.010 (-0.040, 0.020) p = 0.517	<b>0.031 (0.007, 0.054) p = 0.011</b>
TNH-α: IL10 ratio	Unadjusted	-0.011 (-0.024, 0.002) p = 0.091	
	Adjusted for n-3 LCPUFA, n-6 LCPUFA	-0.006 (-0.020, 0.009) p = 0.436	-0.016 (-0.027, -0.005) p = 0.005
	Adjusted for n-3:n-6 LCPUFA	-0.009 (-0.023, 0.005) p = 0.223	<b>-0.016 (-0.027, -0.005) p = 0.005</b>

Data presented as odds ratio (95% confidence interval) p value. All values are log transformed.

MatHg, prenatal methylmercury exposure; Y19Hg, year 19 concurrent MeHg exposure.

Unadjusted: controlled for sex of child, maternal SES, maternal age and MatHg.

Adjusted for n-3 LCPUFA, n-6 LCPUFA: controlled for sex of child, waist circumference (WC), MatHg and Y19Hg

Adjusted for n-6:n-3 LCPUFA: controlled for sex of child, WC, MatHg and Y19Hg.

ANA; antinuclear antibody, dsDNA; double stranded DNA, RNP A; ribonuclear protein A, Ig; immunoglobulin, IL; interleukin, CRP; C reactive protein, INF-γ; interferon gamma, TNF-α; tumour necrosis factor alpha.

<sup>1</sup>ANA combined: within or above reference range for any of the 13 measured ANA.

#### (視野と色覚)

アマゾンのTapajós川流域住民の10人男性 (44.8±14.3歳、毛髪水銀中央値 (四分位偏差) 20 (19-30) µg/g) と Serra Pelada 鉱山で採掘する34人男性 (46.2±8.6歳、毛髪水銀中央値 (四分位偏差) 1 (0.7-1.7) µg/g) の視覚機能を検討した<sup>51)</sup>。視野は川辺住民全員が対照参照値より狭く、鉱山労働者よりも狭かった。川辺住民と鉱山労働者のFarnsworth-Munsell 100 hue 色覚検査得点は、都市部に住む41人に比較して劣っていた。

#### (自己免疫疾患)

セイシェル諸島メインコホートの19歳調査で、メチル水銀および長鎖多価不飽和脂肪酸 (LCPUFA) 摂取と、免疫調節不全 (自己免疫および炎症マーカー) との関連を解析した報告がある<sup>52)</sup>。胎児期メチル水銀曝露との関連性はなく、検査時曝露との関連性が示されており、成人での影響と解釈される (Table 3-3-1)。19歳 (n=497) が対象であり、毛髪総水銀 (Y19Hg)、LCPUFAステータス、13の抗核抗体 (ANA) パネル、総血清免疫グロブリン (IgG、IgA、IgM) および炎症マーカー (IL-1、IL -2、IL-6、IL-10、CRP、IFN-γ、TNF-α) を測定。Y19Hg (平均10.23±6.02ppm, min-max:0.42-52.08) が1ppm増加する毎に、n6 : n3 LCPUFA比を調整すると複合ANAオッズが4%増加した。IgMは、n-3及びn-6 LCPUFA調整モデル、およびn-6 : n-3 LCPUFA比で個別調整モデルで、Y19Hgと負の相関が観察された。そのほか、LCPUFAステータスは、陽性抗リボ核タンパク質 (RNP) A、IL-6、IL-10、CRP、IFN-γ、TNF-αなど、様々な関連性が示された。胎児期の母親のメチル水銀曝露レベルとの関連性はなかった。以上から、胎児期の魚摂取に伴うPUFA摂取の利点は、メチル水銀曝露の有害性を上回ると考察している。この解析では、検査時のメチル水銀曝露と自己免疫疾患の関連性が示唆されたことから、高齢者における自己免疫疾患の発症との関係を判断するために、高齢者でのフォローアップが必要と考察されている。

#### (サイトカインへの影響)

電子機器廃棄物による汚染が深刻な問題になっている広東省貴嶼 (Guiyu) と対照地区である同省濠江 (Haojian) で3-7歳のそれぞれ73人と74人でPb、Cd、水銀、As血中濃度と好中球、単球、リンパ球数、IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-1 RA、IL-4、IL-10、IL-13との関連が検討された<sup>53)</sup>。多重対応分析では血中水銀で3分割した最高群であることと母親の居住歴が10を超えることに関連が認められた。年齢、性別、BMI、道路から住居までの距離、牛乳摂取、両親の学歴、家の換気、住居が電子機器廃棄物汚染地から50 m離れているか、住居が作業所に使われているかを調整とした重回帰分析で水銀は好中球数と正の有意な関連が認められた。年齢、性別、BMIを調整した重回帰分析で水銀はIL-1 RA (インターロイキン1受容体アゴニスト) と負の有意な関連が認められ、この関連は道路から住居までの距離、牛乳摂取、両親の学歴、家庭内の喫煙、両親の在宅時間、食事前の手洗い頻度、居住地区、家の換気、住居が電子機器廃棄物汚染地から50m離れているか、母の仕事が電子機器解体に関わっているか、住居が作業所に使われているかを加えると消失した。回帰モデルが適切であったかの問題が疑われるが、水銀曝露とIL-1 RA抑制との関連について追及する意義があると思われる。

(川崎病の症状)

2016から2020年まで台湾の高雄長庚記念医院で川崎病と診断された患児85人(0-6歳、女子37人)を対象に症状と血中水銀の関連が検討された<sup>54)</sup>。血中総水銀は $4.15 \pm 0.37 \mu\text{g/L}$ で、検出限界以下6名は総水銀を用いる検討から除外した。その結果、BCG痂皮の再活性化を含む川崎病の症状の有無で総水銀に差は認められなかったが、血中水銀 $>0.5 \mu\text{g/L}$ の者はBCG硬結、発赤が少なかった( $p=0.045$ )。また、血中ナトリウム濃度と血中総水銀とに負の相関が認められた( $r=-0.318, p=0.007$ )が、対象者に一人水銀中毒で低ナトリウム血症をおこしている者が含まれていた。「年齢と性をマッチさせた対照」は血中総水銀( $4.42 \pm 1.17 \mu\text{g/L}$ )を比較したとき以外は考慮しないデザインであり、比較・関連の検討において年齢(月齢)は考慮されていない。

### 3-4) リスク・コミュニケーションに関わる報告

水銀による健康被害や曝露リスクに関する知見は、広く一般社会に周知されなければならない。なかでも魚介類は健康維持に必要な栄養素の摂取源となる反面、水銀の摂取源ともなるため、公衆衛生の専門家らが健康便益の観点も含め、適正な摂取量等について解りやすく国民や地域住民に説明することが求められる。水銀毒性のリスク・コミュニケーションの際に参考となる横断研究、介入研究、意識調査、事例報告についてレビューを行い、新しい知見と著者らの見解を紹介する。

Table 3-4-1 Estimated dietary intake of Hg, as well as the maximum possible consumption of fish per week (MPCF), the life time average daily dose (LADD) and the target hazard quotient (THQ) for intake of Hg through the consumption of reared Atlantic bluefin tuna from the Mediterranean Sea, per size and rearing period.

Hg	Mean concentration (mg/kg, w.w.)	EDI ( $\mu\text{g}/70 \text{ kg bw/d}$ )	EWI ( $\mu\text{g}/70 \text{ kg bw/w}$ )	MPCF (kg/70 kg bw/w)	LADD ( $\mu\text{g}/\text{kg/d}$ )	THQ
All	0.86	0.66	4.64	0.41	0.66	6.600
Medium	0.78	0.60	4.20	0.45	0.60	6.000
Large	0.90	0.69	4.86	0.39	0.69	6.900
Reared 6 months	0.95	0.73	5.13	0.37	0.73	7.300
Reared 18 months	0.74	0.57	4.00	0.47	0.57	5.700

Medium, FL < 200 cm; Large, FL  $\geq$  200 cm; EDI, estimated daily intake; EWI, estimated weekly intake.

水銀の経口摂取に伴う健康リスクを評価することを目的として、Milatouら<sup>55)</sup>はマグロの水銀濃度を分析するとともにギリシャの成人の水銀摂取量を推計した。2010～2011年にイタリア半島南東部のイオニア海で捕獲された計268匹のクロマグロを体長(140～300 cmを10 cm単位で15区分)と月齢(海中ケージで6カ月および18カ月養殖)で計30区分に分類し、それぞれの魚の筋肉組織を区分ごとにプールし、ホモジナイザーで均一化したサンプル(n=30)中の水銀濃度を水素化物発生原子吸光法(HGAAS)により分析した。その結果、マグロの水銀濃度の範囲は0.49～1.604 mg/kg湿重量であり、体長・月齢の両方に有意な正の相関関係が見られた。また、養殖期間が長くなるほど水銀濃度は低くなる傾向が認められた。欧州委員会勧告の魚介類の水銀最大許容濃度を超えたサンプルの割合は40%であった。国連食糧農業機関(FAO)のデータによるとギリシャ人の年間魚介類摂取量は20 kg/人であり、米国EPAの算定式より生涯平均水銀摂取量を推計し、最大耐容摂取量との比であるターゲット・ハザード指数値(THQ)を求めた。大きさ・養殖期間の区分が異なるすべてのマグロのサンプルプール群でTHQは1を超えており、サンプル群ごとの水銀濃度と週間最大摂取量から推計を行ったところ(Table 3-4-1)、安全とみなされるマグロの最大週間摂取量は成人では400 g程度と算定された。水銀曝露量を減らす








ために、体長や月齢が小さく養殖期間が長いマグロの摂取を推奨することが、リスク低減につながるのではないかと考察されている。

大規模疫学研究による水銀曝露源の調査として、Wellsら<sup>56)</sup>は、NHANES 2011–2012の横断調査のデータを用い、水銀の経口摂取源となり得る食品の分析を行った。NHANES対象者で横断調査時に血中水銀濃度が測定された20歳以上の白人（ヒスパニック系除く）のうち、魚介類を習慣的に摂取している5427人と習慣的に摂取していない1770人を研究対象とした。最近1ヵ月間の食事摂取について24時間思い出し法により記録してもらい、対象者から無作為抽出した2135人（魚介類摂取群2135人、非摂取群521人）について尿中水銀濃度を分析した。血中総水銀の幾何平均濃度は魚介類摂取群で0.89 µg/L(95%信頼区間；0.78-1.02)、非摂取群では0.31 µg/L(95%信頼区間；0.28-0.34)であり、血中メチル水銀と尿中水銀濃度も同様に非摂取群の方が低かった。年齢、性別、学歴、人種で調整した回帰モデルで、魚介類、ワイン、米、野菜、酒類、豆類の摂取が血中および尿中水銀の上昇に関与していることが示された。魚介類非摂取群では、血中総水銀濃度が混ぜご飯（Mixed rice dish）、野菜類、酒類の摂取と有意に関連していた。非摂取群での血中メチル水銀濃度の高値はワインと、また、尿中水銀濃度の高値は混ぜご飯の摂取頻度と関連していた。魚介類の摂取が水銀曝露要因となることは明らかであるが、魚介類を習慣的に食べない者でも、ワイン、コメ、野菜、酒類が水銀の曝露源になり得ることがわかった。

妊婦対象の魚摂取に関する介入研究海産物に含まれる栄養素は胎児の発育にとって重要であるが、汚染物質の水銀や毒性の強いメチル水銀も含有しているため、海産物の摂取が胎児の神経発達に悪影響を及ぼすことが近年危惧されている。人は主に海産物の摂取を介してメチル水銀に曝露されるが、曝露レベルは摂取海産物の種類によって様々に異なる。Næssら<sup>57)</sup>は、妊娠期中のノルウェー人女性を対象にランダム化比較試験(RCT)を行い、太平洋タラや比較的低レベルの有機水銀含有魚類も合わせて摂取量を推定し、それらからの水銀曝露量が毛髪総水銀濃度に反映されるかを調べた。対象者は2016～2017年のRCT「Mammy's Food」研究に登録された妊婦137名である（Mammy's Foodは妊婦のヨウ素摂取量の向上を目指して始められた調査である）。対象者を1週間に400gのタラの切り身を摂取させた介入群（68名）と、コントロール群（介入なし・通常の食事を摂取した者65名）に無作為に割り付け、妊娠20～36週の16週間に介入調査を継続して行った。水銀摂取量は、食物摂取頻度調査票と魚介類の成分表（ノルウェー海洋研究所のデータベース）を用いて推計した。毛髪はRCT開始前と終了後に採取し、総水銀濃度を加熱気化原子吸光分析法により測定した。ドロップアウトやデータ欠損があった者を除き、最終的に介入群61名と対照群60名について解析を行った。介入期間終了時の毛髪水銀濃度の中央値は介入群で554（四分位間の範囲392–805）µg/kg、コントロール群では485（同34-740）µg/kgであったが、2群間に有意差は認められなかった（ $p=0.186$ ）。ただし、RCT開始前の毛髪水銀濃度が534 µg/kg未満の者に限定し、ベースライン時の水銀濃度を調整して比較すると、介入群で有意な増加が認められた。RCT終了後には介入群の8%に当たる6名が米国EPAの毛髪水銀参照値の1,000 µg/kgを超えた値となった一方、コントロール群では4名が1,000 µg/kgを超過した。両群ともに海産物の摂取量が他集団よりも比較的多かったにもかかわらず、毛髪水銀はそれほど高濃度とはならず、習慣的に水銀含有量の低い魚類を摂取していると思われた。EPAの毛髪水銀の参照値は、生涯曝露で悪影響がないとみなされる値として設定されており、ノルウェーの妊婦が週400g程度のタラ類を食べ続けても、リスクはそれほど高くはないだろうと著者らは結論付けている。

魚摂取のリスク・コミュニケーションの実例を紹介する。コロンビア金鉱山周辺地域では、以前より水銀環境汚染が問題となっている。Marrugo-Negreteら<sup>58)</sup>は、コロンビア北方Mojana地区にある11の地方自治体において、魚の水銀濃度と摂取量を分析し、水銀の健康リスク影響を評価した。対象者は839人であり、子ども、妊娠可能年齢期の女性、その他の成人の3群に分けた。地元でよく消費されている1~10位まで魚類を収集し(総サンプル数292)、加熱気化水銀分析法により総水銀とメチル水銀濃度を分析した。肉食魚5種類の水銀中央値の範囲は0.22–0.58 µg/g湿重量であり、FAO/WHOが設定した脆弱集団に対する上限基準値の0.2 µg/g湿重量を超えていた。子どもの一週間摂取量の推計では、10種類のうち6種類の魚でJECFAが設定したメチル水銀の耐容一週間摂取量 (PTWI ; 1.6 µg/kg体重/週) を超過することがわかった。妊娠可能年齢期女性の推定一週間摂取量は4種の魚類でPTWIを超えていたが、その他の成人ではPTWIの3.2 µg/kg体重/週をいずれも下回っていた。食物からの消化吸収率を考慮すると、メチル水銀量は参照上限値の4倍程度まで許容できる場合もあり、妊婦や子どもなどの脆弱集団であっても、魚摂取によるメチル水銀の潜在的なリスクはそれほど高くないであろうと考察されている。ただし、メチル水銀濃度の高い魚類は摂取を控える必要があるため、魚の絵と摂取量をおはじきで示したリスク・コミュニケーションの方法を提案し、栄養士や保健師などが魚の摂取目安を地域住民に説明する際に有用となると述べている (Table 3-4-2)。

Table 3-4-2 Didactic strategy for the calculation of small portions of carnivorous fish consumed by inhabitants of the Mojana region, Colombia. CHD: children 2–15 years old, WCHA: women of childbearing age 16–49 years old, and RP: rest of population, men>16 years old and women>49 years old.

Species	CHD 2–15 years old	WCHA 16–49 years old	RP Men > 16 years old and Women > 49 years old
 <i>C. kraussi</i> (Mojarra amarilla)	MFW : 88 g EW* : 9 marbles	MFW : 146 g EW* : 15 marbles	MFW** : 175 g EW* : 17 marbles
 <i>H. malabaricus</i> (Moncholo)	MFW : 131 g EW : 13 marbles	MFW** : 121 g EW* : 12 marbles	
 <i>P. magdaleniatum</i> (Bagre rayado)	MFW : 131 g EW : 13 marbles	MFW** : 154 g EW* : 15 marbles	
 <i>S. cuspicaudus</i> (Blanquillo)	MFW : 56 g EW : 6 marbles	MFW : 105 g EW* : 10 marbles	MFW** : 144 g EW* : 14 marbles
 <i>A. pardalis</i> (Doncella)	MFW : 57 g EW : 6 marbles	MFW : 83 g EW* : 8 marbles	MFW : 175 g EW* : 17 marbles

Ew: Equivalent weight; \*\* The equivalent value of half a portion is presented.

産婦人科・小児科領域では、食事を介しての人為的な化学汚染物質への曝露については、妊娠や授乳期間中においてはたとえ低レベルであっても潜在的な危険性が危惧されるため、適正なリスクを知ることに高い関心が高まっている。Arrebolaら<sup>59)</sup>は面接法による質的社会調査を行い、化学汚染物質曝露等に関する医療保健専門家の認識や自説、態度について分析した。2016年1月から2017年9月にかけてスペインのアンダルシア州とカタルーニャ州内の6都市において、公立病院及びプライマリ・ヘルスケアセンターの産婦人科と小児科部門に所属する35名の医療専門家(医師18、看護師12、助産師5名)に対し、食の安全、食品添加物、生物濃縮、胎児影響などに関する半構造化面接が行われた。面接内容を分析した結果、ほぼ全員の医療専門家が摂取食物の栄養組成と細菌・微生物汚染に注意を払っていると同時に、35人中34人は有害金属類への曝露に対し、また23人は殺虫剤に対して高い関心を示していた。ビスフェノールAなどの可塑剤に言及したのは1名のみであったが、6名が妊産婦のプラスチック容器類の使用を懸念しており、母親から胎児への化学物質類の移行や蓄積について問題視していた。医療専門家が無力感にさいなまれたり、考え方を改めたりする理由としては、曝露源が遍在すること、脅威が漠然として明瞭でないこと、相互に矛盾する情報が多いことなどが挙げられた。とりわけ新しい化学汚染物質に関する情報の不足を憂慮していることがわかった。医療専門家の言動は患者に相当な影響力を及ぼすため、今後公衆衛生の対策や戦略を練る上で、このような質的調査の分析結果が役立つだろうと述べられている。

水銀含有クリームを経皮吸収で生じた中毒症例に関する米国CDC報告が、JAMA誌上で紹介された<sup>60)</sup>。2019年の7月に47歳のメキシコ系米国女性が感覚異常と上腕脱力感を訴え、外来受診した。その2週間後、構音障害と視覚異常、運動失調が発現したため入院したが、入院中にせん妄状態が悪化した。入院時の血中水銀濃度が2,620 µg/L、尿中水銀濃度が110 µg/Lとかなりの高レベルであったためキレート療法が開始された(注:2015-16年国民栄養調査でのメキシコ系アメリカ人の水銀濃度の95%タイル値は血中が1.81 µg/L、尿中0.90 µg/L)。キレート剤(ジメルカプトコハク酸)治療から11日目の血中水銀濃度は1,114 µg/Lであった。家族の話によると、この女性はメキシコで販売されている美白クリームを毎日2回、7年間にわたって顔に塗っていたとのことで、クリームの成分分析を行うと12,000ppmもの水銀が検出された。水銀含有スキン・クリームによる健康障害事例はこれまで無機水銀(塩化水銀)が200,000ppmまで含まれたものが報告されている。このクリームからは無機水銀よりさらに有毒なヨウ化メチル水銀が検出され、有機水銀含有クリームによる初の中毒症例の報告となった。ちなみにクリームを使った可能性のあるもう一人の家族に中毒症状はなかった。有機水銀中毒の典型症状である中枢性神経障害は曝露から数週間~数カ月の間に発現し、後遺症もあり、この症例ではキレート剤投与後も構音障害が残り、経管栄養が続いた。カリフォルニア州健康局は他の美白クリームのスクリーニング検査を行うとともに、水銀含有クリームによる潜在的な健康被害について周知し注意喚起した。この美白クリームのメチル水銀混入の原因と流通範囲は特定されないままであり、CPDHでは健康被害・リスクについての警告を強化しているところである。

#### 4) 交絡要因

##### 4-1) セレンに関する知見

メチル水銀とセレンの関係についての文献として、アドリア海東部で水揚げされる魚の摂取によるリスク対効果に関する報告、海洋哺乳動物(イルカ・クジラ類)の脳への

水銀毒性に関する総説、水銀の影響を受ける分子と遺伝子に関する総説についてレビューを実施し報告する。

魚介類は低カロリー高タンパク質であり不飽和脂肪酸やセレンなどの健康に有益な成分の摂取源として優れた特徴をもつ一方で、水銀の主な曝露源でもある。アドリア海で水揚げされる魚も水銀（メチル水銀）が含まれていることが報告されている。クロアチア産業衛生研究所のSulimanec Grecら<sup>61)</sup>は、アドリア海東部で水揚げされる12種（717尾）の魚の水銀とセレンの量を測定し、クロアチアの食生活における魚摂取のリスク対効果を推定した。ここでいうリスクとは水銀毒性、効果とは水銀毒性の軽減をもたらすセレンを含む有益成分の摂取を指す。

水揚げされた魚の水銀とセレンの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。測定値に基づき、各魚種の可食部位（筋肉）中の水銀及びセレンの重量（mg/kg-筋肉）及びモル数（ $\mu\text{mol/kg}$ -筋肉）、水銀とセレンのモル比、セレン健康便益値（HBV<sub>Se</sub> [health benefit value Se], 0より大きければ水銀の毒性軽減効果が十分であると考えられている）を算出した。クロアチアの国民栄養調査から推定した一食あたりの魚摂取量に基づき、一週間の食事において許容できる魚摂取の回数を推定した。対象とした国民は、30歳女性と7歳子どもである。30歳女性については水銀が妊娠と胎児に影響を及ぼす可能性が考慮され、7歳子どもについては脳神経の発達に影響を及ぼす可能性が考慮され選ばれた。

12種の魚の筋肉中水銀量は0.014-1.37 mg/kg-筋肉であった。一尾のニシキダイ（1.37 mg/kg-筋肉）を除く他の全ての魚はEUの基準値（0.5 mg/kg-筋肉）以下であった。セレン量は0.184-1.12 mg/kg-筋肉であり、HBV<sub>Se</sub>はいずれも0を大きく上回った。また、水銀1molに対するセレンのmol数も全て1molより大きく、全ての魚種はリスク対効果が良い魚であったとみなしている。さらに、魚の習性（活動範囲、餌）に応じて、沿岸性浮魚（pelagic-neritic fish、イワシ類、アジ類、サバ類など）、底生魚（bento-pelagic、底生であるが海底から離れて浮遊性の餌を食べる魚、タイの仲間など）、深海魚（demersal fish）の3つに分類し、さらに魚類データベース上の食性と栄養段階に関するデータ（[www.fishbase.org](http://www.fishbase.org)、Froese and Pauly, 2019）を利用して食物連鎖中の位置を算出し、それに基づいて測定結果を解釈している。つまり、沿岸性浮魚の水銀含量が最も少なく、底生魚、深海魚の順に多くなる。また、食物連鎖の上位の魚ほど水銀含量が多い。一方でセレンについては一定の傾向は認められない。従って、水銀1molに対するセレンのmol数は、沿岸性浮魚でかつ食物連鎖が下位の魚（ヨーロッパマイワシなど）において高い傾向を示した。つまり、水銀毒性への感受性が高い人々がリスク対効果を考慮して魚を摂取する場合、アドリア海東部の魚においては、沿岸性浮魚でかつ食物連鎖が下位の魚を選んで食べると良いと結論されている。

クロアチア国民栄養調査によると、クロアチアの30歳の女性と7歳の子どもが魚を摂取する場合、一食あたり130g及び65gの魚を摂取すると推定される。この推定値と今回の水銀とセレンの測定値に基づき、一週間の食事において許容できる魚食の回数を推定した。その結果、アドリア海東部で採れた沿岸性浮魚の場合、一週間に4食以内、底生魚の場合2食以内であればリスク対効果の良い魚食であろうと推定された。ただし、深海魚の場合、2食以上で水銀による健康への危険度が高くなると推定されるため、妊娠の可能性のある女性や、脳神経の発達途上にある子どもは一週間で1食以内にした方が良いと考察されている。

Lopez-Berenguerら<sup>62)</sup>は「海洋哺乳類のうちイルカ・クジラ類は特徴的な水銀の解毒機構を持つのではないか」という仮説の検証のため、過去に報告された文献37本をまとめた。対象文献数が少ないのは、海洋哺乳類の脳サンプルを得るのが難しいことによる。サンプルの多くは、座礁し弱った、もしくは死んだ海洋哺乳類由来である。脳の全水銀量は他臓器の全水銀量と正相関し、アシカ、ジュゴン、カワウソ、ホッキョクグマ、海鳥、ヒトに比べてイルカ、クジラ類で10倍以上多い（中央値[weight/wet weight] 0.33 ppm vs 3.00 ppm）ことが分かっている。脳内水銀分布をみると、大脳皮質で最も多く、その次に小脳、脳幹、脊髄と続く。その分布の偏りの理由は、水銀チオール基（-SH）への高い親和性が推測されており、確かに大脳皮質ではチオール基を含むタンパク質が多いことが報告されている。ただし、水銀による病変の多くは、大脳皮質のなかでも後頭葉に限定され、また小脳皮質のなかでも顆粒細胞に限定される。つまり、水銀の蓄積と毒性は一致しない場合がある。神経系細胞に対する毒性作用も一様でなく、アストロサイトよりもニューロンに対する影響が強い。水銀がもたらす最も典型的な神経症状は運動失調である。分子レベルでは様々な実験系で実証されており、メチル水銀が神経保護作用をもつグルタチオン（GSH）の機能を阻害すること（マウス培養細胞実験）、コリン作動性とムスカリン作動性の神経伝達を阻害すること（ヒト、ラット、マウス、ミンク、カワウソの脳由来培養細胞実験）、GABAとグルタミン酸作動性の神経伝達を阻害すること（調査目的で捕獲したイルカから採取した脳を用いた実験）、アストロサイトとニューロンでカルシウムとグルタミン酸の輸送を阻害すること（ヒト、ラット、マウス、ミンク、カワウソの脳由来培養細胞を用いた実験）、細胞分裂時に微小管の機能を阻害すること（培養細胞実験）が確認されている。ヒトや海洋哺乳類は主に魚介類を食べることにより水銀を取り込む。その水銀の形態はメチル水銀が主である。メチル水銀は血液脳関門を通るが、無機水銀は通らない。ヒトと海洋哺乳類の脳内メチル水銀と無機水銀の割合を見ると、ホッキョクグマ脳では無機水銀0%（メチル水銀が100%）に対し、イルカ・クジラ類81.1%、ヒト61.2%、アシカ24.5%と種によって異なる（Fig.4-1-1）。脳内の無機水銀はメチル水銀の分解産物と推定され、解毒作用の結果であるならば、イルカ・クジラ類を含む哺乳類はそれぞれ異なる解毒機構を持つことを示唆しているが、各動物種が脳においてどのような特徴的な水銀の解毒機構を持つかは、この総説で示されていない。ただし、このイルカ・クジラ類の多くは座礁個体であり、すでに水銀中毒を呈している可能性を否定できない。従って、「イルカ・クジラ類の脳の全水銀量は他の生物より10倍高いのに影響を受けていない」のような表現は適切でないかもしれない。

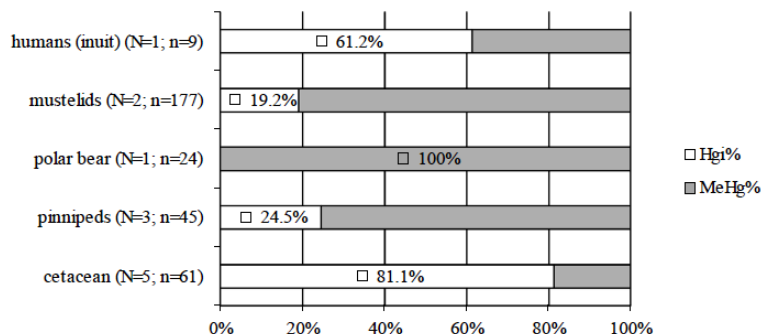


Fig.4-1-1 Comparison between inorganic mercury (Hgi) and methyl mercury (MeHg) fractions (%) in brain from different marine mammals and other sea related species. N . number of studies; n . number of individuals.

水銀の影響を受ける分子と遺伝子に関する総説として、Yangら<sup>63)</sup>は、AOP (Adverse Outcome Pathway ; 有害性発現経路、標的分子への作用から経路途中の事象と最終的に起こる有害事象に至る経路を分析することで、経路途中の事象のうち重要な事象を抽出できる。複数の標的分子をもつ化学物質の分析に用いる) の概念を利用することを目指して、水銀の影響を受ける分子と遺伝子が記載された文献を中心にまとめている。培養細胞、ヒトを含む様々な脊椎動物、原生動物、そして植物を用いた調査や実験の記載が文章の段落と表で羅列されているが、どれが重要か判断しにくい総説である。本文の概要は以下の通りである。無機水銀よりも有機水銀の方が毒性作用が強く、毒性作用の基本的な分子メカニズムは、遺伝子発現の変化を介して細胞内の酸化/抗酸化バランスを崩壊させ、活性酸素種の発生、脂質とタンパク質の酸化、抗酸化物質の枯渇をもたらし、細胞膜の崩壊、細胞シグナルの崩壊、遺伝子修復の阻害、免疫制御の不全によるアポトーシスを誘導する。培養細胞レベルでは、メチル水銀 (MeHg) は5 mM以上、HgCl<sub>2</sub>は10 mM以上の濃度でそれらは誘導される。列挙された遺伝子は、Atf3、Cebpg、Irf9、CXC、chemokine LIX、TNF-alpha、TNF-alpha受容体、IL-2、IL-7、PGE2受容体、cytochrom p450c21などである。水銀が非特異的に二本鎖DNAを切断する例も挙げられている。疫学調査からは、水銀毒性への感受性と関連あるヒトの遺伝子多型が挙げられ、該当する遺伝子はMDR1 re2032586、MRP1 rs11075290、MRP2 rs2273697、GSTT1、そしてGSTM1遺伝子である。それらが関与する分子メカニズムは不明である。

#### 4-2) 多価不飽和脂肪酸に関する知見

魚油に豊富に含まれるエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサペンタエン酸 (DPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) はn-3多価不飽和脂肪酸 (n-3PUFA) に分類され、ヒト体内では細胞膜構築成分となっている。これらの脂肪酸は、植物油に含まれる $\alpha$ -リノレン酸から体内で生成することができるが、その量は限られている。そのため、ヒトの体内に存在するn-3PUFAの多くは、食事による魚摂取を介して取り込まれたものである。

n-3PUFAは炎症性免疫反応の調節因子に関わり、心血管疾患をはじめとするさまざまな生活習慣病発症リスクを制御する。また、n-3PUFAのうち、特にDHAは神経組織に多量に含まれ、妊娠後半期から生後2歳にかけて子どもの脳と中枢神経系内に急速に蓄積することが知られている。そのため、胎児～乳児の神経/視覚の発達と免疫調節において不可欠とされている。この分野に関する過去の網羅的検索を昨年度報告しており、今回はこの1年間に公表された文献の中で、母親のn-3PUFA摂取と子どもの成長・発達の関連性に関する文献を検索した。

妊娠期の母親のn-3PUFA摂取と子どもの神経発達に関連したコホート研究では、いくつかの有益面が報告されている。この1年間で公表された文献の中で、日本及びスペインにおける出生コホート研究、妊娠糖尿病の女性を対象とした研究、以上3報について報告する。いずれも子どもの神経発達について言及している。

Hamazakiら<sup>64)</sup>は、日本人を対象とした「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査、JECS)」における10万人規模のデータセットを用いて、妊娠中の母親の魚摂取と、その子ども (生後6ヵ月及び1歳) の神経発達との関係を調べている。すなわち、JECSからの104,065レコードからなるデータセットからの除外と多重代入法の後、6ヵ月と1歳でそれぞれ81,697と77,751の母子ペアを抽出した。その結果、妊娠中の母親の魚の摂取量は、生後6ヵ月での問題解決、および1歳での微細運動と問題解決の遅延リスクの低下と独立して関連していた (Table 4-2-1)。総n-3 PUFA摂取量は、6ヵ月での微細運動、

および1歳での微細運動と問題解決の遅延のリスク低下と関連していた。総n-6 PUFA摂取量は、6カ月でのコミュニケーションおよび微細運動、1歳での粗大運動と微細運動、問題解決の遅延リスクの低下と関連していた。対照的に、食事のn-6 /n-3比は、1歳での問題解決の遅延リスクの増加と正相関があった。これらの結果から、妊娠中の魚の摂取が子どもの精神運動発達の一部の領域に有益な影響を与える可能性があることを示唆しており、この影響は魚からのPUFA摂取によって部分的に説明される可能性がある結論している。

Table 4-2-1 Summary of adjusted ORs for dietary intake of fish and PUFAs for each development domain<sup>1</sup>

	Assessment at 6 mo (n = 81,697)						Assessment at 1 y (n = 77,751)					
	Quintile for fish or PUFA intake					P value for trend	Quintile for fish or PUFA intake					P value for trend
	1 (low)	2	3	4	5 (high)		1 (low)	2	3	4	5 (high)	
<b>Fish<sup>2</sup></b>												
Communication	1.00	1.02	0.95	0.94	0.93	0.2	1.00	1.05	1.06	0.98	1.00	0.6
Gross motor	1.00	1.13	1.03	0.98	0.96	0.2	1.00	0.97	1.03	1.04	0.98	0.8
Fine motor	1.00	0.86*	0.90	0.86*	0.90	0.2	1.00	0.95	0.99	0.92	0.90*	0.02
Problem-solving	1.00	0.98	0.90	0.91	0.88*	0.01	1.00	0.98	0.97	0.89*	0.90*	0.005
Personal-social	1.00	0.91	0.98	0.92	1.01	0.8	1.00	0.92	0.91	1.01	0.99	0.6
<b>n-3 PUFAs<sup>2</sup></b>												
Communication	1.00	0.86	1.03	0.94	0.84*	0.2	1.00	1.00	1.00	0.97	0.93	0.2
Gross motor	1.00	1.16	0.97	1.01	1.03	0.6	1.00	0.95	1.00	0.93	0.93	0.2
Fine motor	1.00	0.91	0.88	0.84*	0.87*	0.02	1.00	0.92	0.92	0.90*	0.86**	0.003
Problem-solving	1.00	0.91	0.95	0.89*	0.89*	0.053	1.00	0.90*	0.87**	0.88*	0.79***	<0.0001
Personal-social	1.00	0.89	0.97	1.01	1.00	0.6	1.00	0.85*	0.91	0.91	0.96	0.9
<b>n-6 PUFAs<sup>2</sup></b>												
Communication	1.00	1.06	0.92	1.04	0.83*	0.04	1.00	1.06	0.97	1.00	1.01	0.8
Gross motor	1.00	1.06	0.98	1.02	0.94	0.4	1.00	0.96	0.93	0.88**	0.91*	0.008
Fine motor	1.00	0.99	0.87*	0.90	0.84*	0.003	1.00	0.95	0.91*	0.95	0.89*	0.04
Problem-solving	1.00	0.96	0.90	0.96	0.90	0.104	1.00	0.88**	0.88*	0.87**	0.84***	0.001
Personal-social	1.00	0.93	0.83	1.02	0.95	1.0	1.00	0.91	0.89	0.94	0.98	0.9
<b>n-6/n-3 ratios<sup>2</sup></b>												
Communication	1.00	1.12	1.04	1.07	1.09	0.5	1.00	0.99	1.02	0.95	1.07	0.5
Gross motor	1.00	1.02	1.03	0.96	1.08	0.6	1.00	0.99	1.02	0.87**	1.05	0.9
Fine motor	1.00	0.97	0.99	0.94	1.10	0.3	1.00	0.98	1.06	0.97	1.09	0.103
Problem-solving	1.00	1.09	1.04	1.02	1.14*	0.12	1.00	0.99	1.05	1.01	1.13*	0.02
Personal-social	1.00	1.06	0.86	0.97	0.98	0.5	1.00	0.99	0.97	0.97	1.00	0.8

<sup>1</sup>ORs and P values for trend were calculated by multivariable logistic regression analysis adjusted for age, previous deliveries, prepregnancy BMI, highest maternal educational level, annual household income, marital status, alcohol intake, smoking status, physical activity, employment status, presence of congenital anomaly, child's sex, and use of EPA and/or DHA supplementation. \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001.

Details of fish are described in Tables 2 and 3, n-3 PUFAs in Supplemental Tables 1 and 2, n-6 PUFAs in Supplemental Tables 3 and 4, and n-6/n-3 PUFAs in Supplemental Tables 5 and 6.

<sup>2</sup>Dietary intake between learning of pregnancy and the second/third trimester.

Julvezら<sup>65)</sup>は、INMA (Infancia y Medio Ambiente) 出生コホート研究 (スペイン) にて、妊娠中の母親の魚介類摂取量と8歳児の注意力との関連を評価した (Table 4-2-2)。1644の母子ペアの出生前および出生後の魚介類摂取量を評価するために、食物摂取頻度調査を使用した。コンピュータベースの注意ネットワークテスト (ANT) による見逃しエラー数と刺激呈示からボタン押しまでの反応時間の標準誤差 (HRT-SE) を使用し、子どもたちの注意力を評価した。子どもの注意欠陥多動性障害 (ADHD) の症状については、改訂版コナーズ親用評定尺度：簡易形式 (CPRS-R : S) が使用された。その結果、妊娠初期の総魚介類摂取量の増加は、子どものANT見逃しエラー数の減少と関連しており、魚介類摂取量が第1五分位 (中央値= 195 g/週) の子どもに対する第5五分位 (中央値= 854 g/週) の子どもでは、ANT見逃しエラー数の発生リスク比が (IRR) 0.76であった。子どもの5歳時点での魚介類摂取量と、1歳及び5歳時点での認知状態を調整した後においても、また、脂質含有量に応じて魚介類摂取量を分類し解析を行っても、同様の結果が観察された。なお、母親の魚介類摂取量を妊娠後期で見た場合には、ANT見逃しエラー数との関連は弱かった。著者らは多価不飽和脂肪酸 (PUFA) 代謝に関連するいくつかの一塩基

多型 (SNP) による影響についても調査している。子のrs1260326 (グルコキナーゼ調節タンパク質、GCKR) および子および母のrs2281591 (脂肪酸鎖長延長酵素2、ELOVL2) 多型は、総魚介類摂取量とANTアウトカム間においてp値0.10未満の交互作用を示した。結論としては、妊娠初期の母親の魚介類摂取量 (脂身の多い少ないに関係なく) が多いことが、8歳児の注意力とADHD症状の改善に寄与していた。脂肪酸代謝に関連するSNPの解析を考慮すれば、母親の魚介類摂取量と子どもの神経発達アウトカム間の結果にPUFAが関与している可能性が示唆された。

Table 4-2-2 Adjusteda associations between seafood consumption and child ANT omission errors at 8 years (INMA Study, 2003–08): a sensitivity analysis based on maternal seafood intake during third trimester of pregnancy and child intake and additional adjustment for child 5-years-old intake, and 1- and 5-year-old general cognition

	ANT omission errors as a count variable <sup>f</sup>											
	N	IRR	95% CI	N	IRR	95% CI	N	IRR	95% CI	N	IRR	95% CI
<b>Total seafood intake</b>	<b>Maternal third-trimester total seafood intake</b>			<b>Child 5-year-old total sea food intake</b>			<b>Maternal first-trimester total seafood intake adjusted for child 5-year-old total seafood intake</b>			<b>Maternal first-trimester total seafood intake adjusted for 1- and 5-year-old general cognition<sup>e</sup></b>		
Quintiles <sup>b</sup> 1	317	1	Referent	281	1	Referent	302	1	Referent	290	1	Referent
2	313	1.03	0.84, 1.27	289	0.92	0.74, 1.14	305	1.04	0.84, 1.29	308	0.98	0.80, 1.20
3	311	0.84	0.68, 1.04	307	0.88	0.70, 1.10	292	0.76 <sup>d</sup>	0.61, 0.95	279	0.77 <sup>d</sup>	0.62, 0.96
4	315	0.83 <sup>c</sup>	0.67, 1.03	312	0.92	0.74, 1.16	301	0.85	0.68, 1.06	301	0.85	0.68, 1.04
5	317	0.88	0.71, 1.09	301	1.03	0.82, 1.30	290	0.75 <sup>d</sup>	0.60, 0.94	278	0.73 <sup>d</sup>	0.58, 0.91
P for trend	1573	0.102		1490	0.646		1490	0.002		1456	0.002	

N, number of subjects with ANT test, total seafood intake and adjustment confounders available. All the association patterns were unchanged when seafood subtypes were lean, small and large fatty fish (data not shown).

<sup>a</sup>Regression models adjusted for: gender of the child, age during testing, cohort, energy (Kcal) intake, maternal age, education level and occupation, prepregnancy BMI, parity, country of origin/birth and maternal and child Mediterranean diet score without seafood items at first or third pregnancy trimester or at child age 5 years.

<sup>b</sup>Median of total seafood intake within quintile (Q), g per week: maternal first trimester, Q1 = 195, Q2 = 338, Q3 = 461, Q4 = 600, Q5 = 854; maternal third trimester, Q1 = 196, Q2 = 337, Q3 = 455, Q4 = 585, Q5 = 829; child 5 years old, Q1 = 84, Q2 = 162, Q3 = 213, Q4 = 271, Q5 = 377.

<sup>c</sup>P-value <0.10.

<sup>d</sup>P-value <0.05.

<sup>e</sup>Bayley and McCarthy general cognitive scales. Similarly unchanged findings were observed when the model was additionally adjusted for 5-year-old ADHD-DSM-IV symptom scores (data not shown).

<sup>f</sup>Higher scores indicate worse attention performance.

Ogundip <sup>66)</sup>は、妊娠糖尿病 (GDM) の女性が、n-6PUFAのレベルの上昇、n-3PUFAのレベルの低下、さらには、n-6PUFA代謝の異常を示唆する独特の脂肪酸プロファイルを持っていることを示している。それゆえ、妊娠糖尿病 (GDM) では、母親体内での脂肪酸代謝バランスの乱れが生じている可能性が高い。

Table 4-2-3 Regression analyses exploring associations between maternal and infant characteristics and neurodevelopmental outcome.

	B	SE	$\beta$	t	p
<b>MDI</b>					
Maternal age	-0.643	0.290	-0.175	-2.220	.028
Gestational age	3.364	1.005	0.266	3.348	.001
DHA	51.513	17.110	0.271	3.011	.003
SFA	-3.599	1.604	-0.218	-2.245	.027
<b>PDI</b>					
Neonatal weight	14.005	3.534	0.357	3.963	<.001
FPG	-6.873	2.737	-0.212	-2.512	.013

MDI: mental developmental index; PDI: psychomotor development index; DHA: docosahexaenoic acid; SFA: saturated fatty acid; FPG: fasting plasma glucose.



Heら(63)は177人のGDMの妊娠女性と、対照として378人の耐糖能の正常な妊娠女性、計555人の母子ペアの前向きコホートを実施した (Table 4-2-3)。この研究では、母親の血液は妊娠後期に集められ、糖質及び脂質代謝に関連した臨床検査項目が測定された。さらに、血清中脂肪酸はガスクロマトグラフィー質量分析法(GC-MS)で分析が行われた。1歳時点の子どもの神経発達については、BSID-IのMDIとPDIをアウトカムとして評価を行なった。対照群に比べてGDM群では、空腹時血漿グルコース (FPG) とトリグリセリド (TG) は有意に高値、MDIとPDIのスコアは有意に低値であった。MDIのスコアとは、在胎期間とドコサヘキサエン酸 (DHA) が正の関連を、母親の年齢と飽和脂肪酸 (SFA) が負の関連を示していた。さらに、PDIのスコアとは、FPGが負の関連を、出生体重が正の関連を示していた。総括すると、脂質代謝の指標としてのSFAとDHA、FPGは、GDMの母親から生まれた子どもの1歳時点における神経発達アウトカムと関連していた。GDMの母親に対して、妊娠中の血糖値と脂質レベルを制御し、さらに、妊娠後半期にDHAを適切に補給することで、乳児の有益な神経発達をもたらす可能性が示唆された。

次に、母親のn-3PUFA摂取と子どもの生物学的変化の関連性についての研究は、n-3PUFA摂取の意義を述べる上で重要な知見となる。この1年間で公表された文献のうち、子どもの脳容積に関するもの、腸内細菌叢に関するもの、DHAのメチル化に関するもの、以上3報について報告する。

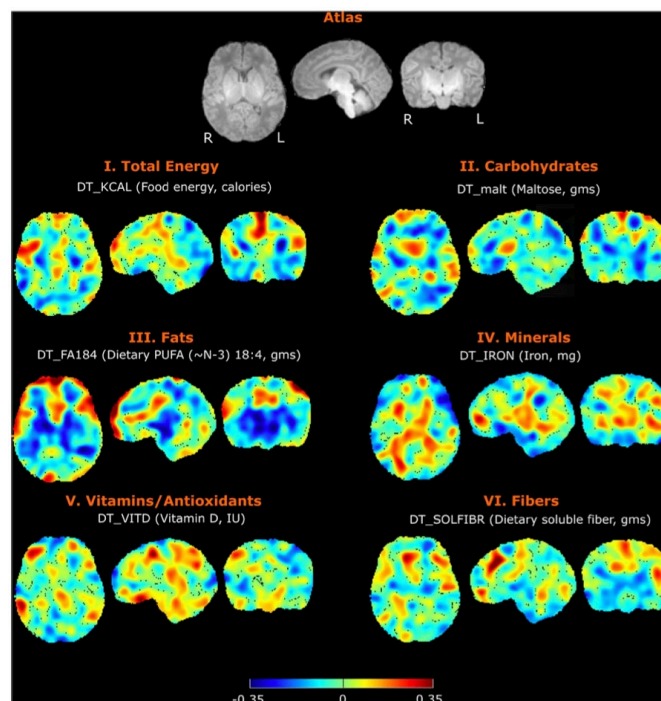


Fig.4-2-1 Correlation between infant brain voxel-wise tissue densities and maternal intake of example nutrients from each category. Note that the correlations in the figure are examples before the FDR correction for multiple testing. Results that remain significant after FDR correction will be shown in Figure 4. Total calories, maltose, SDA, iron, vitamin D, and soluble fiber correlations are depicted.

母親の栄養摂取と磁気共鳴画像法 (MRI) による子どもの脳容積とに関する研究は、これまでは、主に未熟児または少数の特定の栄養素、ないしは少数の特定の脳領域に焦点を当ててきたものがほとんどである。そこで、Morton<sup>68)</sup>は、乳児脳のMRI解析 (領域単

位とボクセル単位)と母親の73種の栄養素摂取量についての関連を満期産児で調査した (Fig. 4-2-1)。生後1か月 (0.9±0.5か月)における母親の食事記録と乳児MRIの両方が、92人の満期産児について収集された (そのうち、54人の乳児は完全母乳栄養、19人は一部人工栄養を併用)。栄養素摂取量は、標準化された食物摂取頻度アンケートによって評価された。各種の栄養素は、自動セグメント化された脳の61領域の容量のいずれとも関連がなかった。しかし、月経後年齢と性別の補正の有無にかかわらず、ボクセル単位における前頭皮質と脳梁のサブ領域内の容量は、母親のn-3PUFA、レチノール (ビタミンA) およびビタミンB12摂取量と正相関があった (誤検出率補正後それぞれ $p < 0.05$ )。54人の完全母乳栄養児で絞り込んだ後も、n-3PUFAは、乳児の脳の容積と有意に相関していた。しかし、レチノールとビタミンB12では相関がなくなった。以上より、母親のn-3PUFA摂取量と正期産児の前頭葉と脳梁におけるボクセル単位での容量との間には正相関があり、母親にn-3PUFAを補給することが、これらの脳領域の発達に良い影響を与える可能性があることを示した。

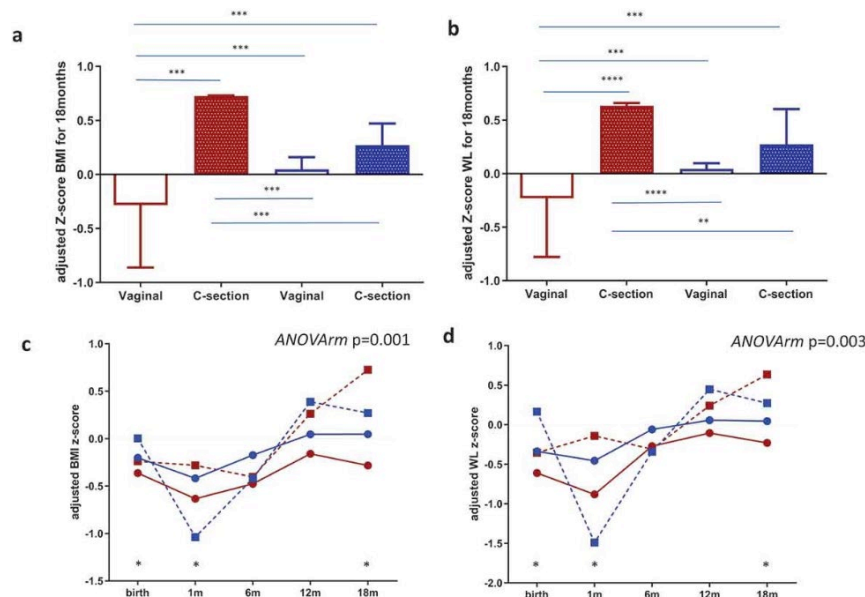


Fig.4-2-2 Maternal gut microbial clusters and mode of birth impact the infant risk of overweight and obesity. BMI z-scores(a) and WL (b) z-scores at 18 months of age adjusted by covariates according to mode of birth and maternal microbial cluster (Cluster I = red and Cluster II = blue color). The middle line represents the media of all values; a general linear model multivariate ANOVA test adjusted by factors and covariates was done and  $p < .05$  was considered significant. \*\* $p < .05$ ; \*\*\* $p < .001$ ; \*\*\*\* $p < .0001$ . Infant BMI z-score (c) and WL Z-score (d) trajectories from birth to 18 months were stratified by maternal microbial cluster and birth mode. The GLM for repeated measures adjusted for maternal cluster, pregestational BMI, mode of delivery and breastfeeding up to 6 months was done and  $p < .05$  was considered statistically significant. Points at each time represent the media and lines mark the time series. Cluster I=red and Cluster II=blue; a continuous line=vaginal birth and a dotted line=C-section plus antibiotic. \* represents a significant difference in each time point between groups.

妊娠中の特定食事成分が母親の腸内細菌叢に与える影響や、短期的な新生児の腸内細菌叢、乳児健康アウトカムに与える影響に関する知見は少ない。García-Mantranaら<sup>69)</sup>はn-3PUFA摂取が母親の腸内細菌叢に影響を与え、さらには、新生児の微生物叢に大きな影響を及ぼし、生後数か月間の乳児の発達に寄与することを示した (Fig.4-2-2)。この研究では、合計86組の母子ペアが登録された。出生時の母児の便サンプル腸内細菌叢プロファイリングは、イルミナを使用して16S rRNA遺伝子シーケンシングによって実施された。生後18ヶ月の間に母親の食事情報、母親と新生児の臨床および身体計測値が記録された。世界保健機関の曲線を使用して、BMIと身長に対する体重 (WFL) zスコアの軌跡を縦断的に取得した。母親は、*Prevotella* (クラスタI) と *Ruminococcus* 属 (クラスタII) によって特徴づけられた2つの異なる微生物クラスタによってグループ化された。クラスタIの母親と比較して、クラスタIIの母親では、総食物繊維、n-3PUFA (EPA、DHA、DPA等)、およびポリフェノール摂取量が多かった。また、母体の微生物クラスタは出産方式に依存し、新生児の微生物叢や乳児の成長にも関連した。クラスタIの帝王切開の新生児は、食物繊維やn-3PUFA摂取量が低値で、動物性たんぱく質や飽和脂肪酸摂取量が高値と関連し、他の3群 (クラスタIの自然分娩、クラスタIIの帝王切開、クラスタIIの自然分娩) に対して18ヶ月齢で最も高いBMIzスコアを示し、過体重リスクも高かった。このように、出生から18ヶ月までの縦断的なBMIとWLのzスコアの変化は、母親の微生物クラスタ、食事、分娩方式によって形成されていた。著者らは、食事が母親の微生物叢に影響を与える周産期の重要な因子であり、特に、食物繊維、脂質、たんぱく質は、新生児の微生物叢に大きな影響を及ぼし、生後数か月間の乳児の成長に寄与するとしている。

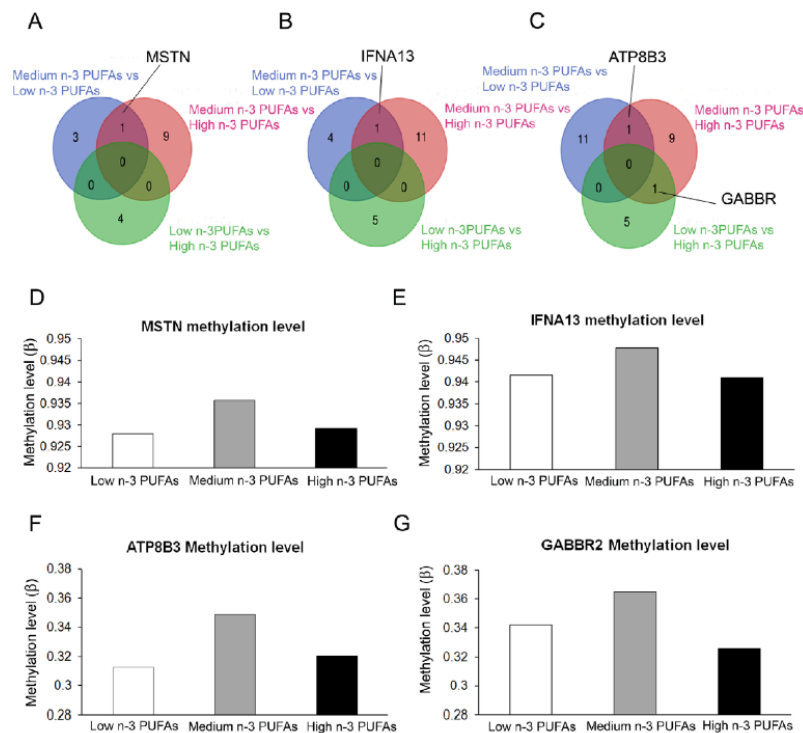


Fig.4-2-3 Graphical representation of common inter-group over-represented pathways. Venn diagrams reported the overlapping relationship between the enriched pathways emerging from differential methylation profile at gene bodies (A) promoter regions (B) and CpG islands (C) in the three groups (Low n-3 PUFAs vs. Medium n-3 PUFAs; High n-3 PUFAs vs. Medium n-3 PUFAs; and Low n-3 PUFAs vs. High n-3 PUFAs).

赤血球膜n-3 PUFA含有量は、習慣的なn-3 PUFA摂取量を客観的に測定するための検証済みのバイオマーカーとして位置づけられる。Bianchiら<sup>70)</sup>は、Feeding fetus' low-grade inflammation and insulin-resistance研究コホートから無作為に抽出された118人の母親の妊娠期間中の赤血球膜n-3PUFAと、新生児の臍帯血単核細胞のDNAメチル化との関連を調査した。母親をn-3 PUFAの分布に基づき、低 (n-3 PUFA<25%タイル)、中 (n-3PUFA 25~75%タイル)、および高 (n-3 PUFA>75%タイル) に分類した。インフィニウムメチル化アッセイを用いたエピゲノムワイドDNAメチル化研究には、HumanMethylation450 BeadChip (イルミナ) を用いた。その結果、全体的なDNAメチル化レベルは3つのグループ間で差はなかったが、特定のサイトではメチル化レベルに有意差が認められた (Fig.4-2-3)。すなわち、低および高n-3 PUFAグループ間に8,503サイト、低および中n-3 PUFAグループ間に12,716サイト、高および中n-3 PUFAグループ間に18,148サイト数の有意なメチル化の違いがあり、シグナル伝達、代謝、Gタンパク質共役受容体の下流シグナル伝達、および遺伝子発現の経路に広く関与する遺伝子に異なるメチル化状態を見出した。さらに、メチル化レベルの違いが、インスリン抵抗性や肥満の発症、自然免疫応答、細胞膜上でのリン脂質の転座、高脂肪食やアルコール、甘味への依存のメカニズムに関与するMSTN、IFNA13、ATP8B3、GABBR2遺伝子にあることを特定した。妊娠中の母親によるn-3 PUFA摂取が、子のDNAメチル化に影響を与える可能性があることを示唆しており、大規模コホートでの検証および生物学的意義と表現型への影響調査が今後必要になると考えられた。

## 5) その他

カナダのSaskatchewan研究所のJamesら<sup>71)</sup>は、シンクロトロン高エネルギー分解能蛍光検出-X線吸収分光法を用いて、チッソ水俣工場内で細川一らがアセトアルデヒド蒸留液を猫の餌に混ぜて与えて発症を確認した歴史的な猫717の小脳標本を用いて、標本中の水銀化合物の検索を行った。その結果、78%は硫黄と結合したorganometallic mercuryで、残り22%がβHgS硫化水銀であった。更に、チッソのアセトアルデヒドプラントで行われた化学反応の密度汎関数理論を適用し、水俣病の原因物質はメチル水銀でなく、α-mercury-acetaldehydeの可能性があると報告した (Fig.5-1)。

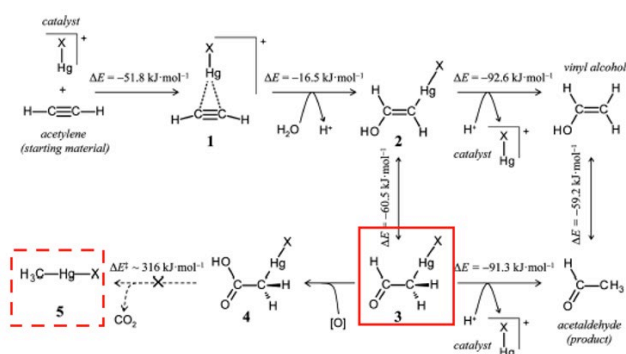


Fig.5-1 Chemistry of the Chisso chemical plant and potential side products. DFT computed energy changes ( $\Delta E$  in  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) are shown adjacent to each of the central reactions. The suggested loss of  $\text{CO}_2$  from 4 to form methylmercury 5 is chemically very unlikely due to the very high activation energy  $\Delta E^\ddagger$  of  $316 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . X represents a general substituent of mercury, like chloride, which was used for computations. The oxidation 3 to 4 might occur in the environment after waste emission had occurred.

ただし、この文献の結果には以下に示すように多くの反論が寄せられている。  
 ①過去の多くの研究で水俣病関連試料は分析され、メチル水銀の存在が報告されていること、  
 ②水俣病の症状はハンターラッセル報告のメチル水銀中毒に一致すること、  
 ③引用された衛藤論文で猫717の臓器中水銀は半分以下ではあるが、メチル水銀であると（赤木測定）報告されていること、  
 ④たった一つのサンプルからの結論に過ぎず、猫の体内の代謝物か、長期保存によるアーチファクト（例えば無機化反応）の可能性が否定できないこと、  
 ⑤ $\alpha$ -mercury-acetaldehydeの毒性の特徴（脳や胎児への移行性）を評価すべきであること、  
 ⑥理論上の仮説に基づいての結論であり、実際の水俣のアセトアルデヒドプラントでそのような物質が生成されて、魚やヒトに蓄積して毒性を示すか疑問があること、などである。

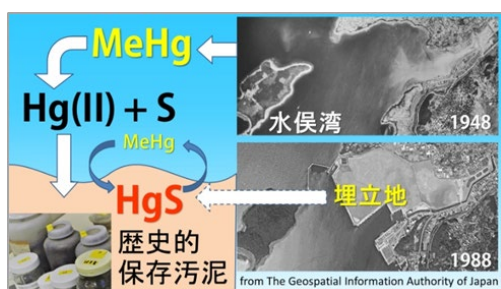


Fig.5-2 著者らから提供された概要図

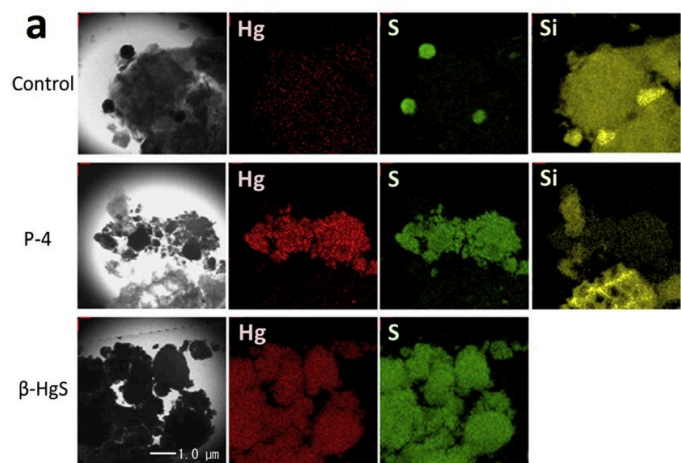


Fig.5-3 (a) Transmission electron microscopy with energy-dispersive X-ray spectroscopy (TEM-EDX) images of the bright field, mercury (Hg), sulfur (S), silica (Si) for the control, preserved sludge P-4, and  $\beta$ -HgS.

ところで、水俣湾に蓄積した水銀について、Sakamotoらよりその後の化学反応を含め報告が出ており、参考資料として補足する。水俣湾の埋立地には高濃度の総水銀を含む汚泥が存在する。その汚泥に相当する歴史的保存試料を用いて化学形態別水銀、および硫黄の分析、構造解析を実施した報告である<sup>72)</sup>。水俣湾における潜在的リスク評価に資するデータを得ることを目的としたものであり、水俣病の原因物質の究明ではない。分析では、対照（八代海沿岸）1試料、最近の水俣湾底質（浚渫区域外から採取され、基準値以下の総水銀濃度だが、当時の水銀を含む）5試料、及び歴史的保存汚泥（浚渫プロジェクト終了前に採取され、埋立地下に存在する高濃度水銀含有汚泥の一部を代表する）4試料を用いた。化学分析の結果、全試料で総水銀濃度の増加にメチル水銀%は指数関数的に減少し、総水銀濃度が高いほど、より高い割合でメチル水銀の無機化が起きたことが示唆された(Fig.5-2および5-3)。保存汚泥の総水銀濃度は241 ppmで、メチル水銀は108 ppb（総水銀に対するメチル水銀は0.05%未満）で、メチル水銀の海水への溶出率は0.1%であった。透過型電子顕微鏡-エネルギー分散型X線分光器解析を実施し、対照には硫黄を含む顆粒が見受けられたが水銀は示されなかった。高濃度水銀を含有する保存汚泥では水銀と硫黄が類似する分布パターンを示した。更に、X線吸収微細構造分析で、水銀は

安定で溶出しにくい硫化水銀（HgS）として存在することが示された。すなわち、万が一埋立地の汚泥が水俣湾に流出したとしても、再度水俣病を起こすような高濃度メチル水銀汚染は引き起こさないと結論した。時間とともに環境中における水銀の化学形態の変化が示された。

#### IV 考察

メチル水銀に関する科学文献について、環境、人の周産期曝露、および交絡要因の三つの視点から文献レビューを進め、人影響については成人での曝露影響についてもレビューを追加した。

金鉱山周辺の環境汚染の実態について、改めて深刻な状況が確認され、対策が喫緊の課題と考えられた。小規模金鉱山における採掘活動に従事する労働者の作業別の曝露リスクファクターとして水銀アマルガム化やアマルガム燃焼などが挙げられ、さらに自宅での水銀回収装置の使用や水銀の保管では健康リスクの大きさに関連することが明らかになった。水銀曝露により呼吸器障害のオッズ比が高いことから慢性水銀中毒の診断基準に新たに呼吸機能検査の導入が推奨されている。

発展途上国では多くの女性や子どもが金採掘活動に従事している。小規模金鉱山近郊の妊婦に対する出産アウトカムに対する水銀の影響として正常分娩割合の低下、死産率の増加、早産や低体重児の増加が報告された。出産後において水銀を取り扱っている女性の母乳中の水銀濃度は対照群より高く、乳児は参照用量を超える母乳を介して水銀を摂取しており、公衆衛生学的な重要な問題となっている。子どもに対する水銀の影響に関する研究では、毛髪中水銀レベルがWHOの基準値を超える子どもの認知能力は同世代の子どもより低く、子どもの発育に影響が及んでいることが明らかになった。小規模金鉱山近郊では妊婦や子どもは大気からの環境曝露に加え、魚介類の消費による水銀曝露があることが示されている。一方、中国の貴州省万山水銀鉱山地区の妊婦に対する水銀曝露による腎機能に対する影響に関する研究では、妊婦は無機水銀曝露による腎機能の低下が認められるものの、魚介類の摂取が水銀による誘発される腎毒性に対し防御的な効果を果たしている可能性が示唆された。万山水銀鉱山地域でも子どもに対する水銀による影響に関する研究が行われ、子どもの毛髪中水銀1.0 µg/gの増加はIQで1ポイントの低下を引き起こし、これは魚介類を摂取による水銀の影響より高いことが報告された。

環境中の水銀問題は金鉱山周辺のみならず町の金ショップが粗金を精製する際に多量の水銀蒸気が発生し、この水銀がその地域の新たな曝露源になることも示された。中国では水銀鉱山周辺の水銀による土壌/稲汚染が問題となっており、その対策としてもみ殻由来バイオ炭の活用が土壌からの稲へメチル水銀の移行防止に有効であることが証明されている。なお、東南アジアでのメチル水銀の曝露源としてコメの寄与が懸念されているが、金鉱山からの水銀汚染が背景にあるものであり、我が国では大きな課題ではないように考えられた。ただ、近年のコメ中の水銀に関するデータはあまりなく、最小限のモニタリングデータを国際的にも発信する意義があると期待された。

人の曝露に着目した研究の中で、これまで小児神経発達をアウトカムとして取り扱うことで、より低レベルの曝露の影響を把握できると考えられてきた。しかしながら、メチル水銀曝露と妊娠糖尿病との間に関連性が報告されていることを昨年度の報告で紹介した<sup>73)</sup>。その現象がわが国でも確認できるのかを環境省が進めている出生コホート調査のデータを利用して検討している。何れにしても、従来有害と考えられていたレベルよりもさらに低レベルで影響が観察されるlow dose issueの課題について、さまざまな分野から

情報が集積されつつある。疫学調査、特に横断調査からは曝露と影響の因果関係を議論することが難しい点もあるが、米国や韓国における大規模なモニタリング調査より多くの知見が集積されつつある（Table 6）。わが国でも胎児期曝露に着目した大規模コホート調査がエコチル調査として取り組まれているところであるが、エコチル調査の両親からの情報収集に加え、一般市民の成人を対象とする横断調査的なモニタリング事業の必要性を示唆する状況とも考えられた。本レビューでも引き続き注意深く情報収集を行う必要があるものと考えられた。

Table 6 メチル水銀曝露と人影響に関する知見とその曝露レベル

指標	毛髪Hg換算レベル
LDL-Chol、総Chol、TG高脂血症オッズ比↑	0.78 ppm (GM)、Korea <sup>37)</sup>
高総Chol血症↑	0.36 ppm (mean)、USA <sup>38)</sup>
拡張期血圧↓	0.11 ppm (GM)、USA <sup>40)</sup>
悪性黒色腫以外の皮膚がん↑	0.40 ppm (mean)、USA <sup>42)</sup>
女性のうつ病↑	曝露レベルの特定不可能（KNHANESを参照）
エピジェネチック作用あり	濃度表示なし（臍帯血血清Hg）、日本 <sup>44)</sup>
不妊↑	1.31 ppm以上で↑、USA <sup>49)</sup>

血中濃度のみが示されている場合は、血中濃度から毛髪濃度への変換を250倍で換算した。

また、セイシェル調査からは、19歳の検査時のメチル水銀曝露が自己免疫と密接であることが報告された。交絡要因として不飽和脂肪酸を考慮した場合であり、メチル水銀のリスク研究における脂肪酸摂取の重要性をあらためて示唆するものであるが、同時に成長後のメチル水銀曝露のリスクとして、自己免疫疾患のリスクがあることを示唆するものであり、今後の研究展開が期待された。

最後に、水俣病の原因物質はメチル水銀であることがこれまで定説とされてきた。今回、この定説に重大な問題提起を行う文献が公開された。水俣病発生から長い年月が経過しており、その実証は難しいものと想定される。メチル水銀による神経毒性の詳細なメカニズムはまだ完全には解明されていないことを含め、水銀とその化合物の研究には未だ多くの課題が残されていることを強く示唆するものであり、引き続き水銀および水俣病に関する基礎的な研究の重要性が確認された。

## V 結論

メチル水銀および水銀に関連して、環境、人の周産期曝露、交絡要因の三つの視点から文献レビューを進めた。水銀に関わる文献数は急増しており、今後とも我が国からの情報発信を強化することが期待された。金鉱山における水銀利用に関連して、環境およびヒト曝露が引き続き重大な課題であることが確認された。ヒト曝露では胎児期曝露の影響に加え、成人においてもメチル水銀の曝露と関連する様々な健康影響が観察され、その曝露レベルは一般集団で観察される低レベルのものであることが示された。疫学調査から因果関係を結論することは慎重であるべきであるが、引き続き情報収集が重要と考えられた。また、水俣病の原因物質としてメチル水銀とは異なる化学物質が候補とする論文が公表され、水銀および水俣病に関する基礎的な研究の重要性を示唆する報告の一つと考えられた。本研究はレビュー研究であり一定の結論を導くことが目的ではない

が、引き続き文献レビューを継続し、水銀研究の状況を把握することが大切であると考  
えられた。

## VI 次年度以降の計画

本研究は今年度で終了する。

### 本研究に関する現在までの研究状況、業績

該当なし。

### 引用文献

- 1) Mambrey V, Rakete S, Tobollik M, et al. Artisanal and small-scale gold mining: A cross-sectional assessment of occupational mercury exposure and exposure risk factors in Kadoma and Shurugwi, Zimbabwe. *Environ Res.* 2020;184:109379.
- 2) Wanyana MW, Agaba FE, Sekimpi DK, et al. Mercury Exposure Among Artisanal and Small-Scale Gold Miners in Four Regions in Uganda. *J Health Poll.* 2020;10(26):200613.
- 3) Kyaw WT, Kuang X, Sakakibara M. Health Impact Assessment of Artisanal and Small-Scale Gold Mining Area in Myanmar, Mandalay Region: Preliminary Res. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6757.
- 4) Weinhouse C, Gallis JA, Ortiz E, et al. A population-based mercury exposure assessment near an artisanal and small-scale gold mining site in the Peruvian Amazon. *J Exp Sci Environ Epidemiol.* 2020, 31(1):126-136.
- 5) Bose-O'Reilly S, Lettmeier B, Shoko D, et al. Infants and mothers levels of mercury in breast milk, urine and hair, data from an artisanal and small-scale gold mining area in Kadoma / Zimbabwe. *Environ Res.* 2020;184:109266.
- 6) Reuben A, Frischtak H, Berky A, et al. Elevated Hair Mercury Levels Are Associated With Neurodevelopmental Deficits in Children Living Near Artisanal and Small-Scale Gold Mining in Peru. *GeoHealth.* 2020;4(5):e2019GH000222.
- 7) Nyanza EC, Dewey D, Manyama M, et al. Maternal exposure to arsenic and mercury and associated risk of adverse birth outcomes in small-scale gold mining communities in Northern Tanzania. *Environ Int.* 2020;137:105450.
- 8) Diaz SM, Palma RM, Muñoz MN, et al. Factors Associated with High Mercury Levels in Women and Girls from The Mojana Region, Colombia, 2013-2015. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6):1827.
- 9) Watson LC, Hurtado-Gonzales JL, Chin CJ, et al. Survey of Methylmercury Exposures and Risk Factors Among Indigenous Communities in Guyana, South America. *J Health Poll.* 2020;10(26):200604.
- 10) Wickliffe JK, Lichtveld MY, Zijlmans CW, et al. Exposure to total and methylmercury among pregnant women in Suriname: sources and public health implications. *J Exp Sci Environ Epidemiol.* 2020.
- 11) Astolfi ML, Protano C, Marconi E, et al. Biomonitoring of Mercury in Hair among a Group of Eritreans (Africa). *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6).



- 12) Hacon SS, Oliveira-da-Costa M, Gama CS, et al. Mercury Exposure through Fish Consumption in Traditional Communities in the Brazilian Northern Amazon. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15).
- 13) Becker J, Bose-O'Reilly S, Shoko D, et al. Comparing the self-reported health-related quality of life (HRQoL) of artisanal and small-scale gold miners and the urban population in Zimbabwe using the EuroQol (EQ-5D-3L+C) questionnaire: a cross-sectional study. *Health Quality Life Outcomes*. 2020;18(1):253.
- 14) Butscher FM, Rakete S, Tobollik M, et al. Health-related quality of life (EQ-5D + C) among people living in artisanal and small-scale gold mining areas in Zimbabwe: a cross-sectional study. *Health Quality Life Outcomes*. 2020;18(1):284.
- 15) Moody KH, Hasan KM, Aljic S, et al. Mercury emissions from Peruvian gold shops: Potential ramifications for Minamata compliance in artisanal and small-scale gold mining communities. *Environ Res*. 2020;182:109042.
- 16) Basri, Sakakibara M, Sera K. Mercury in Soil and Forage Plants from Artisanal and Small-Scale Gold Mining in the Bombana Area, Indonesia. *Toxics*. 2020;8(1).
- 17) Maury-Brachet R, Gentes S, Dassié EP, et al. Mercury contamination levels in the bioindicator piscivorous fish *Hoplias aimara* in French Guiana rivers: mapping for risk assessment. *Environ Sci Poll Res Int*. 2020;27(4):3624-36.
- 18) Gutiérrez-Mosquera H, Marrugo-Negrete J, Díez S, et al. Distribution of chemical forms of mercury in sediments from abandoned ponds created during former gold mining operations in Colombia. *Chemosphere*. 2020;258:127319.
- 19) Zhang C, Gan C, Ding L, et al. Maternal inorganic mercury exposure and renal effects in the Wanshan mercury mining area, southwest China. *Ecotoxicol Environ Safety*. 2020;189:109987.
- 20) Feng L, Zhang C, Liu H, et al. Impact of low-level mercury exposure on intelligence quotient in children via rice consumption. *Ecotoxicol Environ Safety*. 2020;202:110870.
- 21) 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.
- 22) Rothenberg SE, Windham-Myers L, Creswell JE. Rice methylmercury exposure and mitigation: A comprehensive review. *Environ Res*. 2014;133:407-23.
- 23) 坂本峰至, 中村政明, 村田勝敬. 地球規模汚染物質としての水銀とその曝露評価および健康影響. *日衛誌*. 2018;73:258-64.
- 24) Sakamoto M, Feng X, Li P, et al. High exposure of Chinese mercury mine workers to elemental mercury vapor and increased methylmercury levels in their hair. *Environ Health Prev Med*. 2007;12(2):66-70.
- 25) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会. 我が国における水銀摂取量と耐容量の比較 (曝露評価) . <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/08/dl/s0812-3a2pdf>. 2005年8月12日. (2021年2月28日確認)
- 26) Xu Z, Lu Q, Xu X, et al. Multi-pathway mercury health risk assessment, categorization and prioritization in an abandoned mercury mining area: A pilot study for implementation of the Minamata Convention. *Chemosphere*. 2020;260:127582.

- 27) Wang Q, Li Z, Feng X, et al. Vegetable *Houttuynia cordata* Thunb. as an important human mercury exposure route in Kaiyang county, Guizhou province, SW China. *Ecotoxicol Environ Safety*. 2020;197:110575.
- 28) Li X, Zhang J, Gong Y, et al. Status of mercury accumulation in agricultural soils across China (1976-2016). *Ecotoxicol Environ Safety*. 2020;197:110564.
- 29) Xing Y, Wang J, Shaheen SM, et al. Mitigation of mercury accumulation in rice using rice hull-derived biochar as soil amendment: A field investigation. *J Hazardous Mater*. 2020;388:121747.
- 30) Chételat J, Ackerman JT, Eagles-Smith CA, et al. Methylmercury exposure in wildlife: A review of the ecological and physiological processes affecting contaminant concentrations and their interpretation. *Sci Total Environ*. 2020;711:135117.
- 31) Tsui MT, Blum JD, Kwon SY. Review of stable mercury isotopes in ecology and biogeochemistry. *Sci Total Environ*. 2020;716:135386.
- 32) Grieb TM, Fisher NS, Karimi R, et al. An assessment of temporal trends in mercury concentrations in fish. *EcoToxicol (London, England)*. 2020;29(10):1739-49.
- 33) Houssard P, Point D, Tremblay-Boyer L, et al. A Model of Mercury Distribution in Tuna from the Western and Central Pacific Ocean: Influence of Physiology, Ecology and Environ Factors. *Environ Sci Technol*. 2019;53(3):1422-31.
- 34) Bowman KL, Lamborg CH, Agather AM. A global perspective on mercury cycling in the ocean. *Sci Total Environ*. 2020;710:136166.
- 35) Yeates AJ, Zavez A, Thurston SW, et al. Maternal Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Status, Methylmercury Exposure, and Birth Outcomes in a High-Fish-Eating Mother-Child Cohort. *J Nutr*. 2020;150(7):1749-56.
- 36) Sohn SH, Heo HC, Jo S, et al. The association between mercury concentrations and lipid profiles in the Korean National Environ Health Survey (KoNEHS) cycle 3. *Annals Occup Environ Med*. 2020;32:e19.
- 37) Lee S, Cho SR, Jeong I, et al. Mercury Exposure and Associations with Hyperlipidemia and Elevated Liver Enzymes: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *Toxics*. 2020;8(3).
- 38) Buhari O, Dayyab FM, Igbinoba O, et al. The association between heavy metal and serum cholesterol levels in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2012. *Human Exp Toxicol*. 2020;39(3):355-64.
- 39) Cho HW, Kim SH, Park MJ. An association of blood mercury levels and hypercholesterolemia among Korean adolescents. *Sci Total Environ*. 2020;709:135965.
- 40) Yao B, Lu X, Xu L, et al. Relationship between low-level lead, cadmium and mercury exposures and blood pressure in children and adolescents aged 8-17 years: An exposure-response analysis of NHANES 2007-2016. *Sci Total Environ*. 2020;726:138446.
- 41) Louopou RC, Trottier H, Arbuckle TE, et al. Dental amalgams and risk of gestational hypertension in the MIREC study. *Preg Hypert*. 2020;21:84-9.
- 42) Rhee J, Vance TM, Lim R, et al. Association of blood mercury levels with nonmelanoma skin cancer in the U.S.A. using National Health and Nutrition Examination Survey data (2003-2016). *Br J Dermatol*. 2020;183(3):480-7.
- 43) Taylor N. Mercury exposure and nonmelanoma skin cancer: what're the odds? *Br J Dermatol*. 2020;183(3):413-4.

- 44) Kim H, Lee J, Woo HD, et al. Dietary mercury intake and colorectal cancer risk: A case-control study. *Cli Nutr (Edinburgh, Scotland)*. 2020;39(7):2106-13.
- 45) Kim KW, Sreeja SR, Kwon M, et al. Association of Blood Mercury Level with the Risk of Depression According to Fish Intake Level in the General Korean Population: Findings from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2013. *Nutrients*. 2020;12(1):189.
- 46) Nishizawa-Jotaki S, Sakurai K, Eguchi A, et al. Association between mercury in cord serum and sex-specific DNA methylation in cord tissues. *J Develop Originn Health Dise*. 2020:1-8.
- 47) Cediel Ulloa A, Gliga A, Love TM, et al. Prenatal methylmercury exposure and DNA methylation in seven-year-old children in the Seychelles Child Development Study. *Environ Int*. 2021;147:106321.
- 48) Go S, Kurita H, Hatano M, et al. DNA methyltransferase- and histone deacetylase-mediated epigenetic alterations induced by low-level methylmercury exposure disrupt neuronal development. *Arc Toxicol*. 2021. (doi: 10.1007/s00204-021-02984-7)
- 49) Zhu F, Chen C, Zhang Y, et al. Elevated blood mercury level has a non-linear association with infertility in U.S. women: Data from the NHANES 2013-2016. *Reprod Toxicol (Elmsford, NY)*. 2020;91:53-8.
- 50) Polevoy C, Arbuckle TE, Oulhote Y, et al. Prenatal exposure to legacy contaminants and visual acuity in Canadian infants: a maternal-infant Res on Environ chemicals study (MIREC-ID). *Environ Health*. 2020;19(1):14.
- 51) Lacerda E, Souza GDS, Cortes MIT, et al. Comparison of Visual Functions of Two Amazonian Populations: Possible Consequences of Different Mercury Exposure. *Fronti Neurosci*. 2019;13:1428.
- 52) McSorley EM, van Wijngaarden E, Yeates AJ, et al. Methylmercury and long chain polyunsaturated fatty acids are associated with immune dysregulation in young adults from the Seychelles child development study. *Environ Res*. 2020;183:109072.
- 53) Zhang Y, Huo X, Lu X, et al. Exposure to multiple heavy metals associate with aberrant immune homeostasis and inflammatory activation in preschool children. *Chemosphere*. 2020;257:127257.
- 54) Chang LS, Yan JH, Li JY, et al. Blood Mercury Levels in Children with Kawasaki Disease and Disease Outcome. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3726.
- 55) Milatou N, Dassenakis M, Megalofonou P. Mercury concentrations in reared Atlantic bluefin tuna and risk assessment for the consumers: To eat or not to eat? *Food Chem*. 2020;331:127267.
- 56) Wells EM, Kopylev L, Nachman R, et al. Seafood, wine, rice, vegetables, and other food items associated with mercury biomarkers among seafood and non-seafood consumers: NHANES 2011-2012. *J Exp Sci Environ Epidemiol*. 2020;30(3):504-14.
- 57) Næss S, Kjellevoid M, Dahl L, et al. Effects of seafood consumption on mercury exposure in Norwegian pregnant women: A randomized controlled trial. *Environ Int*. 2020;141:105759.
- 58) Marrugo-Negrete J, Vargas-Licona S, Ruiz-Guzmán JA, et al. Human health risk of methylmercury from fish consumption at the largest floodplain in Colombia. *Environ Res*. 2020;182:109050.
- 59) Arrebola JP, Muñoz A, Ferrero S, et al. Perceptions and Attitudes of Gynecologic and Pediatric Professionals Regarding Dietary Exposure to Chemical Pollutants. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11).

- 60) Mudan A, Copan L, Wang R, et al. Notes from the Field: Methylmercury Toxicity from a Skin Lightening Cream Obtained from Mexico - California, 2019. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019;68(50):1166-7.
- 61) Sulimanec Grgec A, Kljaković-Gašpić Z, Orct T, et al. Mercury and selenium in fish from the eastern part of the Adriatic Sea: A risk-benefit assessment in vulnerable population groups. *Chemosphere*. 2020;261:127742.
- 62) López-Berenguer G, Peñalver J, Martínez-López E. A critical review about neurotoxic effects in marine mammals of mercury and other trace elements. *Chemosphere*. 2020;246:125688.
- 63) Yang L, Zhang Y, Wang F, et al. Toxicity of mercury: Molecular evidence. *Chemosphere*. 2020;245:125586.
- 64) Hamazaki K, Matsumura K, Tsuchida A, et al. Maternal dietary intake of fish and PUFAs and child neurodevelopment at 6 months and 1 year of age: a nationwide birth cohort-the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Am J Clin Nutr*. 2020;112(5):1295-303.
- 65) Julvez J, Fernández-Barrés S, Gignac F, et al. Maternal seafood consumption during pregnancy and child attention outcomes: a cohort study with gene effect modification by PUFA-related genes. *Int J Epidemiol*. 2020;49(2):559-71.
- 66) Oguno E, Samuelson S, Crawford MA. Gestational diabetes mellitus prediction? A unique fatty acid profile study. *Nutr Diabetes*. 2020;10(1):36.
- 67) He XJ, Dai RX, Tian CQ, et al. Neurodevelopmental outcome at 1 year in offspring of women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2020:1-5.
- 68) Morton SU, Vyas R, Gagoski B, et al. Maternal Dietary Intake of Omega-3 Fatty Acids Correlates Positively with Regional Brain Volumes in 1-Month-Old Term Infants. *Cerebral Cortex (New York, NY : 1991)*. 2020;30(4):2057-69.
- 69) García-Mantrana I, Selma-Royo M, González S, et al. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut microbes*. 2020;11(4):962-78.
- 70) Bianchi M, Alisi A, Fabrizi M, et al. Maternal Intake of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids During Pregnancy Is Associated With Differential Methylation Profiles in Cord Blood White Cells. *Frontiers Genetics*. 2019;10:1050.
- 71) James AK, Nehzati S, Dolgova NV, et al. Rethinking the Minamata Tragedy: What Mercury Species Was Really Responsible? *Environ Sci Technol*. 2020;54(5):2726-33.
- 72) Sakamoto M, Itai T, Marumoto K, et al. Mercury speciation in preserved historical sludge: Potential risk from sludge contained within reclaimed land of Minamata Bay, Japan. *Environ Res*. 2020;180:108668.
- 73) Wang Y, Zhang P, Chen X, et al. Multiple metal concentrations and gestational diabetes mellitus in Taiyuan, China. *Chemosphere*. 2019;237:124412.

# A review on health effects of methylmercury exposure in humans

Kunihiko Nakai

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

*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 activities 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 at low-level exposures.

The search using PubMed showed that the number of publications on mercury has been increasing in recent years, suggesting that activation of research activities and information release from Japan is strongly expected.

Regarding human health effects, the effects on fetus, who are highly sensitive to low levels of methylmercury exposure, have become important public health issues. Although there are no new important reports on the effects of perinatal exposure, reports using the Bayley Scales of Infant Development (BSID), which is an index of pediatric neurological development, have been accumulated. Thus, a meta-analysis was performed to confirm whether there is a statistical relationship between the Psychomotor Development Index (PDI) and the fetal exposure of methylmercury. Additionally, in recent years, other various health risks have been also reported in the general adult population at low-level exposures, and reassessment of health risks due to low-level exposure in adults has been the subject of debate. In this study, we conducted a review work with the goal of collecting and organizing the latest information from scientific literature, including epidemiological studies targeting adults in the general population. A variety of outcomes have been reported in those analysis. Confirmation was encouraged to reproduce the findings in Japanese. In the evaluation of the effectiveness of the Minamata Convention, exposure from rice was raised as a problem, and literature information on rice was collected mainly in China. Finally, a new hypothesis has been made as a chemical form of organic mercury that caused Minamata disease, and it was added to the review. Further efforts will be necessary to discuss the hypothesis.

Based on the above findings, there are still many unresolved issues concerning methylmercury and mercury toxicity and contamination. Further efforts are expected to continue to review the publications in order to sort out the trends of these publications and contribute to promoting research in Japan.