

# 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68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。本レビューでは環境、水俣条約の有効性評価、ヒト曝露およびリスクコミュニケーションを中心に過去1年間に出版された科学文献についてレビューを実施し、問題提起に値すると考えられる文献を紹介するとともに、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、特に小規模金鉱山に関わる水銀排出量について整理した。ヒトモニタリングでは欧州HBM4EUの活動についても整理を試みた。人の健康影響に着目すると、本年度は我が国の水俣病に焦点を当てた論文が注目された。低レベルのメチル水銀曝露に関する疫学的な知見については、胎児期または小児期における曝露影響に加え、成人など一般集団における報告が検索された。リスクコミュニケーションでは魚摂取の栄養学的な意義に関する報告が少なくなかった。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、実環境に照らした複合曝露の影響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

## 研究協力者

村田勝敬（秋田大学・名誉教授）  
荻田香苗（杏林大学医学部・衛生学公衆衛生学・教授）  
苜田慎一（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に置いて文献検索を進めているが、近年は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 ( $\alpha$ -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、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、今回はそのまとめを目指した。

## 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。検索対象は2023年以内に検索できる文献とし、発刊年が2024年であっても電子版が入手できる文献は検索対象とした。各テーマでさらに詳細な検索を行う場合は必要に応じて各章に記述した。

動物実験および細胞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、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加え、主要雑誌に絞った検索を実施した。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、日本衛生学会の英文誌 (Environmental Health Preventive Medicine誌) が漏れることからその雑誌を追加した。前年度はこの方式だとEnvironmental Health Perspectives誌も漏れたが、今年は50誌の中に含まれていた。参考までに、Environ Health Prev Med誌のIFは4.7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く、上記のように追加で検索対象とした。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、以下の集計は、2023年10月末時点における中間報告となる。

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 Nature Communications	16.6	26 Scientific Reports	4.6
2 Journal of Hazardous Materials	13.6	27 Toxics	4.6
3 Water Research	12.8	28 Molecules	4.6
4 Environment International	11.8	29 International Journal of Environmental Research and Public Health	4.6
5 Environmental Science & Technology	11.4	30 Inorganic Chemistry	4.6
6 Environmental Science and Technology Letters	10.9	31 Microorganisms	4.5
7 Environmental Health Perspectives	10.4	32 Aquatic Toxicology	4.5
8 Science of The Total Environment	9.8	33 BMC Public Health	4.5
9 Environmental Pollution	8.9	34 Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy	4.4
10 Chemosphere	8.8	35 Food and Chemical Toxicology	4.3
11 Food Chemistry	8.8	36 Chemistry A European Journal	4.3
12 Journal of Environmental Management	8.7	37 Environmental Geochemistry and Health	4.2
13 Environmental Research	8.3	38 Analyst	4.2
14 International Journal of Biological Macromolecules	8.2	39 ACS Omega	4.1
15 Analytical Chemistry	7.4	40 Environmental Toxicology and Chemistry	4.1
16 Ecotoxicology and Environmental Safety	6.8	41 Heliyon	4.0
17 Analytica Chimica Acta	6.2	42 Archives of Environmental Contamination and Toxicology	4.0
18 Talanta	6.1	43 Biological Trace Element Research	3.9
19 Cells	6.0	44 RSC Advances	3.9
20 Environmental Science and Pollution Research	5.8	45 Sensors	3.9
21 Marine Pollution Bulletin	5.8	46 PLOS ONE	3.7
22 International Journal of Molecular Sciences	5.6	47 Journal of Trace Elements in Medicine and Biology	3.5
23 Foods	5.2	48 Materials	3.4
24 Antibiotics	4.8	49 NeuroToxicology	3.4
25 Environmental Health and Preventive Medicine	4.7	50 Marine Environmental Research	3.3

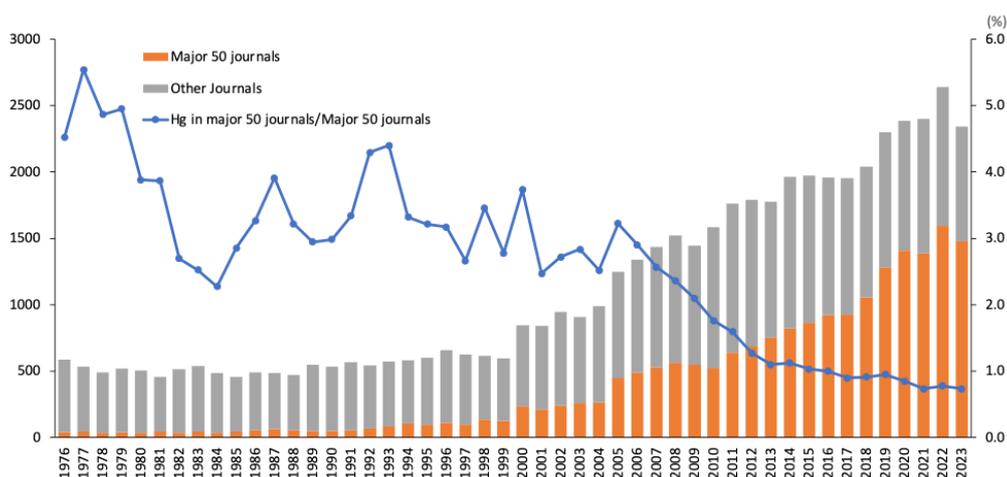


図 1-1 PubMed で検索されるメチル水銀関連の文献数の推移. 全雑誌および主要 50 誌に掲載された水銀関連の文献数と、主要 50 雑誌の総論文数に占める水銀関連の論文数の割合の推移

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。

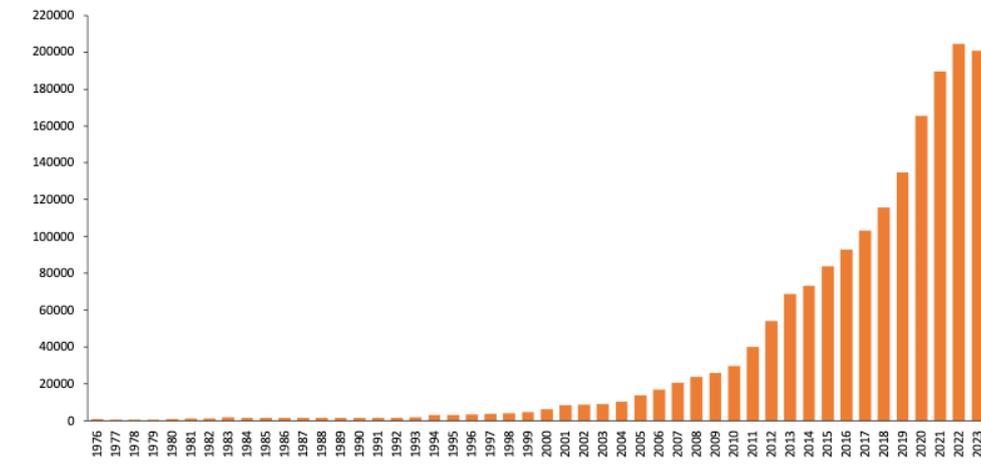


図 1-2 主要 50 雑誌の総論文数の推移

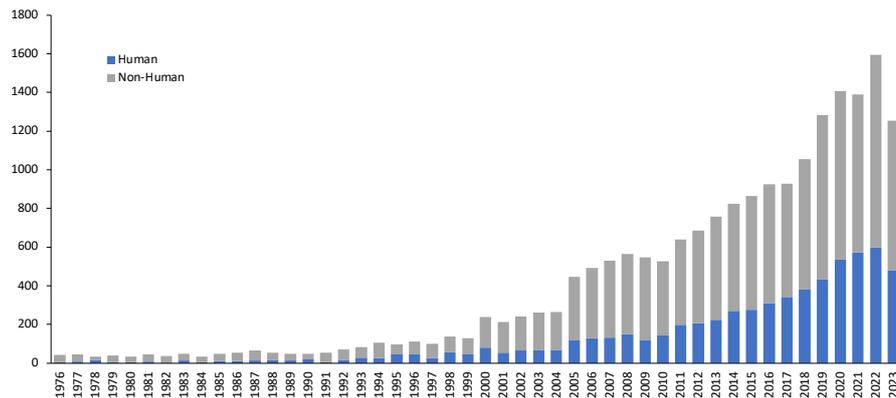


図 1-3 主要 50 雑誌掲載におけるの調査対象別にみたメチル水銀関連の文献数の推移

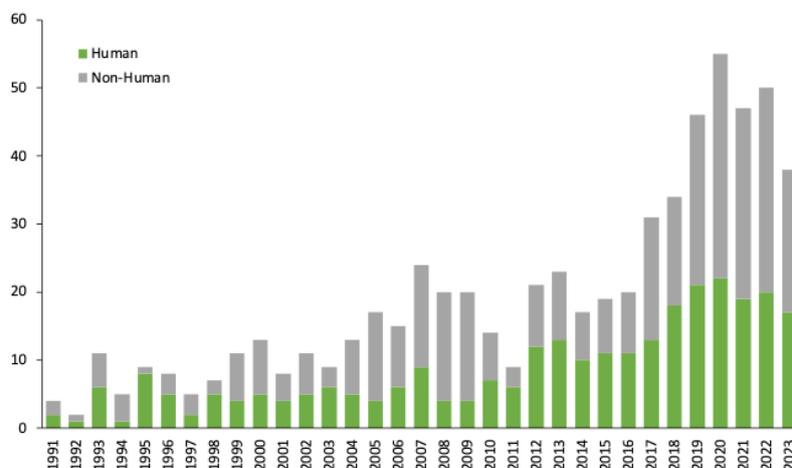


図 1-4 主要 50 雑誌掲載に掲載された日本から発信された調査対象別の文献数の推移

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。

## 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

野生生物に関する文献レビューを目的とし、PubMedにて“mercury”、“wild”、“health”の3語かつ2023年から2024年の範囲で検索したところ21編が該当し、本テーマに該当する文献3編を選択した。このうち1編は昨年度報告した文献であったため除外した。さらに、今回の検索では文献数が少なかったことから2022年11月以前の文献のうち昨年度報告していない文献を見直し、1編を追加した。最終的に3編の文献を紹介する。

実験動物において、重金属の曝露が免疫抑制作用を及ぼすことが報告されている。しかしながら、重金属汚染と野生動物の病気の関連を調べた研究は少ない。本文献では、水銀の曝露と野生水鳥の鳥インフルエンザウイルス（以後、鳥インフルエンザ）感染率の相関関係が調査され、そこに正の相関があったことが報告された。水鳥における鳥インフルエンザの蔓延は新型インフルエンザが出現するリスク要因の一つであることから、本文献は野生生物への水銀汚染が人の新型インフルエンザ感染リスクを高める、ということを示唆している。

Teitelbaumら[2]は、野生の水鳥を対象に、体内の水銀濃度、鳥インフルエンザの感染、鳥インフルエンザに対する抗体の有無などを調査した。水鳥は鳥インフルエンザの自然宿主である。感染は水鳥の体調や行動に影響を与えることがあるが、低病原性の鳥インフルエンザに感染した水鳥は通常無症候で移動する。パシフィック・フライウェイ（the Pacific Flyway、北アメリカ西岸を南北に飛行する水鳥の行路）を移動する水鳥は、行路中にあるカリフォルニア（California）のセントラルバレー（the Central Valley）とサンフランシスコ湾河口（the San Francisco Bay）を越冬場所に行っている。そこは、水銀汚染のホットスポットでもある。著者らは、この地域の水鳥において、水銀の曝露量と鳥インフルエンザ感染率、またはその他因子との間には何らかの関係があるのではないかと仮説を立て、次の通り調査を行った。セントラルバレーとサンフランシスコ湾河口に2017年から2018年及び2018年から2019年の10月から3月に水鳥749匹（*Anas crecca carolinensis* コガモ、*Mareca americana* アメリカヒドリ、などを含む11種）を採取した。採取した水鳥からは、採取後5分以内に排泄腔および中咽頭からスワブにより検体が採取され、その後定量PCR法で鳥インフルエンザRNAの有無が調べられた。種内におけるRNA検出率は採取時点の感染率の指標とした。鳥インフルエンザRNA陽性のサンプルは、高病原性ウイルスに対する検査が行われ、全て陰性であることが確認された。また、血液が採取され、鳥インフルエンザに対する抗体の有無と水銀濃度が分析された。抗体は酵素結合免疫吸着法（ELISA）で、水銀についてはtotal Hgが測定された（測定方法は未記述）。種内の抗体保有率は過去数カ月の感染率の指標とした。年齢と性別は羽の特徴を利用して決定し、体重と脂肪率が測定された。水銀の曝露量と鳥インフルエンザ感染率の関係は一般化線形モデル（GLM）及び一般化加法モデル（GAMs）を用いて推定された。

感染率の指標には、RNA検出率もしくは抗体保有率のどちらかが使用された。各推定モデル式では、応答変数に感染率、説明変数には、カテゴリ変数として種（11種）、年齢（成鳥、幼鳥）、性別（雄雌）、年（2017年、2018年）、連続変数として血中水銀濃度、粗死亡率、採取日が用いられた。

血中水銀濃度の種平均値は0.007から0.566  $\mu\text{g/g}$ -体重の範囲であった。採取時点の感染率の指標であるRNA検出率は種間で3.0から13.3%、過去数カ月の感染率の指標である抗体保有率は種間で36.4から88.5%の範囲にあった。推定モデル式を用いた解析により、血中水銀濃度と鳥インフルエンザ抗体の保有率の間に正の相関があることが推定された。図2-1-1は、季節（early winter、mid-winter、late winter）や成鳥か幼鳥かにかかわらず、血中水銀濃度が高い個体ほど鳥インフルエンザ抗体の保有率が高かったことを示した。また、推定モデル式では、血中水銀濃度が10倍増加するごとに、各条件に応じて1.2から3.7倍抗体保有率が増加することが推定された。以上のことから、水銀曝露量が多いほど、水鳥の鳥インフルエンザ感染率が高いことが示された。ただし、RNA検出率と相関を示す因子は認められず、また、抗体保有率と正の相関をもつ他の因子は採取日であったが、その他の因子が影響を及ぼすことを示す証拠は得られなかった。採取日に関しては、mid-winterであるほど抗体保有率が高いことが示された。水鳥の低病原性鳥インフルエンザの感染率増加は鳥インフルエンザの地理的な拡散を促進する。その拡散は、高病原性鳥インフルエンザ及び新型インフルエンザの出現リスクを上げる要因の一つであり、環境の水銀汚染が人へ感染する新型インフルエンザの出現リスクを増大させる要因の一つであることを示唆している。

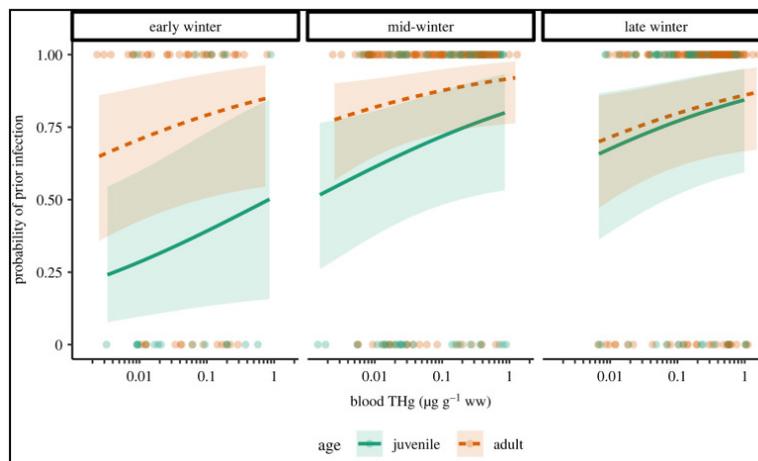


図 2-1-1（引用文献の Figure 3）

Figure 3. The probability of prior influenza infection increases with blood mercury concentrations. Lines show mean predictions and shaded areas show 85% CIs of predictions in early (16 October–10 December), mid (11 December–2 February) and late (3 February–16 March) winter. Points show raw data (i.e. points at bottom are birds without antibodies; points at top are birds with antibodies). Prediction lines for each panel are based on parameters for 16 October, 1 January and 16 March, respectively, and extend only within the observed range of mercury values for each age class and date. Lines show predicted values for a male northern pintail and all other variables held at their mean values across the dataset, but points for all individuals are shown. For 95% CIs, see electronic supplementary material, figure S2. (Online version in colour.)

中国は漁業生産量第1位の国であり、淡水漁業はその主要な部分（全水産物量の70%以上）を占めている。中国の淡水漁業は、野生魚の採取、池養殖、湖養殖、河川養殖、田

圃養殖、貯水池養殖、工場養殖、網かご養殖など様々な漁法で行われており、水揚げされた淡水魚は中国国内の人々の主要なタンパク質源となっている。Aiら[3]は中国の9つの流域（長江、珠江、黄河、海河、淮河、松花江・遼河、大陸、東南、西南流域）で行われる様々な漁業法で得られた淡水魚の筋肉中重金属濃度を調査し、淡水魚摂取による人の健康リスクを評価した。5つの重金属、鉛（Pb）、ヒ素（As）、水銀（Hg）、カドミウム（Cd）、クロム（Cr）が調べられているが、ここでは特に水銀（Hg）について記述する。本解析はメタアナリシスにより行われ、文献データは、ScienceDirect、CNKI、Weipu、およびWanfangデータベースから取得された。選別の結果、信頼性の高い105件の文献が最終的なデータソースとして使用された。水銀濃度は、メチル水銀（MeHg）濃度に換算して解析された。

解析結果は次の通りであった。各流域の淡水魚の重金属濃度と基準値を比較した結果、さまざまな流域で水揚げされた淡水魚の重金属濃度は基準値を下回っていることが明らかとなった。具体的には、メチル水銀（MeHg）の濃度は黄河流域と松花江・遼河流域で高い値を示したが、すべての流域で基準値を下回っていた（図2-1-2の赤塗地域=黄河流域、0.044から0.112 mg/kg-湿体重量；図の朱塗地域=松花江・遼河流域、0.038～0.102 mg/kg-湿体重量<中国及びEU基準値、0.5 mg/kg-湿体重量）。

生育環境（野生か養殖か、水層の上中下層のいずれか）と食性が与える重金属濃度の違いは次の通りであった：水田に棲む魚<貯水槽などによる陸上養殖魚<池養殖魚<湖養殖魚<野生魚<上中層魚<底層魚：草食魚<雑食魚<肉食魚。

長江流域で水揚げされた魚のみにおいて重金属濃度の経時変化が解析された。この流域における淡水魚の重金属濃度は、一定の周期的な上下変動を示しながら、減少傾向にあり、水銀に関しては、2007年以降、総じて緩やかな減少傾向を示した。

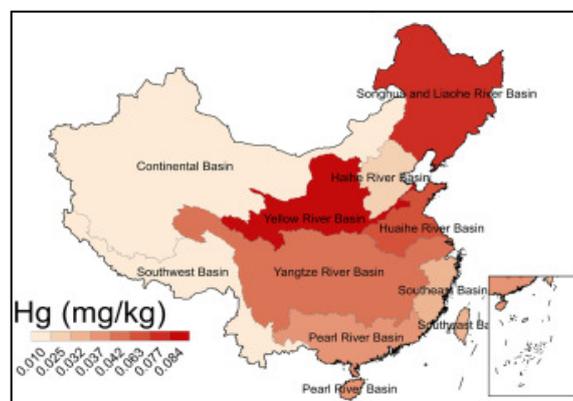


図 2-1-2（引用文献の Figure 5 の一部）

Fig. 5. Spatial distribution map of heavy metal concentrations in fish in the nine major basins of China.

健康リスクを評価するために、淡水魚食を介した重金属の推定一日摂取量（EDI）を算出し、それをもとにして発がん性リスクと非発がん性リスクの指標（THQ、発がん以外の健康被害リスク）が算出された。発がん性リスクに関してはAsに限られていたので、ここでは推定一日摂取量と非発がん性リスクの指標に関して記述する。EDIは、式 $EDI = (C \times IR) / BW$ を使用して計算された。ここで、EDIは $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ として表され、Cは淡水魚の重金属濃度（mg/kg）で、IRは淡水魚の一日摂取量である。過去の文献に基づき、Cは子どもの場合は52.5 g/d、大人の場合は55.8 g/d、またBWは平均体重で、大人の場合は60 kg、子どもの場合は30 kgとして計算された。THQは、重金属の摂取量を経口基準用量（RfD、

$\mu\text{g/kg/d}$ 、有害リスクがないとされる量で2009年にアメリカEPAが発表した値)で割った比率として定義され、式 $\text{THQ}=\text{EDI}/\text{RfD}$ を使用して計算された。THQが1より小さい場合、曝露群には明らかな健康リスクはなく、THQが1より大きい場合、潜在的な健康リスクがあると推定した。魚を摂取すると、単一でなく複数の重金属を摂取する可能性が高いため、非発がん性リスクを評価するためには、総THQ (TTHQ、すなわち各金属のTHQ値の合計)を使用した。TTHQは式 $\text{TTHQ}=\text{THQ1}+\text{THQ2}+\text{THQ3}+\dots+\text{THQn}$ で算出した。ここで、THQ1は最初の金属のTHQを、THQnはn番目の金属のTHQを指す。TTHQを指標にして成人の健康リスクを評価した結果、松花江・遼河流域 (0.89) と黄河流域 (0.77) で高い値を示したが、すべての流域で1を下回っており、重金属の非発がん性リスクは低いことが示された。ただし、HgがTTHQ値に最も大きく寄与していた (図2-1-3の紫)。子どもにおいては、TTHQは成人のおよそ1.8倍であり、黄河、長江、珠江、松花江、遼河、淮河の流域でTTHQ値は1より高い値が算出された。それらの地域での淡水魚の摂食は子どもに非発がん性リスクをもたらす可能性があることが示唆された。

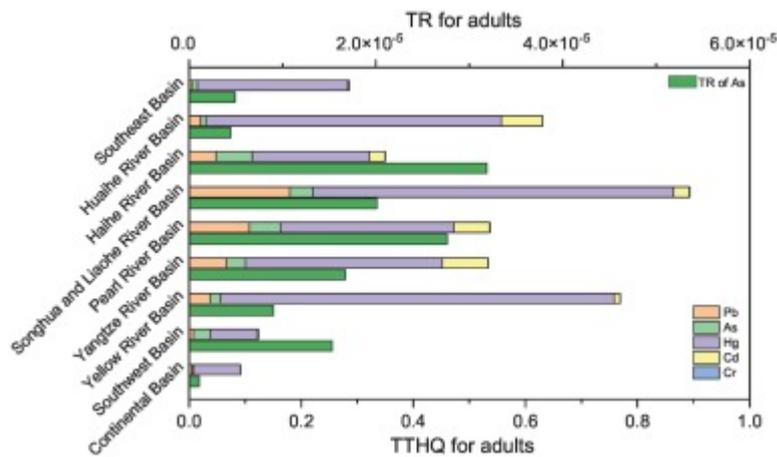


図 2-1-3 (引用文献の Figure 7)

Fig. 7. Adult THQ and TR values of heavy metals in freshwater fish in the nine major basins of China.

残餌と魚の排泄物が蓄積し有機物濃度が高くなる養殖地の海底では、微生物が繁殖しやすく、重度の低酸素もしくは無酸素状態になる傾向がある。この貧酸素環境は、メチル水銀産生細菌によりHgがMeHgへと変換されやすい。また、養殖地は湾内の陸地近くに位置することが多く、その底には、主に産業と生活の排水、もしくは自然流出したHgが流入している。従って、養殖地の海底では、他地点よりもMeHgが生成されやすいと考えられている。養殖魚においては、野生魚に比べて水銀の濃度が低いことが一般的である。これは、養殖魚には通常、水銀フリーの餌が与えられるためである。一方で、牡蠣養殖においては給餌による水銀曝露の制御は難しい。養殖牡蠣は養殖魚と異なり海洋プランクトンを主な餌としており、また、海洋プランクトンには海底堆積物由来の水銀が取り込まれる可能性があるからである。牡蠣養殖と水銀曝露に関する知見はほとんどないため、牡蠣摂食を介した水銀曝露の予防措置を議論する情報が不足しているのが現状であった。Rahmanら[4]は、牡蠣養殖が養殖地の海底の堆積物中、及び牡蠣への水銀蓄積に与える影響を調べるために、韓国湾内 (巨済湾, Geoje Bay) の養殖地及び養殖地でない地点 (対照地点、漢山湾, Hansan Bay内) の海底堆積物と、養殖牡蠣と野生牡蠣 (巨済湾外の高興及び瑞山沿岸で水揚げされたもの) のTotal HgとMeHgを測定し比較した (図2-1-4)。また、堆積物においては、MeHgの形成に關与する硫黄化合物の濃度も測定された。

硫黄化合物はHgと反応しHgSを生成することでMeHgの形成を阻害する作用をもつことが知られている。

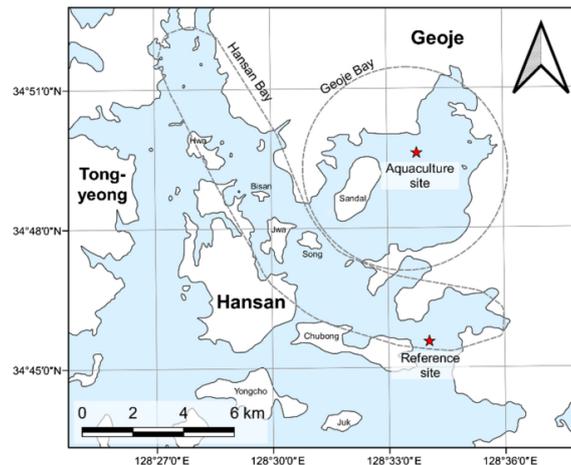


図 2-1-4 (引用文献の Fig. 1)

Fig. 1 Map of sampling locations on the aquaculture sites in Geoje Bay (GB) and reference sites in Hansan Bay (HB) on the southern coast of South Korea.

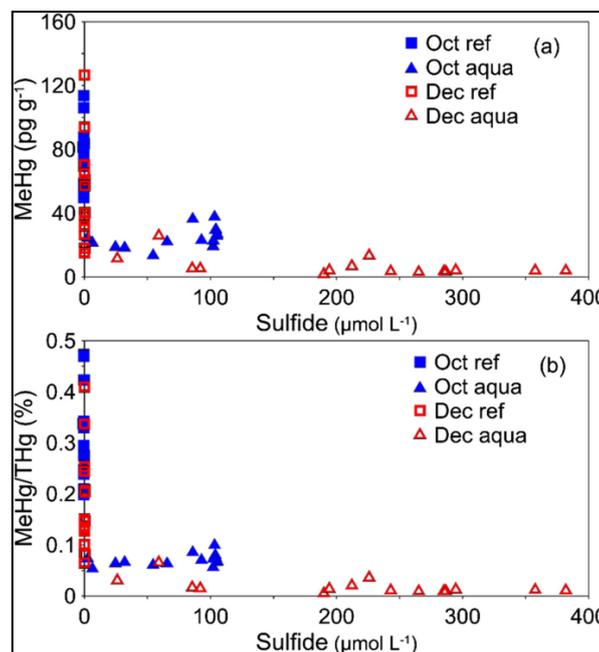


図 2-1-5 (引用文献の Fig. 7)

Fig. 7 OC versus AVS (a), THg versus AVS (b), MeHg versus AVS (c), and MeHg/THg versus AVS (d) in sediments of the reference and aquaculture sites in October and December 2020.

複数の養殖地点の堆積物の平均THgおよびMeHg濃度はそれぞれ $34 \pm 4.1$  ng/gと $16 \pm 12$  pg/gであった。MeHg/THg比率は有機炭素含有量と共に増加したものの、溶存硫化物量(およそ10から400  $\mu\text{mol/L}$ の間)の増加によってMeHg/THg比率の増加は抑制された。つまり、MeHg濃度は減少した。他にも複数のパラメータ(堆積物中のsulfur総硫黄量、堆積物中のnitrogen総窒素量、堆積物中のacid volatile sulfide酸揮発性硫化物[底質中の硫化物量を示す尺度で、この値が大きいほど貧酸素状態が進んでいることを示す。硫化水素やメチルメルカプタンなど]、間隙水中の溶存sulfide硫化物量)は、堆積物中の

MeHg/THg比と有意な負の関連性を示した。堆積物中の総硫化物量とMeHgもしくはMeHg/THg比の関係を図2-1-5に示す。

養殖地に対して、対照地点の堆積物では、総硫黄量は低く（いずれも $10\mu\text{mol L}^{-1}$ 以下）、平均THgおよびMeHg濃度はそれぞれ $25 \pm 2.5 \text{ ng/g}$ と $63 \pm 28 \text{ pg/g}$ であった。つまり、MeHg濃度は養殖地海底の堆積物より高かった。これは、対照地点では硫黄化合物によるMeHgの形成阻害作用が働かなかつたためだろう、と考察された。

養殖牡蠣（平均体重 $3.2 \pm 1.5 \text{ g}$ ）の平均THg  $36 \pm 10 \text{ ng/g}$ と野生牡蠣（平均体重 $0.92 \pm 0.32 \text{ g}$ ）の平均THg  $47 \pm 9.9 \text{ ng/g}$ の間には有意差があり、養殖牡蠣のTHg濃度の方が低かった。平均MeHg濃度に関しては、2群間に有意差はなかつた（養殖牡蠣 $15 \pm 6.7 \text{ ng/g}$ 、野生牡蠣 $15 \pm 6.7 \text{ ng/g}$ ）。本文献では、野生牡蠣が生息していた地域の堆積物の情報がない。堆積物と牡蠣の水銀量の関連を明らかにするためにも、今後の調査が必要だと考えられる。

養殖牡蠣の摂食におけるMeHgの平均有害指数（HQ、1より小さいと有害影響の可能性が低いことを示す）は $0.044 \pm 0.020$ （最大値を示した測定地点の値は0.33）と計算され、養殖牡蠣の摂取による健康リスクは低いことを示唆した。本文献では、野生牡蠣の平均有害指数は算出されていないが、野生牡蠣の摂食頻度は養殖牡蠣の頻度より低いのでHQが1を超えることはないと考えられる。

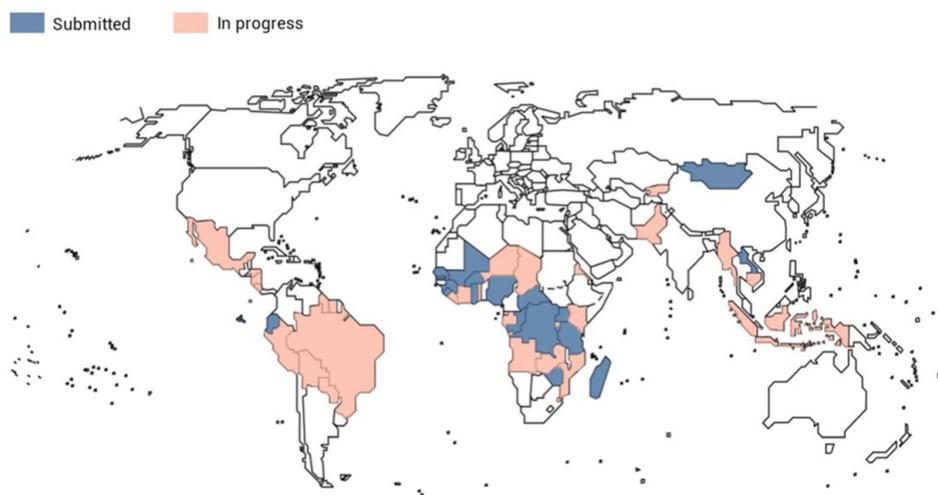


図 2-2-1 (引用文献の Fig. 1)

Fig. 1 National Action Plan projects and submission status

## 2-2) 小規模金鉱山に関連した問題

小規模金採掘（ASGM）とそれに付随する水銀使用量に加え、水銀フリー化に向けた取り組みに関する総説が報告されている[5]。ASGMは現在も80か国以上で行われており、約1,500万人の採掘労働者が従事し、さらに数百万人の人々の生計の源となっている実態があり、このASGMは世界最大の水銀排出要因と推定されている。水俣条約では、ASGMにおける水銀の使用を削減し、可能な場合には廃止することを目指しているものの、ASGMで使用される水銀の総量は依然として非常に不確定であり、水銀を使用しない技術の採用は限られている。そこでMinamata ASGM National Action Plan (NAP) から得られたデータに基づいてASGMにおける水銀使用の推定値を行うとともに、水銀フリー化の可能性について検討した。具体的には以下の4点を議論した。①ASGMにおける水銀使用量の推定、②ASGMにおける水銀フリー処理技術の整理、③水銀フリー技術の推進に関する世界的な

取り組みからの教訓、および④水銀フリー技術の導入に関する社会的および経済的考察：ウガンダの事例研究、である。①を中心に紹介する。

水俣条約の第7条は、自国の領域におけるASGMが「軽微なものではない」と判断する各締約国に対し、ASGMにおける水銀の使用を削減し、可能な場合には排除するための国家行動計画（NAP）の策定を義務付けている。NAP参加国とその進捗状況は図2-2-1の通りである。したがって、NAPデータで解析を行う際には、水銀使用量の多い国である4カ国（インドネシア、ペルー、ボリビア、ブラジル）はまだ未提出であることに注意する必要がある。

水銀使用量の推定では、2018年のGlobal Mercury Assessment（GMA）によると、ASGMで使用される水銀の年間総量（金鉱石に適用される量から回収およびリサイクルされる量を差し引いた量）は2059トン（範囲897～3131トン）であり、水銀の大気への年間排出量は838トン（675～1000トン）と推定された。この値は人為的な年間排出量の約38%に相当した。ASGMの水銀使用の大部分は、南アメリカ、サハラ以南のアフリカ、東および東南アジアの国々であり、中国からの排出量が減少したためにアジアからの排出が減少し、南米とサハラ以南のアフリカからの排出が増加した（実際に増加したのではなく、情報量が増加したことの結果かもしれない）。NAPで得られたデータに基づいて比較すると、これまで把握されていなかったASGMを含めたことから水銀使用量は大幅に増加し、一部ではASGMの40%で水銀フリーであったため水銀使用量は減少した。図2-2-2にGMAとNAPによる水銀使用量の比較を示す。大気への水銀の放出経路では、アマルガムの野外焼却による寄与が大きかった。NAPデータが得られた18カ国で金生産量と水銀消費量を比較すると図2-2-3が得られた。なお、世界の金の約20%はASGMによって生産され、NAPデータに基づく278トンの金が18カ国で生産されていることとなる。この18カ国が報告した水銀使用量はNAPによると年間352トンとなり、2025年までにその37%に相当する132.3トンを削減することになり、2030年までに70%に相当する247.7トンの削減が行われる計画となっている。NAPにもさまざまな不確実性があるものの、NAPがさらに充実することで、水銀使用量などの数値が改善されると期待される。

**Mercury use estimates from the 2018 Global Mercury Assessment and National Action Plans (tonnes/year)**

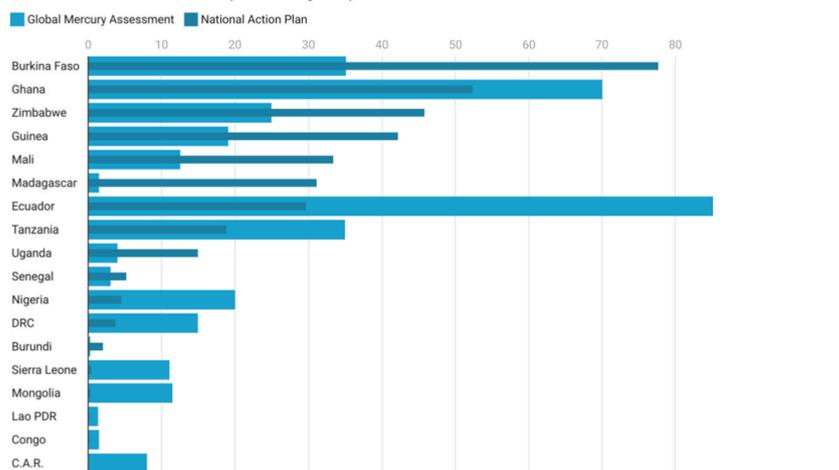


Chart: Kenneth Davis • Source: ASGM NAPs • Created with Datawrapper

図 2-2-2（引用文献の Fig. 2）

Fig. 2 Mercury use estimates from 2018 Global Mercury Assessment and National Action Plans (tonnes per year). NAP mercury use estimates from Sierra Leone, Mongolia, Lao PDR, Congo and Central African Republic (C.A.R.) are all under 0.35 tonnes/year

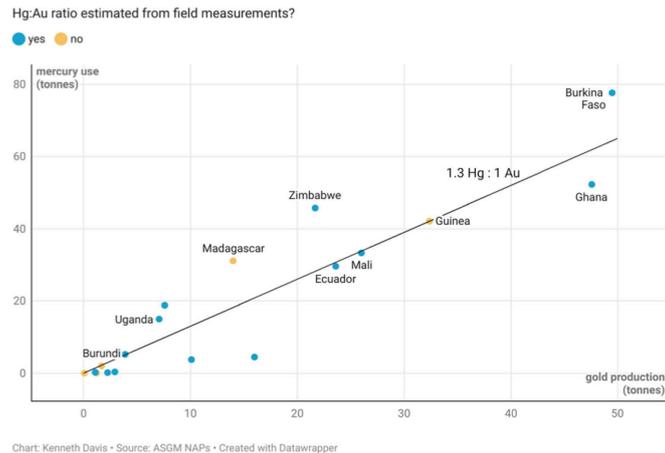


図 2-2-3 (引用文献の Fig. 4)

Fig. 4 Estimated mercury use versus gold production from National Action Plans

1980年代以降、ASGMにおける水銀フリー化のさまざまな技術開発と普及が取り組まれてきたものの、ASGM分野での採用率は依然として低い。シアン化を含む水銀フリー化について経済性を含め概要が解説されているが、その多くの技術は適切に管理されていれば、水銀使用と比較して健康、安全、および環境リスクは低いとされる。さらに、水銀フリー技術を普及させる上での課題について整理されており、(1)技術的側面、(2)採掘者の組織レベル、(3)技術の開発プロセス、(4)技術の複雑さ、(5)供給チェーンの協力の程度、および(6)マイナーのニーズへの対応。などから論じられている。供給チェーンの例だと、従来の鉱山会社とASGMの連携で水銀使用量の削減が可能になったことなどが報告されている。また、ウガンダはASGMで年間18トンの水銀を使用し、年間総水銀量の60%を占めると推定されている。この水銀使用量を段階的に削減する計画となっているが、その方針を実現する上での課題などがまとめられており、一例を挙げると、鉱山労働者へのインタビューで水銀の有害性や健康リスクを正しく理解しているのは54% (125名中)にとどまるなどの事例が紹介され、教育の課題が指摘されている。水銀フリーによる金精錬はコスト的には高価であり、水銀フリーの金のプレミアム化が必須であることや、ASGMをめぐる社会経済的・文化的背景も考慮した対策が求められるという。ASGMにおける水銀フリー化にはさまざまな困難な課題があることが伺われた。

小規模水銀鉱山に関連する環境汚染について、主に水銀による汚染が議論されているが、水銀以外の有害元素に関する汚染も重要な課題と考えられる。Houらは[6]、2001～2022年の期間に報告された24カ国、77件の文献に関するレビューを行い、10種類の有害元素(As、Cd、Cr、Co、Cu、Hg、Mn、Ni、Pb、Zn)の分布特性、汚染特性、およびリスク評価の包括的な検討を実施した。10元素すべての平均レベルは地球規模のバックグラウンド値よりも高く、As、Cd、Hgは高い汚染レベルと生態学的リスクが認められ、AsとHgについては、地域住民の小児と成人に対して非発がん性の健康リスクがること、As、Cd、Cuについては発がん性の健康リスクが許容範囲を超えていることを報告している。

インドネシにおいて、政府主導で小規模金鉱山が閉鎖された際の環境汚染や水銀による健康影響に対する住民の意識の推移が報告されている[7]。インドネシア・ブニカシの違法鉱山閉鎖が調査対象であり、環境影響評価研究では茶葉のHg、Pb、およびAs濃度の測定が行われたが、鉱山閉鎖に伴って汚染土は減少することが示されている。住民に対

する質問票調査でも、水俣病に関する認知度が改善し、小規模金鉱山の活動停止への理解度が改善した。住民への実践的なアプローチの重要性が示唆されている。

土を食材として食べる土食文化があり、微量元素の補充として妊婦が土食を行う場合もあるという。タンザニアのゲイタ地区には小規模金鉱山があるが、その地域の妊娠女性1056名の46.5%で土食が観察され、妊娠中の土食で尿中ヒ素濃度は23%増加し、金鉱山地域に居住することでも21.2%増加した。水銀については、土食で血中水銀レベル13.3%、金鉱山地区に居住することで142%増加することが報告されている。妊婦の水銀曝露の軽減のために職業曝露や環境汚染に対する取り組みが必須であるが、土食を控える介入の重要性が指摘されている[8]。

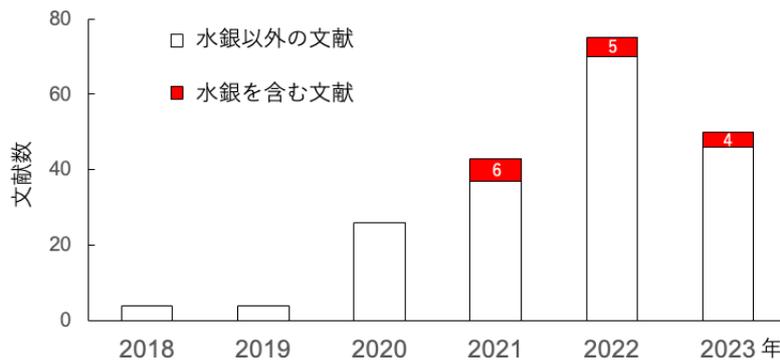


図 2-3-1 HBM4EU からの論文報告（数字は水銀関連の論文数）

- The first list of HBM4EU priority substances was identified in 2016 and includes:
- Aniline family
  - Bisphenols
  - Cadmium and chromium VI
  - Chemical mixtures
  - Emerging substances
  - Flame retardants
  - Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)
  - Per-/poly-fluorinated compounds
  - Phthalates and Hexamoll® DINCH
- A second round of prioritisation was conducted from 2017 to 2018. The second list of HBM4EU priority substances includes:
- Acrylamide
  - Aprotic solvents
  - Arsenic
  - Diisocyanates
  - Lead
  - Mercury
  - Mycotoxins
  - Pesticides
  - Benzophenones

図2-3-2 HBM4EUで分析対象の化学物質

### 2-3) 水俣条約および有効性評価

ヨーロッパのHBM4EU (Human Biomonitoring for Europe) は、30か国の欧州環境庁と欧州委員会による共同の取り組みとして2017年に開始されたプログラムであり、水銀を含むさまざまな化学物質の曝露調査とその健康影響評価を通じて、政策措置の効果評価と環境健康リスク管理に必要な情報提供を目指している。2018年からHBM4EUのキーワードが含まれる文献が公開されており、その推移などを図2-3-1に示すが、2022年度の総文献数は70件、2023年度は46件である。モニタリング対象の化学物質は図2-3-2の通りである。ヒト・バイオモニタリングは、水俣条約の有効性を評価するための客観的で費用対効果の高い方法として支持されており、水銀曝露の指標として、髪、尿、または血液中の水

銀濃度が採用されており、欧州以外でも一部の国では既に継続的なモニタリングが行われている。本章は水俣条約の有効性評価に関する論文を取り扱うものであるが、HBM4EUなどに関連する論文を集めて記載する（一部はリスクコミュニケーションに関連する論文が含まれる）。

近年、HBM4EUは妊婦に対する魚の摂取に関するアドバイスに関する新たなプロジェクトを展開し、Katsonouriら[9]によって「HBM4EU-MOM」（妊婦に対する適切な妊娠中の栄養アドバイスによるメチル水銀制御）が提案された。このプロジェクトは、妊婦への栄養アドバイスによってメチル水銀摂取を制御し、水銀曝露のリスクを最小限に抑えるためのベストプラクティスの提供を目指している。さらに、HBM4EUデータをリスク評価に統合するためのアプローチが試みられており [10]、水銀についてはDomínguez-Moruecoらの報告[11]を紹介し、政策立案者や保健関連の決定者が水銀曝露に関連する健康リスクをより効果的に評価し、適切な対策を講じる基盤の提供が示されている。また、Vorkampら[12]の研究によると、HBM4EUは化学物質の曝露や水銀に関する公衆衛生の介入を効率化し、標準化されたコミュニケーションの開発に取り組んでいることが報告されており、情報収集と共有が容易になり、水銀曝露に対する対策の向上が期待される。このように、HBM4EUプログラムでは欧州における水銀曝露の評価と管理の取り組みが進められており、研究者、政策立案者、そして一般市民の協力により、水銀曝露に関連するリスクを最小限に抑え、環境と健康を保護するための一つのベストプラクティスが展開されている。以下に、個別に論文を紹介する。

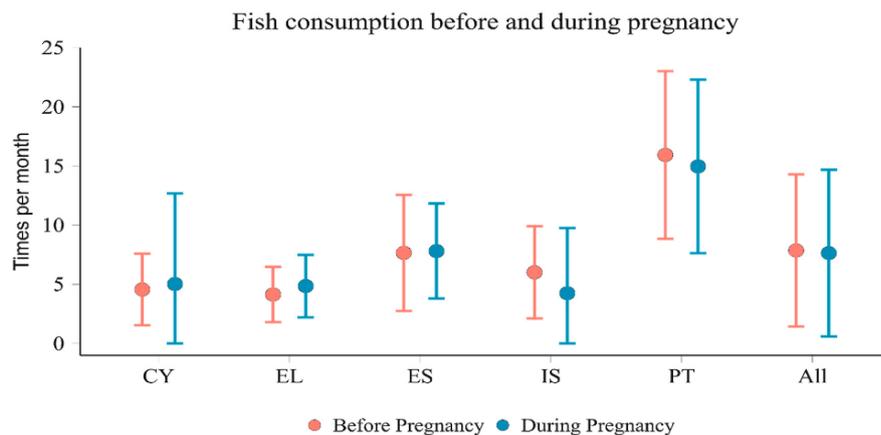


図 2-3-3 (引用論文の Fig.5)

Fig. 5. Self-declared frequency of seafood consumption (in times per month) before and during the pregnancy, for each country. 'All' refers to the pooled samples from all countries. The circles present the mean consumption frequency, the vertical lines present the range of values and the T-bars indicate the minimum and maximum frequencies. CY: Cyprus, EL: Greece, ES: Spain, IS: Iceland, PT: Portugal, and All.

HBM4EU-MOMは、HBM4EUプログラムの一環で、妊娠中の水銀曝露を最小限に抑え、胎児の発育と健康に対するリスクを減少させることを目指している[6]。このプロジェクトは、欧州の多くの国で妊娠中の適切な食事アドバイスに関するガイドラインが存在しないか、または存在していても、妊婦に適切に伝えられていないという状況に対処するために立ち上げられた。HBM4EU-MOMは、魚摂取の多い5カ国（キプロス、ギリシャ、アイスランド、ポルトガル、スペイン）で実施されており、魚摂取量が最も多い国はポルトガルであったと述べられている（図2-3-3）。このプロジェクトでは、妊婦に対して安全な魚の摂取量、選択すべき魚の種類、および適切な食事アドバイスについての調査を行い、それに基づいてガイドラインを開発することである。妊娠週数が20週以上の妊婦654人（各国120名以上）が参加し、毛髪試料と個人情報（ライフスタイル、妊娠状態、食事内

容、魚介類や水銀以外の曝露要因など)を提供している。参加者は、サンプリング後に「対照群」(居住国で提供される通常の妊娠ケアを受ける)または「介入群」(HBM4EU-MOMの食事アドバイスを受け、それに従うよう勧められる)に無作為に割り当てられ、出産時には2回目の毛髪試料の提供が求められる。参加した女性は妊娠前と妊娠中にほぼ一定の頻度で魚を摂取しており、結果からは、妊娠中の女性に魚を安全に食事に取り入れる方法についての意識を高める必要性が示された。妊娠中の水銀曝露を減少させるための食事アドバイスの影響は現在解析中と述べられている。

HBM4EU-MOMの食事介入は、一般的に小魚は不飽和脂肪酸を多く含み、メチル水銀濃度が低いという事実に基づいている(European Food Safety Authority 2015)。妊婦は多価不飽和脂肪酸(PUFAs)の食事摂取基準(DRV)に基づいて、1週間に1~4回の魚介類を摂取する必要があるとされている。ただし、MeHgの含有量が高い魚介類を摂取する場合、1~2回の摂取でPUFAsのDRVが達成する前にMeHgの耐容週間摂取量が超過する恐れがあることに留意する必要がある。あわせて、魚介類の種類の多様性から、各国が適切な推奨を開発する際に国内で消費される種類を考慮することもHBM4EU-MOMの食事アドバイスでは推奨している。このように、水銀曝露を減らすための追加要素として、欧州では妊婦への栄養アドバイスによってメチル水銀摂取を制御し、水銀曝露のリスクを最小限に抑えるためのベストプラクティスの提供を目指している。



図 2-3-4 (引用論文の Figure 1)

Figure 1. Distribution of European HBM studies included in the MeHg risk assessment. Indicates countries included in the DEMOCOPHES study. Numbers in the figure indicate the number of studies in each country. [8]

次に、Santonenら[10]によるHBMの活用については、Domínguez-Moruecoらの報告[11]が引用されており、水銀についてヨーロッパにおける脆弱な集団でのリスクを推定し、水銀曝露に関わる潜在的課題を特定するために、ヨーロッパのHBMデータを活用しメチル水銀のさまざまなリスク評価スキームでどのように使用できるかを検討している(図2-3-4)。具体的には、1990年から2017年までのHBMデータを用いて、メチル水銀曝露のリスク評価を実施している。対象は子ども/青少年(3歳から17歳)と出産可能年齢の女性(18歳から50歳)、の2群である。リスク評価は、ドイツのヒト・バイオモニタリング委員会によって設立されたHBM-I値に基づくハザード比の推定(図2-3-5)と、2012年に欧州食品安全機関(EFSA)によって定義された許容週間摂取量(TWI)を使用して行われた(図2-3-6)。ハザード比のアプローチでは毛髪中の水銀レベルを血液中的水銀レベルに変換し(変換係数280)、2番目のEFSAのアプローチではTWIを毛髪中水銀に変換している(TWI  $1.3 \mu\text{g}/\text{kg}\text{-bw}/\text{w} \rightarrow 1.9 \mu\text{g}/\text{g hair}$ )。ここで、ハザード比とはバイオマーカー濃度と

ヒト・バイオモニタリングガイダンス値の大小を比較したもので、以下の式で表される。血液中総水銀濃度は、幾何平均(GM)または、最悪ケースとなる上限値を推定するため、95パーセンタイル(P95)を採用している。

$$\text{ハザード比} = \text{血液中総水銀濃度} / \text{血中総水銀値のガイダンス値 (HBM-I) } 5 \mu\text{g/L}$$

ハザード比による評価では、子ども/青少年と出産可能年齢の女性の両方で、欧州諸国間でリスクが異なり、一部地域では幾何平均(GM)であっても曝露ガイダンス値HBM-Iに近い、あるいはそれを超過していた。特にスペインとポルトガルは、海産物消費量が多く、HBM-Iを超えている地域として浮き彫りになっている。EFSAによる評価によると、子ども/青少年と出産可能年齢の女性の毛髪中水銀濃度は $1.9 \mu\text{g/g}$ 未満であった。 $1.9 \mu\text{g/g}$ はメチル水銀のTWI  $1.3 \mu\text{g/kg bw}$  (TDIの $0.19 \mu\text{g/kg bw/d}$ に相当) に対応する毛髪水銀レベルである。したがって、一般的に欧州の人々はメチル水銀の許容一日摂取量を超えないことが示唆された。以上のように、この論文では、水銀に関するHBMデータの欧州内での不均等性を解消し、リスク評価に幅広いHBMデータを使用するために、欧州全体で包括的な調査が提案された。

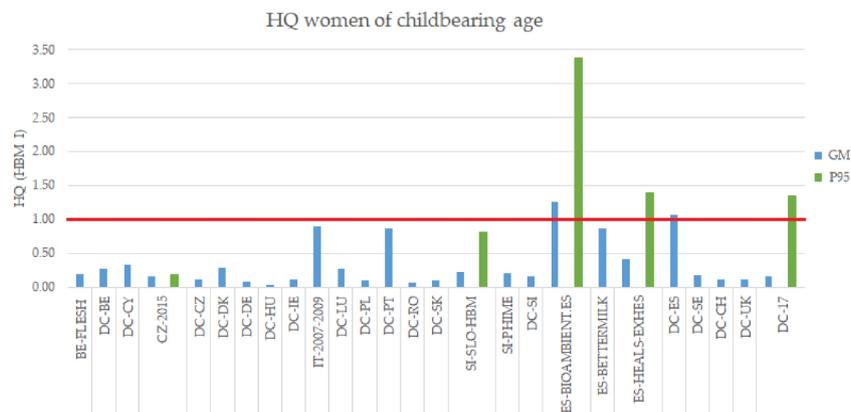


図 2-3-5 (引用論文の Figure 3)

Figure 3. HQ for the GM and P95 of Hg blood levels of the HBM European studies in women of childbearing age (18–50 years old). DEMOCOPHES Study (DC). Note: MeHg levels in the case of FLESH and Valent et al., 2013 studies. [8]

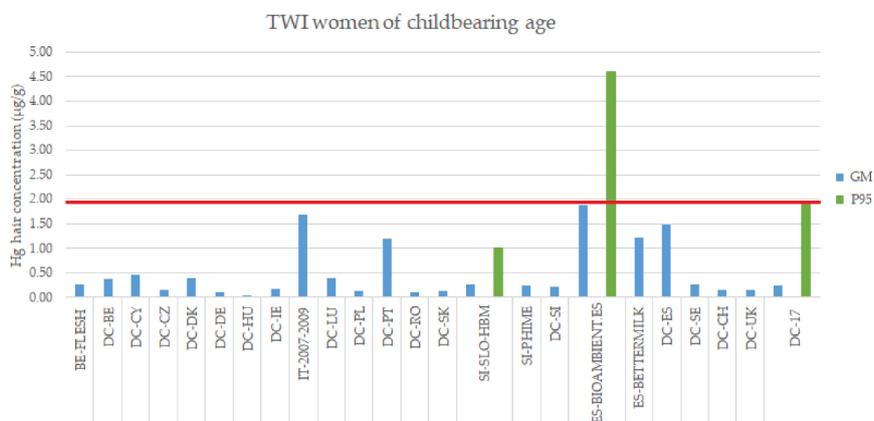


図 2-3-6 (引用論文の Figure 5)

Figure 5. Exposure levels (Hg in hair, GM and P95) in women of childbearing age (18–50 years old) from the EU population compared to the internal exposure guideline value for Hg in hair derived from EFSA ( $1.9 \mu\text{g/g}$  in red). DEMOCOPHES Study (DC). Note: MeHg levels in the case of FLESH and Valent et al., 2013 studies. [8]

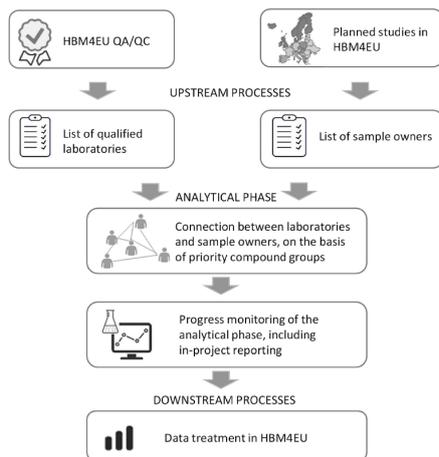


図 2-3-7 (引用論文で Fig. 1)

Fig. 1. Concept of coordination of the chemical analyses in HBM4EU.

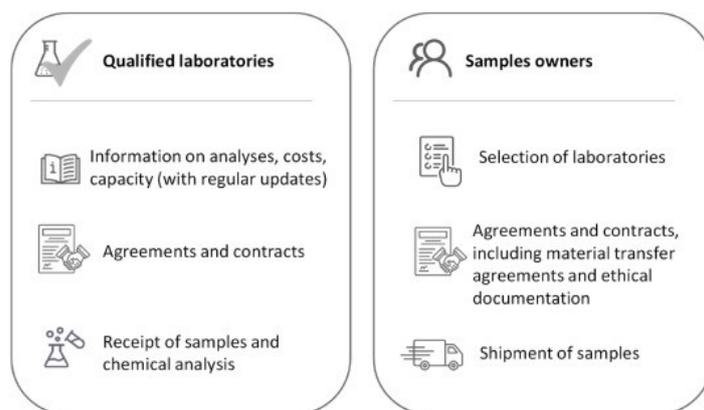


図 2-3-8 (引用論文で Fig. 2)

Fig. 2. Topics covered in the first step of the coordination of the chemical analyses in HBM4EU, i.e. the establishment of contacts between qualified laboratories and sample owners.

Vorkampら[12]の論文では、HBM4EUにおけるバイオモニタリングを進める上で必要となる調整すべき課題が詳細に論じられている。一般集団における曝露評価、汚染の時間的推移、職業曝露の実態、ハイリスク集団における曝露評価などを進める上で、優先順位を考慮しつつ多様な化学物質の測定を実施し、包括的な品質管理を行う必要がある(図2-3-7)、初期段階では試料の所有者と分析機関の間の個別のコミュニケーションに依存していたが、分析フェーズにおいては、高品質な化学分析を提供するために包括的な品質管理のスキームが必要となり、分析機関とサンプル提供国・地域の協力体制の構築に進展した(図2-3-8)。このような協調には調整が必要であり、さらに予期しない課題としてCOVID-19の影響に対処する必要があった。将来のプロジェクトでは、調整プロセスを標準化するために、行政、財務、倫理、データ関連の専門家との緊密な協力が不可欠であることが強調されており、今後、高品質かつ比較可能なデータを得るための最適な解決策として、公的研究所およびリファレンスラボによる化学分析の分散アプローチ、つまりラボラトリーネットワークの活用が挙げられた。特定の化学分析については、検出限界および定量限界の計算に関する標準化が分析機関間での測定値の比較を可能にする上で寄与する。さらに定期的な技能試験とHBM試料の認証標準物質の提供がさまざまな課題を克服する上で重要であることが報告されていた。

### 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との親和性が高く、中枢神経系の発達期にある胎児期や新生児期はメチル水銀に対する感受性が高い。このため胎児期～新生児期における曝露がその後の成長に影響を及ぼすことが懸念され、胎児期のメチル水銀曝露の影響を検証するためにフェロー諸島やセイシェル共和国を皮切りに多くの出生コホート研究が進められた。PubMedを用いて発刊年を2023年に限定して[methylmercury and child development]と検索すると6編が抽出され、神経発達を取り扱う論文は2編であった。一方、[mercury and child development]と検索すると28編が抽出された。その中で神経発達を取り扱う論文は6編であり、そのうちレビュー論文が2編であった（6編のうち[methylmercury and child development]と検索した2編は重複となる）。今回はこれら4編に加えて、セイシェル共和国のコホート調査から得られた研究結果についてまとめた。

1990年初頭にデンマーク領フェロー諸島とインド洋セイシェル共和国でそれぞれ出生コホート調査が進められ、胎児期におけるメチル水銀の曝露に関する研究が進められてきた。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いたことから、メチル水銀の曝露レベルが高かった。Grandjeanらが実施した出生コホート調査により、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報告された。一方、魚介類を多食するインド洋の島国であるセイシェル共和国においてもメチル水銀の曝露レベルが高いことからその健康影響を調べるコホート研究がRochester大学の研究者らにより進められてきた。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ことを報告した。この両研究より、2023年において、フェロー諸島での出生コホート調査からは論文が発表されておらず、セイシェル共和国の出生コホート調査からは3編の論文が発表されている。

セイシェル共和国では2つのコホートを立ち上げており、どちらの出生コホート調査でも胎児期のメチル水銀曝露について一貫した成果が得られているわけではない。2023年に発表された論文のうち、Conwayら[13]の報告では、セイシェル共和国では魚摂取量が非常に多いことに着目し、妊娠期の魚の摂取量と小児の神経発達指標との関連性が解析されている。妊娠中の母親の魚摂取量は106.8g/day(平均値±SD、中央値97g/day、最小0.00～最大413.33)である。

より多くの魚を摂取した妊婦から生まれた児は、5歳時のKaufman Brief Intelligence Test (KBIT-2) の成績がわずかに良かったものの、魚摂取量は小児発達指標に対して有益性にも有害性にも関連していなかったと結論している。ここではメチル水銀の曝露レベルには触れられていない。

Klusら[14]の報告では、胎児期の曝露影響ではなく、出生後の曝露影響に着目した研究成果が発表されている。セイシェル共和国では魚の摂取量が多いので出生後の曝露も懸念される。そこで、セイシェル共和国で実施されている2つ目のコホート調査において、7歳児を対象とする解析が行われた。この2つ目のコホート調査では、2008年から2011年の間に、出産前の女性1,535名と生まれた児を登録しており、本論文では376組の母児を対象として、14の神経発達検査と、母親を対象に実施した3つのアンケートの合計17種の指標をアウトカムとした。神経発達検査には、KBIT-2やBoston Naming Test (BNT)、Trailmaking A、Finger Tapping、Woodcock-Johnson Test for Achievement (WJ-III) などを実施し、母親にはChild Behavior Checklist (CBCL)、Social Responsiveness

Scale 2 (SRS-2)、Social Communication Questionnaire (SCQ) を実施した。メチル水銀の曝露指標には出産直後の母親の毛髪、7歳調査時に児の毛髪を採取し、総水銀を測定した。出産時の母親の毛髪総水銀の中央値は3.5 ppmであり、出生後の毛髪総水銀濃度（児の毛髪）の中央値は2.5 ppmであった。母親と児の毛髪総水銀の間には弱い相関が観察された。共変量として、出産時の母親の年齢、母親のIQ、出産時の母親の毛髪総水銀、および母親の血清PUFA（n-6：n-3比）、検査時の児の年齢、性別、社会経済的要因、親との同居を取り上げている。その結果、出生後の毛髪総水銀と17種のアウトカムとの関連性は観察されなかったという（表3-1-1）。

表 3-1-1 (引用論文の Table 3)

Table 3. Associations between maternal fish consumption (continuous) and child cognitive outcomes at each time point adjusted for maternal age and KBIT, child sex, birthweight, and age at testing, family status, socio-economic status and PROCESS

Time point	n	Total fish (g/d)			
		$\beta$ effect estimate	P value	95 % CI	
				LL	UL
<b>9 Months</b>					
MDI	226	0.000	0.986	-0.017	0.017
PDI	225	0.005	0.645	-0.017	0.027
<b>30 Months</b>					
MDI	228	0.006	0.556	-0.013	0.025
PDI	225	-0.001	0.934	-0.029	0.026
<b>5 Years</b>					
KBIT verbal knowledge	222	0.001	0.665	-0.004	0.007
KBIT matrices	222	<b>0.003</b>	<b>0.030</b>	<b>0.000</b>	<b>0.005</b>
PLS auditory comprehension	222	0.001	0.658	-0.004	0.006
PLS verbal ability	222	0.005	0.133	-0.002	0.012
PLS total language	222	0.006	0.246	-0.004	0.017
WJ applied problems	222	0.003	0.384	-0.004	0.011
WJ letter-word recognition	222	0.009	0.070	-0.001	0.019
CBCL	222	-0.002	0.837	-0.020	0.016
FT dominant	222	0.000	0.968	-0.012	0.011
FT non-dominant	222	0.000	0.957	-0.011	0.010
<b>9 Years</b>					
KBIT verbal knowledge	215	-0.012	0.241	-0.032	0.008
KBIT matrices	215	0.005	0.446	-0.008	0.018
EVT	214	0.006	0.609	-0.018	0.031
PPV test	213	0.021	0.496	-0.039	0.080
WJ applied problems	215	0.004	0.398	-0.006	0.014
WJ letter-word recognition	212	0.012	0.484	-0.022	0.047
CBCL	215	0.022	0.296	-0.019	0.063
Bender visual motor gestalt	214	-0.010	0.134	-0.023	0.003
TM Part A	215	0.004	0.904	-0.059	0.067
TM Part B	214	-0.083	0.255	-0.227	0.061
ADHD Conners' index	216	0.001	0.866	-0.015	0.018
Stroop	206	-0.005	0.608	-0.025	0.015

PROCESS, Paediatric Review of Children's Environmental Support and Stimulation; MDI, mental developmental index; PDI, psychomotor developmental index; FT, finger tapping; PLS, Preschool Language Scale; WJ, Woodcock-Johnson; CBCL: Child Behaviour Checklist; KBIT: Kaufman Brief Intelligence Test; ADHD, attention-deficient hyperactivity disorder; EVT, Expressive Vocabulary Test; PPV, peabody picture vocabulary; TM, trail making.

Multiple regression models were fit separately and adjusted for maternal age at birth, child age at testing, child sex, birthweight, socio-economic status, family status, home environment and maternal IQ.

Orlandoraら[15]の報告では、メチル水銀の曝露が聴覚に及ぼす影響が検証されている。セイシェル共和国での最初のコホート調査であり、1989-1990年に対象者が登録され、24歳まで追跡が継続されている。聴覚への影響については、すでに2014年に対象者が19歳になったときに胎児期におけるメチル水銀曝露と、聴力、難聴および聴性脳幹反応（ABR）潜時およびクリック誘発または耳音響放射（OAE）との関連性が解析されており、出生後のメチル水銀曝露と聴覚についてはパフォーマンスが向上する結果が観察されたものの、一貫したパターンは確認されなかった[16]。そこで、時期を遡って対象児が9歳の時の聴力に関するデータおよび歯科用アマルガムの使用の有無に関するデータの揃った210人を対象にメチル水銀の曝露影響の再検証を行なった。その結果、ABR、純音スクリーニング、ティンパノメトリー、OAEについて、難聴のある小児の平均水銀曝露量がわずかに高く、アマルガム表面曝露の割合がわずかに高かったものの、統計学的に有意な差異は認められなかった。ABRについては、毛髪中の水銀濃度やアマルガム表面面積などとの関連は認められていない。アマルガム表面面積はOAEとの関連も観察されなかったが、出産時の母

親毛髪総水銀については、左耳の2.0 kHz 音響放射検査 (DPOAE) の放出は男女ともに増加し、右耳の1.5 kHz DPOAEの放出は女性では減少したが、男性では減少しなかった。出生後の毛髪総水銀については、左耳の4.0および6.0 kHz DPOAEの放出は男女とも減少したが、女性のみ右耳と左耳の両方で8.0 kHzで減少した。全体として、低レベル水銀曝露によって聴覚系が悪影響を受けることを示唆する明確な証拠は示されなかったという。以上がセイシェル共和国での調査報告となる。

表3-1-2 (引用論文のTable 3)

**Table 3**  
Associations of prenatal and postnatal MeHg exposure with neuropsychological indicators.

a. Associations of prenatal MeHg exposure with neuropsychological indicators									
preserved umbilical cord MeHg log (µg/g)									
boys					girls				
		n	regression coefficient	95% CI	p value	n	regression coefficient	95% CI	p value
IQ	total	61	-4.219	-12.16, 3.722	0.298	67	-4.905	-16.22, 6.410	0.396
	verbal	61	-2.830	-11.22, 5.555	0.508	67	-1.572	-12.69, 9.545	0.782
	performance	61	-5.117	-13.70, 3.466	0.243	67	-8.373	-21.89, 5.142	0.225
BNT	cue (-)	53	-1.960	-5.390, 1.470	0.263	60	-1.840	-7.893, 4.213	0.551
	cue (+)	53	-1.964	-5.735, 1.807	0.307	60	-2.157	-8.287, 3.972	0.490

b. Associations of postnatal MeHg exposure with neuropsychological indicators									
children's hair mercury concentration log (µg/g)									
boys					girls				
		n	regression coefficient	95% CI	p value	n	regression coefficient	95% CI	p value
IQ	total	61	1.774	-7.213, 10.76	0.699	67	-0.779	-11.76, 10.21	0.889
	verbal	61	-1.800	-11.23, 7.632	0.708	67	0.193	-10.54, 10.93	0.972
	performance	61	5.495	-4.143, 15.13	0.264	67	-1.489	-14.69, 11.71	0.825
BNT	cue (-)	53	-0.350	-4.514, 3.813	0.869	60	-2.993	-9.082, 3.096	0.335
	cue (+)	53	-1.094	-5.650, 3.462	0.638	60	-3.136	-9.306, 3.033	0.319

表3-1-3 (引用論文のTable 5)

**Table 5**  
Association between mercury levels in children's hair and neurodevelopmental endpoints after adjustment for prenatal MeHg exposure in boys.

children's hair mercury concentration log (µg/g)									
adjustment for preserved umbilical cord MeHg levels									
before					after				
		n	regression coefficient	95% CI	p value	n	regression coefficient	95% CI	p value
BAEP	I-V interpeak intervals <sup>a</sup>	66	0.150	0.011, 0.289	0.035	66	0.123	-0.036, 0.282	0.126
	III-V interpeak intervals <sup>a</sup>	66	0.159	0.052, 0.265	0.004	66	0.112	-0.008, 0.232	0.067
IQ	PIQb	61	5.495	-4.143, 15.13	0.264	61	11.57	0.665, 22.47	0.038

Covariates adjusted for <sup>a</sup> age in months of the child, birth weight, and MeHg levels in the preserved umbilical cord; <sup>b</sup> birth weight, index of mother's educational history, current annual family income, Index of Child Care Environment (ICCE), tester, and MeHg levels in the preserved umbilical cord.

本年度は日本からも疫学調査の報告があった[17]。日本の伝統捕鯨発祥の地として知られる和歌山県紀南地方にある太地町では、メチル水銀に汚染されたクジラ肉を摂取することによりメチル水銀に高度に曝露していることが示されている（毛髪総水銀の範囲：1.1~101.9 µg/g、幾何平均：14.9 µg/g）。成人を対象とした調査では健康影響は観察されないことがすでに報告されているが[18]、今回は小学1年生を対象として、乾燥臍帯中のメチル水銀を利用して胎児期曝露を推定し、その影響を調べた。同時に小学1年生より毛髪を採取し総水銀の分析を実施した。アウトカムにはIQや語彙検査 (BNT)、聴覚脳幹誘発電位 (BAEP)、視覚誘発電位 (VEP)、色覚検査を測定した。同時に食事調査を実施しているが、食事調査を実施した112名のうち47人がクジラ肉を食べ、8人がクジラの脂を食べていることが判明した。児の毛髪総水銀については米国EPAが示しているRfD (1 µg/g) を91.8%の児が超過していた。乾燥臍帯中のメチル水銀と児の毛髪総水銀の間には、弱い相関があった (r=0.3401)。解析では男女別に重回帰分析が用いられており、共変量は年齢と出生体重のみである。IQおよび語彙検査では胎児期および検査時の曝露指標との間に関連性は認められていない (表3-1-2)。電気生理学的指標では、男児においてのみ乾燥臍帯メチル水銀の曝露レベルの上昇に伴ってBAEPのIII-Vピーク間隔

およびVEPのN145潜伏期間が延長し、胎児期曝露の影響が示唆された。さらに、男児の毛髪総水銀濃度が高くなるとBAEPのI-VおよびIII-Vのピーク間隔が延長し、検査時の曝露の影響についても示唆された。ただ、重回帰分析の際に胎児期曝露指標を追加すると、毛髪水銀とBAEP I-VおよびIII-Vのピーク間隔との関連性は消失し、さらに毛髪水銀の増加に伴って動作性IQ (PIQ) は増加した(表3-1-3)。これらの結果から、全体的に負の影響は観察されず、BAEPやVEPといった電気生理学的指標の結果からは男児においてメチル水銀曝露に対して感受性が高い可能性が示唆されるものの、聴覚および視覚経路の遅延は知的発達には大きな影響を与えないと結論されている。本研究の限界点として、サンプル数が少ないこと、セレンやDHAなどの影響が考慮されていないことが述べられていた。さらに付け加えるなら、母親IQや経済的指標なども考慮されていない点が指摘される。

中国広西チワン族自治区にて、2.5歳から5.7歳までの自閉スペクトラム症 (ASD) と定型発達の子よりそれぞれ全血および尿を採取し、微量元素 (Cr、Mn、Co、An、As、Se、Mo、Cd、Sn、Sb、Hg、Ti、Pb) を比較するとともに、質問票より得られた児の特性との関連性が検証されている[19]。ASD群の男児21人、女児9人と、年齢が一致する健常群の男児15人、女児15人の合計60人の参加者より、早朝尿および空腹時血液サンプルを収集した。アウトカムとして、Autism Behavior Checklist (ABC)、Childhood Autism Rating Scale (CARS)、Children Neuropsychological and Behavior Scale (CNBS) を実施した。血液中の微量元素については、ASD群は対照群よりもMo、Cd、Sn、およびPbが高かったものの、Cr、Mn、Co、An、As、Se、Sb、Hg、およびTiの濃度については、ASD群と対照群との間に有意な差は観察されなかった。一方、尿ではASD群と対照群で差異は観察されなかった。Hgに着目した場合、ASD児で特徴的な関連性は観察されなかった。

なお、ASDと重金属類への曝露に関しては、メタ解析の結果が報告されており[20]、健常者に対してASD群でCd、Pb、As、Hgの曝露と関連することが報告されていることを補足する。

アメリカでは、出生前における無機物質のレベル、甲状腺レベル、およびビタミンDが小児期の発達に影響を与えるかが検討されている[21]。2013年4月～2014年1月までの期間に、60名の臍帯血が採取され、出産時に20種類の必須金属および有毒金属 (Ca、Mg、Cu、An、Mn、Li、Se、Sr、Mo、As、Ba、Cd、Co、Pb、Hg、Ni、Pt、Ag、Ti、U)、ビタミンD、総T3、T3摂取量、T4、遊離T4、および甲状腺刺激ホルモン (TSH) の測定を実施した。アウトカムは、gross motor, fine motor, cognitive, languageに加え、BMI、心拍数、および自閉症チェックリスト (M-CHAT) とし、児が生後4か月、生後6か月、生後12か月、2歳、および5歳時点で発達を評価している。胎児期のHgは、児が生後4ヶ月でgross motor、2歳児のlanguageと関連した (p値のみの表記であることから正/負のどちらと有意に関連したかは不明)。自閉症スコアと関連のあった金属は観察されなかった。臍帯の必須要素と有毒要素、甲状腺レベル、およびビタミンDの間には、小児期の発達に複数の関連性が認められたことから、多くの物質について曝露レベルが低いにもかかわらず負の影響が観察されており、今後の発育への影響を継続的に観察する必要があると報告されている。

コロンビアのモジャナ地域の経済は土壌や水などの天然資源の利用に依存している。金属の使用を伴う採掘活動も行われており、過去には、水銀への曝露によって生じる遺伝毒性の影響が確認されている。そこで、モジャナ地域にて、水銀およびヒ素曝露と神経心理学的指標との関連性が解析されている[22]。9歳から16歳までの児114人であり、毛髪中の水銀の平均 $1.76 \pm 3.10 \mu\text{g/g}$ であった。水銀とヒ素の曝露レベルで対象者を2群に

分類したところ、低曝露群は井戸水を消費しており、高曝露群では川や沼の水を消費していた。さらに、高曝露群は魚の摂取量が多かった。神経心理学的検査では複数の検査を実施しているが、その中でも高曝露群はBoston Naming Testの得点が有意に低かった。重回帰分析により解析したところ、毛髪総水銀については、Boston Naming Test（刺激なし）得点と負の関連性が示されたものの、血中総水銀についてはBoston Naming Test（刺激なし）の得点と性の関連性が観察された。さらに、血中総水銀濃度が高いと、Wisconsin Card Sorting Test（前頭葉認知度試験）にて算出されるnon-perseverative errorsとfailure to maintain principleが増加することが示された。その一方で、ヒ素については神経心理学的検査との関連性が観察されなかった。

表 3-1-4（引用論文の Table 3A）

Table 3A Prospective associations between cord blood Hg concentrations and child IQ for male children and stratified by prenatal fish consumption, MIREC (2008–2011) and MIREC-CD Plus (2013–2015) studies.

	Full Sample		Stratified by frequency of fish consumption					
			0-2 times/month		3-7 times/month		≥8 times/month	
	n	B (95% CI)	n	B (95% CI)	n	B (95% CI)	N	B (95% CI)
Full-scale IQ	214	-0.58 (-2.10, 0.93)	83	-2.81 (-5.66, 0.04)	75	1.56 (0.88, 2.25)	56	0.74 (-2.49, 3.97)
Verbal IQ	212	-0.31 (-1.23, 0.60)	82	-1.53 (-3.43, 0.38)	75	1.27 (-0.01, 2.56)	55	-0.04 (-3.94, 3.86)
Performance IQ	210	-0.79 (-2.73, 1.15)	82	-3.27 (-6.44, -0.09)	74	1.08 (-0.10, 2.26)	54	3.07 (1.95, 4.19)
General Language Composite	211	-0.89 (-1.95, 0.16)	83	-2.05 (-4.23, 0.13)	73	2.58 (0.98, 4.17)	55	-0.58 (-4.38, 3.21)

表3-1-5（引用論文のTable 3B）

Table 3B Prospective associations between cord blood Hg concentrations and child IQ for female children and stratified by prenatal fish consumption, MIREC (2008–2011) and MIREC-CD Plus (2013–2015) studies.

	Full Sample		Stratified by frequency of fish consumption					
			0-2 times/month		3-7 times/month		≥8 times/month	
	n	B (95% CI)	n	B (95% CI)	n	B (95% CI)	n	B (95% CI)
Full-scale IQ	216	1.29 (0.77, 1.81)	87	0.66 (-0.64, 1.97)	71	-0.32 (-1.44, 0.80)	58	1.60 (0.05, 3.15)
Verbal IQ	215	-0.01 (-0.98, 0.96)	86	0.36 (-0.74, 1.46)	71	-2.02 (-3.04, -1.00)	58	-1.24 (-3.50, 1.02)
Performance IQ	215	2.01 (1.19, 2.83)	87	1.79 (-1.29, 4.88)	70	1.22 (-0.88, 3.34)	58	2.97 (1.82, 4.12)
General Language Composite	216	0.11 (-0.99, 1.22)	87	0.87 (-0.82, 2.55)	71	-2.37 (-4.31, -0.43)	58	0.15 (-3.18, 3.48)

All models are adjusted for birthing parent age, birthing parent pre-pregnancy BMI, parity, smoking status in early pregnancy, alcohol consumption in early pregnancy, birthing parent country of birth, HOME total scores, birthing parent education, and site (random effect). Missing covariate data were imputed and models include IPW. The full sample model is additionally adjusted for the frequency of fish consumption in early pregnancy. Regression coefficients represent a 1-point change in IQ score for each 2-fold increase in Hg concentration.

カナダでは、胎児期及び幼児期におけるメチル水銀の曝露と出生児のIQとの関連性が解析されており、児の性別の違いによる影響が報告されている[23]。2008年から2011年に妊娠初期の女性より同意を得て、児が2-5歳になったときに知能検査を実施した（MIRECコホート）。曝露指標として、妊娠初期の全血および臍帯血、知能検査を実施した時に採取した児の全血中の総水銀を測定している。妊娠初期の血液を用いてPBDEおよびPCBも測定し、児の血液を用いてセレンの濃度を測定した。知能検査は、対象者の家庭にてWPPSI-IIIの短縮版を実施し、フルスケールIQ（FSIQ）、言語性IQ（VIQ）、動作性IQ（PIQ）、さらに一般言語能力（GLC）を算出した。胎児期に魚の摂取量が少ない、あるいは全く摂取していない妊婦から生まれた男児は、臍帯血総水銀濃度とPIQで負の関連性が観察された（表3-1-4）。一方で、魚摂取量が多かった妊娠女性からの男児は臍帯血総水銀とPIQとの間に正の関連性が観察された。女兒においては、臍帯血総水銀とIQとの間に正の関連性が観察された（表3-1-5）。以上の結果から、胎児期の低レベルの水銀曝露により知的発達に負の影響があるものの、魚摂取に伴う有益な効果が観察されたと結論された。メチル水銀に対して男児の感受性が高いことはこれまでも報告があり一致す

る。さらに、妊娠中の魚摂取の重要性を示す報告であり、魚摂取のリスクとベネフィットの両面性を示唆しているかもしれない。ただ、あくまで現象論からの考察であり、性差が発生する要因に加え、さらなるエビデンスの収集が求められると考えられた。

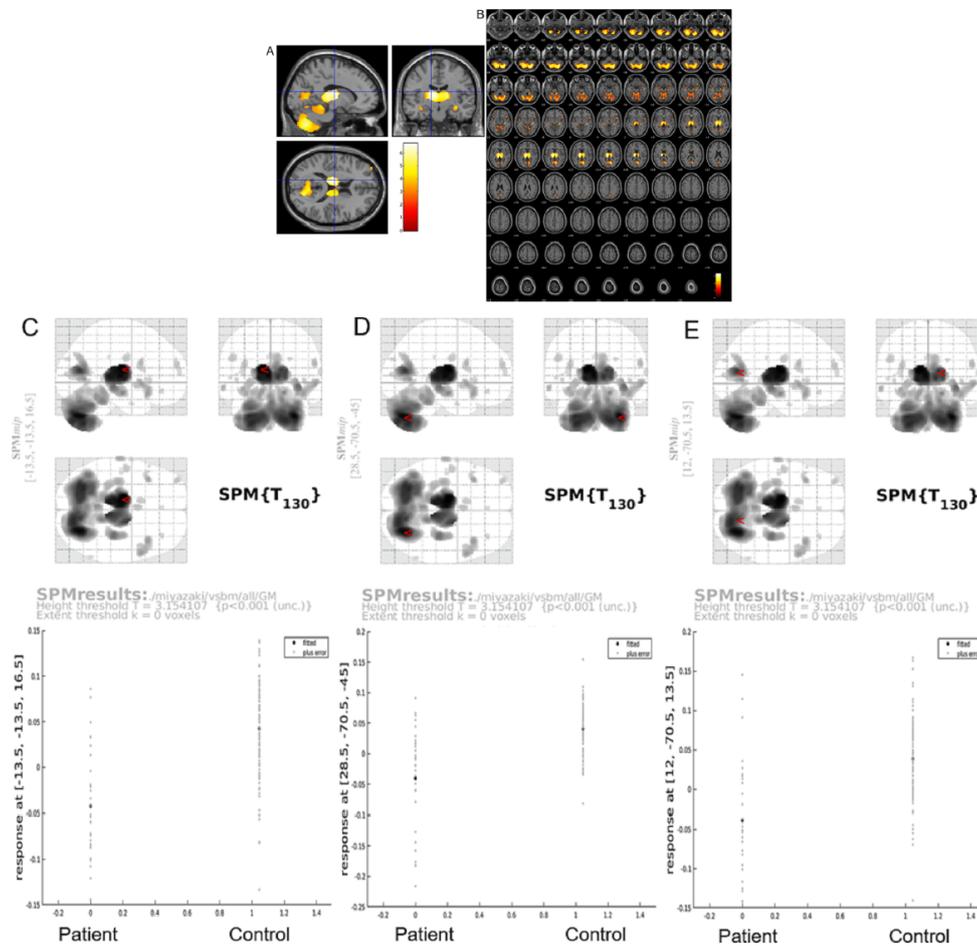


図 3-2-1 (引用論文の Fig. 1)

Fig. 1. Gray matter (GM) volume differences between all patients and controls outlined over T1 template image (uncorrected  $p < 0.001$ ) (A) Compared with all the controls, a decrease in GM volume in all patients was seen in the left thalamus ( $x = -14, y = -14, z = 16$ ;  $k = 6876$ ; FWE corrected  $p = 0.000$ ), which extended to the right thalamus, the right cerebellum ( $x = 28, y = -70, z = -45$ ;  $k = 28588$ ; FWE corrected  $p = 0.000$ ), the left cerebellum, and the right calcarine ( $x = 12, y = -70, z = 14$ ;  $k = 2986$ ; FWE corrected  $p = 0.000$ ). Bar represents T values. (B) Regional GM volume reduction in the whole brain is shown. (C-E) A graph rendition of relative volume reductions in the regions of interest at the left thalamus ( $x = -14, y = -14, z = 16$ ) (C), right cerebellum ( $x = 28, y = -70, z = -45$ ) (D) and right calcarine ( $x = 12, y = -70, z = 14$ ) (E) for each individual case is shown.

### 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論文検索を実施した。PubMedで“methylmercury”もしくは“mercury”により論文を抽出し、タイトルよりさらに論文を選択してレビュー対象を選択した。

Hiraiら[24]は症例対照研究により、水俣病患者の全脳W0対象とする探索的な解析結果を報告している。調査対象者は37名の認定水俣病患者と141名の対照群であり、神経解剖学的差異を磁気共鳴 (MR) イメージングによって評価した。水俣病患者は胎児期曝露群、

15歳未満で暴露を受けた小児群、15歳以上で暴露を受けた成人群の3つのカテゴリーに分類し（以降、胎児型、小児型、成人型）、最終的にそれぞれ10名で解析を行なった。対照群は、水俣市以外に在住で神経疾患などがなく、年齢と性別をマッチさせた健常人を、それぞれ53名、37名、15名対象とした。MRIによるイメージングは12チャンネルのヘッドコイルを備えた3T MRユニットにより実施した。

全脳ボクセルベースの形態計測（VBM）解析により、灰白質と白質（GMとWM）の容積差を測定したところ、健常者と比較して、小児型および成人型の症例では小脳およびカルカリン領域、胎児型の症例では視床で灰白質が大幅に減少していることが明らかになった（図3-2-1）。白質については、顕著な減少が小児型の大脳領域と小脳領域で認められた。以上から慢性のMeHg曝露により、カルカリン領域、小脳、視床の灰白質、および大脳と小脳の白質に構造的な差異が生じることが示され、これらの変化はMeHg曝露のタイミングによって異なる可能性が示された。研究の限界点として、サンプル数が小さいこと、水俣病発生より時間が経過していること、他の化学物質への曝露や職業、利き手の違いなどの要因は把握していないこと、などが述べられている。

表 3-2-1（引用論文の Table 1）

Table 1. Demographic characteristics of study participants grouped by exposure status (*n* = 52).

	Non-Exposed Residents ( <i>n</i> = 27)	Moderately Exposed Residents ( <i>n</i> = 15)	Congenital Minamata Disease Patients ( <i>n</i> = 10)
Mean age, years (SD)	59.9 (3.0)	62.2 (3.9)	63.3 (3.5)
Male, <i>n</i> (%)	8 (29.6)	6 (40.0)	7 (70.0)
Drinker, <i>n</i> (%)	12 (44.4)	9 (60.0)	4 (40.0)
Smoking, <i>n</i> (%)			
Never smoked	16 (59.3)	10 (66.7)	7 (70.0)
Ex-smoker	6 (22.2)	4 (26.7)	3 (30.0)
Current smoker	5 (18.5)	1 (6.7)	0 (0)
Educational attainment, <i>n</i> (%)			
Junior high school	0 (0)	5 (33.3)	7 (70.0)
High school	13 (48.2)	9 (60.0)	2 (20.0)
Higher than high school	14 (51.9)	1 (6.7)	1 (10.0)
Self-rated health, <i>n</i> (%)			
Good/very good	18 (66.7)	1 (6.7)	2 (20.0)
Moderate	8 (29.6)	5 (33.3)	5 (50.0)
Bad/very bad	1 (3.7)	9 (60.0)	3 (30.0)

SD: standard deviation.

胎児性水俣病患者を含む被験者を対象として、胎児期のメチル水銀曝露と神経学的および認知機能障害に関する疫学調査の結果がYorifujiら[25]より報告されている。調査対象は、胎児性水俣病患者10名、中等度の曝露群15名、非曝露群27名から構成され、中等度の曝露群は、1名は認定水俣病患者であるものの、日常生活では支援を受けずに生活できると述べられている。胎児性水俣病患者および中等度曝露群はいずれも1952年から1965年に水俣市もしくはその周辺で出生し成長した集団であり、中等度曝露群においても胎児期にある程度の曝露を受けた集団と考えられる。対照群は愛媛県新居浜にて同じ年代の健常人を登録した。平均臍帯メチル水銀濃度は、胎児性水俣病患者で1.67 ppm、中等度の曝露群で0.77 ppmであったが、対照群の曝露レベルの記載はない。アウトカムとして、神経心理学的指標にMOCA-J（視空間・遂行機能、命名、記憶、注意力、復唱、語想起、抽象概念、遅延再生、見当識からなる、MCIのスクリーニング検査）、WAIS-III（成人の知能検査。14サブセットのうち、digit symbol coding（符号）、block design（積木模様）、information（知識）、symbol search（記号探し）の4サブセットを使用）、KWCST（慶應版ウイスコンシンカード分類検査、前頭葉障害の影響が現れやすい遂行機能を評価）、Grooved Pegboard Test（視覚と運動の協調と巧緻性を評価する検査）

を用いた。統計解析では年齢と性別を共変量として投入した重回帰分析を行なっている。調査参加者の基本属性を表3-2-1に示す。

重回帰分析の結果（表3-2-2）より、非曝露対照と比較して、胎児性水俣病患者群および中等度曝露群でいずれも神経心理学的検査のスコアが低く、スコアの低下は胎児性水俣病患者群でより顕著であった。例えば、年齢と性別で調整した後でも、胎児性水俣病患者群と中等度曝露群は、MOCA-Jでそれぞれ16.77（95%CI:13.46～20.08）と4.11（95%CI: 1.43～6.78）と低い値を示した。以上より、出生前に低度から中度のメチル水銀曝露を経験した水俣の住民でも神経学的または神経認知障害を抱えていることが示されたと結論している。研究の限界として、測定者が曝露状況を把握できること、メチル水銀曝露は胎児期のみならず出生後にも曝露を受けており、胎児期曝露のみを議論することが難しいこと、などが述べられていた。ところで、このような疫学調査の場合、メチル水銀に関する研究に限らず、教育歴や収入などの社会経済的条件、喫煙や飲酒習慣などの変数の調整が行われるが、本論文では年齢と性別のみの調整となっている。さらに、対照群の設置が不適切であり、調査地域が極めて遠隔地に設定され、その募集方法が不鮮明である。その結果、対照群の年齢が若く、性比も異なっている。多変量解析において年齢と性別を共変量に加えても、補正が適切に行われているのかは判断が難しく、比較可能性の欠如した集団での比較検討を行った報告となっている恐れがある。

表 3-2-2

Table 3. Adjusted <sup>a</sup> beta coefficients (with their 95% CIs) for the associations between exposure status and neuropsychological tests.

	Non-Exposed Residents	Moderately Exposed Residents	Congenital Minamata Disease Patients
MOCA-J	reference	-4.11 (-6.78, -1.43)	-16.77 (-20.08, -13.46)
WAIS-III			
Digit symbol coding	reference	-5.11 (-6.84, -3.37)	NA <sup>b</sup>
Block design	reference	-2.32 (-4.27, -0.36)	-6.78 (-9.48, -4.09)
Information	reference	-2.41 (-4.10, -0.73)	-6.66 (-8.76, -4.55)
Symbol search	reference	-4.60 (-7.51, -1.70)	NA <sup>b</sup>
Keio version of the Wisconsin Card Sorting Test			
Categories achieved	reference	-1.91 (-3.25, -0.56)	NA <sup>b</sup>
Perseverative errors of Nelson	reference	4.28 (-2.08, 10.64)	NA <sup>b</sup>
Total errors	reference	10.51 (3.06, 17.96)	NA <sup>b</sup>
Non-perseverative errors of Nelson	reference	5.64 (0.87, 10.40)	NA <sup>b</sup>
Grooved Pegboard Test			
Dominant hand	reference	39.14 (14.49, 63.79)	100.86 (52.55, 149.16)
Non-dominant hand	reference	58.84 (21.68, 96.00)	181.58 (118.01, 245.15)

CI: confidence interval; MOCA-J: Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment; NA: not available; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale III. <sup>a</sup> Adjusted for age and sex. <sup>b</sup> Unavailable because congenital Minamata disease patients were unable to perform the tests.

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生活習慣病やそのリスク因子との関連性についてさまざまな知見が報告されてきた。参考までに、図3-2-2にNHANESに関連する論文数の推移を示す。このNHANESのデータを活用し、不妊症との関連性について解析した報告がある[26]。2013年から2018年までのデータを活用し、20～49歳の女性におけるPb、Cd、Hgおよびその混合物の血中レベルと不妊症および長期無月経との関連性が解析されたもので、不妊症1990名、長期無月経1919名が含まれ、血中Hg濃度は0.2-26.87 μg/Lであり、10 μg/Lを超過したのは18名と述べられている。解析の結果、Pbと混合物の濃度は妊娠女性より不妊症で高いものの、CdとHgでは差はなかった。多重ロジスティック回帰分析により、血中鉛濃度と不妊症との間には用量

依存的な有意な正の関連性が示され、Cdと長期無月経との間には負の関連性が示されている（図3-2-3）。一方で、不妊症群と妊娠群の間に、Cdおよび水銀には有意差は観察されないことから、Hg曝露は不妊症との関連性はないと述べられている。ただし、図3-2-3からもわかるように、不妊症群でHg値が高い事例が少数ながら観察されている。なお、同じNHANESの尿を用いた同様な解析が別グループから報告されており、Hgに関しては同様の結果であった[27]。

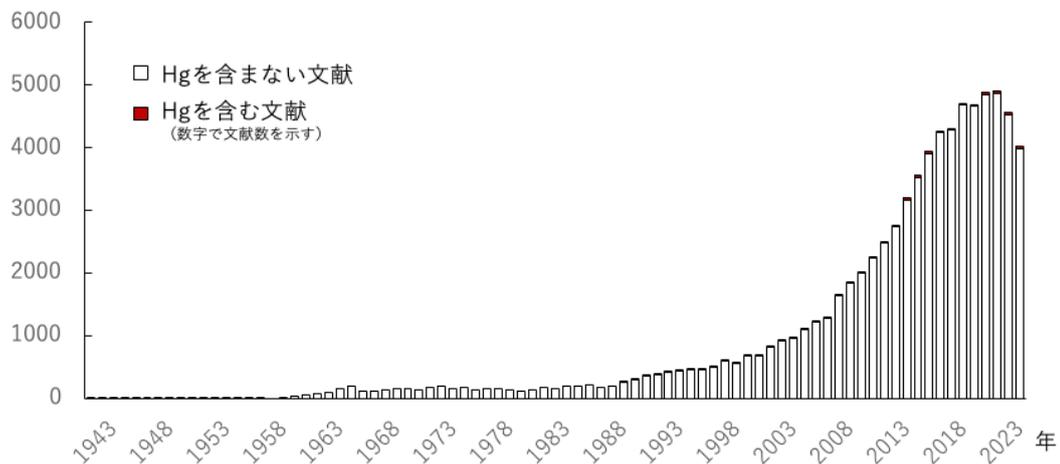


図3-2-2 NHANESに関連する論文数の推移

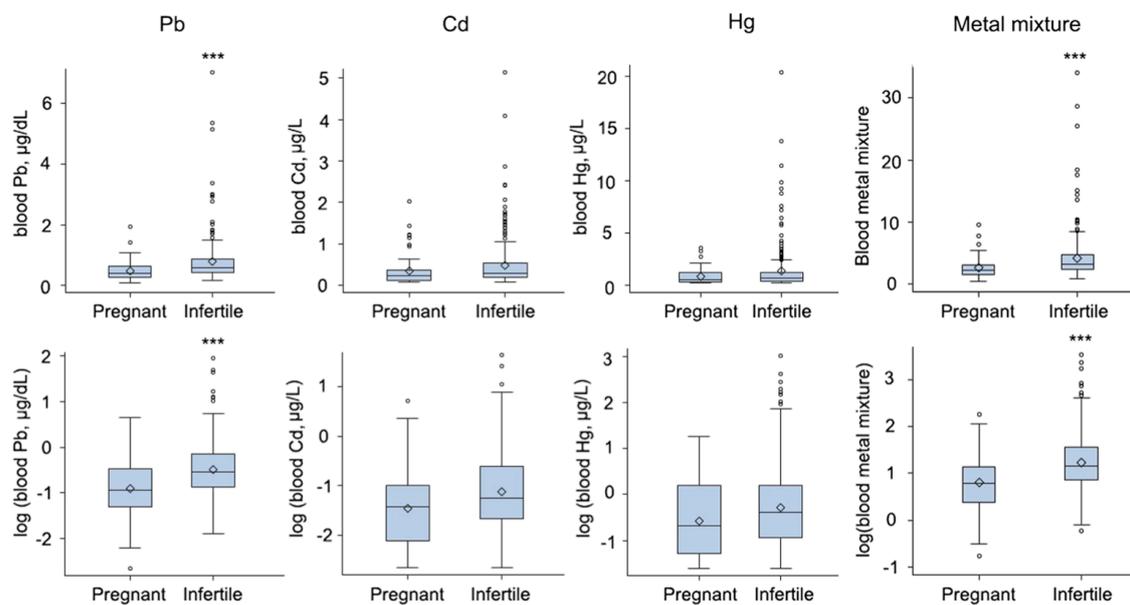


図 3-2-3 (引用論文の Fig. 4)

Fig. 4 The blood heavy metal distributions among the sub-group (pregnant and ever-infertile) samples. These results are un-weighted. The original and log-transformed blood heavy metal concentrations and heavy metal mixture scores in women for the sub-group (pregnant and fertile) comparison. Each box plot includes the lower (25%) and upper (75%) quartile, median (string), and mean (diamond dot). These results are un-weighted. \*\*\*p < 0.001

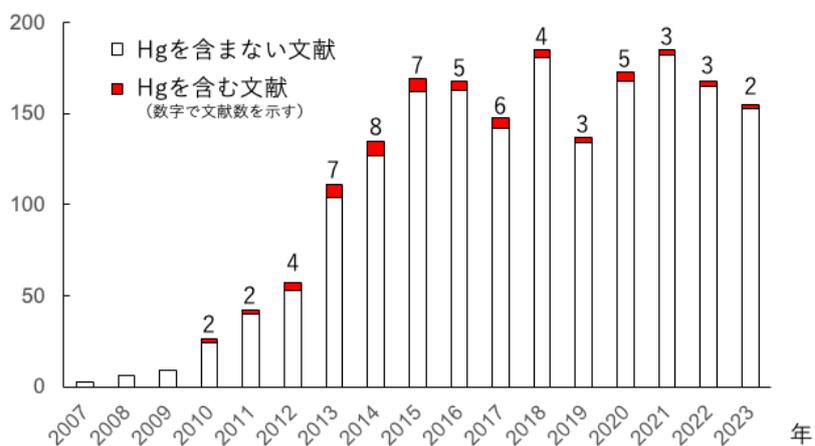


図3-2-4 KNHANESからの成果報告と水銀を含む論文数の推移

韓国・国民健康・保健行動調査（KHANES）は、韓国国民栄養調査（1969～1995年）および国民健康・保健行動調査（1971～1995年）が1995年の国民健康増進法により統合され、1998年からKNHANESとなったもので、当初は3年おき、2007年以降は概ね1万人を対象に毎年実施されている韓国の国家プロジェクトである[28]。調査の目的は、健康リスクや主要慢性疾患の把握、健康・栄養状態の評価、保健計画の目標指標確立と評価のための基礎資料作成などであり、血液を用いた測定では、脂質異常症、糖尿病、肝炎、貧血、腎機能、骨量、アレルギーのマーカー類に加え、Hg、Pb、Cd、Mn、AsおよびZnが測定されている。このKHANESより近年、水銀と生活習慣病などとの関連性が報告されている（動向を図3-2-4に示す）。

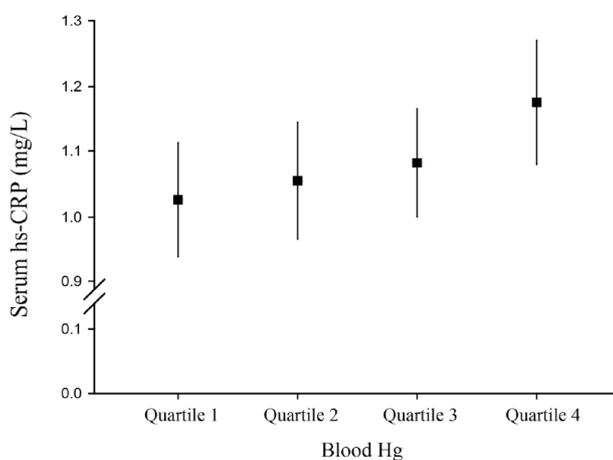


図 3-2-5 (引用論文の Figure 2)

FIGURE 2 Serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level (95% confidence interval) by quartile of blood Hg.

2016-2017年のKHANESのデータを活用し、血中水銀濃度と血清高感度CRP (hs-CRP) レベルとの関連性が報告されている[29]。これまでに水銀曝露が心血管疾患 (CVD) の潜在的な危険因子であることが指摘されていることから、20歳以上の成人3,773人についてhs-CRP濃度を測定し、血中Hgレベルと比較した。Hgレベルで4分位に区分した場合、hs-CRP濃度は第1四分位で1.03mg/Lであったが、最高四分位で1.18mg/Lであった（図3-2-5）。hs-CRPレベルが>1.0 mg/Lの集団 (中等度および高度のリスク) の有病率の傾向は、血中Hg

濃度の四分位の増加と有意に関連した。交絡因子を調整した後、血中Hgの最高四分位値を持つ参加者は、hs-CRPレベルが危険なレベルとなるオッズは、血中Hgが最高四分位の集団で1.34 (95% CI:1.02-1.77) に増加した (表3-2-3)。これらの結果から、血中水銀濃度が高いと軽度ながら慢性的炎症の関与が示唆され、多くの疾患の発症における潜在的な危険因子となるのではないかと推測されている。

表 3-2-3 (引用論文の TABLE 3)

TABLE 3 Prevalences and adjusted odds ratios (95% confidence intervals) of a risky hs-CRP level by quartile of blood Hg in Korean adults aged  $\geq 20$  years.

Risky hs-CRP	Quartile blood Hg level ( $\mu\text{g/L}$ )				P for trend
	Quartile 1 (<2.14)	Quartile 2 (2.14–3.19)	Quartile 3 (3.20–4.89)	Quartile 4 (>4.89)	
Prevalence, %	26.11	27.7	29.52	32.0	0.003
OR (95% CI)					
Crude	1.00 (reference)	1.14 (0.89–1.45)	1.25 (0.97–1.62)	1.56 (1.23–1.99)	0.004
Model 1	1.00 (reference)	1.13 (0.88–1.44)	1.17 (0.90–1.52)	1.39 (1.07–1.79)	<0.001
Model 2	1.00 (reference)	1.10 (0.85–1.42)	1.14 (0.87–1.50)	1.34 (1.02–1.77)	<0.001

hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; Model 1, adjusted for age and sex; Model 2, adjusted for age, sex, BMI, education, income, cigarette smoking status, and alcohol drinking status.

KNHANESより血中水銀レベルと肝機能検査の結果について報告がある[30]。成人3712人を対象に、性別、年齢、肥満、飲酒習慣、喫煙、運動パラメータを調整し、血中水銀濃度とアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) との関連性が多重ロジスティック回帰分析により解析した。ASTなどの酵素指標はアルコール摂取や運動習慣でも変動することから、共変量を選択した。血中水銀濃度を四分位に分け、肝酵素レベルを四分位ごとに比較したところ、ALTおよびASTレベルは、水銀の第1四分位と比較して、第2、第3、および第4四分位で10~20%高位ことが示されている。血中HgとASTの偏回帰プロットを図3-2-6に示すように、水銀曝露でASTの僅かな増加が認められる。

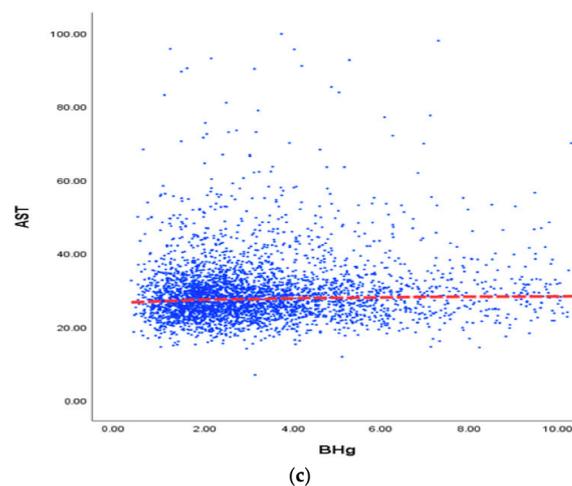


図 3-2-6 (引用論文の Figure 1)

Figure 1. (c). Relationship between blood levels of Hg (mercury). (c). Relationship between blood levels of Hg and liver enzymes in adults (after adults (after adjustment)). The smoothing line is fitted by using the LOESS regression model, adjusted for gender (in all), age, and smoking, alcohol consumption, obesity and exercise. BHg, Blood mercury; AST, aspartate aminotransferases; ALT, alanine transaminase.

水銀曝露と糖尿病の関連性に関してメタ解析の結果が報告されている[31]。PubMed、Web of Science、Cochrane、および Embase のデータベースの検索により、合計40,891人の被験者を含む8件の論文を抽出した。そのうち1編は症例対照研究、1編はコホート研究、残りは横断研究であった。コホート研究と症例対照研究の質の評価にはニューカッスル・オタワスケール (NOS) を使用し、横断研究は医療研究品質序 (AHRQ) スケールによって評価した。ランダム効果モデルを使用してメタ分析を実行したところ、水銀曝露と糖尿病の間に関連性は認められず (OR:1.11、95% CI: 0.80、1.55、n=6) (図3-2-7)、性別で層別解析すると男性および女性サブグループでは、ORは0.71(95% CI: 0.57、0.90、n=3)および1.11(95% CI: 0.69、1.79、n=3)であった。Beggのテストでは重大な出版バイアスは明らかではなかったが(P=0.06)、Egger のテスト結果では出版バイアスが示唆された(P=0.013)。今後、水銀の種類(無機/有機)、曝露時間と曝露量、集団の性別や年齢など、より綿密に計画された研究が必要と考察されている。

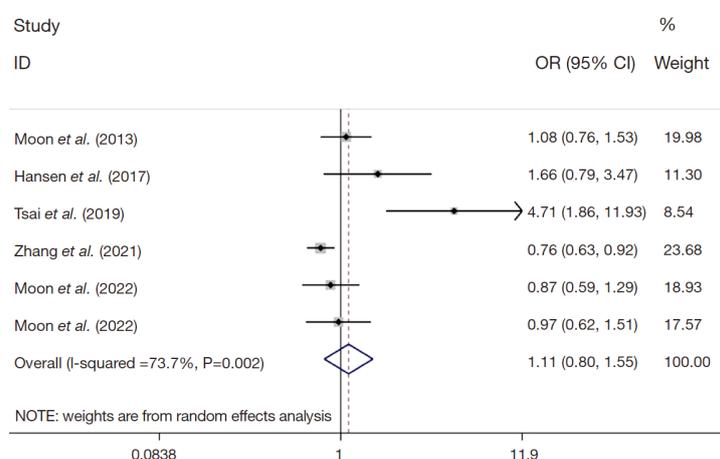


図 3-2-7 (引用論文の Figure 2)

Figure 2 Forest plot of the association between the heavy metal mercury and diabetes mellitus. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

表 3-2-4 (引用論文の TABLE 3)

TABLE 3: Correlations between the heavy metal levels in blood, plasma and urine using Pearson's correlation method, \* P < 0.05 \*\* P < 0.01

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1 Aggressive behavior	1												
2 Lead blood	0.34**	1											
3 Lead plasma	0.22**	0.61**	1										
4 Lead urine	0.31**	0.85**	0.56**	1									
5 Mercury blood	0.35**	0.48**	0.24**	0.33**	1								
6 Mercury plasma	0.05	0.13	0.06	0.11	0.32**	1							
7 Mercury urine	0.21**	0.19**	0.10	0.09	0.55**	0.33**	1						
8 Cadmium blood	0.05	0.17*	0.11	0.16*	0.14*	-0.05	0.26**	1					
9 Cadmium plasma	0.02	0.10	0.05	0.08	0.04	0.12	0.03	0.22**	1				
10 Cadmium Urine	0.11	0.16*	0.15*	0.15*	0.08	-0.05	0.22**	0.78**	0.15*	1			
11 Manganese blood	0.34**	-0.03	-0.00	-0.02	0.02	-0.07	-0.02	-0.07	-0.08	-0.03	1		
12 Manganese plasma	0.33**	0.06	0.05	0.08	0.07	0.01	-0.03	-0.00	-0.04	0.02	0.72**	1	
13 Manganese urine	0.39**	0.17*	0.10	0.13*	0.23**	0.11	0.13	0.14*	0.03	0.12	0.51**	0.50**	1

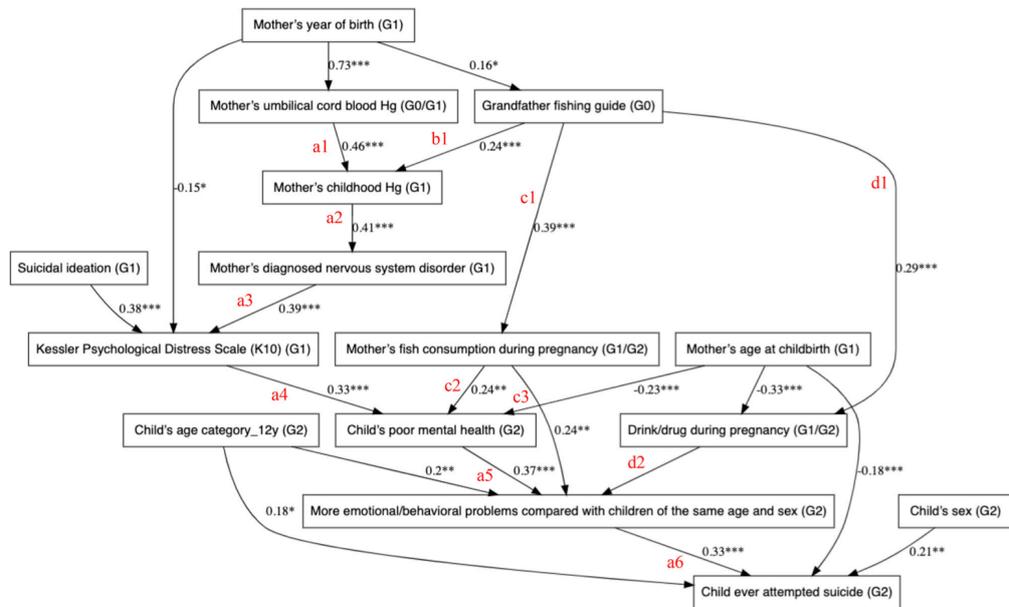


図 3-2-8

Figure 1. Structural equation model pathway diagram on the psychological impact of Hg exposure through a matrilineal lens across three generations. Intergenerational information, provided by mothers (n = 80) for the Grassy Narrows Community Health Assessment provided for 162 children. Mothers' umbilical cord Hg and childhood hair Hg concentrations were estimated from a 1970–1997 biomarker database. Note: BIC, Schwarz's Bayesian information criterion; CFI, comparative fit index; Chi2, chi-square; df, degrees of freedom; GFI, global fit index; Hg, mercury; RMSEA, root mean square error of approximation; SRMR, standardized root mean square residual; TLI, Tucker–Lewis index. p-Values: significance of pathway coefficient estimates: \*p ≤ 0:05; \*\*p ≤ 0:01; \*\*\*p ≤ 0:001.

重金属類の曝露と攻撃的行動との関連性に関する横断調査が報告されている [32]。13歳から19歳までの228人の青少年を対象とし、参加者の血液、血漿、および尿の重金属レベルの分析をICP-MSにより実施した。攻撃的行動はバスとペリーの攻撃性アンケートによった。血液、血漿および尿中の鉛、血液および尿中の水銀、血液、血漿、および尿中のマンガンとの間に正の関連性が観察されたことから（表3-2-4）、一部の重金属曝露と青少年の攻撃性レベルとの間に関連性があると示唆されるという。

カナダ・アスピーチョシーワゴン・アニシナベク（グラッシーナローズ先住民族）の人々を対象に、水銀曝露と子ども（5～11歳）と若者（12～17歳）の自殺未遂に対する3世代にわたる水銀曝露の寄与の関連性を検討した報告がある[33]。グラッシーナローズ先住民族は、伝統、文化、生計、食生活の中心をイングリッシュ-ワビグーン川水系に依存し、職業も多くは釣りガイドや漁業に従事する。1970年代初頭にクロアルカリ工場から河川に水銀が放出されてから数年間、若者の自殺が劇的に増加し、グラッシー・ナローズの若者の自殺未遂率は、カナダの他の先住民族の3倍である。イングリッシュ-ワビグーン川水系における汚染実態については、1962～1970年にかけて、カナダのオンタリオ州にあるドライデンケミカルがイングリッシュ-ワビグーン川水系に10トンの水銀流出物を投棄したとされ、川から採取された魚組織のHg濃度は最大24ppmで、カナダの安全な魚の消費レベル(0.5ppm)の最大50倍だった[34]。解析に際して、水銀データは政府監視プログラム（1970年～1997年）の水銀生体モニタリングデータと統合して利用した。水銀曝露の直接的および間接的な指標には、a) 祖父が釣りガイドとして働いており、b)

母親の臍帯血および幼少期の毛髪水銀濃度と魚の摂取量を用いており、水銀曝露のバイオマーカーが欠損した場合は、毛髪Hgデータから臍帯血Hgを推定し、小児の魚摂取量から毛髪Hg値の推定を行なっている。祖父母(G0)から母親の曝露およびメンタルヘルス(G1)および子ども/若者(G2)の自殺未遂リスクに関する情報を収集し、162人の子ども/若者(5~17歳)(母親80人)について解析を行なった。母親らの報告によると、十代の若者(G2:12~17歳)のうち、女子41.2%、男子10.7%が自殺未遂を経験したことがあるという。構造方程式モデリング(SEM)による解析を行なったところ(図3-2-8)、祖父母(G0)と子ども(G2)の自殺未遂に有意な関連性を示す2つの経路が示唆され、a)母親(G1)の産前および小児期の水銀曝露と心理的苦痛によるもの、b)妊娠中の母親の魚摂取によるもの(G1/G2)が示されている。以上より、3世代にわたる水銀曝露の影響を解析し、その長期にわたる水銀曝露が今日の子どもと若者の精神的健康に寄与しているという仮説を提出している。曝露指標の推定やサンプルサイズが小さいなどの限界点が指摘されるが、Hg曝露の健康影響を認知面のみから評価するのではなく、子どもの精神的健康もメチル水銀の毒性の標的となる可能性があることを示唆する野心的な報告と考えられる。

カナダ・オンタリオ州のグラッシーナローズ先住民を対象とする視覚機能に関する横断調査についても報告がある[35]。対象者は80人の地域住民のであり、視力、自動視野、光干渉断層撮影法[OCT]、色覚、およびコントラスト感度の測定が実施された。年齢中央値は57歳(IQR 51~63)、参加者の55%は女性であった。視力中央値は0.1 logMAR(スネレン 6/6.4; IQR 0-0.2)であった。参加者の26%で視野指数が62%以下であり、同心円状狭窄(18%)、末期同心円状損失(18%)、および複合欠陥(24%)が観察された。OCTでは、網膜神経線維層スキャンにより、参加者の74%で正常/緑色の範囲内にあることが示された。コントラスト感度は、参加者の83%で中程度の低下が観察された。この調査では比較の対照が設定されていないという課題があるものの、グラッシーナローズ先住民の水銀への長期曝露に関連して、高齢者の視野、色覚、およびコントラスト感度の損失が疑われることが述べられている。

遺伝子多型と水銀曝露レベルや中有毒症状との関連性について、アマゾン・ムンドゥルク先住民村を対象とした調査として報告されている[36]。調査協力者は3つの村の先住民で合計107人(12歳以上、男性52%)であり、GSTP1多型(TaqManアッセイ、rs1695)を解析し、毛髪水銀レベルと神経学的兆候との関連性について解析が行われた。毛髪水銀濃度は $8.5 \pm 4.3 \mu\text{g/g}$ (中央値7.4、範囲2.0-22.8)であるが、解析では $6.0 \mu\text{g/g}$ で2値化し解析に用いている。GSTP1多型は村によってかなり異なることが示されている。結論として、遺伝的プロファイルに基づいて慢性的な水銀曝露の兆候を発現するリスクが高い個人を共変量に年齢を調整してもGSTP1のGGタイプで毛髪水銀が低値を示し、神経学的兆候のうち体性感覚異常はAGタイプで高く、認知機能検査(Brief Cognitive Screening Battery, BCSB)ではAAタイプで低い値が観察されており、ハイリスクの個人を特定する上で遺伝子多型が重要となると報告されている。ただ、解析に際して共変量は年齢のみで、魚摂取量や地域は含まれていないことから、遺伝要因のみで曝露レベルを議論するのは難しいと考えられる。

肺機能と血中水銀濃度の関連性が報告されている[37]。2019年8月から2020年9月にかけて、中国山東省の大学生コホートに基づく1,800人の大学生を対象とした前向き研究であり、努力肺活量(FVC、ml)、1秒努力呼気量(FEV1)などの肺機能指標およびピーク呼気流量(PEF、ml)を肺活量計(Chestgraph Jr. HI-101、チェストMI)で測定した。血中水銀濃度(ICP-MS)に応じて、参加者を低(25パーセント以下)、中(25~75パ

一センチル)、高(75パーセントイル以上)のサブグループに分割した(血中水銀濃度は、それぞれ $0.4 \pm 0.1$ 、 $0.7 \pm 0.1$ 、 $1.4 \pm 0.4$  ng/ml)。重回帰分析により解析したところ、血中水銀濃度が2倍に増加するごとに、FVCは $-70.75$  ml (95%CI:  $-122.35$ 、 $-19.15$ ) 減少し、PEFでは $-158.06$  ml (95%CI:  $-283.77$ 、 $-32.35$ ) 減少した(図3-2-9)。以上から、血中水銀濃度が高い場合に肺機能に影響があることが示唆されたと結論されている。

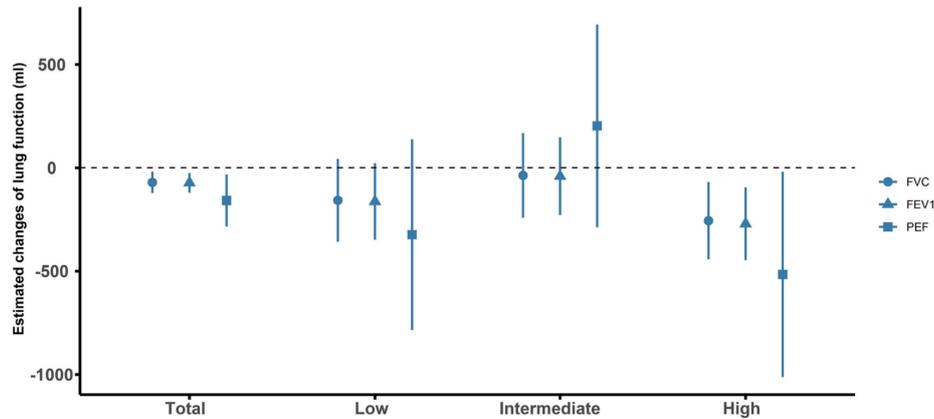


図 3-2-9 (引用論文の Fig. 2)

Fig. 2. The associations between continuous blood mercury levels and changes of lung function. Note: Models were adjusted for age, gender, home location (urban and rural), body mass index (BMI), lifestyle factors (smoking status, alcohol drinking, physical activity), lung disease history at baseline.

近年、パーフルオロ化合物の有害性が問題提起されている。カナダ・アルバータ州で妊娠と栄養に関する出生コホート調査にて、490組の母子ペアを対象に、ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) およびペルフルオロオクタン酸 (PFOA) 異性体を含む25種類のPFAAへの出生前曝露と小児の神経発達との関連を調べた報告があり、古典的な神経毒物質である総水銀も同時に解析が行われた[38]。妊娠中期の母体血中のペルフルオロヘプタン酸 (PFHpA) およびペルフルオロドデカン酸 (PFDoA) を含む一部のパーフルオロアルキル酸 (PFAA) により認知複合スコア (Bayley-III) の低下が認められ、PFOSも非線形モデルで言語指標で負の関連性が確認されている。このPFAAの有害性の解析に際して、PFAAとTHgの間に交互作用があると仮定すると、PFAAの有害性がさらに明示的となり、特にBayley-IIIの言語領域における成績低下が示されている。

### 3-3) 水銀のリスクコミュニケーション

PubMed検索において、2022~23年に公表され“human”、“mercury”、“リスク”をキーワードとして抽出された疫学論文のうち、水銀毒性のリスクコミュニケーションに活用できると考えられる原著論文を選定した。選定に際しては調査対象となる国・地域も考慮した上で、まず次の3編；1) ガス状水銀による大気汚染(メキシコシティ)、2) 大気粒子状結合水銀(ヴェトナム)、3) 水銀汚染地区住民の毛髪水銀(イタリア)の評価に関する論文、を選択した。さらに、日本からも魚摂取のリスクとベネフィットに関わるリスクコミュニケーションに区分される報告があり、レビュー対象として採用した。これらの成果や知見は、専門家のみならず地域住民に対しても水銀毒性リスクについて周知する際に役立つと思われる。

都市の様々な発生源からのガス状水銀元素(GEMまたはHg0)の放出に関しては、地球環境の研究分野で重要テーマとなっている。GEMは水への溶解度が小さく大気中から除去さ

れる速度が遅いため、大気の水銀形態の殆どを占めている。Schavoら[39]は、都市大気汚染調査の一環として、メキシコシティにおいて複数回の移動調査を2021年の3～6月に実施し、大気中GEM濃度の測定、昼夜の日内変動調査、およびCO、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>など他の汚染物質濃度との比較検討を行った。大気中のGEMは雨季を避けてサンプリングを行い、高解像度アクティブエアサンプラー・水銀分析装置（Lumex RA 915 M）を用いて計測した。環境調査の結果、メキシコシティの大気中GEM濃度は0.20～30.23 ng/m<sup>3</sup>の範囲内ではばらつき、地域別平均値の範囲は5.23～6.65 ng/m<sup>3</sup>であり、世界の他の都市と比べると同程度かやや高い傾向であった。計測したいずれの地点／時点でもWHOの大気環境水銀基準値である200 ng/m<sup>3</sup>を超えておらず、蛍光灯工場や金採掘地帯などを有するスペイン・イタリアの水銀汚染地区における報告値に比べると大幅に下回る濃度であった（表3-3-1）。

表 3-3-1 (引用論文の Table 2)

Table 2 Comparison of average GEM concentrations (ng m<sup>-3</sup>) presented in this study and values reported at different locations worldwide

Location	Sample site	Monitoring period	GEM	Reference
Mexico city, Mexico	Urban	Mar 31, Apr 17, May 8 and 9, and June 27, 2021	5.60	This study
Hefei, China	Urban	Mar to May, 2016	2.58	Yue et al. (2021)
Tokai-mura, Japan	Urban	Oct 2005 to Sept 2006	3.78	Osawa et al. (2007)
Dexter, USA	Urban	1 year (2004)	1.60	Liu et al. (2010)
*Guangzhou, China	Urban	Nov 2010 to Oct 2011	4.60	Chen et al. (2013)
*Pohang, Korea	Urban	2 years (2012 to 2013)	5.0	Seo et al. (2016)
Mexico City, Mexico	Urban	March 9–25, 2006	7.20	Rutter et al. (2009)
Mexico City, Mexico	Urban	May 12, 2019, and May 22, 2020	4.42	Morton-Bermea et al. (2021b)
*Kodaikanal, India	Rural	Nov 2012 to Sept 2013	1.53	Karthik et al. (2017)
*Balfour, South Africa	Rural	1 year (2009)	1.99	Beleile et al. (2019)
Popocatepetl, Mexico	Volcanic/rural	March 28, 2019	2.11	Schiavo et al. (2020b)
Colorado, USA	Coastal/rural	Apr 28 to July 1, 2008	1.60	Faïn et al. (2009)
Mt. Ailaoshan, China	Rural	May 2011 to May 2012	2.09	Zhang et al. (2016)
Zhongshan, China	Polluted/industry	July 29 to August 10, 2019	2.4	Luo et al. (2021)
Mt. Amiata, Italy	Polluted/mining	May, 2011	325	Vaselli et al. (2013)
Almaden, Spain	Polluted/mining	March and June 2002	311.65	Higuera et al. (2013)
Flix, Spain	Polluted/industry	Between 2007 and 2012	229	Esbrí et al. (2014)

発生源が燃焼施設やプラント工場などGEM排出源と同じと見なされる他の大気汚染物質について、GEMとの相関関係を調べたところ、主としてNO<sub>2</sub>やSO<sub>2</sub>濃度との間に高い正の相関が認められた（表3-3-2；S1～S5は測定区域）。水銀の大気中への排出量は、太陽光線によって制御されるほか、他の気象条件とも密接に関わるが、今回調査した地域は交通量が多く、セメント工場や一般廃棄物処理場などがあり、主にそれらの発生源から大気中にGEMが常時放出されていると考えられた。移流拡散モデルHYSPLIT (Hybrid Single-Particle Lagrangian Integrated Trajectory) を用いて測定日別のGEM放散状況（濃度・沈着分布）のシミュレーションを行ったところ、都市周辺部のトゥーラ地区（ミゲル・イダルゴ精錬所、石油精製所地区）、アパクスコ地区（セメント工場、廃棄物処理場、熱電発電所、農薬工場などの産業回廊）、ポポカテペトル山（活火山）からの放出物がメキシコシティにおける主要なGEM汚染源となっていることが明らかであり、3～6月の特定の時期・気象条件において主に北部地域に影響を及ぼしていることが示唆された（図3-3-1）。米国環境保護庁（EPA）モデルを利用して、メキシコシティ居住者のGEM慢性吸

入による健康ハザード比（HQ）を求めたところ、大気サンプリング地域に住む子どもや成人ではいずれもHQが1未満となり、有意な非発がん性リスクは示されなかった（HQ＝慢性Hg吸入曝露量 $CEC_{Hg}$ ／有害影響を及ぼさない生涯吸入曝露量 $RfC_{Hg}$ ）。以上から、EPAやWHOの基準と照らし合わせて、ガス状水銀慢性曝露による健康リスクは想定より高くないことをメキシコシティの住民に情報提供することが可能になったことが述べられている。本研究のようなGEM 排出インベントリデータは、大都市における水銀の寄与と影響に関する住民へのリスクコミュニケーションに活用ことができ、また公衆衛生上の安全政策を策定し、水俣条約の実効性を高めるためにも必要な資料となると考えられた。

表 3-3-2（引用論文の Table 4）

Table 4 Pearson's correlation coefficients between GEM and other components, such as trace gases, PM, and meteorological parameters

GEM	S1	S2	S3	S4	S5
NO <sub>2</sub>	0.95*	-0.67	0.74*	0.88*	0.99*
SO <sub>2</sub>	0.95*	0.36	0.84*	0.98*	0.84*
CO	-0.39	-0.33	0.19	0.79	0.84
PM <sub>2.5</sub>	0.83	0.88	-0.59	0.90*	0.90
PM <sub>10</sub>	0.51	-0.84	-0.19	0.70	0.97
T	0.73	-0.35	0.84	0.31	-0.99
Rh	-0.72	-0.14	-0.90	-0.32	0.91
WS	0.36	-0.97	-0.91	0.44	0.69
WD	-0.034	-0.74	0.72	-0.29	0.97

\*Correlation is significant at  $p$  value < 0.05

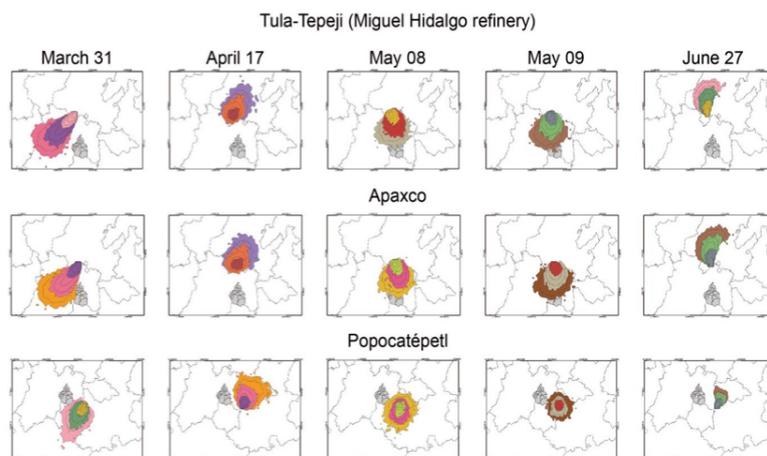


図 3-3-1（引用論文の Fig. 4）

Fig. 4 HYSPLIT forward dispersion model simulation of the air mass from three sites, Miguel Hidalgo refinery, Apaxco industrial complex, and Popocatepetl volcano, which could contribute to GEM air pollution in Mexico City (solid gray)

大気中の粒子状物質に結合した水銀（PBM；粒子結合水銀）は、乾燥沈着速度と捕捉係数が大きいこと、陸上および海洋生態系に影響を与える主要な水銀汚染因となり、地球規模の環境課題の1つとなっている。PBMの観測・研究は東アジア全域で広く実施されているが、東南アジア半島では調査されていなかったため、ベトナム最大の都市であるホーチミン市（HCMC）においてPBM調査を初めて実施された[40]。2018年に実施した調査で計

222サンプルを収集して計測したところ、PBM<sub>10</sub>（直径10 μ m以下の粒子結合水銀）濃度と水銀質量比 (PBM/PM) はそれぞれ  $67.3 \pm 45.9 \text{ pg/m}^3$ 、 $1.18 \pm 1.12 \mu\text{g/g}$ （平均±標準偏差）であった。これらのPBM濃度は中国の大都市で報告されたものよりも低値であったが、水銀質量比は中国の報告値と同等であり、ホーチミン市の人為的排出源から水銀が濃縮されて拡散している状況が推測された。当該地域のPBMの時間的変動値の観測結果より、主に車や鉄道など交通機関からの粒子状物質の排出と堆積のプロセスがPBM生成に影響し合っていると思われた。また、強い季節風の南西モンスーンが工業地域を通過しながら気団を形成し、その影響で水銀質量比がより高くなることが示唆された。PBMとPM<sub>10</sub>間、および水銀質量比PBM/PMの間には有意な正の相関関係が認められた ( $R^2=0.11-0.52$ 、 $p<0.01$ )。いずれも雨季よりも乾季において相関が強く（図3-3-2, 図3-3-3）、雨季で相関関係が弱まったのは、雨・湿気がPMの捕捉と沈降を促進したためと考えられた。PMと水銀の主要放出源が似通っており、水銀以外にもマンガン、銅、クロム、鉛、ニッケル、ヒ素などのPM結合金属元素比の上昇に交通機関や産業活動が関わっていることが示唆された。PM結合・生成の過程として、水銀含有気団の酸化態水銀が気温と湿度に応じてガス-粒子分配を介して吸着すると考えられ、人為的排出と酸化態水銀-粒子分配がPBM濃度および水銀質量比の日間変動に影響を及ぼす要因であると推測された（図3-3-4）。主成分分析（PCA）の結果、ホーチミン市におけるPBMの濃度変動に対しては、二次発生源となる水銀ガス・粒子分配よりも、交通機関や工場排出物など一次発生源の寄与の方が大きいことが明らかとなった（表3-3-3）。健康リスクの評価では、ホーチミン市のPBMは子どもと成人に対し、最小レベルの非発がん性リスク（ハザード指数HI < 1）を及ぼすことが示された。ただし、ホーチミンの住民は一般的に肌の露出度の高い衣服を着ており、皮膚への付着物がPBMの無視できない曝露源となり得るため、引き続き環境水銀汚染に関して住民へのリスクコミュニケーションに努めるべきである。本研究で水銀排出量が比較的多い東南アジア半島地域においてPBMの実態となるデータが提示されたことで、不足していた世界の一地域の水銀汚染に関する情報を補完することができ、生物及び地球への水銀の化学的循環に関する理解を深めるためにも役立つと述べられている。

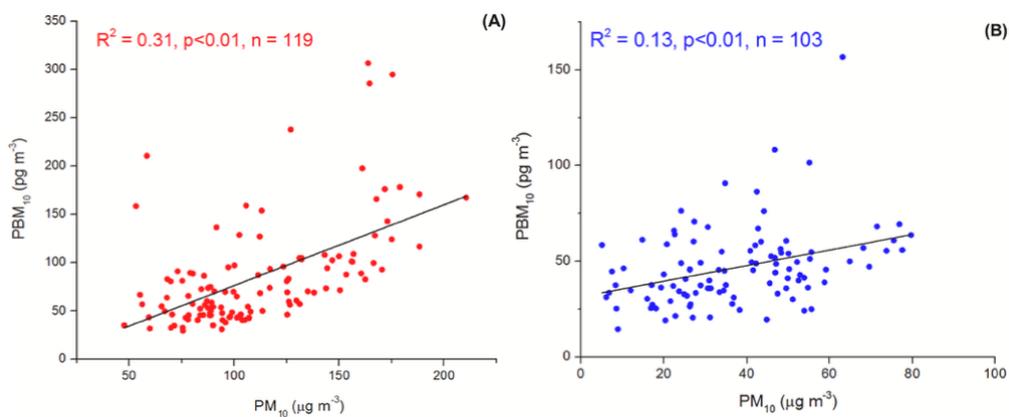


図 3-3-2 (引用論文の Fig.2)

Fig. 2. Correlation between PM<sub>10</sub> and PBM<sub>10</sub> during the (A) dry season and (B) rainy season.

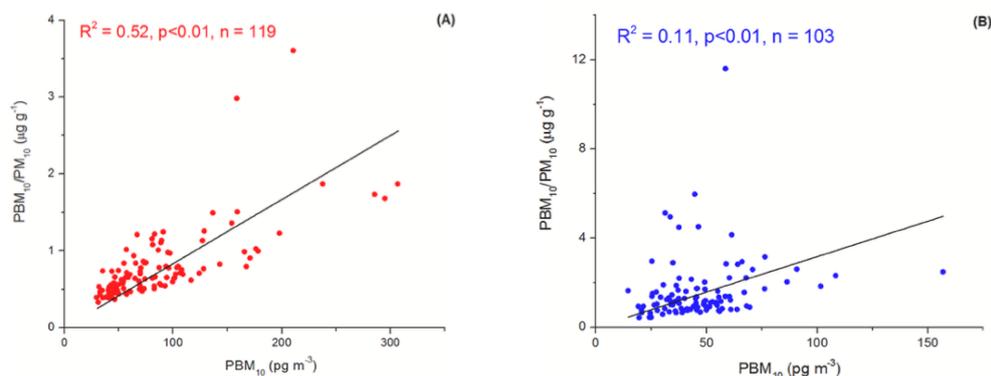


図 3-3-3 (引用論文の Fig.3)

Fig. 3. Relationship between PBM and PBM/PM during the (A) dry season and (B) rainy season.

表 3-3-3 (引用論文の Table 3)

Table 3 Varimax rotated factor loadings for the PM10 dataset in Ho Chi Minh City.

PC	Sources or processes being identified with	Hg	Al	Mn	Cu	Cr	Pb	Ni	As	Sr	RH	Temp	Eigen-values	% Variance
1	Combustion, traffic and industrial activities	0.75	-0.23	0.55	0.83	0.75	0.37	0.66	0.79	-0.31	-0.26	-0.19	3.6	32.4
2	Natural sources	-0.09	0.94	0.77	-0.31	0.17	0.03	-0.19	-0.14	0.92	0.21	0.20	2.6	23.7
3	Secondary formation	0.24	0.07	-0.15	-0.10	-0.27	0.28	-0.20	0.17	0.01	0.85	-0.86	1.8	16.3

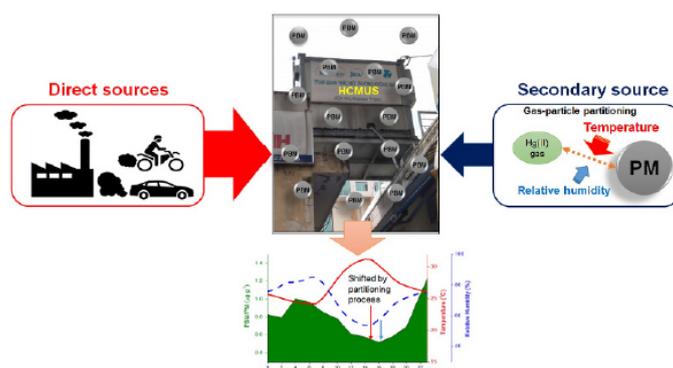


図 3-3-4 Graphic Abstract より [37]

イタリアのアドリア海北部に位置するトリエステ湾は、イゾンツォ/ソチャ川水系からの河水流入により、地中海の沿岸地域では水銀 (Hg) 汚染度がかなり高く、500年程前よりスロベニア西部・イドリヤ鉱山で採掘されてきた辰砂 (硫化水銀含有鉱物) の流出が影響を及ぼしているといわれている。Cegolonら [41]は、トリエステ湾沿岸のフリウリ・ヴェネツィア・ジュリア (FVG) 地域の一般住民から採取した毛髪サンプルの水銀濃度を測定し、慢性曝露指標として評価することを主な目的として調査した。FVG地域の主要都市トリエステにおいて、2021年9月に男性119名と女性182名 (計311名) の後頭部頭皮から約100 mg 量の毛髪を採取し、水銀濃度をそれぞれ全自動水銀測定装置DMA-80 (マイルストーン社) により測定した。また、自己記入式の質問票により、調査参加者の特性、プロフィール、既往歴、ライフスタイル、食生活、運動、喫煙・飲酒状況、歯のアマルガム充填状態、趣味等に関する情報を収集した。魚の摂取状況については、種類と形態 (生、冷凍品、缶詰)、大きさ (3段階) 別の週間摂取頻度は質問票を用いて調べた。毛髪中の平均水銀濃度は1.63 mg/kgで、WHOの妊婦と小児に対する推奨上限値である1.0

mg/kgを上回っていたが、無毒性量(NOEL)10 mg/kgよりは大きく下回り、警告レベルには達していなかった。対象者の55.6%が毛髪中水銀濃度1 mg/kg以上となり、2 mg/kg以上の者は22.9%、10 mg/kgを超えた者は2名のみ見られた。毛髪水銀濃度は男女間で有意差は認められなかったが、10 mg/kgを超えた者2名はいずれも男性であった。対象者の毛髪水銀濃度について、魚の摂取頻度別(図3-3-5-a)、マグロ・タラなど大きな魚摂取の嗜好別(図3-3-5-b)、イワシ・スズキなど小・中位の魚類の嗜好別(図3-3-5-c)、貝類・カニ・軟体動物の嗜好別(図3-3-5-d)の分布を比較したが、いずれも群間平均値および中央値に統計的な有意差は認められなかった。重回帰分析により毛髪水銀濃度の上昇に関連する因子を調べたところ、表3-3-4に示したように貝類・カニ・軟体動物を好むと回答した者で偏回帰係数が有意に上昇した(RC=0.35; 95%CI:0.16, 0.55)。一方、冷凍魚を好むと回答した者では減少した(RC=-0.23; 95%CI: -0.39, -0.06)。現時点ではFVG沿岸地域の全住民に対して、慢性水銀曝露による健康リスクを警告するには及ばないと思われるが、平均でWHOの妊婦に対する推奨上限値を上回る結果となり、現地の妊産婦が水銀に慢性曝露されることで胎児に健康影響が及ぼされる可能性は否定しきれない。従って妊娠可能年齢の女性に対してはこれまで通り、地元で獲れる魚は、貝類・カニ・軟体動物を含めて摂取頻度を月4回未満に制限することを周知徹底すべきであると報告されている。

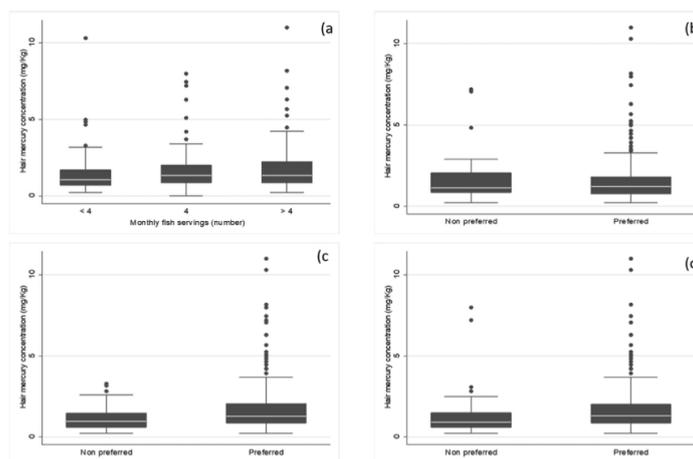


図 3-3-5 (引用論文の Fig. 3)

Fig. 3 a Distribution of Hg concentration in hair (mg/kg) by number of monthly fish servings; b distribution of Hg concentration in hair (mg/kg) by preferred consumption of large-sized fish (No vs. yes); c distribution of Hg concentration in hair (mg/kg) by preferred consumption of small/medium sized fish (No vs. yes); d distribution of Hg concentration in hair (mg/kg) by preferred consumption of shell- fish/cray fish/mollusks (Noyes vs. yesno)

我が国の統計によると、日本における魚介類の消費量は1990年代半ば以降減少している。Fujimuraら[42]は、出産適齢期の女性を対象として、魚介類摂取による水銀曝露に関連したリスクと栄養学的なベネフィットの比較を目的として、魚介類の消費量の減少の影響を考察している。ドコサヘキサエン酸(DHA)とメチル水銀(MeHg)の摂取量は、2011年から2019年までの20~39歳の女性の魚介類消費データを利用して計算すると、DHA(年間2.8 mg/日)およびMeHg(年間 0.19  $\mu$ g Hg/日)ともに減少した。母親のDHAおよびMeHg摂取量の減少が乳児のIQに及ぼす影響を、FAO/WHOが開発した式を使用して推定したところ、魚介類の消費量が大幅に減少している一方で、純IQ変化(DHAによるIQ増加とMeHgによるIQ損失の差)は一定か、仮定によっては増加していたことを報告している(図3-3-6)。すなわち出産適齢期の日本人女性の魚介類摂取量が減少しているにもかかわらず

ならず、MeHgの負の響も減少した。このことから最近の日本における魚介類の消費量の減少傾向は、乳児のIQに悪影響を及ぼさないという結論を述べている（図3-3-7）。

表 3-3-4 (引用論文の Table 3)

Table 3 Multivariable linear regression (outcome measure log-trans- formed). Regression coefficients (RC) with 95% confidence interval (95%CI). Model fitted on 296 complete (case analysis) observations

Factors	Strata	RC (95%CI)
Frozen fish preferred	No	Reference
	Yes	-0.23 (-0.39; -0.06)
Shell/crayfish/molluscs	No	Reference
	Yes	0.35 (0.16; 0.55)
Residence	Industrial	-0.10 (-0.52; 0.32)
	Urban	0.07 (-0.12; 0.26)
	Rural	Reference

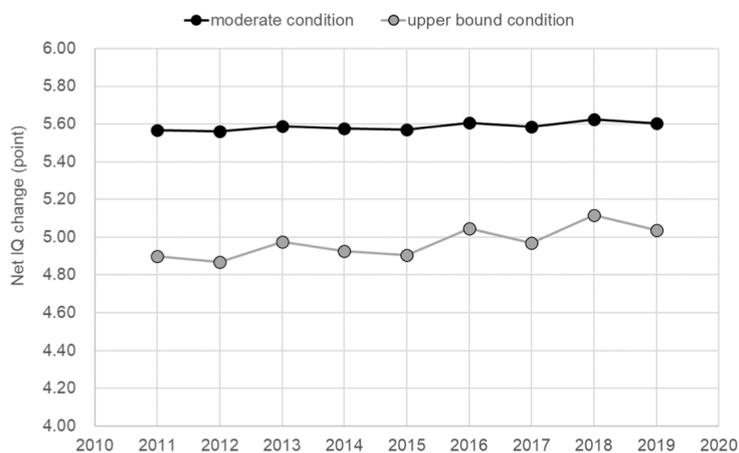


図 3-3-6

Figure 2. Temporal trend of net IQ change of infant estimated from maternal DHA and methylmercury intake during pregnancy.

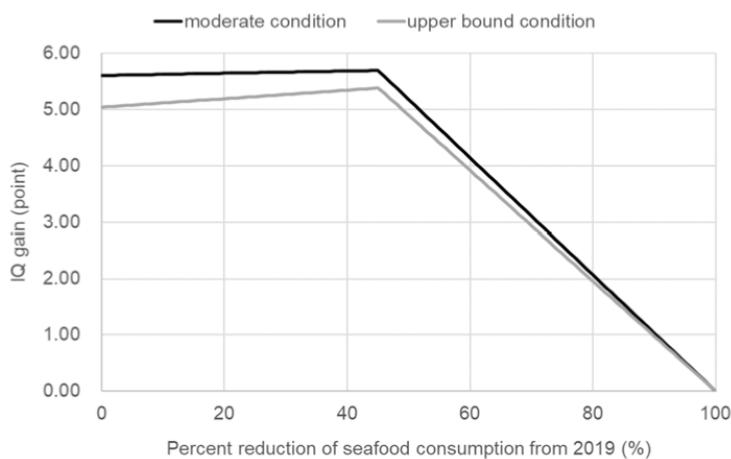


図 3-3-7 (引用論文の Figure 3)

Figure 3. Change of IQ gain of infants according to the reduction of maternal seafood consumption

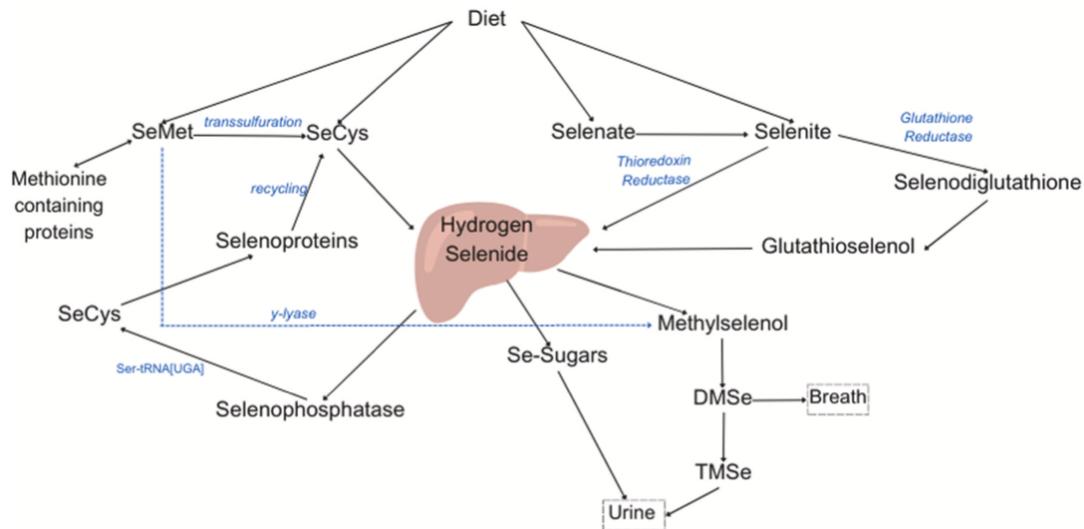


図 3-4-1 (引用論文の Fig. 1)

Fig. 1. Diagram demonstrating the absorption, metabolism, distribution and excretion of Se in humans. Food-derived Se is absorbed in both organic (SeMet, SeCys) and inorganic (Selenate, Selenite) forms. All forms of Se are converted to Hydrogen Selenide (H<sub>2</sub>Se) and transferred to the liver, where H<sub>2</sub>Se is converted to SePhp, then SeCys, and finally incorporated into selenoproteins. Selenium is distributed to other organs via selenoproteins, which circulate in the bloodstream. Excess Se is excreted as DMSe in the breath and selenosugars and TMSe in the urine. Adapted from (Ferreira et al., 2021; Roman et al., 2014; EFSA, 2023). Abbreviations: DMSe, dimethylselenide; H<sub>2</sub>Se, Hydrogen Selenide; Se, Selenium; SeCys, selenocysteine; SePhp, selenophosphatase; SeMet, selenomethionine, TMSe, trimethylselenide.

### 3-4) セレンとの相互作用

Rochester大学およびUlster大学の共同研究として、セレンによるメチル水銀有害性の修飾と小児神経発達に与える影響について総説が報告されている[43]。セレンについて、正常な神経発達に必須の微量元素であり(図3-4-1)、脳および神経機能、甲状腺ホルモン合成、抗酸化防御システム、DNA合成、および生殖において重要な役割を担うセレノ酵素に組み込まれていることを示すとともに、魚はSeとメチル水銀の両方の供給源となることから、妊娠中のSeの生物学的役割と、魚摂取に伴うMeHg曝露による健康影響を軽減しうる潜在的役割について論文レビューを行っている。妊婦のSe濃度は70 μg/L未満であることが多く、不足していることを指摘している。さらに、Seの生体内レベルを測定し、神経発達との関連性を解析したコホート研究について論文情報を収集し検討しているが、妊娠初期および臍帯全血中の母親のSe濃度が子どもの神経発達に有益であるものの、魚を多食する集団などでSe濃度が高くなる場合は逆に負の影響を与える恐れがあることが報告されている。小児発達におけるSeの役割と、小児におけるSeとMeHgの相互作用が不明なことが多いとの結論である。

### 3-4) 水銀の中毒事例

無機水銀による慢性曝露として、中国から73歳の男性の症例が報告されている[44]。ネフローゼ症候群の検査のため腎臓内科に入院した。症状として、過去数か月間にわたる進行性の末梢浮腫、過眠症、反応の遅さ、記憶喪失、興奮せん妄などの精神神経症状に加え、不規則で発生する原因不明の腹痛が特徴的であった。過去3年間に高血圧と両側下肢の慢性皮膚炎があり、在宅薬には、高血圧症用のメトプロロールと過去6か月間使用

した皮膚炎用の自作軟膏が確認されている。ただし、血圧は正常域であり、ICP-MSを使用した毒性検査により血液、尿、軟膏サンプル中に、それぞれ24.7 ng/ml（血液、参考値：<2.5 ng/ml）、33.4 ng/ml（尿、参考値：<15 ng/ml）、および7.5×10<sup>3</sup> mg/kg（国家基準<1 mg/kg）が見出され、無機水銀による慢性中毒と診断された。

無機水銀中毒によるネフローゼ症候群の治療に際して、キレート化に加えコルチコステロイドを用いた管理方法について、4名での治療経験が報告されている[45]。

ポーランドより塩化第二水銀を用いた自殺事例の報告があり[46]、心窩部痛、胃内容物の嘔吐、頻脈を伴う中枢性チアノーゼ、震え、喘鳴を伴う重度の息切れ、嚥下困難、ろれつが回らない、肺のラ音、下痢などのさまざまな症状が記載されている。ICP-MSで測定した血液中の水銀濃度は191 mg/L、解剖時に採取された血液サンプルでは147 mg/Lでありいずれも致死量と考えられた。死後検査の結果、一部の内臓に広範な血栓性壊死の兆候が認められた。

金属水銀の中毒事例として、コネチカット州在住の5歳と15歳の2人の兄弟に関する症例報告がある[47]。兄弟は自宅で見つけた元素水銀の瓶で遊んでから約10日後、点状発疹、口腔粘膜炎、重度の血小板減少症で入院しており、水銀曝露が明らかになる前には、血小板輸血、免疫性血小板減少性紫斑病の可能性を考慮して免疫グロブリン静注（IVIG）や感染性要因の可能性に対して抗生物質治療が行われている。症状が改善しないことから毒物管理が行われ、キレート剤などによる対処に進んだ。弟は重度の血小板減少症のため長期入院を余儀なくされたとのことである。

水銀中毒の臨床症状がリウマチ性疾である全身性エリテマトーデス(SLE)様疾患と関連するとの症例がトルコより報告されている[48]。SLEを疑う13歳の女性で、1ヶ月前より筋肉痛、体重減少、高血圧、タンパク尿があり、臨床検査では抗核抗体、dsDNA抗体陽性、およびネフローゼ範囲のタンパク尿を伴う低補体血症が確認された。経皮腎生検が実施されたもののSLEに関連する所見は観察されず、毒性検査で水銀が検出された（24時間尿で520 μg/L）。水銀の曝露源は学校校庭で瓶に入った銀色の液体を持ち帰り、枕の下に大事に保管しながら遊んでいたことによるとされ、学校における実験材料の管理問題が言及されている。水銀による曝露は16歳の兄や母親でも観察されており、筋肉痛が観察されている。金属水銀によるSLEとして最初の症例と記載されている。

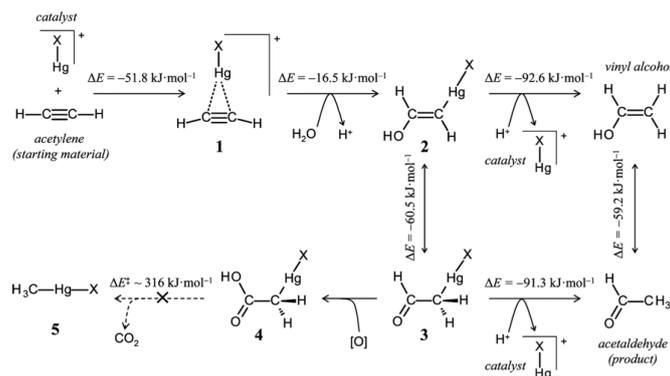


図 3-5-1（引用論文の Figure 4.）

Chemistry of the Chisso chemical plant and potential side products. DFT computed energy changes ( $\Delta E$  in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) 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  $316 \text{ kJ mol}^{-1}$ . 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.

### 3-5) その他

カナダのSaskatchewan研究所のJamesら[1]は、シシンクロトロン高エネルギー分解能蛍光検出-X線吸収分光法により、歴史的な猫717の小脳標本の水銀化合物を検索し、水俣病の原因物質はメチル水銀でなく、 $\alpha$ -mercury-acetaldehydeではないかと報告した。図3-5-1に示すように、アセトアルデヒド製造工程で投入された水銀がメチル水銀に変換される工程で、メチル水銀（図中の5）の前駆体である化合物（3または4）がより主要な生成物ではないかとする見解である。この論文が2023年にどのように引用されているのかを、Web of Scienceによる被引用調査より整理した。2023年度には新たに4編の論文が発刊されており、いずれも他の研究者による引用であった。

Rupaら[49]は、無機および有機水銀とタンパク質の結合体と生体内の輸送機構が水銀毒性とも密接であることを示した総説の中で、水俣病の原因物質について議論があることを「Moreover, there have been several suggestions that the Minamata tragedy might have been due to mercury species other than  $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ , which is still being debated.<sup>60,61</sup>」（論文#60がJames論文、論文#61はTohyamaによるJames論文へのコメント）と記載しており、客観的な引用と考えられる。

一方で、Liuら[50]は、重金属としてカドミウム、ヒ素、鉛、ニッケルを例にクルクミンによる解毒作用の保護作用のメカニズム解明の報告の中で、イタイイタイ病などと並列で水俣病を引用する中で「Itai-itai disease, Minamata disease and cadmium-polluted rice caused by heavy metal contaminations have all seriously threatened human health throughout history (16,17).」（論文#17がJames論文）のように引用しており、仮に水俣病を紹介するのであれば他にも適切な論文はある。（論文#16もコメ中のCd移動に関する報告であり、イタイイタイ病の報告ではない）。

Yeら[51]は、生体の水銀中毒を非侵襲的に蛍光イメージングにより画像化する報告の中で、「The brain is the main targeted organ of methylmercury action in the human body. After entering the body, methylmercury combines with protein sulfhydryl (-SH) in blood and tissues and enters the brain through the neutral amino acid transport system in the form of cysteine-methylmercury complex ( $\text{Cys-MeHg}$ ) (20,32)」（論文#20がJames論文）と記載しており、James論文の適切な引用ではないように思われる。

Teschke and Xuan[52]は、重金属を含むさまざまな化学物質による肝障害損傷のメカニズムに関する総説の中で、メチル水銀が水俣病の原因物質であることを「Due to its worldwide use it became a global pollutant with health hazards, shown also at the occasion of the 1956 Minamata tragedy in Japan caused by methylmercury (172,173)」（論文#173がJames論文）と述べる中でJames論文を引用しているが、Jamesらは水俣病の原因物質がメチル水銀ではないという主張であり、この引用は誤解に基づく。

## 4. 毒性メカニズム

メチル水銀（MeHg）の毒性メカニズムの発現に関する知見のレビューを目指し、初年度はメチル水銀の標的分子と毒性発現機構に関する知見について、2年度は対象をメチル水銀毒性の細胞／臓器表現型（とりわけ炎症性応答）について論文情報を過去に遡って収集した。一方で、メチル水銀に起因する健康影響について、実環境を考慮した複合曝露影響の理解促進が大きな課題のひとつであると考えられる。つまり、我々は食生活、ライフスタイルや生活環境を通じて、メチル水銀以外にも複数の環境汚染物質に曝露さ

れており、メチル水銀単独曝露では生体影響が見えない曝露量であっても、複合曝露条件下では有害な影響を生じる恐れがあるため、複合曝露影響を考慮したメチル水銀の毒性発現に関する知見の収集は今後のメチル水銀研究の発展に重要である。そこで、本年度はメチル水銀毒性に対する環境中汚染物質による複合曝露に関する知見のレビューを実施した。

#### 4-1) 複合曝露に関する研究

論文検索として、データベースMedline (PubMed) にて {Methylmercury, coexposure} で検索した結果、83件の論文がヒットした。その中から総説およびヒトを対象にした疫学研究を除外した実験系原著論文についてレビュー作業を実施した。MeHgに対する複合曝露影響研究における実験生物は、従来のマウスやラットなどの齧歯類および培養細胞に加え、淡水生態系生物であるゼブラフィッシュ[53, 54]、マダラ稚魚[55]、汽水域のミジンコ[56]、二枚貝[57, 58]や、昆虫類であるショウジョウバエ[59, 60]、ロブスターゴキブリ[61]や線虫[62]を用いてMeHgの複合曝露影響とそのメカニズムを検討した論文が注目された。

メチル水銀と複合曝露される物質としては、ポリ塩化ビフェニル (PCB) が一番多く使用されていた[63-76]。それ以外に、マイクロ粒子などのシリカナノ粒子 (SiNPs) [53, 54, 77]、ナノSiO<sub>2</sub>[75]やマイクロプラスチックとして6 $\mu$ mポリスチレン[56]、農薬としてカルバマゼピン [57]、ビニルシクロヘキセン[60]、工業製品の化合物としてポリ臭化ジフェニルエーテル[79]、ペルフルオロオクタンスルホン酸塩[80]、また金属類として無機水銀や鉛[81, 82]、セレン化合物類[55, 59, 83-89]が使用されている。

#### 4-2) PCBとの複合曝露

PCBは、MeHgと同様に神経発達毒性を示す環境汚染物質である。ヒトが曝露される主な経路は、汚染された魚介類や海洋哺乳類の摂取である。つまり、MeHgとPCBへの曝露は魚の摂取という共通の過程を通じて起こるため、2つの汚染物質の相互作用による影響が懸念される。そのため、2000年から2010年にかけて集中的に研究がなされている。特にPCBやMeHgは脳の発達に影響を及ぼし、長期的な認知機能の変化につながる可能性が危惧されることから、発達中の神経系に及ぼす影響が中心的に研究されている。Fischer達らの論文[68]では、PCB153+MeHg (0.4mg/kg bw) を生後10日目に単回経口投与した新生児マウスの自発行動データでは、2ヶ月齢のマウスと4ヶ月齢のマウスの両方で有意な自発行動の減少が認められ、新生児の脳発達の重要な時期に低用量のPCB 153とMeHgを共曝露すると、発達期の神経行動学的影響が悪化することを報告している。一方で高用量のMeHg (4.0 mg/kg bw) とPCB 153と一緒に投与したマウスでは、追加的な効果は見られず、PCB153と非常に低用量のMeHg (0.08mg/kg bw) を併用した場合も、相互作用効果は見られなかった。また、PCB 153の存在は新生児の脳内のHg量に影響を与えないことを報告している。

胎児期曝露における影響について、Cocciniらの論文[71]では、高次認知プロセスなどの多くの中枢機能において主要な役割を果たすことが知られているコリン作動性ムスカリン受容体 (MR) の脳発達時期におけるMeHgとPCB (PCB153、PCB126) の複合曝露影響を調べている。MeHg (0.5 mg/kg bw/day) 、PCB153 (5 mg/kg bw/day) 、PCB126 (100 ng/kg bw/day) の単独および併用による出生前および授乳期 (GD7からPND21まで) のラット仔ラットの脳におけるMRの減少を示したが、MeHgとPCB153やPCB126の複合曝露は、それぞ

れの化合物を単独で投与した場合と同程度のMR数の減少を引き起こしたことから、複合曝露後のMRに対する各化合物の相加効果や相乗効果は観察されないと結論付けている。

逆に、胎児期曝露ではPCBの複合曝露でMeHg毒性に対する拮抗作用が生じるとする研究結果が報告されている。例えば、Piedrafita達の論文[67]では、PCB126、PCB153、MeHgのいずれかに胎児期に曝露されたラットは、生後3ヶ月の時点でY迷路条件識別課題の学習能力を低下させたが、PCB126+MeHgまたはPCB153+MeHgの複合曝露は学習能力を損なわず、対照群と同程度であった。すなわち単独曝露で見られた有害な影響は逆に減少（抑制）されたことを意味する。学習の障害は脳内のグルタミン酸-一酸化窒素(NO)-cGMP経路の機能障害の結果であると考えられており、実際にPCB126、PCB153またはMeHg胎児期単独曝露は、小脳におけるグルタミン酸-NO-cGMP経路の機能が障害されるが、複合曝露ではこれらの経路の障害が観察されなかった。

これらの予期せぬ相互作用のメカニズムはまだ解明されていないが、Shimadaら[64]の論文では、MeHgとPCBの複合曝露によって脳内の保護システムを刺激している可能性を示している。彼らはMeHg、PCB単独または複合的に胎児期曝露されたマウス仔の脳における異なる発現遺伝子の機能プロファイルを調査し、これらの汚染物質が互いにどのように相互作用するかを検討した。MeHg単独曝露群の遺伝子発現パターンはPCB単独曝露群と異なっており、さらにMeHg+PCBの複合曝露群ではより多くの遺伝子が発現しており、そのほとんどはMeHg単独曝露群やPCB単独曝露群では発現していない遺伝子群であった。具体的には、MeHg+PCB複合曝露群で発現が少なくとも2倍変化した特定の遺伝子は、発生関連遺伝子（Ptbp2、Ly-6C、Mdh1、Sox5、Hoxa2、Calm1、Syt11、Ddx3y、Sdc1およびIna）、炎症関連遺伝子（S100a8およびCcl3）、カルシウムイオン恒常性関連遺伝子（S100a8、Calm1およびSyt11）、神経変性疾患（Prnp、Lrrk1、Syt11およびCalm1）、シグナル伝達関連遺伝子（T2 bp、Bail、Cdc42、Tyk2、Bcl10、Ppme1、Nfe2l2 [Nrf2とも呼ばれる]）、ユビキチン・プロテアソーム経路関連遺伝子（Psmc6、Psmb4、Rnf146）、解毒関連遺伝子（Pon1、Mt1、Aldoc、Csf3r、Cyp1b1）。これらの結果からユビキチン・プロテアソーム系と解毒カテゴリーがMeHgとPCBの複合曝露によって誘発され、MeHgやPCB毒性に対する保護に機能している可能性を提示している。

MeHgとPCBの相互作用については、いくつかの*in vitro*の研究ではMeHgとPCBの同時曝露が相加的・相乗的效果をもたらすことが示されている。Bemis and Seegal[76]の論文では、ラットの脳線条体スライスにPCBとMeHgで同時処理すると、相乗的に組織ドーパミン濃度が低下し、培地ドーパミン含量が上昇することを報告している。また、Johanssonらの論文[72]では、AtT20下垂体細胞株においてPCBとMeHgの複合曝露で細胞死の誘発に相加的またはわずかに相乗的な効果をもたらしたと報告している。しかし一方で、*in vivo*の研究では、複合曝露による相加効果や相乗効果が観察されなかったとする報告がある。Roeggeら[74]はラットの小脳運動課題に対する2つの化学物質の曝露の相加効果を報告しているが、対照的にWidholmらは[75]は、空間学習課題における2つの化学物質の相互作用の証拠を見い出せなかったと結論付けている。またCastoldiら[73]は、MeHgとPCB153に複合的に胎児期曝露されたラットにおいて、個々の化合物の神経化学的影響を悪化させないことを報告している。これらの報告から、MeHgとPCBの複合曝露は、単純にMeHgやPCB単独毒性を増強するわけではないことが読み取れる。実際に、MeHgとPCBの複合的な胎児期曝露は仔の脳において、複合曝露により発現した遺伝子の数が多く、MeHgやPCB単独群のいずれでも発現しなかった遺伝子がほとんどであった(図4-1)[64]。このことから複合曝露は単独曝露とは異なる影響を脳に与えている可能性があり、MeHgあるいはPCBの

単独毒性を悪化させるのではなく、他の脳機能の発達等に影響を及ぼしている可能性が高いと考えられる。今後は、タンパク質の制御機構や発生段階に対す複合曝露の影響の解明を意図した詳細な研究が必要であると考えられる。

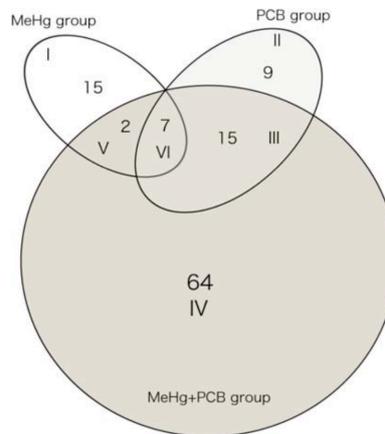


図 4-1 (引用文献の Fig. 1)

Fig. 1 Comparison of the number of genes up- or down-regulated 2.0 by different exposures. I: MeHg-specific genes (15), II: PCB-specific genes (9), III: PCB and MeHg + PCB exposure common response genes (15), IV: MeHg + PCB-specific genes (64), V: MeHg and MeHg + PCB common response genes (2), VI: MeHg, PCB and MeHg + PCB common response genes (7)

#### 4-3) セレンとの複合曝露

多くの研究によりセレンはMeHg毒性に対して保護的な役割を持つことが知られる。例えば、Sakamotoら[86]は、生後14日目のWistarラットにMeHg、食品由来のセレンであるセレノメチオニン (SeMet)、MeHgとSeMetを10日間経口投与し、MeHg単独曝露によって引き起こされる大脳皮質の神経細胞の変性と反応性アストロサイトーシスがSeMetとの複合曝露で抑制されることを確認している。また、SeMetによって誘発される肝毒性もMeHgとの複合曝露によって抑制されることから、不活性なMeHg/Se複合体が形成された可能性を考察している。さらにTuらの論文[83]では、MeHg (1.2 mg/kg bw/day)、Se (0.2 mg/kg bw/day) を単独または複合的に雌ラットに、交配前の8週間、妊娠中および授乳期、生後21日の離乳曝露終了まで経口投与し、子ラットにおける小脳の病理学的変化とmRNA発現プロファイルの差異を調べた。その結果、MeHg単独曝露によって引き起こされた、多数のプルキンエ細胞が病理学的変化はSeとの複合曝露で有意に改善した。また、MeHgとSeの複合曝露曝露は、MeHg障害によって引き起こされる神経シグナル伝達経路とカルシウムシグナル伝達経路に関連する遺伝子発現プロファイルを変化させた。これらの結果より、Seを補給することで関連遺伝子の変化を緩和し、哺乳類の脳 (特に発達中の小脳) のニューロンをMeHg毒性から保護することができると結論付けている。また、de Freitasら[87]の論文では、単純な有機セレン化合物であるジフェニルジセレニド ((PhSe)<sub>2</sub>) とMeHgの複合曝露影響を成体マウスで検討した結果、(PhSe)<sub>2</sub>との複合曝露は脳、小脳、腎臓、肝臓におけるHgの蓄積量を減少させ、MeHg曝露によって低下する抗酸化システムに対して保護的な効果を示すことが報告されている。

一方で、非哺乳類系の実験生物ではMeHg毒性に対する異なるSeの効果が報告されている。Leãoら[56]は、MeHgと (PhSe)<sub>2</sub>との複合曝露がショウジョウバエの生存率、発育生存率、運動能力、活性酸素種 (ROS) 産生、Hg蓄積に及ぼす影響を評価した。その結果、MeHgへの単独曝露は活性酸素産生とHg濃度を増加させ、ショウジョウバエの生存率、発

育生存率、運動能力の低下を引き起こすが、 $(\text{PhSe})_2$ との複合曝露は、逆にHg蓄積量と運動能力と発育生存に対する毒性効果を増強した。他の昆虫におけるSeとHgの相互作用による同様の効果を実証されている。Jensenら[88]は、蚊を用いてSeとMeHgの複合曝露が幼虫の成長阻害に対して相乗的な相互作用を示すことを報告している。同じグループの別の論文[89]では、ノミバエに対してSeとMeHgの複合曝露は、SeとMeHgが個別に引き起こす反応から予想されるよりも、著しく多くの死亡率と幼虫の発育遅延（相乗効果）を引き起こすことを報告している。また、Leãoら[59]は、昆虫においてSeとHgが拮抗作用ではなく相乗作用を示す理由として、哺乳類におけるSeによるMeHg解毒メカニズムは、亜セレン酸の吸収、還元、赤血球によるセレン化合物としての排泄であり、その後アルブミンに結合した水銀と反応してHg-Se-S種を形成し、セレノプロテインPと結合して排泄される一方で、昆虫には赤血球がないため、MeHg解毒においてSeの還元とそれに続くSe-Hg-S結合の環境を提供することができないことが原因である可能性を提唱している。

これらの論文から、哺乳類と生体構造が大きく異なる生物種ではMeHgとSeの複合曝露影響が異なる可能性が示された。これらの結果は、MeHgの複合曝露影響を研究するにあたり、昆虫などの実験結果が、ヒトをはじめとした哺乳類での影響を反映しないことを強調するものだが、逆にこれらの差異を研究することで、哺乳動物におけるMeHgの影響メカニズムを浮き上がらせることも可能だと考えられ、従来の齧歯類や培養細胞の結果だけでなく、その他の実験生物における影響メカニズムの調査も重要であると思われる。

#### 4-4) ナノ粒子との複合曝露

近年、環境中に放出されたナノ粒子による健康影響が懸念されている。さらに、これらナノ粒子はさまざまな環境汚染物質と相互作用し、より高い毒性を引き起こす恐れがあり、相互作用による毒性評価が重要と示唆される。Yangら[77]は、シリカナノ粒子(SiNP)とMeHgの複合曝露による心臓毒性への影響を検討した。まずヒト心筋細胞(AC16)を用いて、SiNPとMeHg複合曝露による細胞毒性への影響を調べた。各単独曝露に比べ複合曝露の方が細胞生存率に対する毒性が高いことが示され、細胞生存率には相加的な相互作用が観察された。一方で、LDH放出の相乗的相互作用も見られた。LDH放出の増加は、細胞膜の損傷と細胞毒性を示唆しているため、MeHgとSiNPの複合曝露が細胞膜を障害することで毒性を高めている可能性がある。複合曝露は細胞内のROSとMDAの生成が増加することが観察された。さらに複合曝露はSODとGSH-Px活性を相乗的に低下させた。さらに、複合曝露により細胞アポトーシス率が相加的に上昇した。In vivo試験では、SDラットにSiNPとMeHgおよびそれらの混合物を30日間気管内投与したところ、単独投与およびコントロールと比較して、複合曝露で心臓の病理学的変化(心筋間質浮腫)が生じた。心筋線維の障害、心筋間隙の拡大、ミトコンドリアの損傷など、明らかな超構造的変化も観察されている。心筋傷害マーカーであるCK-MB、ANP、BNP、cTnTの血清中濃度は、単独投与群や対照群と比較して、複合曝露群で相乗的に増加することが示された。さらに、心不全、心筋症、虚血性心疾患などの心臓疾患に関連しているSERCA2レベルの上昇が複合曝露で認められた。複合曝露によってアポトーシス促進タンパク質であるBax、Caspase-9、Caspase-3の発現が増加し、抑制するBcl-2の発現が減少した。これらの結果は、SiNPとMeHgの複合曝露は細胞内の酸化ストレスをより増強し細胞アポトーシスの誘導促進による細胞生存率の低下を促進することで、重篤な心臓毒性を示す可能性を示唆している(図4-2)。

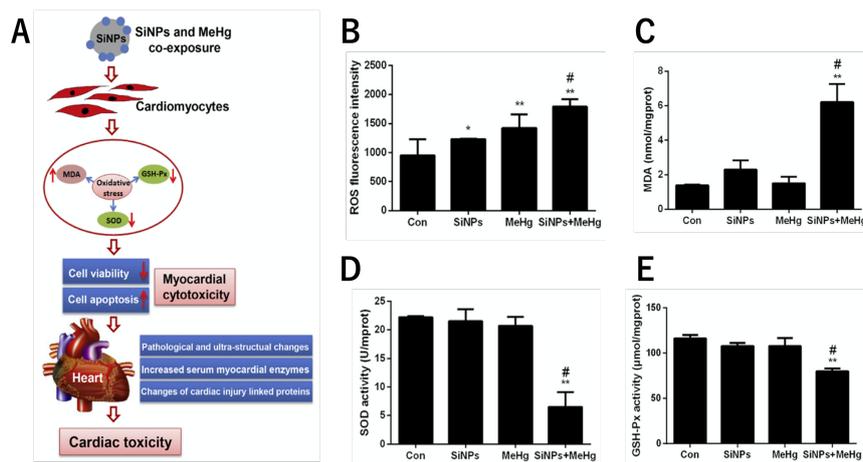


図 4-2 (引用文献の Fig. 6 および Fig. 8 より抽出) SiNP と MeHg の複合曝露による酸化ストレスを介した心毒性増悪化機構。(A)SiNPs と MeHg の複合曝露による心臓毒性の模式図、(B) 活性酸素レベル、(C) 過酸化脂質レベル、(D) SOD 活性レベル、(E)GSH-Px 活性レベル。

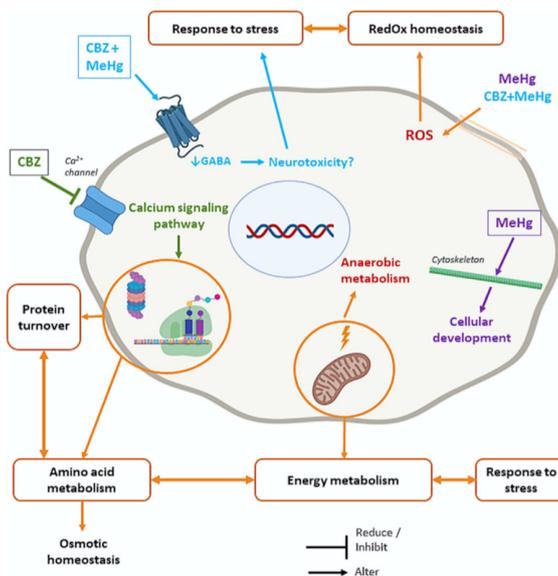


図 4-3 (引用論文の Fig. 6) Fig. 6. Main molecular responses observed in *D. polymorpha* exposed to CBZ ( $6.1 \pm 0.2 \mu\text{g L}^{-1}$ ; green), MeHg ( $460 \pm 20 \text{ ng L}^{-1}$ ; purple), the co-exposure (cyan) and subsequent hypotheses. Arrows in orange show common molecular toxicity pathways of single and co-exposures. ROS = reactive oxygen species, GABA =  $\gamma$ -aminobutyric acid (designed with BioRender).

#### 4-5) 医薬品との複合曝露

向精神薬カルバマゼピン (CBZ) と MeHg は、水生環境に広く存在する微量汚染物質であり、両汚染物質は ROS の生成など、同様の毒性メカニズムを引き起こすことが知られている。Baratange ら [57, 58] は、淡水モデルとしてよく用いられるゼブライガイを用いて、MeHg と CBZ の複合曝露影響を検討した。CBZ ( $3.9 \mu\text{g/L}$ ) と MeHg ( $280 \text{ ng/L}$ ) への単独曝露と複合曝露を 7 日間行った。メタボロミクス解析の結果、単独曝露に比べ複合曝露が最も攪乱作用が強く、タンパク質合成、エネルギー代謝、抗酸化反応、浸透圧調節に参与する 25 種類の代謝物の量を減少させ、細胞や小器官の構造を著しく変化させた。また、ノンターゲットプロテオゲノミクスにより、CBZ 単独曝露では「カルシウムシグナル伝達経

路」、MeHg単独曝露では「HIF-1」、「TollおよびImdシグナル伝達経路」、複合曝露では「ドーパミン作動性シナプス」に関与するタンパク質の変化が同定された。エネルギー代謝、アミノ酸代謝、ストレス応答、発生に関与するタンパク質と代謝物への影響において、複合曝露は単独曝露よりも大きな変化を引き起こすことが確認され、CBZとMeHgの複合毒性によるものであると考えられた。しかし、細胞内での曝露影響経路は各単独および複合曝露で異なっており（図4-3）、複合曝露の分子毒性経路は単純に単独曝露から予測できないことが示唆された。

#### IV 考察

水銀は健康上の影響が懸念される化学物質の一つであり、現在水俣条約を通じて地球規模の対策が模索されている。水銀の環境への排出を抑制するためにも水俣条約の有効性を評価するとともに、健康リスクを明らかにし、その曝露低減が喫緊の課題と考えられる。本報告は上記の点について、様々な視点から近年の最新情報を収集し整理することを継続している。ヒト影響については、セーシェル共和国とフェロー諸島、北極やアマゾンでの調査が先行し、最近では我が国を含め世界各地で様々な調査が進められている。その中で、ヒトの曝露レベルは低減する方向ではあるものの、いまだに多様な発生源があり、高感受性集団を含め様々な曝露シナリオ（ASGM、アマルガム、汚染現場、化粧品、電子廃棄物など）が提起されており（図5-1）[90]、その曝露シナリオに沿った情報収集を進めることも重要と考えられた。

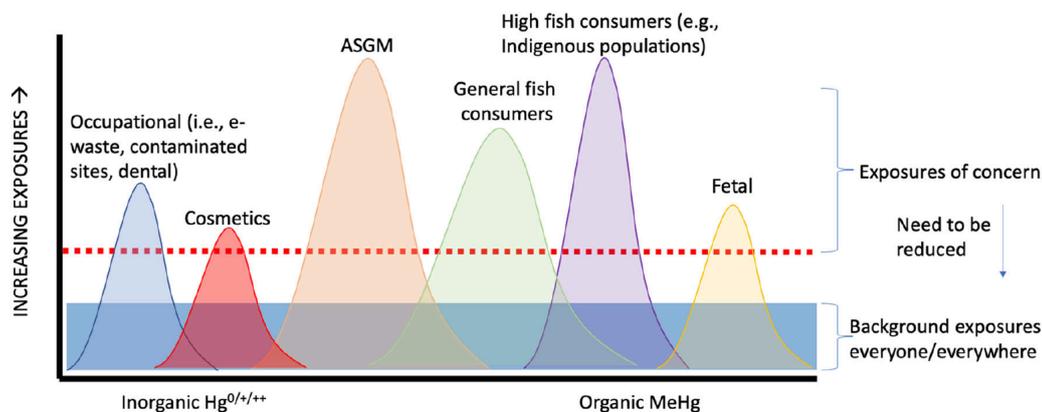


図 5-1 (引用論文の Fig. 1)

Fig. 1 Population groups with relatively high exposures to mercury and its compounds.

一般集団におけるヒト曝露を考える場合、その曝露源と曝露経路は主に魚摂取である。メチル水銀の曝露レベルが相対的に低減している中で、魚摂取のベネフィットに関する知見が蓄積されている。全体的に、魚摂取はメチル水銀の曝露に伴う有害性に拮抗する傾向にある。その栄養因子がセレンや多価不飽和脂肪酸などであるかは不明であるものの、リスクコミュニケーションでの活用を含めて、魚の栄養や利用に関する情報収集も必要である。

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、2年前にこの定説に問題提起を行う論文が発表された[1]。その論文の引用を本年度も調査したところ複数の論文で引用されていたものの、水俣病の原因物質に関する議論の中での引用

は見当たらなかった。論文1編でメチル水銀可動化の議論があることが紹介されていたものの、そのほかの論文では「水俣病はメチル水銀が原因物質である」という文脈の中での引用であり、当該論文は原因物質がメチル水銀以外の化合物であることを提起していることから考えると、誤った引用と判断された。

動物実験系などでの論文レビューについて、初年度と2年度のレビュー作業を通して、MeHg毒性の分子メカニズムとして、酸化ストレスと炎症反応が重要な要因であることをすでに報告してきた。本年度のレビューにおいても、MeHg毒性に対する複合曝露影響の相加・相乗作用または拮抗作用における分子メカニズムにおいても、特に酸化ストレスが重要な要因であることが明らかにされ、酸化ストレスの役割が改めて確認された。その一方で、複合曝露ではMeHg単独曝露で見られる毒性発現の分子メカニズムでは説明できない「異なる機序」によって複合曝露影響が引き起こされている可能性が示唆された。このことから、MeHg単独曝露による分子メカニズムの解明に加え、より実環境を考慮した複合曝露影響の理解促進が重要であると考えられる。

## V 結論

メチル水銀および水銀に関連して、論文数の推移、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論文レビューを進めた。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。ヒトでの影響に関しては、我が国の水俣病を対象とした調査の報告が注目された。本研究ではメチル水銀の毒性メカニズムに関するレビュー作業を進めており、これまで毒性の分子メカニズムとして、酸化ストレスと炎症反応が重要な要因であることをすでに報告してきたが、個体レベルでの理解を意図して実環境に照らして複合曝露に着目したレビューを実施し、複合曝露ではMeHg単独曝露で見られる毒性発現の分子メカニズムでは説明できない「異なる機序」によって複合曝露影響が引き起こされている可能性が示唆されたことを報告した。

## VI 今後の課題

環境への水銀排出源としてASGMの寄与は大きく、同時にASGMからの水銀排出とその曝露に伴う健康影響は大きな課題と考えられた。野生生物への曝露についても様々な知見が寄せられている。これらの諸問題を取り扱う論文について、引き続き関心を持って観察を継続することが、地球規模の水銀汚染を管理する上で必要であると考えられる。さらに、地球規模の水銀汚染を考える上で、水俣条約の有効性評価も重要な課題となりつつあり、モニタリング調査の重要度が増すと予想される。ただし、水俣条約の有効性評価をヒトバイオモニタリングにより行うのは、魚摂取量・魚種の変化など不確実性がある。HBM4EUなどの結果が今後公表されると期待されるが、今後の動向が注目される。

ヒトへの影響について、Faroe諸島におけるGrandjeanらの知見がベースにあることは揺らがないものの、魚摂取のベネフィットを示唆する報告が増えてきたように、今後も魚摂取のリスクとベネフィットに関連する解析が期待される。低レベルの曝露であっても成人への影響が観察されるようであり、引き続き論文調査が期待される。いずれにしても曝露レベルはかなり低く、その主な曝露源となる魚摂取の方法に関心がもたれる。一般集団を対象としたメチル水銀曝露のモニタリングに加え、健康リスクを計算し公表するなど、リスク低減に必要なリスクコミュニケーションに必要なデータや論文情報の

活用が必要ではないだろうか。なお、本年は水俣病患者などを対象とする調査報告が公表されたが、水俣病の評価もいまだに現実的な課題であることを問題提起したと考えられる。

メチル水銀の毒性機構については不明な点が多く、動物実験や細胞系の実験を対象に、3年間に渡りレビューを試みた。メチル水銀の毒性機構を理解する上で酸化ストレスに加え、炎症性反応に着目することが視野を広げる上で役立つ可能性があることを報告したが、毒性メカニズムの解明にはまだ道のりは遠い。引き続き新しい知見を集めることが必要である。

#### 本研究に関する現在までの研究状況、業績

Shinoda Y, Akiyama M, Toyama T, Potential Association between Methylmercury Neurotoxicity and Inflammation. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46(9):1162-1168.

#### 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. Teitelbaum CS, Ackerman JT, Hill MA, Satter JM, Casazza ML, De La Cruz SEW, et al. Avian influenza antibody prevalence increases with mercury contamination in wild waterfowl. *Proc Biol Sci*. 2022; 289(1982):20221312.
3. Ai L, Ma B, Shao S, Zhang L, Zhang L. Heavy metals in Chinese freshwater fish: Levels, regional distribution, sources and health risk assessment. *Sci Total Environ*. 2022; 853:158455.
4. Rahman MM, Jung E, Eom S, Lee W, Han S. Mercury concentrations in sediments and oysters in a temperate coastal zone: a comparison of farmed and wild varieties. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023; 30(50):109810-24.
5. Keane S, Bernaudat L, Davis KJ, Stylo M, Mutemeri N, Singo P, et al. Mercury and artisanal and small-scale gold mining: Review of global use estimates and considerations for promoting mercury-free alternatives. *Ambio*. 2023;52(5):833-52.
6. Hou Y, Zhao Y, Lu J, Wei Q, Zang L, Zhao X. Environmental contamination and health risk assessment of potentially toxic trace metal elements in soils near gold mines - A global meta-analysis. *Environ Pollut*. 2023; 330:121803.
7. Kurniawan IA, Kyaw WT, Abdurrachman M, Kuang X, Sakakibara M. Change in Values of Illegal Miners and Inhabitants and Reduction in Environmental Pollution after the Cessation of Artisanal and Small-Scale Gold Mining: A Case of Bunikasih, Indonesia. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(17):6663.
8. Jovine J, Nyanza EC, Asori M, Thomas DS. Prenatal arsenic and mercury levels among women practicing geophagy in areas with artisanal and small-scale gold mining activities, Northwestern Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023; 23(1):854.
9. Katsonouri A, Gabriel C, Esteban López M, Namorado S, Halldorsson TI, Snoj Tratnik J, et al. HBM4EU-MOM: Prenatal methylmercury-exposure control in five countries through

- suitable dietary advice for pregnancy - Study design and characteristics of participants. *Int J Hyg Environ Health*. 2023; 252:114213.
10. Santonen T, Mahiout S, Alvito P, Apel P, Bessems J, Bil W, et al. How to use human biomonitoring in chemical risk assessment: Methodological aspects, recommendations, and lessons learned from HBM4EU. *Int J Hyg Environ Health*. 2023; 249:114139.
  11. Domínguez-Morueco N, Pedraza-Díaz S, González-Caballero MDC, Esteban-López M, de Alba-González M, Katsonouri A, et al. Methylmercury Risk Assessment Based on European Human Biomonitoring Data. *Toxics*. 2022;10(8):427.
  12. Vorkamp K, Esteban López M, Gilles L, Göen T, Govarts E, Hajeb P, et al. Coordination of chemical analyses under the European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU): Concepts, procedures and lessons learnt. *Int J Hyg Environ Health*. 2023; 251:114183.
  13. Conway MC, Yeates AJ, Love TM, Weller D, McSorley EM, Mulhern MS, et al. Maternal fish consumption and child neurodevelopment in Nutrition 1 Cohort: Seychelles Child Development Study. *Br J Nutr*. 2023; 130(8):1366-72.
  14. Klus JK, Thurston SW, Myers GJ, Watson GE, Rand MD, Love TM, et al. Postnatal methylmercury exposure and neurodevelopmental outcomes at 7 years of age in the Seychelles Child Development Study Nutrition Cohort 2. *Neurotoxicology*. 2023; 99:115-9.
  15. 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.
  16. Orlando MS, Dziorny AC, Harrington D, Love T, Shamlaye CF, Watson GE, et al. Associations between prenatal and recent postnatal methylmercury exposure and auditory function at age 19 years in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicol Teratol*. 2014; 46:68-76.
  17. Nakamura M, Tatsuta N, Murata K, Nakai K, Iwata T, Otobe T, et al. Neurodevelopmental associations of prenatal and postnatal methylmercury exposure among first-grade children in the Kinan region, Japan. *Environ Res*. 2023; 235:116688.
  18. Nakamura M, Hachiya N, Murata KY, Nakanishi I, Kondo T, Yasutake A, et al. Methylmercury exposure and neurological outcomes in Taiji residents accustomed to consuming whale meat. *Environ Int*. 2014; 68:25-32.
  19. Zhao G, Liu SJ, Gan XY, Li JR, Wu XX, Liu SY, et al. Analysis of Whole Blood and Urine Trace Elements in Children with Autism Spectrum Disorders and Autistic Behaviors. *Biol Trace Elem Res*. 2023; 201(2):627-35.
  20. Ding M, Shi S, Qie S, Li J, Xi X. Association between heavy metals exposure (cadmium, lead, arsenic, mercury) and child autistic disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023; 11:1169733.
  21. Cottrell J, Nelson C, Waldron C, Bergeron M, Samson A, Valentovic M. Effect of umbilical cord essential and toxic elements, thyroid levels, and Vitamin D on childhood development. *Biomed Pharmacother*. 2023; 158:114085.
  22. De la Ossa CA, Ramírez-Giraldo AF, Arroyo-Alvis K, Marrugo-Negrete J, Díez S. Neuropsychological effects and cognitive deficits associated with exposure to mercury and

- arsenic in children and adolescents of the Mojana region, Colombia. *Environ Res.* 2023; 216(Pt 3):114467.
23. Packull-McCormick S, Ashley-Martin J, Singh K, Fisher M, Arbuckle TE, Lanphear B, et al. Prenatal and concurrent blood mercury concentrations and associations with IQ in canadian preschool children. *Environ Res.* 2023; 233:116463.
  24. Hirai T, Abe O, Nakamura M, Inui S, Uetani H, Ueda M, et al. Brain structural changes in patients with chronic methylmercury poisoning in Minamata. *Brain Res.* 2023; 1805:148278.
  25. Yorifuji T, Kadowaki T, Yasuda M, Kado Y. Neurological and Neurocognitive Impairments in Adults with a History of Prenatal Methylmercury Poisoning: Minamata Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20(12):6173.
  26. McClam M, Liu J, Fan Y, Zhan T, Zhang Q, Porter DE, et al. Associations between exposure to cadmium, lead, mercury and mixtures and women's infertility and long-term amenorrhea. *Arch Public Health.* 2023; 81(1):161.
  27. Lin J, Lin X, Qiu J, You X, Xu J. Association between heavy metals exposure and infertility among American women aged 20-44 years: A cross-sectional analysis from 2013 to 2018 NHANES data. *Front Public Health.* 2023; 11:1122183.
  28. Kweon S, Kim Y, Jang MJ, Kim Y, Kim K, Choi S, et al. Data resource profile: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Int J Epidemiol.* 2014; 43(1):69-77.
  29. Kim K, Park H. Association of mercury exposure with the serum high-sensitivity C-reactive protein level in Korean adults. *Front Public Health.* 2023; 11:1062741.
  30. Chung JW, Acharya D, Singh JK, Sakong J. Association of Blood Mercury Level with Liver Enzymes in Korean Adults: An Analysis of 2015-2017 Korean National Environmental Health Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20(4):3290.
  31. Guo Y, Lv Y, Liu X, Wang G. Association between heavy metal mercury in body fluids and tissues and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2023; 11(2):114.
  32. Yıldız S, Gözü Pirinççioğlu A, Arıca E. Evaluation of Heavy Metal (Lead, Mercury, Cadmium, and Manganese) Levels in Blood, Plasma, and Urine of Adolescents with Aggressive Behavior. *Cureus.* 2023; 15(1):e33902.
  33. Mergler D, Philibert A, Fillion M, Da Silva J. The Contribution across Three Generations of Mercury Exposure to Attempted Suicide among Children and Youth in Grassy Narrows First Nation, Canada: An Intergenerational Analysis. *Environ Health Perspect.* 2023; 131(7):77001.
  34. Rothenberg SE. Invited Perspective: Linking the Intergenerational Impacts due to Mercury Exposure in Grassy Narrows First Nation, Canada. *Environ Health Perspect.* 2023; 131(7):71301.
  35. Tousignant B, Chatillon A, Philibert A, Da Silva J, Fillion M, Mergler D. Visual Characteristics of Adults with Long-Standing History of Dietary Exposure to Mercury in Grassy Narrows First Nation, Canada. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20(6):4827.
  36. Silva MCD, Oliveira RAA, Vasconcellos ACS, Rebouças BH, Pinto BD, Lima MO, et al. Chronic Mercury Exposure and GSTP1 Polymorphism in Munduruku Indigenous from Brazilian Amazon. *Toxics.* 2023; 11(2):138.

37. Miao J, Feng S, Dou S, Ma Y, Yang L, Yan L, et al. Association between mercury exposure and lung function in young adults: A prospective cohort study in Shandong, China. *Sci Total Environ.* 2023; 878:162759.
38. Reardon AJF, Hajihosseini M, Dinu I, Field CJ, Kinniburgh DW, MacDonald AM, et al. Maternal co-exposure to mercury and perfluoroalkyl acid isomers and their associations with child neurodevelopment in a Canadian birth cohort. *Environ Int.* 2023; 178:108087.
39. Schiavo B, Morton-Bermea O, Salgado-Martínez E, García-Martínez R, Hernández-Álvarez E. Health risk assessment of gaseous elemental mercury (GEM) in Mexico City. *Environ Monit Assess.* 2022; 194(7):456.
40. Nguyen LSP, Hien TT, Truong MT, Chi NDT, Sheu GR. Atmospheric particulate-bound mercury (PBM(10)) in a Southeast Asia megacity: Sources and health risk assessment. *Chemosphere.* 2022; 307(Pt 1):135707.
41. Cegolon L, Petranich E, Pavoni E, Floreani F, Barago N, Papassissa E, et al. Concentration of mercury in human hair and associated factors in residents of the Gulf of Trieste (North-Eastern Italy). *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023; 30(8):21425-37.
42. Fujimura S, Yoshinaga J. Risk and Benefit of Decreasing Seafood Consumption in Japan- Docosahexaenoic Acid, Methylmercury and Infant IQ. *Foods.* 2023;12(8):1674.
43. Wesolowska M, Yeates AJ, McSorley EM, van Wijngaarden E, Shamlaye CF, Myers GJ, et al. Potential role of selenium in modifying the effect of maternal methylmercury exposure on child neurodevelopment - A review. *Neurotoxicology.* 2023; 99:59-69.
44. Qin AB, Liu L, Gao BX, Su T. A case of chronic mercury poisoning associated nephrotic syndrome, abdominal pain, and neuropsychiatric symptoms. *Ren Fail.* 2023; 45(2):2261553.
45. Mattewada NK, Priyamvada PS. Can Corticosteroids be Used as a First-Line Agent for Mercury-Related Glomerular Diseases? *Kidney Int Rep.* 2023; 8(8):1694-5.
46. Majdanik S, Potocka-Banaś B, Glowinski S, Luzny S. Suicidal intoxication with mercury chloride. *Forensic Toxicol.* 2023; 41(2):304-8.
47. Hogeland EW, Somers TS, Yip L, Doyon S, Redlich CA, Orsey AD, et al. Thrombocytopenia Associated with Elemental Mercury Poisoning in Two Siblings - Connecticut, July 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023; 72(38):1027-31.
48. Kısaoğlu H, Baba Ö, Kalyoncu M. Mercury exposure mimicking systemic lupus erythematosus in a thirteen-year-old girl. *Turk J Pediatr.* 2023;65(1):170-5.
49. Rupa SA, Patwary MAM, Matin MM, Ghann WE, Uddin J, Kazi M. Interaction of mercury species with proteins: towards possible mechanism of mercurial toxicology. *Toxicol Res (Camb).* 2023; 12(3):355-68.
50. Liu Q, Sun M, Wang T, Zhou Y, Sun M, Li H, et al. The Differential Antagonistic Ability of Curcumin against Cytotoxicity and Genotoxicity Induced by Distinct Heavy Metals. *Toxics.* 2023; 11(3):233.
51. Ye M, Xiang Y, Gong J, Wang X, Mao Z, Liu Z. Monitoring Hg(2+) and MeHg(+) poisoning in living body with an activatable near-infrared II fluorescence probe. *J Hazard Mater.* 2023; 445:130612.
52. Teschke R, Xuan TD. Heavy Metals, Halogenated Hydrocarbons, Phthalates, Glyphosate, Cordycepin, Alcohol, Drugs, and Herbs, Assessed for Liver Injury and Mechanistic Steps. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022; 27(11):314.

53. Hu H, Shi Y, Zhang Y, Wu J, Asweto CO, Feng L, et al. Comprehensive gene and microRNA expression profiling on cardiovascular system in zebrafish co-exposed of SiNPs and MeHg. *Sci Total Environ.* 2017; 607-608:795-805.
54. Duan J, Hu H, Li Q, Jiang L, Zou Y, Wang Y, et al. Combined toxicity of silica nanoparticles and methylmercury on cardiovascular system in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016; 44:120-7.
55. Olsvik PA, Amlund H, Sæle Ø, Ellingsen S, Skjaerven KH. Impact of dietary selenium on methylmercury toxicity in juvenile Atlantic cod: a transcriptional survey. *Chemosphere.* 2015; 120:199-205.
56. Yoo JW, Choi TJ, Park JS, Kim J, Han S, Kim CB, et al. Pathway-dependent toxic interaction between polystyrene microbeads and methylmercury on the brackish water flea *Diaphanosoma celebensis*: Based on mercury bioaccumulation, cytotoxicity, and transcriptomic analysis. *J Hazard Mater.* 2023; 459:132055.
57. Baratange C, Baali H, Gaillet V, Bonnard I, Delahaut L, Gaillard JC, et al. Bioaccumulation and molecular effects of carbamazepine and methylmercury co-exposure in males of *Dreissena polymorpha*. *Sci Total Environ.* 2023; 897:165379.
58. Baratange C, Paris-Palacios S, Bonnard I, Delahaut L, Grandjean D, Wortham L, et al. Metabolic, cellular and defense responses to single and co-exposure to carbamazepine and methylmercury in *Dreissena polymorpha*. *Environ Pollut.* 2022; 300:118933.
59. Leão MB, da Rosa PCC, Wagner C, Lugokenski TH, Dalla Corte CL. Methylmercury and diphenyl diselenide interactions in *Drosophila melanogaster*: effects on development, behavior, and Hg levels. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(22):21568-76.
60. Piccoli BC, Segatto ALA, Oliveira CS, D'Avila da Silva F, Aschner M, da Rocha JBT. Simultaneous exposure to vinylcyclohexene and methylmercury in *Drosophila melanogaster*: biochemical and molecular analyses. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(Suppl 1):83.
61. Afolabi BA, Adedara IA, Souza DO, Rocha JBT. Dietary co-exposure to methylmercury and monosodium glutamate disrupts cellular and behavioral responses in the lobster cockroach, *Nauphoeta cinerea* model. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2018; 64:70-7.
62. Wyatt LH, Luz AL, Cao X, Maurer LL, Blawas AM, Aballay A, et al. Effects of methyl and inorganic mercury exposure on genome homeostasis and mitochondrial function in *Caenorhabditis elegans*. *DNA Repair (Amst).* 2017; 52:31-48.
63. Iwai-Shimada M, Nakamura T, Sugawara N, Kurokawa N, Nakai K, Satoh H. Increase in accumulation of polychlorinated biphenyls in offspring mouse brain via maternal coexposure to methylmercury and polychlorinated biphenyls. *J Toxicol Sci.* 2013; 38(5):689-96.
64. Shimada M, Kameo S, Sugawara N, Yaginuma-Sakurai K, Kurokawa N, Mizukami-Murata S, et al. Gene expression profiles in the brain of the neonate mouse perinatally exposed to methylmercury and/or polychlorinated biphenyls. *Arch Toxicol.* 2010; 84(4):271-86.
65. Powers BE, Poon E, Sable HJ, Schantz SL. Developmental exposure to PCBs, MeHg, or both: long-term effects on auditory function. *Environ Health Perspect.* 2009; 117(7):1101-7.
66. Sable HJ, Eubig PA, Powers BE, Wang VC, Schantz SL. Developmental exposure to PCBs and/or MeHg: effects on a differential reinforcement of low rates (DRL) operant task before and after amphetamine drug challenge. *Neurotoxicol Teratol.* 2009; 31(3):149-58.

67. Piedrafita B, Erceg S, Cauli O, Felipo V. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls or methylmercury, but not to its combination, impairs the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway and learning in 3-month-old rats. *Neuroscience*. 2008; 154(4):1408-16.
68. Fischer C, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal co-exposure to low doses of an ortho-PCB (PCB 153) and methyl mercury exacerbate defective developmental neurobehavior in mice. *Toxicology*. 2008; 244(2-3):157-65.
69. Sugawara N, Ohba T, Nakai K, Kakita A, Nakamura T, Suzuki K, et al. Effects of perinatal coexposure to methylmercury and polychlorinated biphenyls on neurobehavioral development in mice. *Arch Toxicol*. 2008; 82(6):387-97.
70. Fischer C, Fredriksson A, Eriksson P. Coexposure of neonatal mice to a flame retardant PBDE 99 (2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether) and methyl mercury enhances developmental neurotoxic defects. *Toxicol Sci*. 2008; 101(2):275-85.
71. Coccini T, Roda E, Castoldi AF, Goldoni M, Poli D, Bernocchi G, et al. Perinatal co-exposure to methylmercury and PCB153 or PCB126 in rats alters the cerebral cholinergic muscarinic receptors at weaning and puberty. *Toxicology*. 2007; 238(1):34-48.
72. Johansson C, Tofighi R, Tamm C, Goldoni M, Mutti A, Ceccatelli S. Cell death mechanisms in AtT20 pituitary cells exposed to polychlorinated biphenyls (PCB 126 and PCB 153) and methylmercury. *Toxicol Lett*. 2006; 167(3):183-90.
73. Castoldi AF, Blandini F, Randine G, Samuele A, Manzo L, Coccini T. Brain monoaminergic neurotransmission parameters in weanling rats after perinatal exposure to methylmercury and 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB153). *Brain Res*. 2006; 1112(1):91-8.
74. Roegge CS, Wang VC, Powers BE, Klintsova AY, Villareal S, Greenough WT, et al. Motor impairment in rats exposed to PCBs and methylmercury during early development. *Toxicol Sci*. 2004; 77(2):315-24.
75. Widholm JJ, Villareal S, Seegal RF, Schantz SL. Spatial alternation deficits following developmental exposure to Aroclor 1254 and/or methylmercury in rats. *Toxicol Sci*. 2004; 82(2):577-89.
76. Bemis JC, Seegal RF. Polychlorinated biphenyls and methylmercury act synergistically to reduce rat brain dopamine content in vitro. *Environ Health Perspect*. 1999; 107(11):879-85.
77. Yang X, Feng L, Zhang Y, Hu H, Shi Y, Liang S, et al. Co-exposure of silica nanoparticles and methylmercury induced cardiac toxicity in vitro and in vivo. *Sci Total Environ*. 2018; 631-632:811-21.
78. Yu Y, Duan J, Li Y, Yu Y, Jin M, Li C, et al. Combined toxicity of amorphous silica nanoparticles and methylmercury to human lung epithelial cells. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2015; 112:144-52.
79. Zhao W, Cheng J, Gu J, Liu Y, Fujimura M, Wang W. Assessment of neurotoxic effects and brain region distribution in rat offspring prenatally co-exposed to low doses of BDE-99 and methylmercury. *Chemosphere*. 2014; 112:170-6.
80. Reardon AJF, Karathra J, Ribbenstedt A, Benskin JP, MacDonald AM, Kinniburgh DW, et al. Neurodevelopmental and Metabolomic Responses from Prenatal Coexposure to Perfluorooctanesulfonate (PFOS) and Methylmercury (MeHg) in Sprague-Dawley Rats. *Chem Res Toxicol*. 2019; 32(8):1656-69.

81. Ishitobi H, Stern S, Thurston SW, Zareba G, Langdon M, Gelein R, et al. Organic and inorganic mercury in neonatal rat brain after prenatal exposure to methylmercury and mercury vapor. *Environ Health Perspect.* 2010; 118(2):242-8.
82. Wildemann TM, Weber LP, Siciliano SD. Combined exposure to lead, inorganic mercury and methylmercury shows deviation from additivity for cardiovascular toxicity in rats. *J Appl Toxicol.* 2015; 35(8):918-26.
83. Tu R, Zhang C, Feng L, Wang H, Wang W, Li P. Impact of selenium on cerebellar injury and mRNA expression in offspring of rat exposed to methylmercury. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021; 223:112584.
84. Meinerz DF, Branco V, Aschner M, Carvalho C, Rocha JBT. Diphenyl diselenide protects against methylmercury-induced inhibition of thioredoxin reductase and glutathione peroxidase in human neuroblastoma cells: a comparison with ebselen. *J Appl Toxicol.* 2017; 37(9):1073-81.
85. Branco V, Godinho-Santos A, Gonçalves J, Lu J, Holmgren A, Carvalho C. Mitochondrial thioredoxin reductase inhibition, selenium status, and Nrf-2 activation are determinant factors modulating the toxicity of mercury compounds. *Free Radic Biol Med.* 2014; 73:95-105.
86. Sakamoto M, Yasutake A, Kakita A, Ryufuku M, Chan HM, Yamamoto M, et al. Selenomethionine protects against neuronal degeneration by methylmercury in the developing rat cerebrum. *Environ Sci Technol.* 2013; 47(6):2862-8.
87. de Freitas AS, Funck VR, Rotta Mdos S, Bohrer D, Mörschbacher V, Puntel RL, et al. Diphenyl diselenide, a simple organoselenium compound, decreases methylmercury-induced cerebral, hepatic and renal oxidative stress and mercury deposition in adult mice. *Brain Res Bull.* 2009; 79(1):77-84.
88. Jensen PD, Sorensen MA, Walton WE, Trumble JT. Lethal and sublethal responses of an aquatic insect *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) challenged with individual and joint exposure to dissolved sodium selenate and methylmercury chloride. *Environ Toxicol.* 2007; 22(3):287-94.
89. Jensen PD, Johnson LR, Trumble JT. Individual and joint actions of selenate and methylmercury on the development and survival of insect detritivore *Megaselia scalaris* (Diptera: Phoridae). *Arch Environ Contam Toxicol.* 2006;50(4):523-30.
90. Basu N, Bastiansz A, Dórea JG, Fujimura M, Horvat M, Shroff E, et al. Our evolved understanding of the human health risks of mercury. *Ambio.* 2023; 52(5):877-96.

# 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-eight 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 the toxic mechanism(s) of methylmercury.

Regarding the environment, we summarized global mercury pollution and mercury emissions related to ASGM in developing countries. We also attempted to organize human monitoring activities of the European HBM4EU. Focusing on the effects on human health, in addition to cohort studies, papers focusing on Minamata disease in Japan attracted attention this year. For epidemiological findings regarding low-level methylmercury exposure, we searched for reports on the effects of exposure in the fetus or childhood, as well as in the general population, including adults. In risk communication, there were several reports on the nutritional significance of fish intake. Finally, a systematic review was conducted on the toxicity mechanism of methylmercury, focusing on animal experiments, and the conclusion focused on the effects of combined exposure in the context of real environments.

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.