

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（東海学園大学・スポーツ健康科学部・教授）

研究要旨

水俣病の発見（1956年）から今年で67年が経過し、現在の日本で水俣病に相当する健康被害を引き起こすレベルのメチル水銀汚染はもはやないものの、海外に目を向けると、自然界および人為的起源からの水銀排出が続いており、人為的起源による汚染を抑制するため「水銀に関する水俣条約」が締結された。人の健康影響に着目すると、低レベルのメチル水銀曝露であっても、胎児など感受性が高い集団での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、環境とヒト曝露を中心に過去1年間に出版された科学文献を対象にレビューを実施し、貴重な問題提起と考えられる文献を報告するとともに、メチル水銀の毒性メカニズムの知見について、動物実験および細胞実験に関する文献レビューに取り組んだ。

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小規模金鉱山に関わる汚染と人への曝露影響について整理した。人の健康リスクについては、周産期曝露の影響に関して、セシエルで進められてきたコホート研究でもメチル水銀曝露の有害性が確認されたことに着目された。水俣条約の有効性評価におけるヒトモニタリングについて既存の調査事例を整理したが、調査の継続性が重要であることが確認された。最後に、動物実験などを中心にメチル水銀の毒性メカニズムに関する系統的なレビューを実施しており、炎症性反応におけるメチル水銀の役割に着目した総括となった。

キーワード:メチル水銀、水銀、水俣条約、地球環境問題、毒性メカニズム、レビュー

研究協力者

村田勝敬（秋田大学・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）

荻田香苗（杏林大学医学部・衛生学公衆衛生学・教授）

菅田慎一（杏林大学医学部・衛生学公衆衛生学・助教）

坂本峰至（国立水俣病総合研究センター疫学・所長特任補佐）

原口浩一（国立水俣病総合研究センター疫学・主任研究員）

篠田 陽（東京薬科大学薬学部・公衆衛生学教室、准教授）

秋山雅博（慶應義塾大学薬学部・創薬研究センター・特任講師）

外山喬士（東北大学薬学研究科・代謝制御薬学分野・助教）

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系・健康栄養学類・准教授）

龍田 希（東北大学医学系研究科・発達環境医学分野・准教授）

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、地球規模の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」(Minamata Convention on Mercury) が2013年に水俣条約として熊本で採択・署名され、2017年に発効している。ただし、このメチル水銀の有害性については、曝露量と症候の関連性、安全レベル設定の手法に加え、毒性メカニズムの詳細については未解明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小規模金鉱山周辺の環境汚染および人の健康影響、一般集団におけるメチル水銀曝露とその健康影響、さらに曝露回避と密接なリスクコミュニケーションに関わる研究成果の収集と整理を実施し、重要と考えられる文献のレビューを行うことで、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。ヒト曝露については、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、胎児期曝露に重点的を置いて文献検索を進めたが、最近是一般成人においても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実施した。さらに、水俣病の原因物質について、メチル水銀とは異なる水銀化合物 (α -mercury-acetaldehyde) ではないかとする報告が出ており¹、その文献の引用状況について引き続き追跡を行った。最後に、メチル水銀の毒性メカニズムについて、これまでの知見を整理しどのような機序が想定されるのかを検討することを目的とし、前年度から動物実験および細胞実験に関する文献レビューを開始しており、本年度も継続してに取り組んだ。

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。検索対象は2022年以内に検索できた文献とし、発刊が2023年であっても電子版が2022年に入手できた文献は検索対象とした。個別論文の文献検索の詳細な方法は、必要に応じて各章で記述した。

動物実験および細胞系実験の実験系の知見に基づく毒性メカニズムの整理を目的とするレビューでは、文献の発刊年にこだわらず、過去に遡って文献検索を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は公開された文献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PubMedを活用し、PubMedから提供されている「Results by year」ツールを活用し集計した。

検索対象の雑誌として、PubMedに収載されている全雑誌について検索するとともに、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)、各分野の主要雑誌を絞った検索も実施した。主要

雑誌は次の通り選定した。第1に、直近1000件の水銀関連文献をJournal名でソートし、文献数が多い上位からIFが3.0以上の雑誌を50誌程度選出した。第2に、その中にEnvironmental Health Perspectives誌および日本衛生学会の英文誌（Environmental Health Preventive Medicine誌）が漏れることから、この2つの雑誌を追加した。参考までに、Environ Health Perspect誌のIFは11.035、Environ Health Prev Med誌のIFは4.395であり、IF=3.0の選択基準はクリアするものの、雑誌あたりの水銀関連の論文数が少ないことから上記の50雑誌の選択から漏れた。最終的に表1-1に掲載した50雑誌を選択して、文献数の動向の調査を実施した。

なお、この文献数推移の検討とした50雑誌は、あくまで文献数の推移のみを観察するためのリストとして使用した。本レビューで取り上げる個別の論文の選択に際しては、この50雑誌のリストは使用せず、それぞれのキーワードに沿って別に文献検索を実施し、その際にIFなどの制約も設定しなかった。

表 1-1 検索対象の主要雑誌のリスト（50 誌）とその Impact Factor

Journal	IF	Journal	IF
1 Chemistry	22.804	26 Biosensors (Basel)	5.743
2 Journal of Hazardous Materials	14.224	27 Nanomaterials (Basel)	5.719
3 Water Research	13.400	28 Food and Chemical Toxicology	5.572
4 Environment International	13.352	29 Environmental Science: Processes & Impacts	5.334
5 Biosensors & Bioelectronics	12.545	30 Analyst	5.227
6 Environmental Science & Technology	11.357	31 Environmental Science and Pollution Research International	5.190
7 Environmental Health Perspective	11.035	32 Scientific Reports	4.996
8 Science of the Total Environment	10.753	33 Polymers (Basel)	4.967
9 Environmental Pollution	9.988	34 Molecules	4.927
10 Food Chemistry	9.231	35 Environmental Geochemistry and Health	4.898
11 Chemosphere	8.943	36 Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy	4.831
12 Journal of Environmental Management	8.910	37 International Journal of Environmental Research and Public Health	4.614
13 Environmental Research	8.431	38 Plant Disease	4.614
14 Analytical Chemistry	8.008	39 Dalton Transactions	4.569
15 Ecotoxicology and Environmental Safety	7.129	40 Toxics	4.472
16 Marine Pollution Bulletin	7.001	41 NeuroToxicology	4.398
17 Analytica Chimica Acta	6.911	42 Environmental Health and Preventive Medicine	4.395
18 Journal of Environmental Science (China)	6.796	43 Environmental Toxicology and Chemistry	4.218
19 Nutrients	6.706	44 ACS Omega	4.123
20 Frontiers in Plant Science	6.627	45 Biological Trace Element Research	4.081
21 Talanta	6.556	46 Journal of Trace Elements in Medicine and Biology	3.995
22 Critical Reviews in Analytical Chemistry	6.535	47 Langmuir	3.882
23 Frontiers in Public Health	6.461	48 Heliyon	3.776
24 International Journal of Molecular Sciences	6.208	49 PLOS ONE	3.752
25 Frontiers in Microbiology	6.064	50 Materials (Basel)	3.748

メチル水銀（および水銀）の文献数の推移について、{mercury, methylmercury, or [methyl mercury]}により検索を実施した。PubMedで検索される全雑誌に加え、主要50雑誌の水銀関連の文献数の推移を図1-1に示したが、水銀関連の文献数は毎年増加し、特に主要50雑誌に掲載されている水銀論文の文献数の増加がその要因となっていると考えられた。一方で、50雑誌の総論文数に占める水銀関連の論文の割合は漸減していることが観察された。この背景には、図1-2に示したように、主要50雑誌に掲載されている総論文数が飛躍的に増加しているため、相対的に水銀関連の文献の比重が低下したためと解釈された。

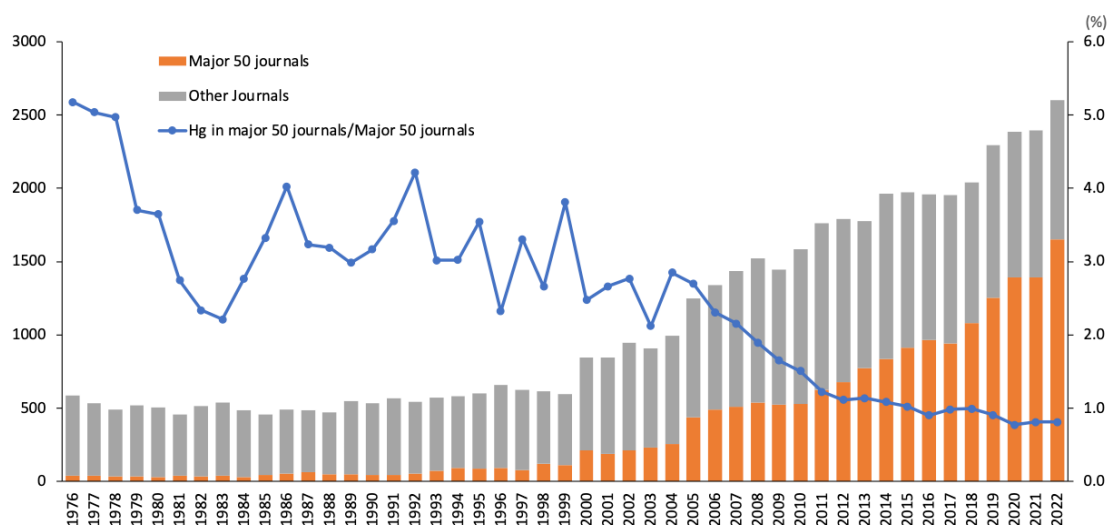


図 1-1 PubMed で検索されるメチル水銀関連の文献数の推移. 全雑誌および主要 50 誌に掲載された水銀関連の文献数と、主要 50 雑誌の総論文数に占める水銀関連の論文数の割合の推移

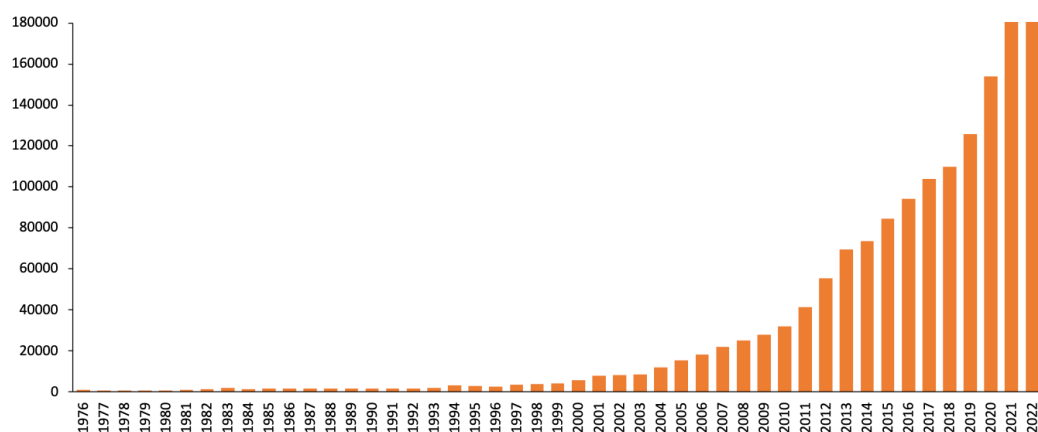


図 1-2 主要 50 雑誌の総論分数の推移

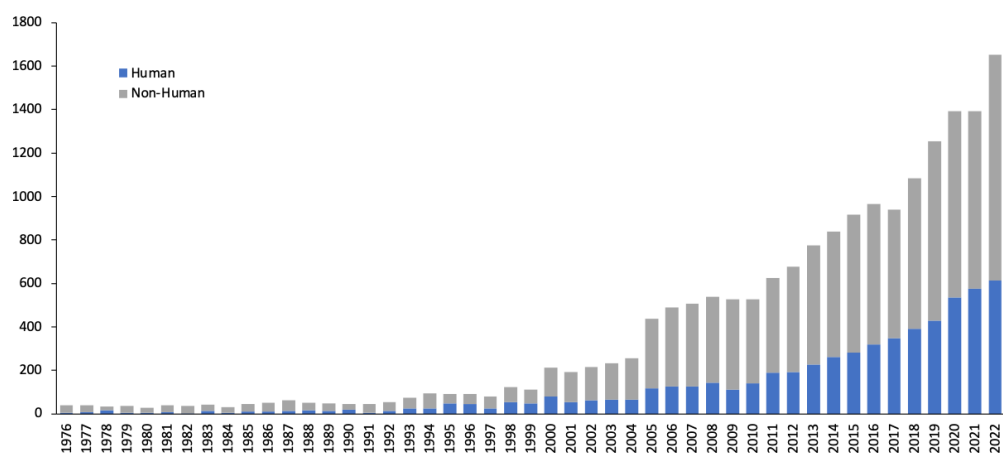


図 1-3 主要 50 雑誌掲載の調査対象別にみたメチル水銀関連の PubMed 上の文献数の推移

次に、主要50雑誌に掲載された水銀関連論文のうち、ヒトを対象とした文献数を“Human”で絞り込んだ推移（図1-3）、そのうち日本から発信された文献数を“Japan [Affiliation]”で絞り込んだ結果（図1-4）をそれぞれ示した。いずれも文献数として増加傾向が示された。なお、全文献に対するヒトを対象とした文献は、2000年46.5%、2010年39.1%、2022年39.8%で、増減する年代はあるものの、最近5年間の平均は40.4%であった。同じく全雑誌で日本に限定した場合は、2000年45.0%、2010年45.8%、2022年46.2%であった（最近5年間の平均は46.4%）。日本における2022年の主要50雑誌に掲載された水銀に関する文献数は49報であり、そのうちヒトを対象とした文献は20報（40.8%）であった。

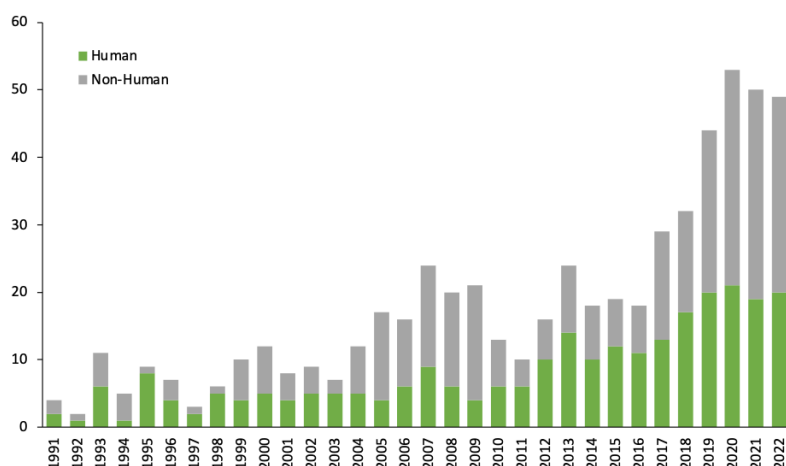


図 1-4 主要 50 雑誌掲載に掲載された日本から発信された調査対象別の文献数の推移

2. 地球環境における水銀汚染

地球規模における水銀汚染について、野生生物における水銀汚染、小規模金鉱山 (ASGM) に起因した環境汚染および水俣条約に関連するレビュー作業を実施した。

2-1) 野生生物

PubMedにて {mercury,wild and health} で検索したところ12報の文献が抽出され、そのうち魚摂取を介した水銀曝露による人の健康影響、および野生キノコの摂取による水銀曝露を取り扱った文献のレビューを実施した。

東シナ海海底の堆積物中の総水銀 (THg) 含有量は、ここ数十年で増加傾向にあり、それは揚子江から流入する工業排水を主な原因とする。東シナ海域の魚介類を消費する舟山市民の毛髪の水銀レベルは、他の沿岸都市の住民よりも高いことから、東シナ海域の魚介類を介した潜在的な健康リスクが強く懸念されている。そこでZouら²⁾は、東シナ海で採れる魚介類を介した水銀曝露による健康リスクを評価するため、東シナ海の舟山漁場（東経120.5度～125.0度、北緯29.5度～31.0度）に棲む32種（魚類22種[n=160]と無脊椎動物10種[n=72]）の食用魚介類の水銀 (THgとMethylmercury (MeHg)) とセレン (Se) 含有量を測定し、魚介類を介した総水銀、メチル水銀、またはセレンの推定1日摂取量 (Estimated daily intake, EDI) を算出した。また、Se:Hgモル比および調整セレン健康便益値 (HBVSe値) を用いて健康リスクの評価を試みた。さらに、東シナ海に棲む食用魚介類に水銀が蓄積される要因を検討するために、採取した魚介類の生息地および栄養段階の推定を行った。EDIの算出は、 $EDI (mg/kg\text{-}ww[\text{湿重量}]/日) = (C \times Q \times 10^{-3}) / bw$ の式により、C値は魚介類で測定された水銀含有量 (ng/g-ww)、Q値は舟山市における1日あた

りの該当魚介類の平均消費率 (g-ww/日)、bw値は成人の平均体重 (kg、本研究では60 kg) とした。Q値は、NBSC (National Bureau of Statistics of China, 2020) に記載の値を用いている。水銀およびセレンの含有量 (ww) は、魚介類中の平均水分含有量 (75%) を用いて、測定値 (dw [乾重量]) から算出した。Se:Hgモル比および調整セレン健康便益値 (HBVSe値) は、「 $Se:Hg = Se/THg$ 」、および「 $HBVSe = (Se - MeHg) \times ([Se + MeHg]/Se)$ 」の式で算出した。水銀毒性に対するセレンの保護効果は、様々な生物で広く観察されている。上記の式で、Se:Hgモル比が1を超えることとHBVSeが正であることは、セレンが水銀による毒性を軽減する役割を果たしている可能性を示唆している。Se:Hgモル比と比較すると、HBVSeはセレンと水銀の絶対量 ($Se - MeHg$) と相対量 ($[Se + MeHg]/Se$) の両方を考慮しており、水銀含有量が極端に低い生物での計算を適切に行うことができる。

採取された魚介類の平均総水銀含有量 ($0.162 \mu g/g-dw$) は、渤海 ($0.159-0.177 \mu g/g-dw$) と香港沿岸水域 ($0.168 \mu g/g-dw$) の魚の含有量と同程度であり、それらはハルダンゲルフィヨルド ($0.680 \mu g/g-dw$)、ハワイ ($1.64 \mu g/g-dw$)、水俣湾 ($1.18 \mu g/g-dw$) の沿岸地域の魚の含有量よりも低かった。総水銀およびメチル水銀の含有量は、それぞれ $0.006 \sim 0.32 \times 10^3 ng/g-ww$ および $0.003 \sim 0.31 \times 10^3 ng/g-ww$ であり、そのうち、ハモ (ウナギ目ハモ科) *Muraenesox cinereus* のメチル水銀含有量がUS・EPA (2001) のガイドライン値 ($0.3 \mu g/g-ww$) を超えており、 $0.31 \mu g/g-ww$ であった。採取した魚介類のセレン含有量は、無脊椎動物で $2.61 \times 10^3 ng/g-dw$ [$0.92 \sim 5.68 \times 10^3 ng/g-dw$]、魚類で $2.49 \times 10^3 ng/g-dw$ [$0.39 \sim 7.53 \times 10^3 ng/g-dw$] であった。この含有量は他の海洋地域で報告された魚の含有量と同程度であった。

EDIは、FAO/WHO合同専門家委員会 (JECFA) によって設定された暫定耐容週間摂取量 (Provisional tolerable weekly intake, PTWI) を1日摂取量に換算した値に基づいて評価が行われた。総水銀とメチル水銀のPTWIの1日摂取量換算値は $0.71 \mu g/kg-bw/日$ および $0.23 \mu g/kg-bw/日$ であった。舟山市住民の総水銀とメチル水銀のEDIは、 $0.007 \sim 0.381 \mu g/kg-bw/日$ および $0.004 \sim 0.374 \mu g/kg-bw/日$ であり、PTWIをおおよそ超えない範囲となった。しかしながら、ハモ ($0.374 \mu g/kg-bw/日$) とモトギス (*Sillago sihama*, キス科, $0.304 \mu g/kg-bw/日$) の摂取を介したEDI_{MeHg}はPTWIを超えており、これら2つは、舟山市民に健康上の脅威をもたらす魚種として評価されている。採取された魚介類のSe:Hgモル比は、3.73から230と計算され、その値は1より高く、またHBVSe値は4.94から95.4と計算され、その値は一様に正であった。両指標ともセレンが水銀よりも多く存在していることを示しており、東シナ海の魚介類を介した水銀毒性はセレンにより保護されている可能性があると考えられていた。

生息地別および栄養段階別に分類した魚類間において、Se:Hgモル比に有意差は観察されなかったが、HBVSe値は、低・中栄養段階の魚介類 (図2-1のFig. 4(a)のLTとMT) よりも高栄養段階の魚介類 (同HT) において有意に高く、遠洋魚 (図2-1のFig. 4(b)のpelagic)・底生遊泳魚 (同benthopelagic) よりも底生魚 (同benthic) において有意に高く算出された。つまり、栄養段階が高くかつ底生に棲む魚介類の摂取は、その他の魚の摂取よりも健康上のリスクが低いことを意味する。この結果は、従来のEDIベースの健康リスク評価結果とは対照的である。つまり、栄養段階が高くかつ底生に棲む魚介類は水銀含有量が多いため、EDIベースでは健康リスクが高い魚種として評価されることとなる。

今回採取された魚介類において、栄養段階と総水銀もしくはメチル水銀含有量の間には正の相関関係があったが、栄養段階が1ユニット増加したときの水銀の増加量

(trophic magnification slope [TMS]、次ページFig.1の近似直線の傾き)は、総水銀において0.064、メチル水銀において0.087であり、これらの値は水生生態系における世界平均値より小さい(例:メチル水銀に関するTMSの平均値0.22、範囲:0.08~0.38)。これは、東シナ海における食物網では、水銀の生物濃縮は比較的少ないことを意味している。その理由として、東シナ海域における集中的な漁業活動により栄養段階が上位の生物が漁獲されていることが原因であろうと考察されていた。

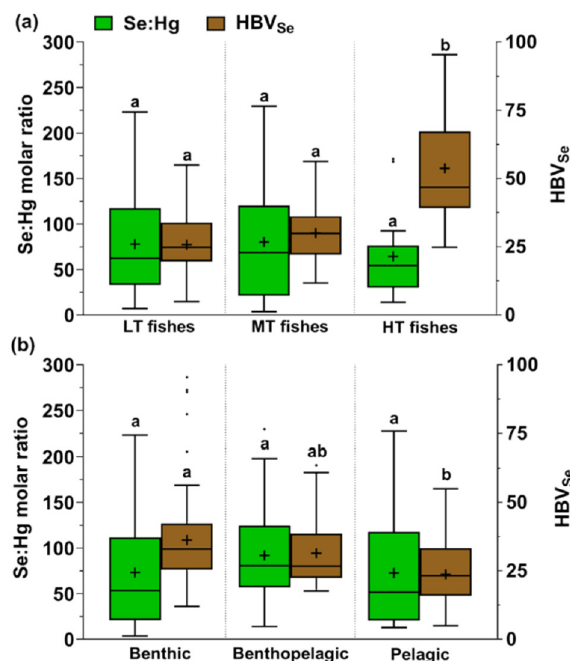


図 2-1 (引用文献の Fig. 4.)
Box-and-whisker plots of median values, mean values and variances in Se:Hg molar ratio and HBV_{Se} in fishes among three trophic groups (a) and among three habitats (b). Different letters above the boxes represented significant differences (Kruskal-Wallis ANOVA; p<0.05).

水生生物への環境毒性物質の蓄積は世界的な問題であり、魚類における有毒金属の監視は、環境衛生と公衆衛生の両方において重要である。ザンビアは南部アフリカ開発共同体で最大の養殖ティラピアの生産国(20,000トン生産/年、2014年)であるが、ザンビアを含むサハラ以南のアフリカの天然魚(野生魚)や養殖魚における金属の生物蓄積に関する科学的データは限られている。本研究³では、ザンビアにあるカリバ湖(東経28度、南緯17度にある人造湖(1963年に水力発電を目的として建設)、面積は5400 km²、平均水深29 m)の魚分類摂取を介した水銀曝露による人への健康影響を評価するために、カリバ湖で養殖するティラピア(2つの養殖場)とカリバ湖に棲む野生のティラピア(養魚場から離れた2箇所と近位の1箇所)の水銀とセレンを含む複数の重金属含有量を測定し、推定週間摂取量(Estimated weekly intake, EWI)とPTWIを比較するとともに、調整セレン健康便益値(HBV_{Se}値)について検討が行われていた。水銀に関する情報を記述すると、2016年6月から7月にかけて、合計172匹の野生ティラピアと養殖ティラピアが採集され、各魚から約200 mgの筋肉サンプルを採取し、酸分解の後に誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)により分析を実施した。すべての魚における水銀含有量(0.001~0.16 mg/kg-ww)は、WHO/EUによって設定された人の消費に対する最大基準値(0.5 mg/kg-ww)を下回っていた。測定値を各指標値に換算した結果、すべての魚における水銀のEWI値(6.69 × 10⁻⁶~6.33 × 10⁻⁵ mg/kg-bw/週)は、PTWI値(0.004 mg/kg-bw/週)よりも低く、HBV_{Se}値はすべての魚において正であることが示された。

従って、今回採取したカリバ湖の魚介類に関して、摂取を介した人への水銀曝露による健康リスクは低いと評価された。ただし、特定の1箇所（図2-2、site 1）の野生ティラピアの水銀含有量（平均値0.021 mg/kg-ww）は他の箇所の魚の値（平均値0.002~0.009 mg/kg-ww）より高く、site 1の野生ティラピアの体長が長かったことから（site 1平均値35.6 cm、他箇所平均値23.6~30.7 cm）、site 1のティラピアは、他箇所のティラピアより生存期間が長く、それによって水銀が多く蓄積された可能性がある」と述べられていた。また、site 1周囲では、石炭の採掘が行われていたこと（詳細な情報は本論文に記載されていない）がsite 1の野生ティラピアの水銀蓄積に影響を与えている可能性がある。以上を考慮して、養殖ティラピアの水銀含有量は人間が消費しても安全であるが、野生ティラピアに関しては、個体によっては人への健康リスクの程度が異なる可能性がある」と結論されていた。

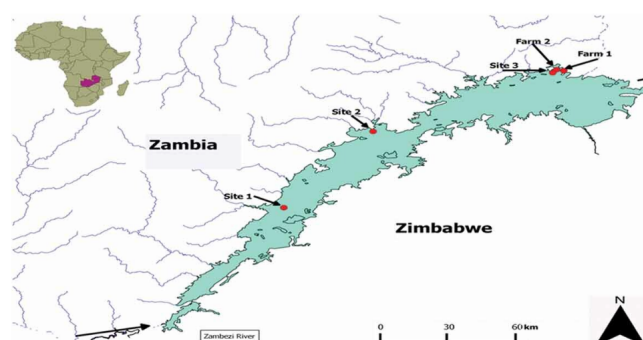


図 2-2（引用文献の Figure 1）

Map of Lake Kariba showing the 5 locations (sites 1-3 and farms 1 and 2) where tilapia was collected on the Zambian side. (Courtesy of Eliezer Brown Mwakalapa 2019).

これまでキノコは伝統的に珍味として考えられてきたが、近年はその栄養学的利点が理解され、健康食品としての需要と関心が高まっている。Barea-Sepulvedaらは、キノコ摂取を介した人への水銀曝露のリスクを評価するために、スペイン南部とモロッコ北部で採取された野生の食用キノコの水銀とSeを含む複数の重金属含有量を測定し、EDIと暫定耐容1日摂取量（PTDI）を比較するとともに、健康リスク指数（Health Risk Index, HRI）の評価をおこなっている。水銀に関する情報を記述する⁴。

2017年および2018年の秋、スペイン南部とモロッコ北部の様々な場所から野生の食用キノコ5種（*Agaricus silvicola* [シロモリノカサ]、*Amanita caesarea* [セイヨウタマゴタケ]、*Boletus aereus* [ポルチャーニの一種]、*Boletus edulis* [ヤマドリタケ、ポルチャーニ]、および*Russula cyanoxantha* [カワリハツ]、計16サンプル）が収集された。各キノコは乾燥粉末化され、そのうち250 mgが酸（HNO₃）分解された後にICP-MSで分析された。

EDIは「 $EDI (mg/kg-dw[乾重量]/日) = (C_{metal} \times D_{food\ intake})/bw$ 」の式で算出した。ここで、Cは子実体中の金属元素濃度（mg/kg-dw）、D_{food}は成人1人1日あたりの該当キノコの平均摂取量（g/日、本研究ではdw=30 g [湿重量ww = 300 g相当]）、bwは成人の平均体重（kg、同70 kg）である。HRIは「 $HRI = EDI/R_fD$ 」の式で算出した。ここで、R_{fD}は該当金属の1日摂取許容量である。HRI値が1以下であれば、該当のキノコの摂取は消費者にとって安全であると見なされる。米国EPA統合リスク情報システム（IRIS）データによると、R_{fDHg}の参照値は0.3 μg/kg-bw/日である。

分析の結果、Parc Naturel Bouhachem（モロッコ）で収集された*B. aereus*が水銀を最も多く含んでいた（ 11.1 ± 0.489 mg/kg-dw）。同地では、最も水銀を含んでいないキノコも採取された（*A. silvicola*, 1.19 ± 0.023 mg/kg-dw）。過去の文献では、イタリア産の*R. cyanoxantha*の水銀濃度は 1.31 mg/kg-dw、スペイン南部産の*A. caesarea*の柄と笠の水銀濃度は 0.81 mg/kg-dwと 2.03 mg/kg-dw、トルコ産の*A. silvicola*では 0.15 mg/kg-dw、スペイン北部産の*B. aereus*および*B. edulis*では 3.0 および 2.0 mg/kg-dwの濃度が報告されている。著者らは、本研究で採取したキノコの水銀含有量レベルは、比較的高いとしている。採取したキノコのSe含有量は、 $0.278 \pm 0.003 \sim 76.8 \pm 1.46$ mg/kg-dwの範囲であり、以前に報告された結果と一致していることが観察された。また、ほとんどのキノコにおける水銀のEDI値（ $0.512 \sim 4.74$ μ g/kg-bw/日）は、PTDI値（ 0.57 μ g/kg-dw/日）よりも高く、すべてのHRI値は1より大きいことが示された（図2-3、黒線はHRI = 1を示す）。以上より、著者らはキノコ摂取は人の健康を害する水銀曝露をもたらす可能性がある」と結論している。ただし、本研究におけるキノコの1日摂取量の設定は湿重量300 gであり、これは日本の日常の食事量としては想定しにくい。日本人のキノコ消費量（およそ 11.3 g/日、2019-2021年家計調査）で評価すると、EDI値は $0.02 \sim 0.18$ μ g/kg-bw/日であり、PTDI値（ 0.57 μ g/kg-bw/日）より小さい。著者らも「キノコの季節にはキノコの過剰摂取は控えるように」と記述している。また、本研究で採取されたキノコにはSeも豊富に含まれており、他の多くの研究と同様に調整セレン健康便益値（HBVSe値）等による健康評価も必要であろう。

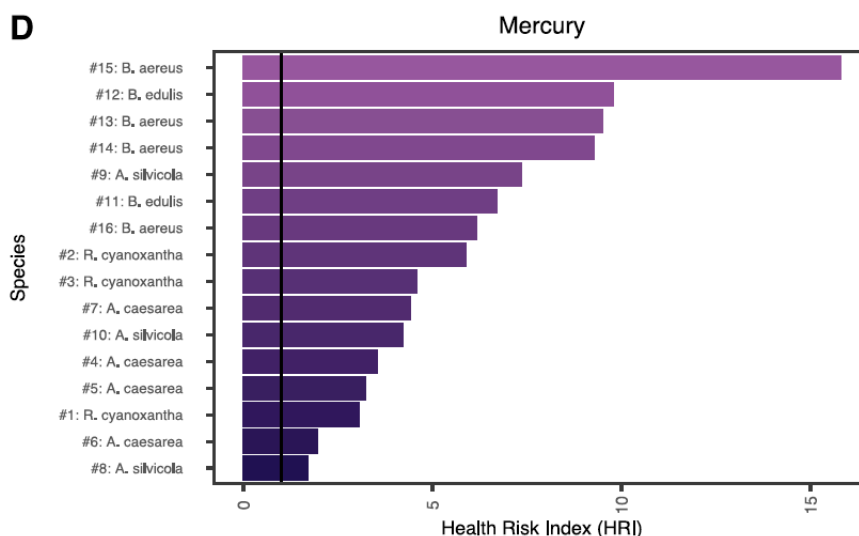


図 2-3 （引用文献の Figure 3.）

Bar charts of the Health Risk Index (HRI) result according to metallic elements and metalloids determined for all the wild edible mushroom species studied: (A) Cr HRIs; (B) As HRIs; (C) Cd HRIs; (D) Hg HRIs; (E) Pb HRIs; (F) Cu HRIs; (G) Zn HRIs; (H) Se HRIs. The HRI limit has been represented with the help of a vertical black line in the bar charts.

同じくLiuら⁵は、食用キノコの健康リスクを評価するために、過去に報告された10か国、約400種の野生の食用キノコにおける鉄、マンガン、亜鉛、銅、カドミウム、鉛、水銀、ヒ素の含有量に関する文献のレビューを実施しており、水銀に関する情報を整理する。

Demkovaら⁶は、スロバキアの60地域から3種（*Boletus subtomentosus* [アワタケ]、*Imleria badia* [ニセイロガワリ]、*Xerocomellus chrysenteron* [キッコウアワタケ]）の野生食用キノコ（合計501サンプル）を収集し、水銀含有量を測定した。その60地域のう

ち22地域で土壌の水銀濃度がスロバキアの制限値を超えており、その地域は採鉱地域であったという。水銀含有量に関して、生育した土壌中、キノコの笠、そして柄の間に強い正の相関が確認されたことから、キノコは生育環境由来の水銀を蓄積すると推測された。つまり、水銀汚染地域に分類される地域で育った野生キノコを消費することには大きなリスクがあると考えられ、特に*B. subtomentosus*が水銀を蓄積する能力が高いことを示した。Arvayらは⁷火山活動によって土壌中から高濃度の水銀が検出された地域でにおいて、6種の野生の食用キノコを収集し、水銀含有量を測定したところ、水銀含有量の最低値は13 mg/kg、最高値は52 mg/kgであったことを報告した。その他にもハンガリーで栽培された36種の野生食用キノコ（合計 112サンプル）の水銀含有量を測定したところ、ブタペスト中心部に近い地域で採取した*Lepista inversa*と*Lepista luscina*の水銀含有量は112サンプルの中で最も多く、それぞれ7.44 mg/kgと9.88 mg/kgであり、ブダペストの中心部の水銀汚染レベルが高いことに起因することなどが報告されている。上記文献に基づき、成人（体重60 kg）が該当のキノコを1日11.3g（日本人のキノコ消費量 [2019-2021年家計調査]）消費したと仮定すると、水銀のEDIは、0.37~1.86 μ g/kg-bw/日となり、PTDI (0.57 μ g/kg-bw/日) を超えることとなる。従って、都市活動、採掘、火山活動などによって水銀汚染された地域で生育した野生キノコの消費のにはには注意が必要と考えられた。

2-2) 小規模金鉱山に関連した環境問題

小規模金鉱山における金の精錬作業で水銀が利用される場合があり、その工程で水銀蒸気などとして環境に放出された水銀が地球規模における水銀の重要な汚染源となっている。小規模金鉱山と関連する水銀問題を検索するため、PubMedで {mercury[Title] or methylmercury[Title]} and {gold mining[all field] or goldmining[all fields]} により検索し文献レビューを行った。2022年中に発刊された文献は38編が確認された。

このうち一般的な総説3編を除くと、人の健康影響に関する報告10編、鉱山周辺の環境に関する報告25編であった。調査地別では、ブラジルとコロンビアからの報告が各5編、ガーナが4編、ペルー3編、メキシコ、ジンバブエ、フィリピンから各2編などであり、日本の研究機関に所属する研究者が筆頭著者として関与した報告は1編であった⁸。この中から人への水銀曝露を取り扱った報告より2編を紹介する。

全球的なアプローチとして、世界の一般集団のリスクの推定を試みた解析が報告されている⁹。小規模金採掘 (ASGM) に由来する汚染について、大気-陸-海洋-生態系および曝露-リスク-評価モデルのフレームワークより解析を行なったもので、ASGMに由来する汚染は、現在の大気中の水銀沈着、プランクトンのメチル水銀濃度、および土壌の総水銀濃度に対し、それぞれ12%、10%、および0.63%寄与しており、その結果の健康リスクとして年間に世界の一般人口で知能指数として 5.8×10^5 ポイントの減少と 1,430人の死亡を引き起こすと推定されていた。この世界的な健康影響は1,540億ドルと計算され、ASGMによる地域への影響の1.5倍であり、全ASGMの総収益 (3,190億ドル) の半分を占めると計算される。さらに、ASGMによって収益が得られる地域と、健康リスクを被る地域にも大きなギャップが生じることが指摘されている（図2-4）。従って、先進国から構成されるグローバルノースによる意識向上、能力構築、技術移転などの介入措置は費用対効果が高いと指摘されていた。

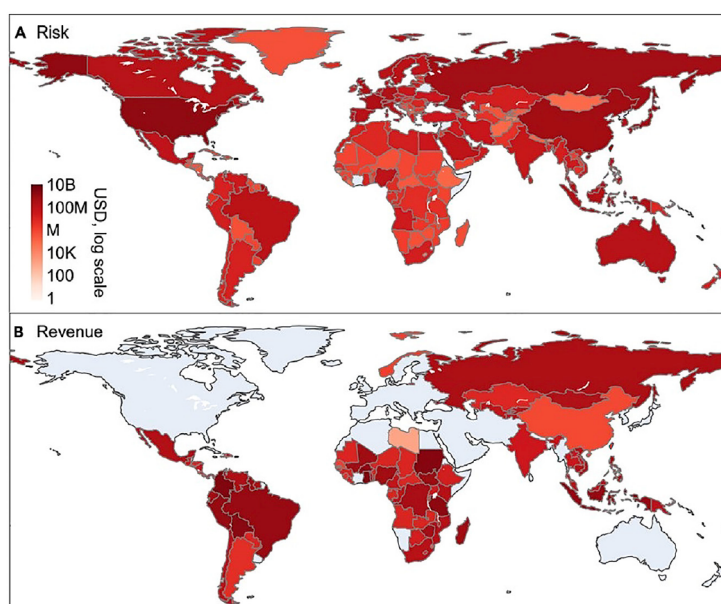


図 2-4 (引用文献の Figure 2.)

Monetized health impacts and economic revenue of Hg emissions from ASGM in 2012 Economic valuation of the health impact (A) and gain via gold production (B) in 2012 attributable to the Hg emissions from artisanal and small-scale gold mining.

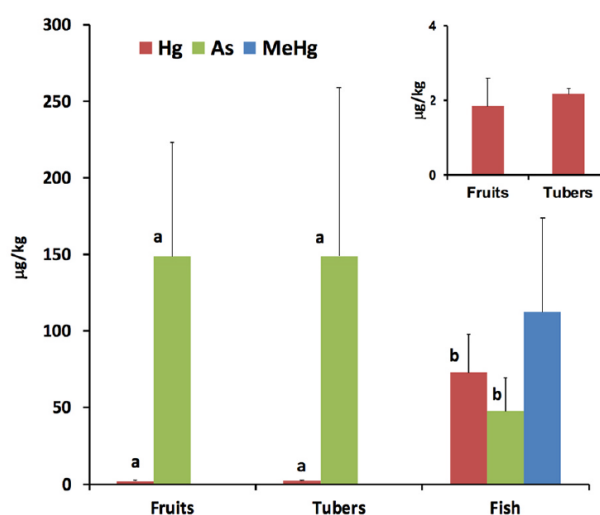


図 2-5 (引用文献の Fig. 3.)

Hg and As concentrations (μ g/kg) in food shown by (a) individual species, (b) fruits and tubers for Hg, and (c) food category.

鉱山流域の住民を対象とし、水銀摂取量を推定し健康リスクを解析した報告が、コロンビア北西部チョコ県西部地域に位置する自治体で行われた¹⁰。この地域は熱帯雨林帯の気候で、降水量が多く、人間の居住地はアトラート川を中心に4つの河川に沿って分布する。その地域で食品中の水銀とヒ素、魚のメチル水銀の濃度を分析し（図2-5）、178人の居住者について、小児（CHD）、出産可能年齢の女性（WCBA）、その他（RP）の3つの集団に分けて解析を実施し、メチル水銀のEWIは、FAO/WHO が推奨するCHDおよびWCBAの暫定耐容週摂取量(1.6μ g/kg-bw/週)のそれぞれ1.9倍および2.4倍を示し、ヒトの推定曝露量と耐容一日摂取量の比較から算出されるハザード比（HQ）は安全レベル（HQ<1）を

上回った。RPについてはPTWI ($3.3 \mu\text{g/kg-bw/週}$) を超過しなかったものの、鉱山周辺における居住者での水銀の人体汚染に関する問題提起となっていた。なお、同時にヒ素のリスク評価をも実施しており、ヒ素の曝露源は様々な食品、特に果物に由来し、ハザード指数も高いことが述べられていた。

2-3) 水俣条約および有効性評価

水俣条約の締約国は条約の有効性評価のためにヒト・バイオモニタリングプログラムを実施することが求められているが、第1回目の有効性評価は2023年のCOP6にて実施される予定である。2022年度には、この有効性評価を考える上で参考になる文献として、ノルウェーおよびドイツから大規模なヒト・バイオモニタリングの結果が報告された。

ノルウェー中央部トロンデラグでは住民健康調査 (HUNT) が10年ごとに実施されており、2006-08年実施の第3回調査では地域、生活様式、社会人口学的要因による血中微量元素への影響調査のため、水銀を含む28元素がプロジェクトとして初めて報告された¹¹。このヒト・バイオモニタリングプログラムでは十分な人口規模の無作為抽出が行われており、標本がノルウェー中央部の3つの地理的区分である「沿岸部」、「フィヨルド・都市部」、「内陸・山間部」の住民を代表するように設計されている。対象は20歳から91歳までの1011人であった。

19種類の血中微量元素には地域間差が認められ、水銀濃度には沿岸部がフィヨルド・都市部と内陸・山間部間に比べて高い傾向があり、水産物から摂取されることの多い水銀、ヒ素、臭素、セレンの血中濃度は脂肪量の多い魚の摂取量と関連があることが示されている (図2-6)。血中水銀濃度には年齢とともに上昇する傾向があったが、アルコール摂取、喫煙、BMI、性別、教育や所得とは関連が認められていない。全対象地域の血中水銀濃度の幾何平均値は $2.74 \mu\text{g/L}$ であり、後述するドイツの一般市民よりも高かったが、魚介類消費の多いフィンランドの研究¹²で報告された中央値 $2.7 \mu\text{g/L}$ と同等であった。他27種の血中微量元素濃も、近年の欧州で報告されているレベルと概ね同等であり、ノルウェー中央部トロンデラグ地域における有害微量元素への曝露は少なかったと結論されている。

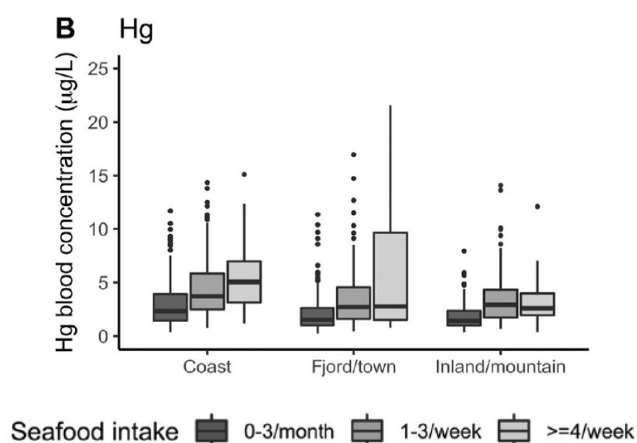


図 2-6 (引用文献の Figure. 1.)

Whole blood concentrations of Hg in the three geographical areas (coast, fjord/town, inland/mountain), by fatty fish intake.

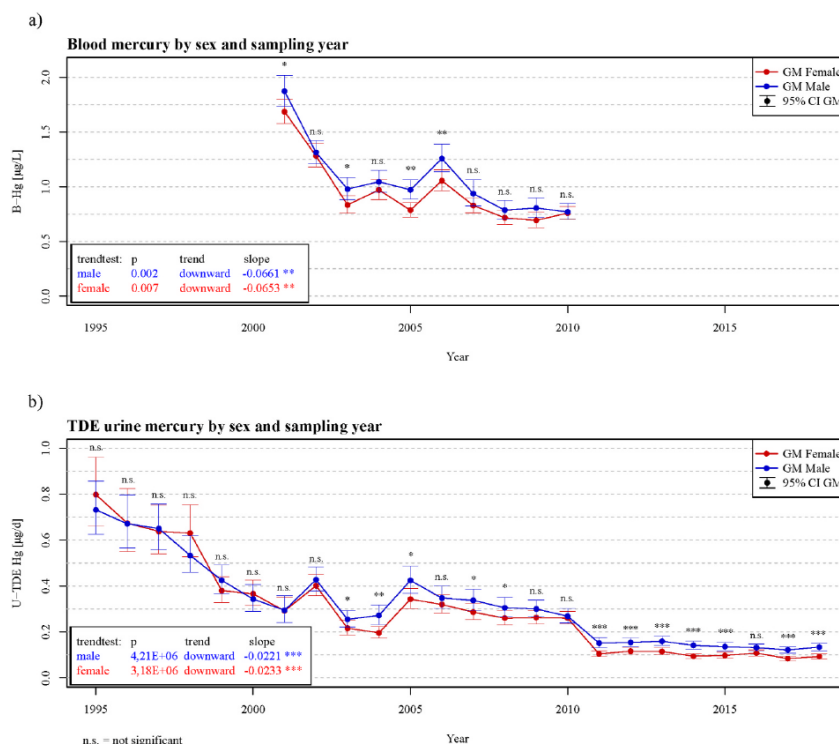


図 2-7 (引用文献の Figure. 2.)

Trends of Hg concentrations in a) blood and b) total daily urinary excretion by sex for all four sampling sites combined. Geometric Mean (GM) values with 95% confidence interval (CI).

ドイツではヒトと環境への曝露傾向の記録と評価を目的に、環境庁（German Environmental Agency）がヒト・バイオモニタリングを1995年以降毎年実施している。ドイツ4都市にて、環境試料バンク（German Environmental Specimen Bank）の一部として実施され、医学部学生（20歳から29歳）の男女計120名からの24時間蓄尿、血液に加え、歯科検査（アマルガム充填数）や、魚介類摂食調査等を調査している。全国民の代表性はないものの、職業性曝露のない若年成人のバックグラウンド曝露量とみなされる。他の欧州諸国では短期間または単年度のモニタリングが多く、ドイツ環境庁が実施するヒト・バイオモニタリングの報告は欧州で最も長い水銀曝露に関する時系列データであり貴重な情報と考えられる。今回紹介した文献は、ドイツ若年成人の尿中水銀および血中水銀の両方が過去数十年の間に明らかに減少していることを示し、欧州汚染物質排出登録等の1980年代からの水銀削減措置の有効性を示している。しかし、近年の水銀濃度は横ばいになっており、現在の削減策が限界に達したことも示している。詳細であるが、23年間の尿中総水銀（1995年-2018年）と9年間の全血中水銀（2001年-2010年）の測定結果を解析し、水銀濃度の変化とその濃度に影響を及ぼす因子が報告されている¹³。2018年の1日あたりの尿中総水銀排泄量（ $0.11 \mu\text{g/day}$ ）は1995年（ $0.76 \mu\text{g/day}$ ）の14%（ $n=10,069$ ）、2010年の血液中総水銀濃度（ $0.77 \mu\text{g/L}$ ）は2001年（ $1.76 \mu\text{g/L}$ ）の43%（ $n=4085$ ）にまで低下している（図2-7）。調査期間中、ドイツ・ヒト・バイオモニタリング委員会が提供する参照値であるHBM-I（健康影響が十分な確度で否定できない）の尿中水銀濃度 $5 \mu\text{g/g creatinine}$ （ $7 \mu\text{g/L}$ 相当）および血中水銀濃度 $5 \mu\text{g/L}$ を超える割合はわずかであった。とくに尿中水銀濃度に大きく影響した要因は、歯科用アマルガム充填剤の使用削減であり、1995年以降に代替品が推奨されるようになり、アマルガム充

填面の数が1995年の平均10.1面から2018年の0.52面まで減少している（図2-8）。この傾向は尿中水銀濃度の減少に類似している。尿および血中総水銀濃度がHBM-I値を超えた対象者は全対象者の0.2%および0.8%に相当した。HBM-I値未満の対象者に比べて、尿中総水銀濃度がHBM-I 値を超えた対象者のアマルガム充填面の数は平均20面であり、血中総水銀濃度が超えた対象者はそうでない場合に比べ2 倍の魚摂取量（2.6 g/kg-bw/週）であった。

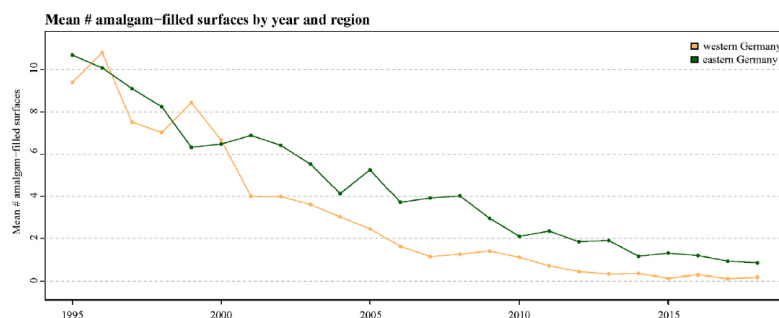


図 2-8（引用文献の Figure. 3.）

Differences between sampling sites in eastern and western Germany in terms of number (#) of amalgam-filled surfaces.

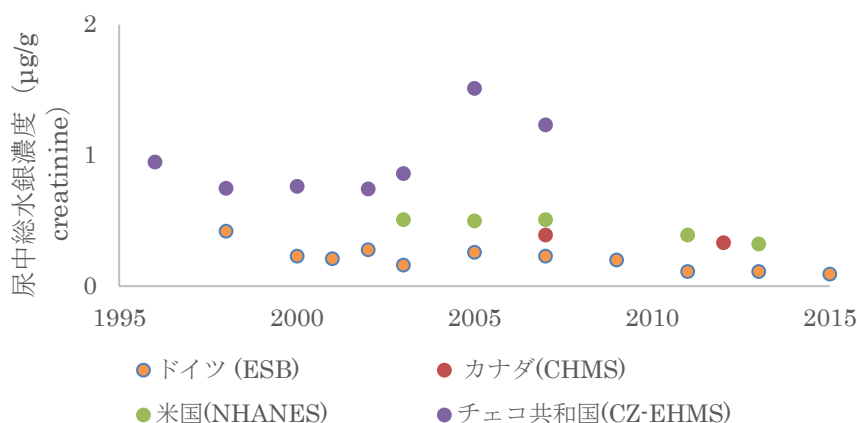


図 2-9 (引用文献の Figure. 4.)

ヒト・バイオモニタリングにおける尿中総水銀濃度（ μ g/g creatinine）（Table 5 を改変して作成）

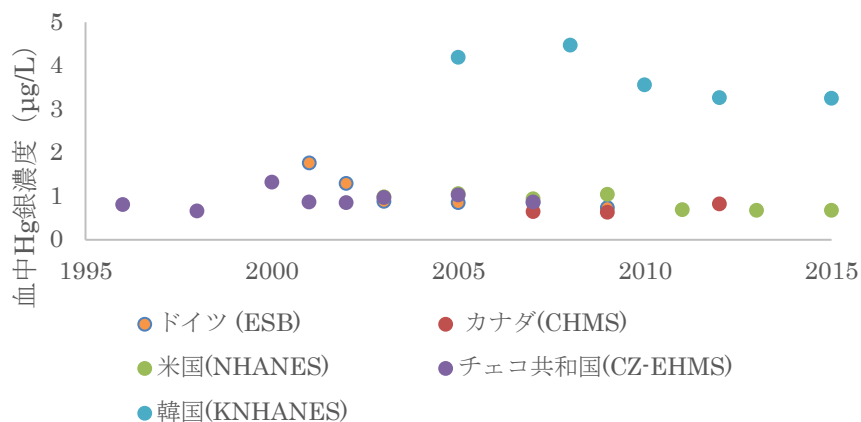


図 2-10 (引用文献の Figure. 5.)

ヒト・バイオモニタリングにおける血液中総水銀濃度（ μ g/L). 引用文献の Table 5 および Seo ら¹⁴の Table 1 を改変して作成

尿中クレアチニン補正したドイツ環境試料バンク調査の24時間蓄尿中水銀濃度は、他の比較的長期的なヒト・バイオモニタリングプログラムであるカナダ健康対策調査（CHMS）や米国国民健康栄養調査（NHANES）と比較すると、それらで使用されたスポット尿サンプルの水銀レベルよりもかなり低い（図2-9、引用文献のFigure. 4）。朝のスポット尿の水銀濃度はクレアチニン補正しても24時間蓄尿の水銀濃度よりはるかに高くなることが知られている¹⁵。そこで、同じ採取法に基づく一般集団を比較するため、ドイツ環境試料バンク調査に先行して行われたドイツ環境保健調査（GesES）の1997-99年の水銀曝露レベル $0.34 \mu\text{g/g-creatinine}$ と他国を比べると、2013-14年の米国（ $0.32 \mu\text{g/g-creatinine}$ ）および2012-13年のカナダ（ $0.33 \mu\text{g/g-creatinine}$ ）と同等レベルである。アメリカの国民健康栄養調査でも2011年以降に明確な減少傾向が認められるが、ドイツの尿中総水銀濃度の減少傾向から見て取れるように、ドイツの一般住民の現在の水銀曝露量は米国やカナダの現在の水銀曝露量と比較して低いと結論されていた。

ドイツ若年成人の血液中総水銀濃度は、他国のヒト・バイオモニタリングプログラムであるカナダの事例に比べるとわずかに高いが、米国およびチェコ共和国の国民とほぼ同じ曝露レベルであったことが示されていた（図2-10、引用文献のFigure. 5）。一方、魚消費量の多いフィンランドの $2.18 \mu\text{g/L}$ ¹⁶、ノルウェーの $4.0 \mu\text{g/L}$ ¹⁷、韓国の $2.9 \mu\text{g/L}$ ¹⁴、日本の $3.83 \mu\text{g/L}$ ¹⁸に比べるとかなり低いことが示されていた。

3. 人への曝露と健康影響

3-1) 胎児期曝露の影響

メチル水銀は中枢神経系に影響を及ぼすことが知られ、胎児や新生児は発達期にあることから感受性が高い。このため1990年代の後半から低濃度のメチル水銀曝露が出生後の発達に及ぼす影響を調べる出生コホート調査が世界で立ち上げられてきた。その中でも、フェロー諸島およびセイシェル共和国で進められている研究が注目されてきた。デンマーク領フェロー諸島では、鯨をタンパク源として多食する食生活を有しており、メチル水銀の曝露レベルが高く、Grandjeanらによる疫学調査が進められており、胎児期のメチル水銀曝露は、7歳、14歳、22歳における言語、記憶、注意、運動などの能力が低下することがこれまでに報告されている。一方、セイシェル共和国では魚介類を多食する食習慣を有していることからやはりメチル水銀の曝露レベルが高く、Rochester大学を中心に健康影響を調べるコホート研究が進めている。ただし、セイシェル共和国の調査結果では、これまではメチル水銀の曝露による影響は明確ではなく、場合によっては子どもの発達に関する得点が向上する現象も報告されており¹⁹、この2つの研究グループの結果が異なることから両グループ間の論争が始まった経緯がある。

さて、2022年に、妊娠または周産期曝露を対象とする疫学研究について、PubMedを用いて[methylmercury and child development]と検索すると10編が抽出されるものの、神経発達を取り扱う文献は存在しなかった。一方、[mercury and child development]と検索すると47編が抽出された。その中で神経発達を取り扱う文献は8編であった。このうち、フェロー諸島での疫学調査からは1編、セイシェル共和国の疫学調査からは3編の文献が発表されており、まずこの両研究について報告する。

フェロー諸島のグループから発表された論文は母乳に関する論文である。さまざまな細胞が細胞外小胞（Extracellular Vesicles: EVs）を産生しており、母乳にもEVsが含まれ、母から子への栄養や情報の伝達に利用されていると考えられている。母乳中のEVsに

はマイクロRNA (miRNA) が多く、その発現にはBMIや喫煙などが関連することがわかっているが、化学物質にも敏感であると指摘されている。そこでメチル水銀などの化学物質によるmiRNA発現への影響が検討された²⁰。1997年から2000年にフェロー諸島で出産した母親を対象とし、産後2日から74日の間に収集された母乳333件よりEV RNAを分離し、ターゲットライブラリー調製法を使用して2083のmiRNAをシーケンスし、統計解析に使用している。水銀を含む化学物質とmiRNAとの間に明確な関連性は明らかにはならなかったが、スペース主成分分析を実施し、ベイジアンカーネルマシン回帰 (BKMR) を行ったところ、水銀は1つの主成分軸と正に関連したことなどが報告されている。子どもの健康における乳EV-miRNAの役割については未解明なことが多く、水銀による神経毒性との関連性なども今後の課題であるものの、水銀の毒性メカニズムを考える上で貴重な知見ではないかと述べられている。

セーシェル諸島では2つの出生コホートが立ち上げられており、最初のコホート研究であるMainコホートは1989-1990年に参加者を登録 (779組の母子で構成)、児が24歳に成長するまで続けられている。これまでの研究成果では、メチル水銀曝露について一貫した結果が得られているわけではない。そこで小児期のメチル水銀曝露と成人期の精神神経発達との関連を総合的に解析することを意図し、小児期曝露は6ヶ月、19ヶ月、5.5歳の毛髪水銀の平均値とし、成人期曝露は17、19、22、24歳の平均値として、改めて解析を実施した²¹。小児期曝露 (TW-C) の毛髪水銀の平均値は $5.34 \mu\text{g/g}$ (標準偏差 $2.47 \mu\text{g/g}$) であり、成人期曝露 (TW-A) の平均値は $7.13 \mu\text{g/g}$ (標準偏差 $3.77 \mu\text{g/g}$) である。性別、検査時年齢、母親IQ、母親の社会経済指標、小児の家庭環境観察スコアを交絡要因とした重回帰分析 (毛髪水銀は対数変換) により、検討された85の指標のうち実行機能 (ウィスコンシンカード分類検査17歳、CANTAB次元シフト課題22歳)、言語能力 (ボストン呼称検査22歳)、注意 (注意変数試験24歳) を含む12項目でいずれも曝露が増えると機能が低下する有意な関連が認められた。ボストン呼称検査 (Boston Naming Test:BNT) の結果を図3-1に示す。この結果によれば、セーシェル共和国でもメチル水銀の曝露により、負の影響が観察されることが示されたと解釈される。

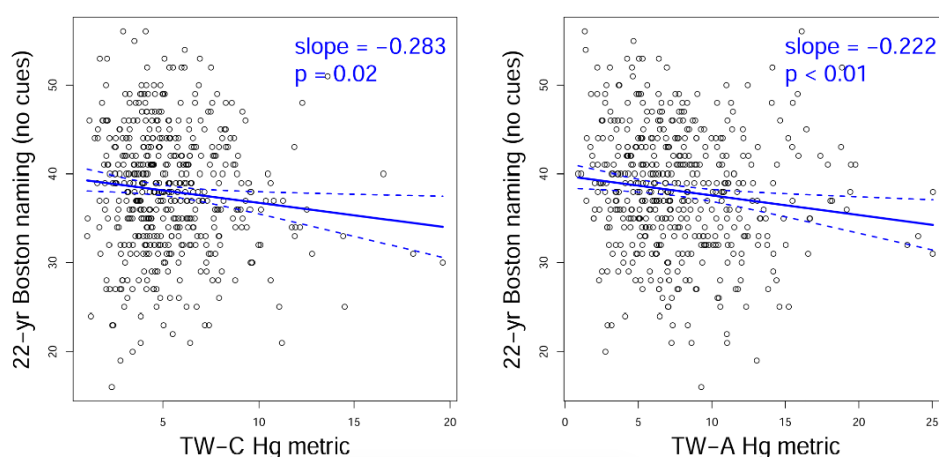


図 3-1 (引用文献の Fig. 1.)

Relationship between 22-year Boston Naming Test and the logarithm of the 24-year TOVA visual Response Time mean and visual Response Time variance versus the TW-C and TW-A mercury metrics among the SCDS Main Cohort participants. Superimposed are the slopes (solid lines) and 95% confidence intervals for the mean response (dashed lines) from the covariate-adjusted regression models.

表 3-1 (引用文献の TABLE 4)

Results of neuropsychological tests in children without neurological disease and adjusted regression coefficients (betas) for the logarithmic transformation of the cord blood mercury concentration.

Test	N	Mean	Interquartile Range	Multiple Regression		Peters-Belson Adjustment		Low-Level Exposure ^a	
				Beta	p-Value	Beta	p-Value	Beta	p-Value
NES2 Finger Tapping (maximum in 15 s)									
Preferred hand	901	42.9	39–47	–1.10	0.05	–1.18	0.03	–0.68	0.29
Other hand	901	41.2	37–45	–0.39	0.46	–0.37	0.47	–0.13	0.83
Both hands	895	55.5	47–64	–1.67	0.14	–1.86	0.08	–0.62	0.63
NES2 Hand-Eye Coordination (average of best two trials)									
Error score	897	2.60	2.41–2.80	0.034	0.19	0.033	0.20	0.033	0.28
Tactual Performance Test (s)									
Preferred hand	852	466	231–583	–14.3	0.63	–18.8	0.60	–11.3	0.76
NES2 Continuous Performance Test (first year only)									
Ln total missed responses	431	6.79	2–10	0.12	0.02	0.14	0.007	0.21	0.0005
Average reaction time (ms)	428	759	705–809	40.3	0.001	38.2	0.0002	46.9	0.0003
Wechsler Intelligence Scale for Children—Revised									
Digit Spans	889	3.8	3–5	–0.27	0.05	–0.27	0.05	–0.31	0.05
Similarities	746	7.4	5–10	–0.05	0.90	0.14	0.70	0.65	0.15
Squareroot Block Designs	888	14.6	7–20	–0.17	0.11	–0.25	0.02	–0.13	0.27
Bender Visual Motor Gestalt Test									
Errors on copying	895	29.4	26–33	0.67	0.15	1.04	0.03	0.71	0.19
Reproduction	841	3.0	2–4	–0.25	0.10	–0.16	0.31	–0.43	0.02
Boston Naming Test									
No cues	866	25.0	21–28	–1.77	0.0003	–1.66	0.0007	–1.42	0.01
With cues	865	27.5	24–31	–1.91	0.0001	–1.82	0.0002	–1.57	0.005
California Verbal Learning Test (Children)									
Learning	879	27.9	22–34	–1.25	0.12	–1.30	0.11	–1.55	0.10
Short-term reproduction	867	4.0	2–6	–0.57	0.02	–0.63	0.009	–0.74	0.009
Long-term reproduction	837	4.4	2–7	–0.55	0.05	–0.64	0.02	–0.56	0.08
Recognition	830	10.4	10–12	–0.29	0.15	–0.28	0.15	–0.22	0.34
Nonverbal Analogue Profile of Mood States									
Average positive moods	825	59.8	48.0–80.5	2.61	0.31	2.39	0.34	3.66	0.20
Average negative moods	825	36.0	16.3–52.6	–0.04	0.99	0.17	0.94	1.83	0.51

^a Maternal hair-mercury below 10 µg/g.

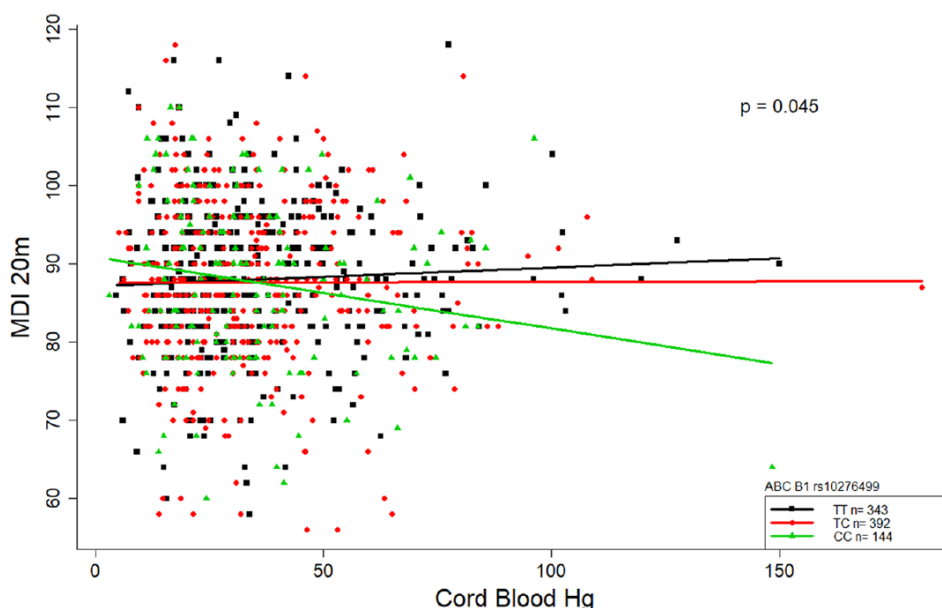


図 3-2 (引用文献の Fig.1.)

The relationship between cord blood MeHg levels and scores on the mental development index (MDI) from the interaction model. The *ABCB1* rs10276499 of children is significantly modifying the association between cord blood MeHg and MDI (2df test for interaction, $p = 0.045$). There was no association between cord blood MeHg and MDI among those with TT (slope=0.024, CI=(-0.03, 0.07), $p = 0.353$) or CT (slope=0.0014, CI=(-0.05, 0.05), $p = 0.955$), whereas for the rare allele homozygotes (CC), MDI scores declined with increasing cord blood MeHg (slope= -0.091, CI=(-0.17, -0.01), $p = 0.045$). The results of the interaction models (including this one) are not presented in any table; this is the only significant interaction between child SNPs and cord blood MeHg out of the six SNPs and two outcomes considered.

このBNTについては、フェロー諸島で行われた出生コホート研究でも、7歳での調査で胎児期メチル水銀曝露と最も鋭敏に関連した指標の一つであることが示されており²²、過去の文献になるが再度確認しておきたい。Grandjeanらは小児への影響を神経行動学的な指標に加え、誘発電位や心拍変動など電気生理学的な手法からも解析を行なっているが、7歳での調査で臍帯血水銀濃度と最も強い関連性が観察されたのは、神経行動学的な指標であり、NE2 Continuous Performance TestおよびBNTであったことが示されている（表3-1）。同様な現象はBenchmark doseの算出でも観察されることが報告されており²³、メチル水銀を取り扱う出生コホート研究では、BNTの簡便さもあり比較的よく用いられている指標である²⁴。

セイシェル共和国での研究より、子どものABCトランスポーター遺伝子の多型と発達指標との関連性について検討した報告が出されている²⁵。胎児期におけるメチル水銀曝露の影響が遺伝的変異により異なる可能性を考慮したもので、臍帯血および母体血より6つの遺伝子（ABC B1よりrs2032582, rs10276499, rs1202169; ABC C1よりrs11075290, rs215088; ABC C2よりrs717620）を解析するとともに、出産直後の母親の毛髪総水銀分析を曝露指標として、生後20ヶ月児のBayley乳幼児発達検査（BSID-II）の得点との関連性を解析している。BSID-IIのうち精神発達評価値（MDI）については、ABC B1 rs10276499遺伝子型のcc型においてのみ、臍帯血メチル水銀濃度との間に負の関連性が認められ、臍帯血メチル水銀の増加に伴ってBSID-IIのMDIの得点が低下することが示されている（図3-2）。上記の報告と同様に、本報告もメチル水銀の胎児期曝露による負の影響を示唆する結果となっている。

セイシェル共和国の研究より、水銀曝露と聴覚機能に関する報告がある²⁶。セイシェルコホート（NC1）の210人の9歳の小児を対象とした解析であり、曝露指標として、魚の消費による低レベルのメチル水銀曝露（毛髪水銀値）と歯科用アマルガムからの水銀蒸気曝露（母親または子どものアマルガム表面積から出生前の金属水銀曝露を概算）を調べ、調査協力者の聴力、絶対および波間ABRレイテンシ、および耳音響放射（歪み積/DPOAEおよびクリック誘発/CEOAE）との関連性を分析した報告である。アマルガム由来の水銀曝露について、先行研究よりアマルガムの数と毛髪総水銀の間に関連がないことが知られるとのことであり、毛髪水銀を魚摂取に起因したメチル水銀曝露の指標とすると述べられている。結果であるが、水銀曝露は聴覚機能との難聴との関連性は認められなかったものの、細かな点ではメチル水銀曝露は、56のDPOAEエンドポイントのうち6つで関連した。全体として、明確で一貫したパターンが示された訳ではないが、低レベルのメチル水銀曝露によって聴覚系に負の影響があることが示唆されたと述べられている。

我が国に目を向けると、北海道スタディから母親毛髪水銀と神経機能に関する解析結果が報告されている²⁷。2002～5年に登録された母子514組（環境と子どもの健康に関する北海道スタディの札幌コホート）のうち55人の子ども（年齢平均12.5歳、標準偏差0.6歳）について、妊娠第三3半期の母親毛髪総水銀（対数変換値）と神経機能との関連性が検討されている（母親毛髪水銀の中央値 $1.39 \mu\text{g/g}$ 、四分位範囲 $1.04\text{--}2.04 \mu\text{g/g}$ ）。3刺激オドボール課題と呼ばれる視覚刺激への反応時間と反応する際の脳波（誘発電位P300）の潜時、および波高を受動的な注意に対応する成分（P3a）と能動的な注意に対応する成分（P3b）に分けて測定した結果である。母親の年齢、長子か否か、授乳期間、検査時年齢を考慮した重回帰分析では、メチル水銀曝露が増えると反応時間は短縮し、P3aの波高が減弱し、困難課題でのP3b潜時が減少するという関連が認められたという。この関連性については、メチル水銀の影響というよりも栄養学的がベネフィットを反映している可能

性があることが述べられており、規模の大きな集団を対象に、魚摂取量または長鎖不飽和脂肪酸、毛髪水銀であれば最近の測定値も考慮した検討が待たれる。なお、本報告では母体血のダイオキシン類やポリ塩化ビフェニールについても同時に解析し、P3a波高の減少などが観察されているが、複合的な影響については触れられていない。

ところで、昨年度の本レビューにおいても指摘した点であるが、近年は複数の重金属曝露の混合曝露や複合曝露の影響を見る報告が増加している。メキシコの沿岸部で行われたコホート研究からの報告もその一つであり、水銀に加えて鉛、マンガンを取り上げ、これらが出生児の言語、認知、運動発達に及ぼす影響が調べられている²⁸。メキシコで2012～2015年に妊婦後期の386名の母親を対象に実施した出生コホート研究であり、満期産かつ出生体重2500g以上などを条件とし、最終的に253組の母児で解析を実施した。母体血の重金属のレベルを測定し、BSID-IIIを使用して児が1歳になるまでの間に4時期（生後1、3、6、12カ月）の発達を評価し、説明変数として母親のIQをWechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) により測定し投入している。血中の水銀濃度の中央値は1.93 (25%tile 1.34 - 75%tile 2.77) $\mu\text{g/L}$ であった。重金属の影響について、水銀の血中濃度は低く、水銀単独による発達指標への影響は観察されないこと、一方で、鉛は単独で子どもの発達指標、特に言語発達に負の影響を及ぼすことが示されている。さらに、この鉛の影響は、水銀濃度が1.9 $\mu\text{g/L}$ を超過する場合や、または必須元素であるMgが9.6 $\mu\text{g/L}$ を下回る場合に、より顕著であることが示されており、鉛と水銀もしくはマンガンの複合的な作用が示唆されている（表3-2）。そこで重金属間の交互作用を組み込んだ統計モデルで再解析を行うと、BSIDの運動発達指標でも同様な複合影響が観察されることが示されている。本報告は、各重金属の単独の濃度が低い場合でも、その複合的な作用に着目すべきであることを問題提起しており、特に発展途上国では鉛と水銀の曝露レベルが問題となるケースが多いことが注目される。

表 3-2 (引用文献の Table 2.)

Neurodevelopment association with prenatal blood lead, mercury, and manganese levels in 1–12-months-old children in Sonora, Mexico^a.

Metals ($\mu\text{g/L}$)	Bayley Scales		
	Language ß (CI 95%)	Motor ß (CI 95%)	Cognitive ß (CI 95%)
	n = 522		
Hg ^b	-0.51 (-1.43-0.41)	0.04 (-0.89-0.97)	-0.25 (-1.16-0.67)
Pb ^c	-0.15 (-0.24-0.56) **	-0.08 (-0.17-0.01)	-0.01 (-0.10-0.08)
	n = 252		
Pb only in women with Hg >1.9 ^b	-0.16 (-0.29-0.34) **	-0.08 (-0.20-0.04)	-0.03 (-0.15-0.09)
	n = 247		
Pb only in women with Mn <9.6 ^b	-0.19 (-0.31-0.06) **	-0.01 (-0.02-0.02)	-0.08 (-0.02-0.04)
	n = 364		
Mn ^b			
1st tertile (2.40-6.86)	-1.21 (-3.71-1.30)	-1.02 (-3.55-1.52)	0.21 (-2.16-2.58)
2nd tertile (6.87-12.80)	Ref.	Ref.	Ref.
3rd tertile (12.9-21.30)	-1.95 (-4.30-0.40)	-1.20 (-3.58-1.17)	-1.25 (-3.48-0.97)

^a Associations evaluated through multilevel models based on child and municipality of origin. ^b Model adjusted by offspring's sex, BMI (z-score), age, and maternal IQ. ^c Model adjusted by offspring's sex, BMI (z-score), age (age + age2), and maternal IQ. ** $p < 0.01$.

5歳までの小児の神経発達に着目し、メチル水銀曝露の影響をまとめた総説が報告された²⁹。32件の前向き研究を解析し、BSIDを指標として整理すると、メチル水銀曝露と神経発達との関連性に関する証拠は弱く、特に幼年期については研究の質が高くはなく、複

数のテストの実施、選択バイアス、または不完全な交絡因子の調整などが懸念されると述べられている。メタ解析までは行われていないが、妊娠中のメチル水銀の摂取は、幼児期の神経発達機能低下の危険因子になる可能性は低いのではないかと結論されている。BSIDとメチル水銀の曝露との関連性については、平成28年度に本レビューでも総括が報告されており³⁰、a) 生体試料として臍帯血、母親毛髪、乳児毛髪が用いられ、b) 調査月齢が様々であり、c) 曝露レベルが異なる対象集団であることから、比較することは難しいものの、d) BSIDのうち運動発達（PDI）で有意な結果が多く得られておりメチル水銀の増加に伴いPDIが低下することを示す報告が多いことが指摘されている。さらに、フェロー諸島での調査ではBSIDは採用されていないことにも留意すべきであろう。フェロー諸島ではメチル水銀曝露に敏感に反応する検査としてBNTが重要な指標として取り上げられている。本稿でもセイシェル共和国での研究より、メチル水銀曝露でBNTのスコアが減少することが報告されたことを述べた。メチル水銀曝露と小児神経発達に関する総括的な解析は今後の課題と考えられた。

3-2) 成人への影響

メチル水銀曝露の成人への健康影響に関する文献検索を実施した。PubMedで“methylmercury toxicity”（もしくはtoxicityに代えて種々の臓器組織名）により検索して得られた全てについて報告する。

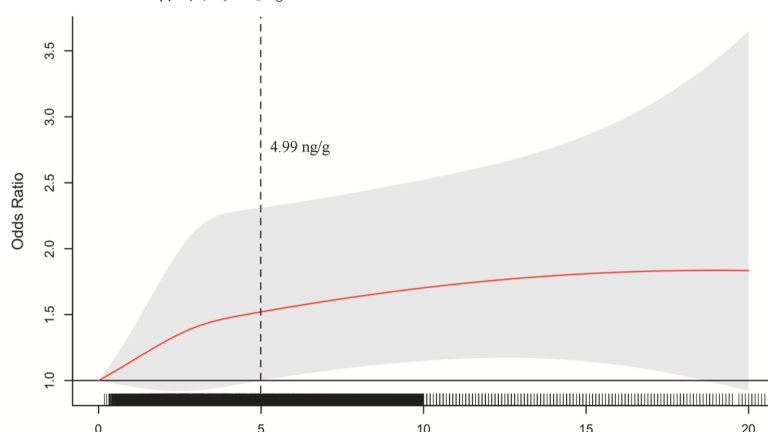


図 3-3 (引用文献の Fig. 3.)

Adjusted dose-response relationship between Hg and the risk of gestational diabetes mellitus.

最初に、妊娠糖尿病（GDM）のリスク因子としてのメチル水銀について紹介する。2019年にWangらが重金属の複合曝露がGDMのリスク要因になることを指摘し、その中でも水銀の寄与が大きいことを報告しており³¹、過去に本レビューでもその文献を紹介した。その血中水銀レベルはかなり低く、再検証が必要と考え、環境省が進めている「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」での検証が可能なことを提起していたが、その検証論文が2022年に発刊された³²。エコチル調査に登録された妊娠女性（n=78964）のGDMと血液中水銀濃度の関連性を検討した結果、妊娠中の血中水銀値が4.99 ng/gを超えるとGDMとの関連性が懸念されることが示されたが（図3-3）、この血中レベルを超える妊娠女性は全体の27.1%に相当したという。この報告は、Wangらの報告の再確認であるとともに、低用量メチル水銀の曝露の健康リスクを問題提起する報告となる。水銀がGDMのリスク要因となるのかをさらに検証するためには、コホート内症例対照研究などの手法を用いて、ヒ素などの交絡要因を適切に考慮した検証が重要であろう。

米国健康・栄養調査（NHANES）を利用して、これまで血中水銀およびメチル水銀と血圧や糖尿病との関連が検討されてきた。2022年にもいくつか報告があり、1999年から2018年までのデータをまとめ、非ヒスパニック系白人を対象に、10年間のアテローム性動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）のリスクと血中重金属（鉛、カドミウム、水銀）との関連性を解析した結果が報告されている³³。40～79歳の対象者3268名について横断データを分析したもので、共変量を調整した場合、ASCVDのリスクの上昇の調整オッズ比（OR）は、鉛で4.50（信頼区間2.88-7.02）、カドミウムで2.59（1.68-4.00）であるものの、水銀で1.06（0.66-1.71）となり、水銀については関連性はないことが報告されている。

一般的に、米国人はアジア諸国よりメチル水銀摂取量が少ないものの、非ヒスパニック系のアジア人は他の人種よりメチル水銀の摂取量は多い。この点に着目し、カドミウム、ヒ素等とともにメチル水銀の血圧に対する影響が報告されている³⁴。アジア系住民の曝露レベル（幾何平均、95%信頼区間）は、尿中水銀0.433（0.400-0.469） $\mu\text{g/g-creatinine}$ 、血中水銀1.95（1.83-2.07） $\mu\text{g/L}$ 、血中メチル水銀1.64（1.52, 1.76） $\mu\text{g/L}$ であり、高血圧を目的変数とするロジスティック回帰分析により年齢、性別、教育、世帯年収、喫煙（コチニン濃度）、飲酒、BMI、 ω 3脂肪酸摂取量、血中セレンを考慮すると、3分位で分けた水銀、メチル水銀の第二、第三3分位で、最低3分位に比して高血圧が多くなることが報告されている。同時に解析した尿中ヒ素レベルもアジア系で拡張期血圧が増加し、金属類の混合指標でも同様であったという。

表 3-3（引用文献の Table 3）

Odds ratios and 95% confidence intervals for high brachial-ankle pulse wave velocity according to hair mercury level quintiles.

	Q1 $\leq 0.6 \mu\text{g/g}$ (n = 250)	Q2 $0.6-0.8 \mu\text{g/g}$ (n = 150)	Q3 $0.8-1.1 \mu\text{g/g}$ (n = 185)	Q4 $1.1-1.5 \mu\text{g/g}$ (n = 138)	Q5 $>1.5 \mu\text{g/g}$ (n = 168)	p-value for trend
Model 1	1.00	0.63 (0.38-1.06)	1.05 (0.67-1.63)	0.92 (0.56-1.50)	1.71 (1.12-2.63)	0.005
Model 2	1.00	0.39 (0.21-0.74)	0.47 (0.27-0.82)	0.38 (0.20-0.72)	0.59 (0.33-1.07)	0.008
Model 3	1.00	0.38 (0.18-0.79)	0.43 (0.22-0.83)	0.31 (0.14-0.68)	0.55 (0.27-1.12)	0.017
Model 4	1.00	0.36 (0.17-0.76)	0.38 (0.20-0.76)	0.28 (0.13-0.61)	0.49 (0.24-0.99)	0.009

^aModel 1: Unadjusted.

^bModel 2: Adjusted for age, sex, body mass index, smoking status, alcohol consumption, and physical activity.

^cModel 3: Additionally adjusted for mean arterial blood pressure, heart rate, fasting plasma glucose, triglycerides, high-density lipoprotein.

^dcholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol.

^eModel 4: Additionally adjusted for white blood cell counts and uric acid.

循環器系への影響として、韓国からの横断調査として、2012～17年に車医科大学盆唐病院・健康増進センターで健診時に血管の硬さを反映する肘踵脈波伝播速度（動脈硬化が進むと速くなる）と毛髪中のメチル水銀（根元より3-4 cm）との関連性を解析した報告がある³⁵。2,568人のうち、データが揃っていてがんや循環器系疾患などのない891名を対象（年齢（中央値（四分位範囲）は43（36-52）歳）とし、メチル水銀曝露と脈波伝播測度の関連を検討した。毛髪メチル水銀のレベル（中央値と四分位範囲）は0.9（0.6-1.4） $\mu\text{g/g}$ であり、多重ロジスティック回帰分析で伝播測度高値（75パーセンタイルすなわち1,375 cm/sより高値）であることと、五分位にカテゴライズした毛髪メチル水銀との関連は、年齢、性、BMI、喫煙状態、アルコール摂取量、身体活動度（MET）を考慮すると、最小五分位に対してすべてのカテゴリでメチル水銀が増えると伝播測度が低下する関連性が認められ、さらに血圧、心拍数、空腹時血糖、中世脂質、HDLコレステロール、LDLコレステロール、白血球数、尿酸を交絡因子に含めると関連性は強まることが示されている（表3-3）。ただし、メチル水銀レベルがかなり異なる男女を層化した解析では男

性で第四五分位の関連を検討したただ一つの解析条件を除いて有意性がすべて消失していることから、メチル水銀の影響については注意して評価する必要があるかもしれない。

3-3) 水銀のリスクコミュニケーション

PubMed検索において、2022年に公表され“human”、“mercury”、“risk”をキーワードとして抽出された疫学文献のうち、水銀毒性のリスクコミュニケーションに有用と考えられる原著論文3報を選定した。それぞれの文献について着目した主な知見は以下の通りであり、これらの成果や知見は、専門家のみならず地域住民にも水銀毒性リスクについて周知する際に役立つと考えられた。

母親の食品安全関連リスクの認識や防衛行動と親子の水銀摂取量

メチル水銀への曝露は、胎児や子どもの神経発達等に有害影響を及ぼすことはよく知られている。台湾人の母親と6歳以下の子ども計283組を対象に、毛髪と手指爪中の水銀濃度および対象者の食事記録から推定した水銀摂取量について評価を行った報告を紹介する³⁶。1日の水銀推定食事摂取量（EDI）は、マーケット・バスケット方式により、食事記録で出現頻度が高い食材を選んで購入し、11食品群・98食材の水銀濃度を分析して推定した。毛髪、爪、食材の総水銀濃度は還元気化原子吸光法（CVAAS）により分析し、母親の食品安全関連のリスク認識度と防衛行動については5段階のリッカート尺度質問票を用いて調査が行われている。

母親の平均水銀濃度は毛髪 1.07 ± 0.67 、爪 $0.42 \pm 0.34 \mu\text{g/g}$ であり、子どもではそれぞれ 1.11 ± 1.22 、 $0.36 \pm 0.26 \mu\text{g/g}$ であった。毛髪と爪中水銀濃度の相関関係は、母親より子どもの方が強く（子 $r=0.46$ 、親 $r=0.33$ 、 $p<0.0001$ ）、子どもの方が食物や環境中からの水銀の持続的な取り込み量がより多いと推測された。母と子の水銀濃度の関連を見ると、毛髪より爪試料の方で高い相関関係が認められた（ $r=0.64$ ）。米国環境保護庁（EPA）の毛髪中水銀の上限勧告値 $1 \mu\text{g/g}$ を超えていた母親は全体の42%、子は41%であり、水銀のEDIは平均して子どもが母親の3.3倍だった。各食品群の水銀濃度を測定したところ、魚介類の寄与が大きいことが確認されている（図3-4）。母親と子どもの魚介類の摂取量には相関関係があり（ $r=0.41$ ）、感度分析により、魚介類の摂取が母親とその子両者の主な潜在的水銀曝露源となることが示された。母親の食事記録から推定される1日当たりの平均水銀曝露量は、毛髪水銀濃度と有意な相関があり、体内の水銀取り込み量をEDIで推定できると考えられる。しかし、子ども（4-6歳児）ではEDIの水銀レベルと毛髪水銀レベル間には弱い相関関係しか観察されず、年少児の水銀曝露について精確なリスク評価を行うには、食品のほか土壌や粉塵など他の媒体からの曝露量を考慮する必要がある。

次に、重金属類、残留農薬、殺虫剤等が関与する食品汚染への関心や懸念、購買行動について質問票調査を行ったところ、魚の水銀汚染に関する認識度が低かったり防衛行動が見られなかったりした母親の子は、リスクを十分認識し注意を払った行動を取っていた母親の子どもと比較して、毛髪水銀濃度が有意に高かった（図3-5A）。ただし、ハザード指数（ $HQ=EDI/TDI$ ； TDI =耐容一日摂取量）で比較すると、認識や防衛行動の有無は、親子のHQに有意な影響を及ぼしていなかった（図3-5B）。爪の水銀濃度では同様な傾向は観察されず、他の因子の関与が疑われた。

妊娠可能年齢の女性や就学前児童への水銀曝露に伴う健康影響については依然として社会的な関心を集めており、実際のデータに基づく食品安全性情報とともに魚摂取のり

スクと便益を母親に伝えることで、子どもの神経系発達への影響を回避または軽減できる可能性があることが述べられていた。

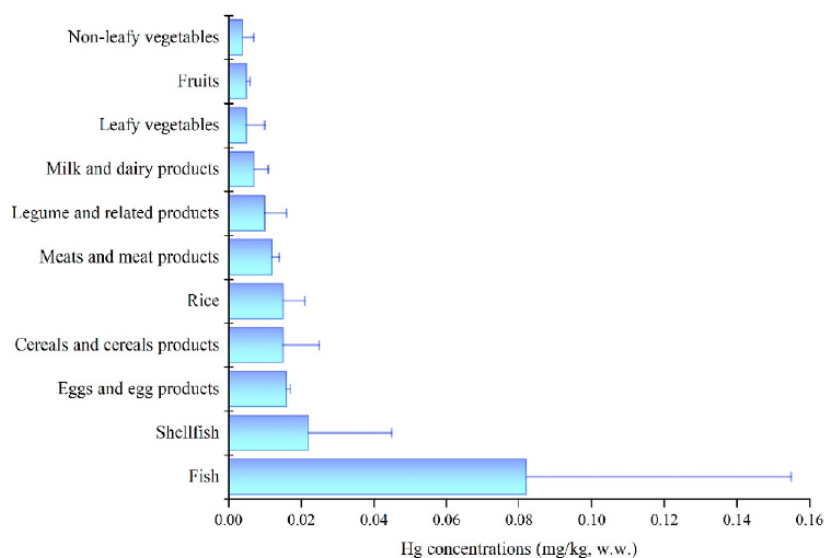


図 3-4 (引用文献の Fig. 1.)

Hg concentrations (mg/kg, wet weight) of food categories. (Only the values of rice are represented as a dry weight.)

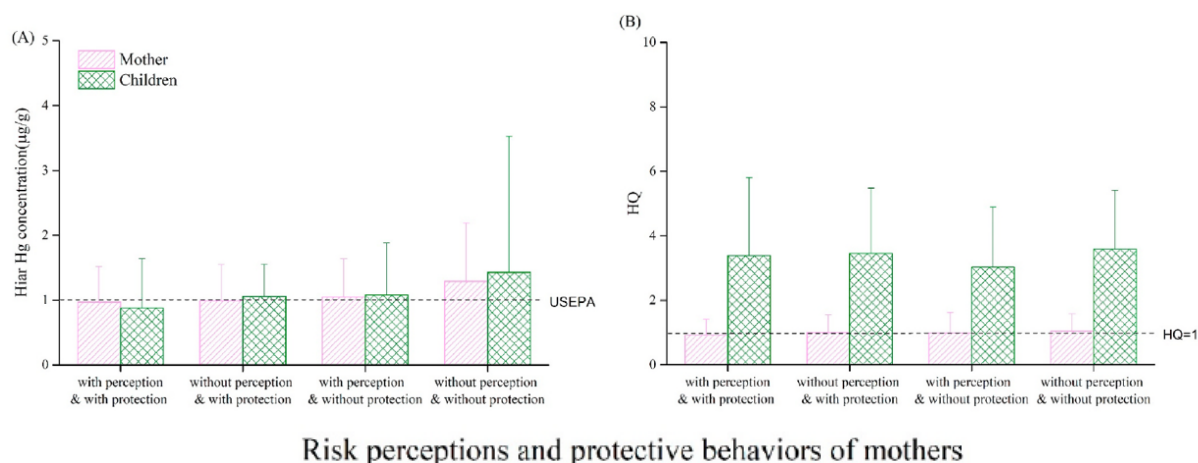


図 3-5 (引用文献の Fig. 4.)

Combined effects of maternal risk perceptions and protective behaviors on (A) hair Hg concentrations and (B) hazard quotients (HQs) in mothers and children.

毛髪試料を用いた曝露状況の予測

カナダ北西部マッケンジー渓谷に位置するノースウエスト準州内6つのコミュニティを対象に、地域バイオロジカルモニタリング・プロジェクトの一環として2016-2018年に住民の採血と毛髪収集、食物摂取頻度調査が行われた³⁷。環境汚染物質である水銀に焦点をあて、住民の血液と毛髪試料（それぞれn=276および446）の総水銀濃度を測定するとともに、水銀毒性に対する意識・認識について調査は行われている。研究目的は、各地域住民の毛髪と血中の水銀比を算出し、1) 比率が地域間で異なるか、2) WHOにより提唱された比率250:1と異なるか、3) 毛髪血中水銀比に基づく点推定値で毛髪から血中の水銀濃度を予測できるかを検討することであり、さらに、地域により毛髪水銀濃度に季節的変動パターンが見られるか、もし見られるなら、それらの季節間変動が魚の摂取量に

関連しているかどうかについて検討されている。血中総水銀濃度はICP-MS、毛髪水銀濃度は全自動水銀測定装置（マイルストーンDMA-80）を用い、毛髪は2 cm刻みの試料（直近2カ月の水銀曝露は頭皮毛根から2 cmまでの採取部位に反映される³⁷⁾）を用いて分析が行われている。

住民の水銀レベルは、水銀ガイドライン基準値である毛髪中 $5\mu\text{g/g}$ および血中 $20\mu\text{g/L}$ （子どもと妊婦基準値は $2\mu\text{g/g}$ と $8\mu\text{g/L}$ ）を殆どのサンプルで下回っていた。血中水銀に対する毛髪水銀幾何平均の比は、Dehcho地域では619:1、Sahtú地域では1220:1であり、大きな地域差が認められた。これらの比の値は既存の報告値より2～5倍高く、また個人間変動も大きかった（比の範囲；114:1～4290:1）。これまで毛髪水銀濃度は、生成された時点での血中水銀濃度の約250倍（毛髪 $\mu\text{g/g}$: 血液 $\mu\text{g/L}$ ）になると言われており、WHOが推奨する毛髪濃度から血中濃度への換算比250:1を用いて予測すると、本研究対象地域の血中水銀濃度は大幅に過大評価されることになる。集団レベルで毛髪濃度から血中水銀の中央値水準を推定する際には、各地域における毛髪と血中水銀比の幾何平均値が有用な指標になると思われる。

住民の過去の水銀曝露状況を調べるために、2 cm刻みに切断した毛髪試料を6つの期間群に割り当てて分析したところ、最も高い水銀濃度は概ね9/10月および11/12月を反映する試料群で観察され、その一方で最も低い水銀濃度は3/4月および5/6月群で観察された。平均毛髪水銀濃度は季節により有意に異なり、最大 $0.22\mu\text{g/g}$ の違いがあり、水銀曝露の上限値（95%タイル値）は最大 $0.86\mu\text{g/g}$ までの変動が認められた。食物摂取頻度調査（ $n=170$ ）の結果では、総魚摂取量は夏の終わりに最も多くなり、冬に減少、春に再び増加した。毛髪水銀濃度と魚の摂取頻度の季節推移を同じグラフに重ねたところ 両者とも夏・秋季に高く、互いによく似たパターンで変動していることがわかった（図3-6）。1週間に平均1回以上魚を食べる者に限定したところ、同様の季節的変動がより強く観察された。ただし、混合効果モデルの最終結果では、総魚摂取頻度が期間ごとの毛髪水銀濃度の変動を説明する因子としては選択されず、むしろ年齢が寄与因子となった。食事記録では87%の住民が水銀濃度の低い湖産の白魚を最もよく食べており、その他の魚種ではマス（同62%）、カワカマス（44%）、スケトウダラ（34%）の順に多く摂取され、それらの魚の生育地が湖沼、河川、海洋かによって水銀含有量が大きく異なると予想された。

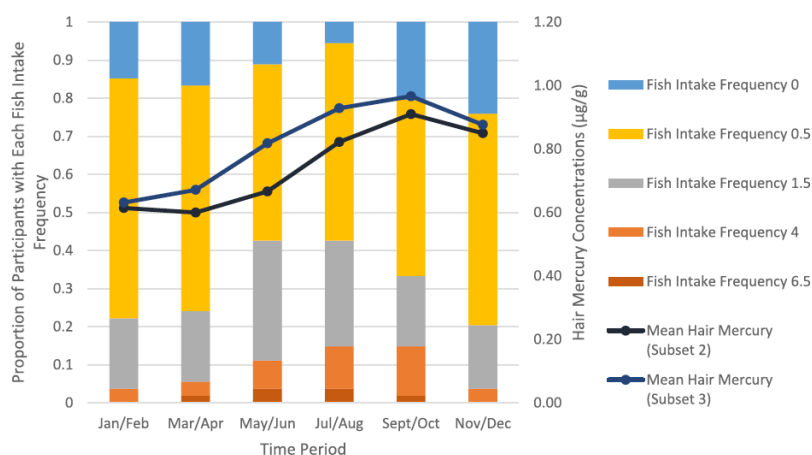


図 3-6 (引用文献の Fig. 1.)

Mean hair mercury concentrations (subset 2 versus subset 3) and mean fish consumption frequencies by time.

毛髪水銀濃度が魚の摂取頻度よりも水銀濃度の高い特定魚種の摂取状況に左右される可能性が考えられることから、今後各魚種の消費量とともに水銀含有量の変動についても、特に秋季を中心に調べる必要がある。結論として、摂取される魚の種類と量が季節により大きく変動する地域ではWHOが推奨する換算比250：1は有用といえず、地域毎の換算比が必要になる。その上で各地域の実態に応じた魚摂取に関する指針を考案し、妊産婦や子どもなど脆弱な集団に対して適切なリスクコミュニケーションを進めていくべきだと著者らは述べている。

妊娠年齢期の女性に好まれる魚介類摂取に関する情報提示方法（質的研究）

妊娠中や授乳中の女性は、子どもと自分自身の健康影響について過敏になり、水銀などの有害物の摂取を恐れて魚介類をあまり食べなくなる傾向がある。妊産婦や授乳婦に推奨量を満たす魚介類を摂取させるためには、どのようなアドバイスが適切か検討することを目的として質的研究が実施された³⁸。2018～2021年に妊娠・出産した18から35歳までの米国女性27名を対象として、Zoomを用いたオンライン対面での聞き取り調査を行った。調査参加者のうち18人（67%）が調査当時妊娠中であり、過去3年以内に出産した者が9人（33%）、人種の内訳は白人63%、黒人37%、アジア系11%、先住民族7%であった。Eメールと電話により参加者を募り、東部、中央、西部の3地域において各9名ずつのフォーカスグループを設定した上で、健康便益、魚介類摂取と低水銀魚介類情報の捉え方、ガイドラインの魚介類摂取カテゴリーの認識、魚介類消費アドバイスの障壁などに関するインタビューを実施した³⁹。

魚介類摂取に関わるアドバイスの方針に対する反応を分析したところ、まず、フォーカスグループ参加者は、行動を起こさないことでの損失を強調した助言よりも、行動を起こした際の利点を強調する助言を好むことがわかった。すなわち、「魚介類に多く含まれるオメガ3脂肪酸は、胎児の脳や神経系の発達に重要な成分なので妊娠中も魚を食べた方がよい」等の利益強調型の情報提供の方が、「妊娠中に水銀含有量の少ない魚介類をも食べずに避けていると、胎児の成長や発達が遅れる可能性がある」等の損失強調型に比べ、より多くの調査参加者が好ましいと感じ、魚介類の摂取が増えるのは前者型のアドバイスだろうとの意見が一致した。続いて、水銀毒性への懸念が魚介類摂取の妨げとなることが知られているため、魚食を促すアドバイスとして、単に多様な魚介類を食べるように勧める場合と、水銀濃度の低い魚介類を食べるように勧める場合の反応を比較した。各フォーカスグループとも両者に明らかな好みや実効性に対する回答の違いは認められず、リスクコミュニケーションの際はいずれのメッセージでも潜在的に有効であることが示唆された。

最後に、参加者に4枚のスライドを連続して見せ、最初の3枚のスライドでは1つの説明文のカテゴリーに表示される魚介類の種類を最大6種類とし、1枚目にはオメガ3脂肪酸が多く水銀含有量が少ない一般的によく消費される魚介種が示され、2枚目には米国人向け食事ガイドラインに掲載されている低水銀濃度の魚介種と、妊娠中に避けるべき魚種の両方を提示した。3枚目には現行のEPA/FDAの指針から抜粋したもので、食べるべき魚介と食べてもよい魚、避けるべき魚の種類と量をそれぞれ表に併記した。4枚目はEPA/FDA指針上の分類リストをそのまま転載した（表3-4）。スライドを見せた後、参加者に情報の解りやすさと役に立つかどうかを尋ね、さらに4枚のうち一番好きなリストとその理由を尋ねた。魚介類摂取の説明カテゴリーおよび内容構成に関して、一部の参加者では明確で使いやすいという理由で、食べるべき魚種と避けるべき魚種を示した短い

二分法リスト（スライド2）が好まれた。多くの参加者は、いろいろな選択肢があり参照情報として活用しやすいという理由で、様々な魚種と推奨摂取頻度カテゴリー（2～3回/週、1回/週、食べない）を含む包括的な長いリストを好む傾向にあった（スライド3,4）。

これらのフォーカスグループ・インタビューを通して、妊娠年齢期の女性へ水銀含有魚介類の摂取に関するリスクコミュニケーションを行う際には、段階的・層状アプローチが有用であること、つまり、先ず摂取すべき最適な魚介種と回避すべき魚種の短いリストを提供し、その後により詳細な、EPA/FDA指針にあるような網羅的な魚介類情報リストに容易にアクセスできるようにするのが良策であると結論している。

表 3-4（引用文献の Table 3）
Species-specific consumption information shown in order presented.

<i>Slide 1</i>				
Most commonly consumed varieties that are high in omega-3s and low in mercury (Eat 2 to 3 servings a week)				
Clams				
Crab				
Pollack				
Salmon				
Shrimp				
Tuna, canned light				
<i>Slide 2</i>				
Seafood varieties commonly consumed in the United States that are lower in mercury (Eat 2 to 3 servings a week)				
Catfish				
Crab				
Salmon				
Shrimp				
Tilapia				
Trout				
Certain species of seafood should be avoided during pregnancy (Eat none)				
King mackerel				
Shark				
Swordfish				
</				

しての水銀に関する紹介1編、その他に土壌や植物における水銀化学に関する文献7編であった。最初の3編について紹介する。

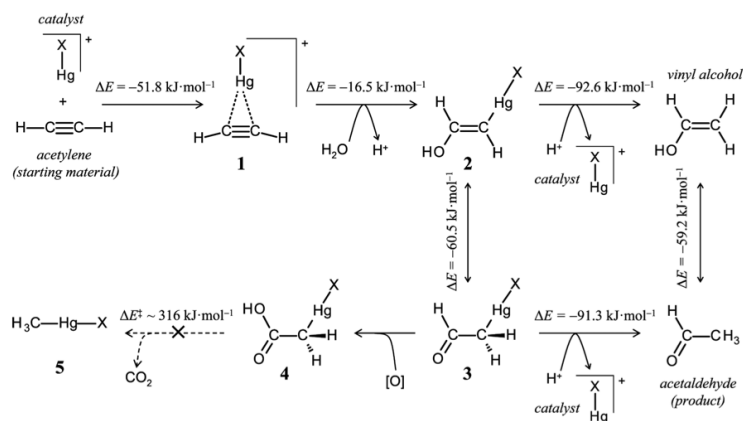


図 3-7 (引用文献の Figure 4.)

Chemistry of the Chisso chemical plant and potential side products. DFT computed energy changes (ΔE in kJ mol^{-1}) are shown adjacent to each of the central reactions. The suggested loss of CO₂ from 4 to form methylmercury 5 is chemically very unlikely due to the very high activation energy $\Delta E^\ddagger$ of 316 kJ 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.

Jamesらによる報告⁴⁰では、魚介類摂取を介して長年に渡りメチル水銀に曝露されたヒト脳（Seychelles由来、臨床的には健康）や事故などで有機水銀に短期間・高濃度曝露された脳（実験室でジエチル水銀に接触し10ヶ月後に事故死、有機水銀を含有した肉を8歳で摂取し、21年後に剖検）について水銀化学的な解析を実施しているもので、水俣病とは関連性はない。魚食ではメチル水銀が脂肪酸チオラートに配位するのに対し、事故によるメチル水銀曝露では生物学的にあまり利用できないセレン化水銀沈着物として検出され、魚由来メチル水銀と事故では脳内の存在状態が異なることを報告している。

次に、毒性メカニズムに関する総説⁴¹の中でJames論文が引用されている。緒言の部分であり、「But in recent years, it has been suggested that wastewater from Japanese factories contains α -mercury-acetaldehyde, a form of organomercury compound that existed before discharge, and that the methylation process of Hg may not be the main cause of Minamata tragedy. This view has not been fully proved, but there is no doubt that MeHg can cause neurotoxicity.」と述べられている。

最後に、アルツハイマー病の病因に関する総説⁴²の中で、アルツハイマー病患者の脳内水銀が高いこと（データは示されていない）、実験動物での知見、蒸気水銀曝露時の症状などに着目し、アルツハイマー病の病因の一つとして水銀の関与が問題提起されている。ただしJames論文の引用は緒言であり、水俣病を紹介する文章の中で「The disease symptoms include uncontrolled limb movements, impaired motor functions, impaired speech, disturbed vision and hearing [8,9,10].」と引用されている（原著の引用文献10がJames論文）。

4. 毒性メカニズム

近年メチル水銀曝露による神経細胞死には、炎症応答が強く寄与しているのではないかという仮説が提唱されている。また前年度の本レビューにおいても、メチル水銀曝露マウスの脳内トランスクリプトーム解析結果より、多くの炎症性サイトカインとその関

連シグナルカスケード遺伝子に変動していることを報告した。本年度はメチル水銀曝露による炎症応答と神経細胞死の関連性を調査する目的でPubMedを用いて文献を検索しレビューを行った。対象は、in vitro（試験管内）および培養細胞、動物実験レベルでメチル水銀曝露による炎症応答およびこれを伴う神経毒性発現機構について研究している文献とした。

4-1) 炎症応答に起因する神経細胞死とその機構

炎症と神経細胞死の関連性については多くの研究がなされ、治療ターゲットの可能性としても注目を集めている。例えばアルツハイマー型認知症は進行性の神経変性疾患として知られ、海馬や大脳皮質の神経細胞の顕著な脱落が主たる病変であり、 $A\beta$ の蓄積や神経原線維変化などが病因として考えられているが、近年は炎症も重要な原因の一つとして捉えられている^{43,44}。パーキンソン病は黒質に存在するドーパミン作動性神経が脱落することで引き起こされるが、ここでも炎症応答による神経脱落の可能性を示唆する多くの証拠がある⁴⁴⁻⁴⁷。筋萎縮性側索硬化症(ALS)は運動に関連する神経の選択的脱落により引き起こされる病気であるが、これも炎症と神経脱落の因果関係が多く報告されている⁴⁸⁻⁵⁰。その他にも炎症とそれに伴う神経脱落が原因である可能性が示唆されている神経・精神疾患は多数報告されており、前頭側頭型認知症(FTD)⁴⁸⁻⁵⁰、うつ病⁵¹や産後うつ病⁵²などに加え、感染による炎症応答と神経細胞死の関連⁵³や、虚血脳における炎症応答と神経細胞死⁵⁴など枚挙に暇がない。しかしこれら多くの報告にも関わらず、抗炎症剤が少なくともアルツハイマー型認知症の治療薬としては副作用が高い割に効果が少ないこともまた報告されており⁵⁵、炎症と神経細胞死の関連性については今後の研究の推進が望まれる。

神経細胞自体に炎症性サイトカインが作用することで神経細胞死を引き起こすメカニズムとしては、ROSやNO産生、ミトコンドリアの機能破綻、Caホメオスタシスの破綻、インフラマソームの活性化、栄養因子の産生・分泌減少など様々な経路を経て、ネクローシス、アポトーシス、ピロトーシス、ネクロトーシスといった様々な細胞死形態を取ることが報告されている⁵⁶⁻⁶¹。さらに、脳組織内に分泌された高濃度の炎症性サイトカインは、ミクログリアやアストログリアのCaホメオスタシスの破綻、ROS、NOやペルオキシナイトレートの産生と分泌、MMPやグルタミン酸の過剰分泌、ファゴソームやリソソームの成熟低下による貪食能の低下、栄養因子分泌の変容などを引き起こすことで、神経細胞死を増悪することが示唆されている^{53,62-64}。中枢や末梢における炎症応答と種々炎症性サイトカインの分泌が、血液脳関門(BBB)の機能を破綻させることで神経細胞死を誘発・増悪させることも報告されている⁶⁵⁻⁶⁷。このように、中枢・末梢における炎症性応答が直接的・間接的に神経細胞死を引き起こしている可能性について多くの報告がある。そこで以下の項よりメチル水銀により引き起こされる炎症応答についてこれまでの報告を概観し、メチル水銀による神経細胞死が炎症応答とどのように関連するか、その可能性について情報の整理を試みたい。

4-2) ミクログリアの活性化

ミクログリアは神経系に常在する免疫・炎症担当細胞の一つとして知られ、主に神経系の恒常性を維持し、環境を適性に保つためのメンテナンス細胞として機能している。平常時は突起を四方に展開してその担当領域の環境変化をモニターしつつ、種々栄養因子などを分泌して周囲の神経細胞やグリア細胞と相互作用しているが、毒物曝露や虚血、

ウイルスの進入など環境の変化が起こるとすばやく応答し、形態変化や細胞分裂、障害箇所への浸潤や死細胞の貪食、種々炎症性・抗炎症性サイトカインや栄養因子の分泌など多くの機能を発揮する。古典的には状況に応じてM1型と呼ばれる炎症性ミクログリアあるいはM2型と呼ばれる抗炎症性ミクログリアという2種類の異なる状態に活性化されることが知られており、前者はIL-6やIL-1 β 、TNF- α といった炎症性サイトカインを分泌し、周囲の損傷細胞やデブリを貪食する作用を有し、後者はIL-10やTGF- β といった抗炎症性サイトカインを分泌し、組織の修復や創傷の治癒を行う作用を有することが知られている。また、近年は神経新生やシナプス可塑性といった記憶学習にも影響を与えている可能性が指摘されている。これまでに、メチル水銀に曝露した際にミクログリアがどのような動態を示し、神経毒性発現に関わっているのかについて多くの報告があるが、おそらく実験条件の細かな違いなどにより、その結果は必ずしも一定であるとは言えない。しかしながらこれらの多くの研究はメチル水銀による神経毒性発現機構を理解するために重要な知見を与えてくれると思われる。以下にこれまでに報告されてきたメチル水銀に対するミクログリアの応答およびその神経毒性発現への影響について概説する。

4-3) ミクログリア自身への影響

メチル水銀のミクログリア自身への影響については多数の報告がなされており、その多くが通常の神経細胞のLC₅₀ (0.5-3 μ M)⁶⁸⁻⁷⁰よりも高い濃度領域LC₅₀ (3-12 μ M)で細胞死を引き起こすとされている⁷¹⁻⁷⁴。一方で、低濃度のメチル水銀曝露によりミクログリアの細胞増殖が促されることも報告されている⁷⁵。ミクログリアは様々な刺激により活性化されるとその形態を変化させることが知られているが、メチル水銀曝露したミクログリア初代培養、脳切片培養、および動物モデルにおいて、アメボイド型と呼ばれる少なくかつ細い突起を有する球状形態に変容することが報告されている⁷⁶⁻⁸⁰。これに加え、メチル水銀曝露モデル動物の多くの神経領域において、ミクログリアの細胞数が増加していることが示されている。例えばコモンマーモセットの後頭葉⁸¹、齧歯類大脳前辺縁系や運動野⁸²、小脳⁸⁰、海馬⁷⁹、後根神経節および感覚神経線維⁸³などで、メチル水銀曝露によりミクログリアの細胞数が増加することが報告されている。さらに、成体のマカクザルを用いた1年間のメチル水銀曝露実験においても、その視覚野において活性型ミクログリアが増加することが報告されている⁸⁴。また、ミクログリアは他の細胞種に比べてより低濃度のメチル水銀でその細胞応答が惹起される可能性が示唆されており、これが神経の保護効果を担っている可能性が指摘されている^{73, 74, 76, 84, 85}。このように、メチル水銀曝露によりミクログリアの状態が変化し、その細胞数を変動させるという報告が多数存在することは、このミクログリアの質的・量的変容が神経細胞死に正または負の影響を与えている可能性を十分に示唆する。

4-4) ミクログリアからの炎症性サイトカイン放出

メチル水銀曝露による、ミクログリアからの炎症性サイトカインの放出への影響についても多くの研究が行われている。炎症性サイトカインのうちIL-6については特に多くの報告があり、培養細胞および動物モデルの両方において、メチル水銀曝露がIL-6の発現や分泌を増加させるとされている^{72, 86, 87}一方、減少させるとする報告もある^{76, 88}。また変化しないという報告も存在する⁸⁹。これらの結果の相違はおそらく実験条件の違いによるものであると考えられるが、詳細は不明である。その他のサイトカインとしては、TNF- α ^{75, 77, 87, 90}やIL-1 β ^{75, 87}についてもメチル水銀曝露によりmRNAおよびタンパク質レベ

ルで増加することが示されている。しかしながら、低濃度のメチル水銀曝露ではTNF- α のmRNA発現が低下することや⁷⁵、メチル水銀曝露によってもTNF- α のレベルは変動しないとする報告もある⁷⁶。動物モデルにおいてもメチル水銀曝露マウスの大脳皮質および小脳におけるTNF- α の発現レベルの上昇が観察されており⁹¹、その由来はミクログリアであるということが見出されている⁹⁰。

4-5) アストログリアの活性化

免疫・炎症応答に関連するミクログリア・マクロファージ以外にも、メチル水銀曝露により炎症性・抗炎症性サイトカインをはじめとする種々分子を分泌し、炎症応答に寄与する細胞が報告されている。アストログリア（アストロサイト）は脳内に最も多く存在する細胞であり、神経細胞やネットワークを物理的に保持するだけでなく、様々な栄養因子などを分泌したり、神経が分泌した神経伝達物質を速やかに細胞外から取り除くことで神経活動の恒常性を支えており、シナプス可塑性そのものにも強く影響することで記憶学習に寄与することも知られている。アストログリアもメチル水銀に対する感受性としては神経細胞に比べて比較的高いLD₅₀（5 μ M以上）を有する^{92, 93}。メチル水銀曝露によりヒト由来アストログリアの活性化形態が変化し、かつ免疫応答が惹起されることが報告されている^{94, 95}。メチル水銀に曝露したアストログリアにおいてはTNF- α の分泌促進⁹³やIL-6の発現上昇⁹⁶が報告されており、ミクログリアやマクロファージの場合と同様に、神経傷害にも保護にも作用可能であることが示唆される。またメチル水銀曝露によりアストログリアにおけるS100Bが増加することが報告されている⁹⁷。S100Bは低濃度では神経保護効果を示すが、高濃度では炎症応答を介して神経傷害を引き起こすことが知られている⁹⁸。動物モデルを用いた実験でもメチル水銀曝露によりS100BのmRNAおよびタンパク質発現の増加が報告されている⁹⁹。また他の細胞との相互作用として、アストログリアとミクログリアの相互作用がメチル水銀曝露によるミクログリアからのIL-6分泌を促進することも報告されている⁷⁶。

4-6) マクロファージの活性化

マクロファージは免疫系や炎症応答に関わる細胞で、血中では単核白血球（単球）として存在しており、これが血管壁を通り抜けた後分化したものがマクロファージと呼ばれる。血液中を常時単球として漂い、外傷や炎症、病原菌の進入などが起こった際に標的部位に浸潤、分化し、障害を受けた細胞や侵入した病原菌などを貪食することで生体の恒常性維持に寄与している。ミクログリアと共通の遺伝子を多く発現することなどからミクログリアと同一の細胞系譜を持ち、一時期はミクログリアの供給源である可能性も示唆されていたが、近年はどちらも否定されている。しかしながらミクログリア同様にM1型、M2型といった異なる状態を取り、貪食能や細胞保護能力といった類似の機能を持ち、それぞれに分泌するサイトカインも似通っていることから、様々な外的因子に対する応答についても似た文脈で研究・紹介されることも多い。マクロファージについても水俣病の初期の研究で中枢神経系への浸潤が観察されていることなどから¹⁰⁰、メチル水銀曝露の影響を調べた報告がミクログリアよりも少ないながら存在する。

マクロファージの培養系を用いたメチル水銀曝露実験では、細胞の種類や実験条件により幅はあるものの、概ね神経細胞よりも高いLD₅₀（3～20 μ M以上）を示している¹⁰¹⁻¹⁰⁴。また、感染や肥満などによってメチル水銀に対する感受性を増強したモデルマウスにおいて、メチル水銀曝露により心臓へのマクロファージ集積¹⁰⁵あるいは修復性のCD204陽性

マクロファージが脳・腎臓・脾臓に増加¹⁰⁶していることなどが報告されている。サイトカインの発現に関しても研究されており、メチル水銀曝露によってマウス由来マクロファージにおけるMIP-2（ヒトIL-8のマウスホモログ）やMCP-5（ヒトMCP-1のマウスホモログ）の発現上昇¹⁰²や、ヒト由来マクロファージにおけるIL-6、IL-8の発現上昇¹⁰³などが報告されている。また、マクロファージはその強い貪食能力によって有機水銀を集積、無機化しているという研究も存在する。例えば魚類のメラノマクロファージ集積領域に水銀が集積していること¹⁰⁷、ラットDRGのマクロファージにもメチル水銀曝露により水銀が集積¹⁰⁸していること、さらにマクロファージは有機水銀を無機化しているという報告¹⁰⁹などがあり、マクロファージの活性化と集積はメチル水銀の無毒化の一旦を担っている可能性がある。

4-6) ニューロンの活性化

神経細胞のメチル水銀曝露によるLC₅₀は前述のように0.5-3 μ Mであることが報告されている⁶⁸⁻⁷⁰。神経細胞の初代培養にはグリア細胞をはじめとした種々の他の細胞が必ず含まれるため、神経細胞からの直接的なサイトカイン分泌や発現変動についての報告は著者らの知る限り存在しないが、いくつかの神経細胞株や神経幹細胞株を用いた研究が少ないながら存在する。例えばヒト神経芽細胞腫SH-SY5Yにおいて、メチル水銀曝露によりIL-1 β 、IL-6、TNF α 、IFN γ の発現上昇とIL-10の発現低下が観察されている¹¹⁰。またマウス神経幹細胞様細胞C17.2においてメチル水銀曝露によりTNF α の発現上昇が認められ⁹¹、C-CモチーフケモカインリガンドであるCCL3やCCL4が発現上昇して神経保護効果を示す可能性が報告されている^{111, 112}。

4-7) 血液由来サイトカインの影響

血液由来のサイトカインがBBBを通過することは多くの研究で示されている。これまでにIL-1 α 、IL-1 β 、IL-6およびTNF α について、血液から中枢神経系への飽和輸送システムの存在が明らかにされている¹¹³。また、メチル水銀曝露により前述のマクロファージも含め、リンパ球¹¹⁴、血中単核細胞¹¹⁵、血管内皮細胞¹¹⁶からのサイトカイン発現や分泌上昇が示唆されている。メチル水銀曝露により一定期間一定量のメチル水銀が身体中を循環することにより引き起こされた、血中細胞を含めた末梢部位における炎症性・抗炎症性サイトカインの発現と分泌は、局所における細胞応答に影響を与えるだけでなく血流に乗って体内を循環すると考えられるため、血液由来のサイトカインによるBBBおよび神経細胞への影響もまた考慮すべき問題である可能性はある。実際に通常食に含まれるメチル水銀レベルと血中サイトカイン比（Th1/Th2）が相関するというコホート研究がある¹¹⁷。一方で、臍帯血におけるサイトカイン量は母体メチル水銀曝露によって影響を受けないという報告もあるため¹¹⁸、メチル水銀による炎症応答の成体と胎児への影響については切り分けて考える必要があるかもしれない。

IV 考察

メチル水銀に関する科学文献について、文献数の推移、環境（野生生物、小規模金鉱山、水俣条約）、人の曝露と健康影響（胎児期曝露、成人での曝露、リスクコミュニケーション）、動物実験などの知見に基づく毒性メカニズムについて文献レビューを進めた。

文献数について、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。今回、水銀文献の掲載数、Impact Factor、本レビューでの掲載状況を考慮し、50誌からなる指標を準備し、PubMed掲載の全雑誌と50誌で水銀論文の文献数の推移を検討した。科学論文の数が急増している中で、水銀研究は概ね1%前後を占めているものの、近年は相対的に漸減している傾向が示唆された。ただし、Impact Factorは全体の投稿論文数が増加することで数値が変動し、中国などでの博士課程学生が増えることの影響も指摘されており¹¹⁹、いずれ再検討が必要となるかもしれない。

小規模金鉱山を巡る水銀の環境汚染では、依然として多くの国々で重要な課題であり、実際にブラジル、コロンビアおよびガーナなどからの情報発信が多く観察され、小規模金鉱山に関わる健康影響について、さらなる知見の集積が必要と考えられた。

水俣条約の有効性評価について、どのような指標を用いて評価を行うのかが現在検討されているところであるが、まだ決定されていない。その中で、既存の縦断的な調査のデータ活用が期待される。2022年度に発刊された文献では、ドイツの医学生を対象とする調査報告が注目され、水銀の曝露レベルの低減が示されていたが、その要因は歯科アマルガムの使用の減少に由来した。人の水銀曝露には多くの要因が関連しており、水俣条約の有効性を人の曝露レベルのモニタリングから検証することの難しさを示唆する報告とも考えられた。

人の健康影響に着目した研究について、これまでセイシエルの研究では有害影響はあまりはっきりとは示されてこなかったものの、今回BNTを指標として有害影響が確認された点は注目に値する。その一方で、低レベルのメチル水銀曝露の影響は主に小児で観察されると理解され、これまで小児神経発達が研究の中心課題となっていたが、近年は一般成人でもさまざまなアウトカムが解析対象となり、水銀曝露との関連性が報告されている。特に、妊娠中の血中水銀濃度と妊娠糖尿病との関連性が海外では指摘されており、日本人を対象とする場合でも同じ関連性が確認された。さらに、血液中の元素を同時に複数測定する技術が進歩したこともあり、水銀以外の金属類との関連性も報告が蓄積している。水銀の健康影響を評価する上で、低レベルでの曝露の影響に加え、他の元素との複合的な影響を解析するアプローチが重要となると考えられた。

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が、一昨年、この定説に問題提起を行う文献が発表された¹。その文献の引用を本年度も調査したところ複数の文献で引用されていることを確認したものの、水俣病の原因物質としての問題意識からの引用は観察されなかった。水俣病における原因物質の同定は困難な課題であるが、引き続きこの議論の行き先については注意して観察したい。

メチル水銀による毒性機構について、メチル水銀曝露に伴う炎症性応答を中心にこれまでの知見を整理した。近年、アルツハイマー型認知症などの進行性の神経変性疾患と炎症性反応との関連性が報告されており、炎症性応答に起因した神経細胞死のメカニズムが注目されている。メチル水銀の毒性メカニズムを理解する上で、メチル水銀による炎症性応答の理解が重要となるのではないかと推測された。

V 結論

メチル水銀および水銀に関連して、文献数の推移、環境と小規模金鉱山の水銀汚染、人の健康影響とリスクコミュニケーション、水俣病の原因物質に関わる議論、および毒

性メカニズムについて文献レビューを進めた。小規模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。ヒト曝露ではセシエル研究より胎児期曝露に関連死た小児の神経発達への影響が報告されたことが注目された。前年度よりメチル水銀の毒性メカニズムに関するレビュー作業を開始し、メチル水銀曝露と炎症性応答に関する知見の集積が進んでいることを概説した。今後さらにシステムチックレビューを進めるとともに、臓器または個体レベルでの理解が必要と考えられた。

VI 次年度以降の計画

文献データベースMedline (PubMed) での検索を中心に科学文献を選択しレビューを継続する。対象として、人の健康影響を理解する上で重要と考えられる文献を選択する。さらに、人の曝露回避を考慮したリスクコミュニケーションに加え、水俣条約とその有効性評価および小規模金鉱山に関連した人健康影響についても検索を継続する。人での健康影響については、その毒性メカニズムの理解が重要と考え、臓器または個体レベルでの検討を引き続き行う。検索年は2023年1月～12月に検索可能な文献を対象とし、毒性メカニズムでは過去に遡って作業を継続する。

人の健康影響とリスクコミュニケーション

- ① メチル水銀に関わる健康影響について、感受性が高いと考えられる胎児・小児に加え、成人を対象とする疫学的な知見について、情報収集を実施する。
- ② メチル水銀の有害性やリスク回避に関するリスクコミュニケーションについてレビューを行う。また、母乳を介する曝露評価についても情報の収集を行う。

水俣条約と有効性評価

- ③ 水俣条約の有効性評価に関して、人でのモニタリングに関連する文献に着目する。なお、環境または野生生物の分野で重要文献が検索された場合はレビューを行う。

小規模金鉱山に関連する人体曝露

- ④ 小規模金鉱山に関連する人体汚染および環境汚染に着目しレビューを実施する。

動物実験および細胞系

- ⑤ 動物実験および細胞系における知見に基づき毒性メカニズムに関するレビューを継続する。個別の標的分子から俯瞰的にメチル水銀毒性を理解するためin vitro-in vivoにおけるレビュー作業を進め、これまでの作業をまとめるとともに、個体レベルでの毒性機構についても着目する。

その他

- ⑥ Pubmed上で検索可能な文献数の推移について観察を行う。
- ⑦ James論文の引用状況について引き続き観察を行う。

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. James AK, Nehzati S, Dolgova NV, Sokaras D, Kroll T, Eto K, et al. Rethinking the Minamata Tragedy: What Mercury Species Was Really Responsible? *Environ Sci Technol*. 2020;54(5):2726-33.
2. Zou C, Yin D, Wang R. Mercury and selenium bioaccumulation in wild commercial fish in the coastal East China Sea: Selenium benefits versus mercury risks. *Mar Pollut Bull*. 2022;180:113754.
3. Simukoko CK, Mwakalapa EB, Bwalya P, Muzandu K, Berg V, Mutoloki S, et al. Assessment of heavy metals in wild and farmed tilapia (*Oreochromis niloticus*) on Lake Kariba, Zambia: implications for human and fish health. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2022;39(1):74-91.
4. Barea-Sepúlveda M, Espada-Bellido E, Ferreira-González M, Bouziane H, López-Castillo JG, Palma M, et al. Exposure to Essential and Toxic Elements via Consumption of Agaricaceae, Amanitaceae, Boletaceae, and Russulaceae Mushrooms from Southern Spain and Northern Morocco. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(5).
5. Liu S, Liu H, Li J, Wang Y. Research Progress on Elements of Wild Edible Mushrooms. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(9).
6. Demková L, Árvay J, Hauptvogel M, Michalková J, Šnirc M, Harangozo L, et al. Mercury Content in Three Edible Wild-Growing Mushroom Species from Different Environmentally Loaded Areas in Slovakia: An Ecological and Human Health Risk Assessment. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(6).
7. Árvay J, Tomáš J, Hauptvogel M, Kopernická M, Kováčik A, Bajčan D, et al. Contamination of wild-grown edible mushrooms by heavy metals in a former mercury-mining area. *J Environ Sci Health B*. 2014;49(11):815-27.
8. Soe PS, Kyaw WT, Arizono K, Ishibashi Y, Agusa T. Mercury Pollution from Artisanal and Small-Scale Gold Mining in Myanmar and Other Southeast Asian Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10).
9. Pang Q, Gu J, Wang H, Zhang Y. Global health impact of atmospheric mercury emissions from artisanal and small-scale gold mining. *iScience*. 2022;25(9):104881.
10. Marrugo-Madrid S, Pinedo-Hernández J, Paternina-Urbe R, Marrugo-Negrete J, Díez S. Health risk assessment for human exposure to mercury species and arsenic via consumption of local food in a gold mining area in Colombia. *Environ Res*. 2022;215(Pt 3):113950.
11. Simić A, Hansen AF, Syversen T, Lierhagen S, Ciesielski TM, Romundstad PR, et al. Trace elements in whole blood in the general population in Trøndelag County, Norway: The HUNT3 Survey. *Sci Total Environ*. 2022;806(Pt 4):150875.
12. Airaksinen R, Turunen AW, Rantakokko P, Männistö S, Vartiainen T, Verkasalo PK. Blood concentration of methylmercury in relation to food consumption. *Public Health Nutr*. 2011;14(3):480-9.
13. Bartel-Steinbach M, Lermen D, Gwinner F, Schäfer M, Göen T, Conrad A, et al. Long-term monitoring of mercury in young German adults: Time trend analyses from the German Environmental Specimen Bank, 1995-2018. *Environ Res*. 2022;207:112592.
14. Seo JW, Hong YS, Kim BG. Assessment of Lead and Mercury Exposure Levels in the General Population of Korea Using Integrated National Biomonitoring Data. *Int J Environ Res Public Health*.

- Health. 2021;18(13).
15. Akerstrom M, Barregard L, Lundh T, Sallsten G. Relationship between mercury in kidney, blood, and urine in environmentally exposed individuals, and implications for biomonitoring. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;320:17-25.
 16. Abass K, Koiranen M, Mazej D, Tratnik JS, Horvat M, Hakkola J, et al. Arsenic, cadmium, lead and mercury levels in blood of Finnish adults and their relation to diet, lifestyle habits and sociodemographic variables. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017;24(2):1347-62.
 17. Birgisdottir BE, Knutsen HK, Haugen M, Gjellstad IM, Jenssen MT, Ellingsen DG, et al. Essential and toxic element concentrations in blood and urine and their associations with diet: results from a Norwegian population study including high-consumers of seafood and game. *Sci Total Environ*. 2013;463-464:836-44.
 18. Nakayama SF, Iwai-Shimada M, Oguri T, Isobe T, Takeuchi A, Kobayashi Y, et al. Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;29(5):633-47.
 19. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, et al. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *Jama*. 1998;280(8):701-7.
 20. Kupsco A, Lee JJ, Prada D, Valvi D, Hu L, Petersen MS, et al. Marine pollutant exposures and human milk extracellular vesicle-microRNAs in a mother-infant cohort from the Faroe Islands. *Environ Int*. 2022;158:106986.
 21. Thurston SW, Myers G, Mruzek D, Harrington D, Adams H, Shamlaye C, et al. Associations between time-weighted postnatal methylmercury exposure from fish consumption and neurodevelopmental outcomes through 24 years of age in the Seychelles Child Development Study Main Cohort. *Neurotoxicology*. 2022;91:234-44.
 22. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*. 1997;19(6):417-28.
 23. Budtz-Jorgensen E, Grandjean P, Keiding N, White RF, Weihe P. Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioural deficits. *Toxicol Lett*. 2000;112-113:193-9.
 24. Tatsuta N, Nakai K, Kasanuma Y, Iwai-Shimada M, Sakamoto M, Murata K, et al. Prenatal and postnatal lead exposures and intellectual development among 12-year-old Japanese children. *Environ Res*. 2020;189:109844.
 25. Love TM, Wahlberg K, Pineda D, Watson GE, Zareba G, Thurston SW, et al. Contribution of child ABC-transporter genetics to prenatal MeHg exposure and neurodevelopment. *Neurotoxicology*. 2022;91:228-33.
 26. Orlando MS, Love T, Harrington D, Dziorny AC, Shamlaye CF, Watson GE, et al. The association of auditory function measures with low-level methylmercury from oceanic fish consumption and mercury vapor from amalgam: The Seychelles Child Development Study Nutrition 1 Cohort. *Neurotoxicology*. 2023;95:46-55.
 27. Yamazaki K, Itoh S, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Hori T, Hachiya N, et al. Association of

- prenatal exposure to dioxin-like compounds, polychlorinated biphenyl, and methylmercury with event-related brain potentials in school-aged children: The Hokkaido study. *Neurotoxicology*. 2022;91:11-21.
28. Farías P, Hernández-Bonilla D, Moreno-Macías H, Montes-López S, Schnaas L, Texcalac-Sangrador JL, et al. Prenatal Co-Exposure to Manganese, Mercury, and Lead, and Neurodevelopment in Children during the First Year of Life. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20).
 29. Dack K, Fell M, Taylor CM, Havdahl A, Lewis SJ. Prenatal Mercury Exposure and Neurodevelopment up to the Age of 5 Years: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4).
 30. 村田勝敬. 平成28年度水俣病に関する総合的研究, メチル水銀曝露による健康影響に関するレビュー. 2017.
 31. Wang Y, Zhang P, Chen X, Wu W, Feng Y, Yang H, et al. Multiple metal concentrations and gestational diabetes mellitus in Taiyuan, China. *Chemosphere*. 2019;237:124412.
 32. Tatsuta N, Iwai-Shimada M, Nakayama SF, Iwama N, Metoki H, Arima T, et al. Association between whole blood metallic elements concentrations and gestational diabetes mellitus in Japanese women: The Japan environment and Children's study. *Environ Res*. 2022;212(Pt B):113231.
 33. Wang K, Mao Y, Liu Z, Li Y, Li Z, Sun Y, et al. Association of Blood Heavy Metal Exposure with Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Among White Adults: Evidence from NHANES 1999-2018. *Biol Trace Elem Res*. 2022.
 34. Tang J, Zhu Q, Xu Y, Zhou Y, Zhu L, Jin L, et al. Total arsenic, dimethylarsinic acid, lead, cadmium, total mercury, methylmercury and hypertension among Asian populations in the United States: NHANES 2011-2018. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;241:113776.
 35. Park KC, Kim KS, Jung BS, Yoon S, Ahn W, Jeong S, et al. Hair methylmercury levels are inversely correlated with arterial stiffness. *Atherosclerosis*. 2022;357:14-9.
 36. Kao CS, Wang YL, Jiang CB, Chuang YC, Chen YH, Hsi HC, et al. Associations of maternal food safety-related risk perceptions and protective behaviors with daily mercury intake and internal doses of Taiwanese women and their preschool children. *Environ Res*. 2022;212(Pt B):113344.
 37. Packull-McCormick S, Ratelle M, Lam C, Napenas J, Bouchard M, Swanson H, et al. Hair to blood mercury concentration ratios and a retrospective hair segmental mercury analysis in the Northwest Territories, Canada. *Environ Res*. 2022;203:111800.
 38. Connelly NA, Lauber TB, Knuth BA. Preferences for seafood consumption advice in pregnant American women. *Environ Res*. 2022;214(Pt 4):114058.
 39. Niederdeppe J, Connelly NA, Lauber TB, Knuth BA. Effects of a Personal Narrative in Messages Designed to Promote Healthy Fish Consumption Among Women of Childbearing Age. *Health Commun*. 2019;34(8):825-37.
 40. James AK, Dolgova NV, Nehzati S, Korbas M, Cotelesage JJH, Sokaras D, et al. Molecular Fates of Organometallic Mercury in Human Brain. *ACS Chem Neurosci*. 2022;13(12):1756-68.
 41. Pan J, Li X, Wei Y, Ni L, Xu B, Deng Y, et al. Advances on the Influence of Methylmercury Exposure during Neurodevelopment. *Chem Res Toxicol*. 2022;35(1):43-58.

42. Paduraru E, Iacob D, Rarinca V, Rusu A, Jijie R, Ilie OD, et al. Comprehensive Review Regarding Mercury Poisoning and Its Complex Involvement in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4).
43. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(2):289-305.
44. Boyd RJ, Avramopoulos D, Jantzie LL, McCallion AS. Neuroinflammation represents a common theme amongst genetic and environmental risk factors for Alzheimer and Parkinson diseases. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):223.
45. Gordon J, Lockard G, Monsour M, Alayli A, Choudhary H, Borlongan CV. Sequestration of Inflammation in Parkinson's Disease via Stem Cell Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17).
46. Nguyen LTN, Nguyen HD, Kim YJ, Nguyen TT, Lai TT, Lee YK, et al. Role of NLRP3 Inflammasome in Parkinson's Disease and Therapeutic Considerations. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(7):2117-33.
47. Thakur S, Dhapola R, Sarma P, Medhi B, Reddy DH. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. *Inflammation.* 2022.
48. Masrori P, Beckers J, Gossye H, Van Damme P. The role of inflammation in neurodegeneration: novel insights into the role of the immune system in C9orf72 HRE-mediated ALS/FTD. *Mol Neurodegener.* 2022;17(1):22.
49. Liu E, Karpf L, Bohl D. Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia and the Interest of Induced Pluripotent Stem Cells to Study Immune Cells Interactions With Neurons. *Front Mol Neurosci.* 2021;14:767041.
50. García-García R, Martín-Herrero L, Blanca-Pariente L, Pérez-Cabello J, Roodveldt C. Immune Signaling Kinases in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Frontotemporal Dementia (FTD). *Int J Mol Sci.* 2021;22(24).
51. Gardner A, Boles RG. Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(3):730-43.
52. Worthen RJ, Beurel E. Inflammatory and neurodegenerative pathophysiology implicated in postpartum depression. *Neurobiol Dis.* 2022;165:105646.
53. Tran VTA, Lee LP, Cho H. Neuroinflammation in neurodegeneration via microbial infections. *Front Immunol.* 2022;13:907804.
54. Stoll G, Jander S, Schroeter M. Inflammation and glial responses in ischemic brain lesions. *Prog Neurobiol.* 1998;56(2):149-71.
55. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(2):Cd006378.
56. Bourgognon JM, Cavanagh J. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. *Brain Neurosci Adv.* 2020;4:2398212820979802.
57. Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, van Loo G. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med.* 2019;11(6).
58. Kummer KK, Zeidler M, Kalpachidou T, Kress M. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. *Cytokine.* 2021;144:155582.
59. Hampel H, Caraci F, Cuello AC, Caruso G, Nisticò R, Corbo M, et al. A Path Toward

- Precision Medicine for Neuroinflammatory Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Front Immunol.* 2020;11:456.
60. Amin R, Quispe C, Docea AO, Ydyrys A, Kulbayeva M, Durna Daştan S, et al. The role of Tumour Necrosis Factor in neuroinflammation associated with Parkinson's disease and targeted therapies. *Neurochem Int.* 2022;158:105376.
 61. Chen J, Kos R, Garssen J, Redegeld F. Molecular Insights into the Mechanism of Necroptosis: The Necrosome As a Potential Therapeutic Target. *Cells.* 2019;8(12).
 62. Di Benedetto G, Burgaletto C, Bellanca CM, Munafò A, Bernardini R, Cantarella G. Role of Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: From Neuroinflammation to Ca(2+) Homeostasis Dysregulation. *Cells.* 2022;11(17).
 63. Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2018;21(10):1359-69.
 64. Ward RJ, Dexter DT, Crichton RR. Iron, Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13).
 65. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(1):36-47.
 66. Cash A, Theus MH. Mechanisms of Blood-Brain Barrier Dysfunction in Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).
 67. Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019;316(2):C135-c53.
 68. Kunitomo M, Aoki Y, Shibata K, Miura T. Differential cytotoxic effects of methylmercury and organotin compounds on mature and immature neuronal cells and non-neuronal cells in vitro. *Toxicol In Vitro.* 1992;6(4):349-55.
 69. Colón-Rodríguez A, Hannon HE, Atchison WD. Effects of methylmercury on spinal cord afferents and efferents-A review. *Neurotoxicology.* 2017;60:308-20.
 70. Lu TH, Hsieh SY, Yen CC, Wu HC, Chen KL, Hung DZ, et al. Involvement of oxidative stress-mediated ERK1/2 and p38 activation regulated mitochondria-dependent apoptotic signals in methylmercury-induced neuronal cell injury. *Toxicol Lett.* 2011;204(1):71-80.
 71. Nishioku T, Takai N, Miyamoto K, Murao K, Hara C, Yamamoto K, et al. Involvement of caspase 3-like protease in methylmercury-induced apoptosis of primary cultured rat cerebral microglia. *Brain Res.* 2000;871(1):160-4.
 72. Garg TK, Chang JY. Methylmercury causes oxidative stress and cytotoxicity in microglia: attenuation by 15-deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2. *J Neuroimmunol.* 2006;171(1-2):17-28.
 73. Ni M, Li X, Yin Z, Sidoryk-Węgrzynowicz M, Jiang H, Farina M, et al. Comparative study on the response of rat primary astrocytes and microglia to methylmercury toxicity. *Glia.* 2011;59(5):810-20.
 74. Ni M, Li X, Yin Z, Jiang H, Sidoryk-Węgrzynowicz M, Milatovic D, et al. Methylmercury induces acute oxidative stress, altering Nrf2 protein level in primary microglial cells. *Toxicol Sci.* 2010;116(2):590-603.
 75. Tan Q, Zhang M, Geng L, Xia Z, Li C, Usman M, et al. Hormesis of methylmercury-human serum albumin conjugate on N9 microglia via ERK/MAPKs and STAT3 signaling pathways. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;362:59-66.

76. Eskes C, Honegger P, Juillerat-Jeanneret L, Monnet-Tschudi F. Microglial reaction induced by noncytotoxic methylmercury treatment leads to neuroprotection via interactions with astrocytes and IL-6 release. *Glia*. 2002;37(1):43-52.
77. Shinozaki Y, Danjo Y, Koizumi S. Microglial ROCK is essential for chronic methylmercury-induced neurodegeneration. *J Neurochem*. 2019;151(1):64-78.
78. Hoshi T, Toyama T, Shinozaki Y, Koizumi S, Lee JY, Naganuma A, et al. Evaluation of M1-microglial activation by neurotoxic metals using optimized organotypic cerebral slice cultures. *J Toxicol Sci*. 2019;44(7):471-9.
79. Mariani A, Fanelli R, Re Depaolini A, De Paola M. Decabrominated diphenyl ether and methylmercury impair fetal nervous system development in mice at documented human exposure levels. *Dev Neurobiol*. 2015;75(1):23-38.
80. Sakamoto M, Miyamoto K, Wu Z, Nakanishi H. Possible involvement of cathepsin B released by microglia in methylmercury-induced cerebellar pathological changes in the adult rat. *Neurosci Lett*. 2008;442(3):292-6.
81. Yamamoto M, Takeya M, Ikeshima-Kataoka H, Yasui M, Kawasaki Y, Shiraishi M, et al. Increased expression of aquaporin-4 with methylmercury exposure in the brain of the common marmoset. *J Toxicol Sci*. 2012;37(4):749-63.
82. Fujimura M, Usuki F, Sawada M, Takashima A. Methylmercury induces neuropathological changes with tau hyperphosphorylation mainly through the activation of the c-jun-N-terminal kinase pathway in the cerebral cortex, but not in the hippocampus of the mouse brain. *Neurotoxicology*. 2009;30(6):1000-7.
83. Shinoda Y, Ehara S, Tatsumi S, Yoshida E, Takahashi T, Eto K, et al. Methylmercury-induced neural degeneration in rat dorsal root ganglion is associated with the accumulation of microglia/macrophages and the proliferation of Schwann cells. *J Toxicol Sci*. 2019;44(3):191-9.
84. Charleston JS, Bolender RP, Mottet NK, Body RL, Vahter ME, Burbacher TM. Increases in the number of reactive glia in the visual cortex of *Macaca fascicularis* following subclinical long-term methyl mercury exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994;129(2):196-206.
85. Ni M, Li X, Rocha JB, Farina M, Aschner M. Glia and methylmercury neurotoxicity. *J Toxicol Environ Health A*. 2012;75(16-17):1091-101.
86. Chang JY. Methylmercury causes glial IL-6 release. *Neurosci Lett*. 2007;416(3):217-20.
87. Fujimura M, Usuki F, Nakamura A. Fasudil, a Rho-Associated Coiled Coil-Forming Protein Kinase Inhibitor, Recovers Methylmercury-Induced Axonal Degeneration by Changing Microglial Phenotype in Rats. *Toxicol Sci*. 2019;168(1):126-36.
88. Bassett T, Bach P, Chan HM. Effects of methylmercury on the secretion of pro-inflammatory cytokines from primary microglial cells and astrocytes. *Neurotoxicology*. 2012;33(2):229-34.
89. Shinozaki Y, Nomura M, Iwatsuki K, Moriyama Y, Gachet C, Koizumi S. Microglia trigger astrocyte-mediated neuroprotection via purinergic gliotransmission. *Sci Rep*. 2014;4:4329.
90. Toyama T, Hoshi T, Noguchi T, Saito Y, Matsuzawa A, Naganuma A, et al. Methylmercury induces neuronal cell death by inducing TNF- α expression through the ASK1/p38 signaling pathway in microglia. *Sci Rep*. 2021;11(1):9832.
91. Iwai-Shimada M, Takahashi T, Kim MS, Fujimura M, Ito H, Toyama T, et al. Methylmercury

- induces the expression of TNF- α selectively in the brain of mice. *Sci Rep*. 2016;6:38294.
92. Pierozan P, Biasibetti H, Schmitz F, Ávila H, Fernandes CG, Pessoa-Pureur R, et al. Neurotoxicity of Methylmercury in Isolated Astrocytes and Neurons: the Cytoskeleton as a Main Target. *Mol Neurobiol*. 2017;54(8):5752-67.
 93. Chang J, Yang B, Zhou Y, Yin C, Liu T, Qian H, et al. Acute Methylmercury Exposure and the Hypoxia-Inducible Factor-1 α Signaling Pathway under Normoxic Conditions in the Rat Brain and Astrocytes in Vitro. *Environ Health Perspect*. 2019;127(12):127006.
 94. Malfa GA, Tomasello B, Sinatra F, Villaggio G, Amenta F, Avola R, et al. "Reactive" response evaluation of primary human astrocytes after methylmercury exposure. *J Neurosci Res*. 2014;92(1):95-103.
 95. Wormser U, Brodsky B, Milatovic D, Finkelstein Y, Farina M, Rocha JB, et al. Protective effect of a novel peptide against methylmercury-induced toxicity in rat primary astrocytes. *Neurotoxicology*. 2012;33(4):763-8.
 96. Noguchi Y, Shinozaki Y, Fujishita K, Shibata K, Imura Y, Morizawa Y, et al. Astrocytes protect neurons against methylmercury via ATP/P2Y(1) receptor-mediated pathways in astrocytes. *PLoS One*. 2013;8(2):e57898.
 97. Farina M, Cereser V, Portela LV, Mendez A, Porciúncula LO, Fornaguera J, et al. Methylmercury increases S100B content in rat cerebrospinal fluid. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005;19(2):249-53.
 98. Van Eldik LJ, Wainwright MS. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(3-4):97-108.
 99. Arrifano GP, Augusto-Oliveira M, Sealey-Bright M, Zainal J, Imbiriba L, Fernandes LMP, et al. Contributing to Understand the Crosstalk between Brain and Periphery in Methylmercury Intoxication: Neurotoxicity and Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19).
 100. Takeuchi T, Eto K, Tokunaga H. Mercury level and histochemical distribution in a human brain with Minamata disease following a long-term clinical course of twenty-six years. *Neurotoxicology*. 1989;10(4):651-7.
 101. Kuo TC. Methylmercury induces alveolar macrophages apoptosis. *Int J Toxicol*. 2008;27(3):257-63.
 102. David J, Nandakumar A, Muniroh M, Akiba S, Yamamoto M, Koriyama C. Suppression of methylmercury-induced MIP-2 expression by N-acetyl-L-cysteine in murine RAW264.7 macrophage cell line. *Eur J Med Res*. 2017;22(1):45.
 103. Yamamoto M, Khan N, Muniroh M, Motomura E, Yanagisawa R, Matsuyama T, et al. Activation of interleukin-6 and -8 expressions by methylmercury in human U937 macrophages involves RelA and p50. *J Appl Toxicol*. 2017;37(5):611-20.
 104. Christensen MM, Ellermann-Eriksen S, Rungby J, Mogensen SC. Comparison of the interaction of methyl mercury and mercuric chloride with murine macrophages. *Arch Toxicol*. 1993;67(3):205-11.
 105. Ilbäck NG, Lindh U, Fohlman J, Friman G. New aspects of murine coxsackie B3 myocarditis-focus on heavy metals. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl O:20-4.
 106. Yamamoto M, Yanagisawa R, Motomura E, Nakamura M, Sakamoto M, Takeya M, et al. Increased methylmercury toxicity related to obesity in diabetic KK-Ay mice. *J Appl Toxicol*.

- 2014;34(8):914-23.
107. Barst BD, Bridges K, Korbas M, Roberts AP, Van Kirk K, McNeel K, et al. The role of melano-macrophage aggregates in the storage of mercury and other metals: an example from yelloweye rockfish (*Sebastes ruberrimus*). *Environ Toxicol Chem*. 2015;34(8):1918-25.
 108. Schiønning JD, Møller-Madsen B, Danscher G. Mercury in the dorsal root ganglia of rats treated with inorganic or organic mercury. *Environ Res*. 1991;56(1):48-56.
 109. Suda I, Totoki S, Uchida T, Takahashi H. Degradation of methyl and ethyl mercury into inorganic mercury by various phagocytic cells. *Arch Toxicol*. 1992;66(1):40-4.
 110. Algarve TD, Assmann CE, Cadoná FC, Machado AK, Manica-Cattani MF, Sato-Miyata Y, et al. Guarana improves behavior and inflammatory alterations triggered by methylmercury exposure: an in vivo fruit fly and in vitro neural cells study. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(15):15069-83.
 111. Takahashi T, Kim MS, Iwai-Shimada M, Hoshi T, Fujimura M, Toyama T, et al. Induction of chemokine CCL3 by NF- κ B reduces methylmercury toxicity in C17.2 mouse neural stem cells. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019;71:103216.
 112. Kim MS, Takahashi T, Lee JY, Toyama T, Hoshi T, Kuge S, et al. Methylmercury induces the expression of chemokine CCL4 via SRF activation in C17.2 mouse neural stem cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):4631.
 113. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2(4):241-8.
 114. Das K, Siebert U, Gillet A, Dupont A, Di-Poi C, Fonfara S, et al. Mercury immune toxicity in harbour seals: links to in vitro toxicity. *Environ Health*. 2008;7:52.
 115. de Vos G, Abotaga S, Liao Z, Jerschow E, Rosenstreich D. Selective effect of mercury on Th2-type cytokine production in humans. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2007;29(3-4):537-48.
 116. Fowler J, Tsui MT, Chavez J, Khan S, Ahmed H, Smith L, et al. Methyl mercury triggers endothelial leukocyte adhesion and increases expression of cell adhesion molecules and chemokines. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(23):2522-32.
 117. McSorley EM, Yeates AJ, Mulhern MS, van Wijngaarden E, Grzesik K, Thurston SW, et al. Associations of maternal immune response with MeHg exposure at 28 weeks' gestation in the Seychelles Child Development Study. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(5):e13046.
 118. Spence T, Zavez A, Allsopp PJ, Conway MC, Yeates AJ, Mulhern MS, et al. Serum cytokines are associated with n-3 polyunsaturated fatty acids and not with methylmercury measured in infant cord blood in the Seychelles child development study. *Environ Res*. 2022;204(Pt A):112003.
 119. 笹野公伸. これから論文投稿をしようとする卒業生へのメッセージ. 長陵同窓会会誌. 2023; 21:106-114.

A review on health effects of methylmercury exposure in humans

Kunihiko Nakai

School of Sport and Health Science, Tokai Gakuen University

Keywords: Methylmercury, Mercury, Minamata Convention, Global Environmental Issues, Toxicity Mechanism, Review

Abstract

Sixty-seven years have passed since the discovery of Minamata disease in 1956, there is no longer any level of methylmercury pollution in Japan today that causes health hazards like Minamata disease. On the other hand, 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 artificial small-scale and gold mining (ASGM) activities is a global problem in developing countries. In this context, a review of the literature focused on mercury contamination in the environment and the health effects associated with exposure to methylmercury and mercury at lower levels is important. Moreover, a systemic review for animal and cell experiments is required to understand the toxicity mechanism of methylmercury.

Regarding the environment, we summarized global mercury pollution related to ASGM in developing countries and the impact on human exposure. Regarding human health risks, attention was focused on the fact that cohort studies conducted in the Seychelles also confirmed the harmful effects of methylmercury exposure on the effects of perinatal exposure. Furthermore, in recent years, various health risks due to low-level exposure have been reported even in the general adult population. In particular, it should be noted that a previous finding on gestational diabetes and mercury exposure in China have been reconfirmed in Japan. Research on risk communication to reduce human exposure was shown to be active overseas. Finally, a systematic review of the toxicity mechanism of methylmercury was conducted focusing on animal experiments, indicating the role of methylmercury in inflammatory reactions.

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.