

メチル水銀曝露による健康影響および環境負荷に関するレビュー

主任研究者 仲井邦彦
所属研究機関 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69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。一方で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。その中で、本レビューでは環境、ヒト曝露およびリスクコミュニケーション、動物実験・細胞系を中心に毒性メカニズムについて過去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のレビューに取り組んだ。

環境については、野生生物、金鉱山に関わる水銀汚染、水俣条約の有効性評価などに焦点を絞ったが、金鉱山に関連してシアン化水銀による環境汚染に関する課題が着目された。ヒト曝露とその健康リスクについては、胎児期曝露と成人曝露に分けて整理したが、多数の重金属類による曝露影響を解析する報告が増えていること、中でもNHANESの公開データを用いた成人影響を検討した報告が注目された。最後に、動物実験などを中心にメチル水銀の毒性メカニズムに関する単年度レビューおよび腸内細菌とメチル水銀との相互作用についてレビューを行った。

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）
荻田慎一（杏林大学医学部・衛生学公衆衛生学・講師）
坂本峰至（国立水俣病総合研究センター・所長特任補佐）
原口浩一（国立水俣病総合研究センター・国際・総合研究部・室長）
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（昭和大学・臨床薬理研究所・臨床免疫腫瘍学部門・准教授）
外山喬士（東北大学薬学研究科・代謝制御薬学分野・助教）
龍田 希（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）
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）

I 研究目的

我が国は水銀化合物の一つであるメチル水銀の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、水銀による地球規模の環境汚染の深刻化を受け、水銀利用

に関する国際条約である「水銀に関する水俣条約」(Minamata Convention on Mercury)が2013年に水俣条約として熊本で採択・署名され、2017年に発効している。ただし、このメチル水銀の有害性については、曝露量と症候の関連性、安全レベル設定の手法に加え、毒性メカニズムの詳細については未解明な部分が残されている。

そこで本研究では、地球規模の水銀汚染と密接な小規模金鉱山周辺の環境汚染および人の健康影響、一般集団におけるメチル水銀曝露とその健康影響、さらに曝露回避と密接なリスクコミュニケーションに関わる研究成果の収集と整理を実施し、重要と考えられる文献のレビューを行うことで、水銀汚染に関わる現代的な課題を明らかにし、日本が行うべき情報発信、国際協力のあり方について基礎的な資料の提供を目指した。ヒト曝露については、胎児期曝露に関連した神経行動学的指標がもっとも鋭敏なアウトカムと考えられることから、胎児期曝露に重点的を置いて文献検索を進めているが、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(α -mercury-acetaldehyde)ではないかとする報告が出ており(1)、その文献の引用状況について追跡を行った。最後に、メチル水銀の毒性メカニズムについて、動物実験および細胞実験に関する最新の文献の中から注目される文献を選択し解説するとともに、腸内細菌とメチル水銀の関連性に着目した総説のレビューに取り組んだ。

II 研究方法

文献検索は文献データベースMedline (PubMed) を用いて実施した。検索対象は2024年以内に検索できる文献とし、発刊年が2025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。

なお、和文の論文検索についてもJ-stageを対象に検索を実施したが、レビュー対象となる文献は見出されなかった。

(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目的とし、PubMedにて「Results by year」ツールを活用し集計した。

検索対象の雑誌選定をまず実施した。第1に、直近1000件の水銀関連文献をJournal名でソートし、水銀に関連する文献数が多い雑誌について、IFが高い順に上位から100雑誌を選定した。この100雑誌は本研究の研究期間(2024~2026年)固定する。なお、日本衛生学会の英文誌(Environmental Health Preventive Medicine誌)は53位で対象雑誌となった。表1-1に100雑誌のリストを示す。

この文献数推移の検討とした100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た。

なお、オープンアクセス誌で適切な査読を行わず、掲載料収入を目的とする粗悪な禿鷹ジャーナルの存在が指摘されている。その定義は統一されておらず、禿鷹ジャーナルのリストがあるわけではないが、禿鷹ジャーナルの候補としてBEALL's Listがある。上記で選択した100雑誌でBEALL's Listに該当する雑誌はなかった。

表 1-1 検索対象の主要雑誌のリスト（100 誌）とその Impact Factor

Journal	IF	Journal	IF
1 Advanced Materials	27.4	26 Nanoscale	5.8
2 Nature Food	23.6	27 Analytica Chimica Acta	5.7
3 Angewandte Chemie International Edition	16.1	28 Talanta	5.6
4 Nature Communications	14.7	29 Marine Pollution Bulletin	5.3
5 Journal of Hazardous Materials	12.2	30 Environmental Health	5.3
6 Water Research	11.4	31 Microchimica Acta	5.3
7 Environmental Science and Technology	10.9	32 Environmental science and pollution research international	5.2
8 Biosensors and Bioelectronics	10.7	33 American Journal of Epidemiology	5.0
9 Environment International	10.3	34 International Journal of Molecular Sciences	4.9
10 Bioresource Technology	9.7	35 Toxicology	4.8
11 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	9.4	36 Polymers	4.7
12 Food Chemistry	8.5	37 Foods	4.7
13 ACS Applied Materials and Interfaces	8.5	38 International Journal of Environmental Research and Public Health	4.6
14 Science of the Total Environment	8.2	39 Nanomaterials	4.4
15 Chemosphere	8.1	40 Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular Spectroscopy	4.3
16 Journal of Environmental Management	8.0	41 Inorganic Chemistry	4.3
17 Environmental Research	7.7	42 Antibiotics	4.3
18 International Journal of Biological Macromolecules	7.7	43 Chemical communications	4.3
19 Environmental Pollution	7.6	44 China CDC Weekly	4.3
20 Waste Management	7.1	45 Environmental Microbiology	4.3
21 Analytical Chemistry	6.8	46 Environmental Science: Processes and Impacts	4.3
22 Journal of Xenobiotics	6.8	47 Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	4.3
23 ACS Environmental Au	6.7	48 Molecules	4.2
24 Ecotoxicology and Environmental Safety	6.2	49 Aquatic Toxicology	4.1
25 Journal of Environmental Sciences	5.9	50 Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology	4.1

Journal	IF	Journal	IF
51 Microorganisms	4.1	76 Scientific American	3.1
52 Western Journal of Emergency Medicine	4.0	77 Frontiers in Public Health	3.0
53 Environmental Health and Preventive Medicine	4.0	78 Journal of Environmental Health Science and Engineering	3.0
54 Plants	4.0	79 Korean Circulation Journal	3.0
55 Frontiers in Microbiology	4.0	80 Environmental Monitoring and Assessment	2.9
56 Toxics	3.9	81 PLOS ONE	2.9
57 Food and Chemical Toxicology	3.9	82 Food additives and contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure and risk assessment	2.9
58 RSC Advances	3.9	83 Physical Chemistry Chemical Physics	2.9
59 Scientific Reports	3.8	84 Toxicology Letters	2.9
60 Journal of Chromatography A	3.8	85 Current Issues in Molecular Biology	2.8
61 ACS Omega	3.7	86 Analytical Methods	2.7
62 Archives of Environmental Contamination and Toxicology	3.7	87 Animals	2.7
63 Langmuir	3.7	88 Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology	2.7
64 Environmental Toxicology and Chemistry	3.6	89 Journal of Applied Toxicology	2.7
65 Journal of Trace Elements in Medicine and Biology	3.6	90 Photochemical and Photobiological Sciences	2.7
66 Chemistry-An Asian Journal	3.5	91 Journal of Fluorescence	2.6
67 Heliyon	3.4	92 Food Additives and Contaminants: Part B Surveillance	2.5
68 Biological Trace Element Research	3.4	93 Ecotoxicology	2.4
69 International Journal of Phytoremediation	3.4	94 Chemistry	2.4
70 Reproductive Toxicology	3.3	95 Toxicology Research	2.2
71 Journal of Physical Chemistry C: Nanomaterials and interfaces	3.3	96 Journal of AOAC International	1.7
72 Environmental Geochemistry and Health	3.2	97 BMC Research Notes	1.6
73 Journal of Applied Microbiology	3.2	98 Journal of Wildlife Diseases	1.6
74 Luminescence	3.2	99 MethodsX	1.6
75 Materials	3.1	100 International Journal of Circumpolar Health	1.3

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100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100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、100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100雑誌に掲載されている総論文数が増加しており、水銀関連の文献の比重が相対的に低下したためと解釈された。

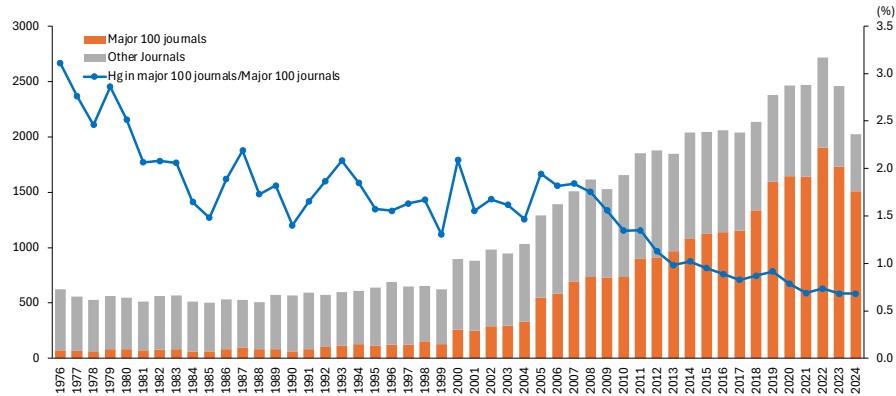


図 1-1 PubMed で検索されるメチル水銀関連の文献数推移. 全雑誌と主要 100 誌の水銀関連の文献数と、主要 100 誌の総論文数に占める水銀関連の論文数の割合の推移

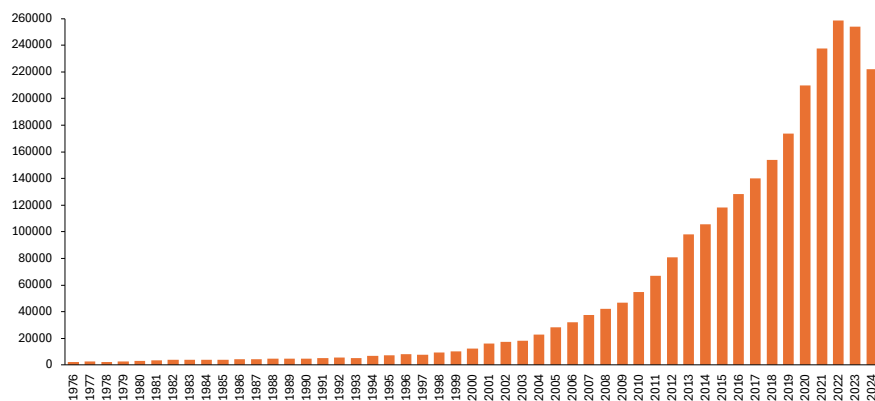


図 1-2 主要 100 雑誌の総論文数の推移

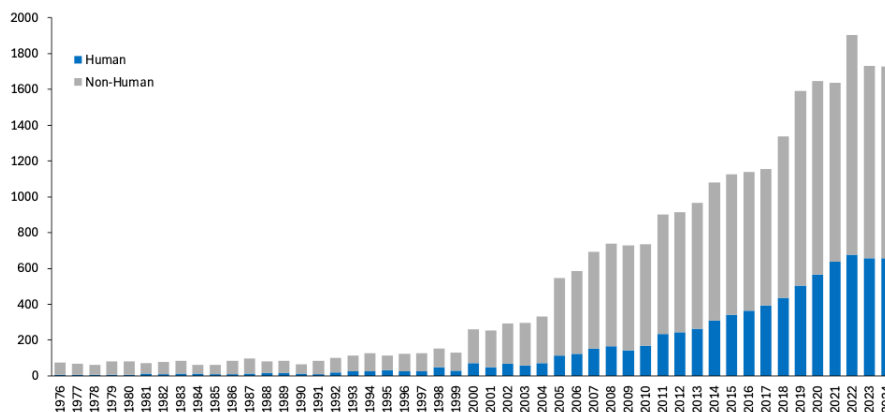


図 1-3 主要 100 雑誌掲載におけるの調査対象別にみたメチル水銀関連の文献数の推移

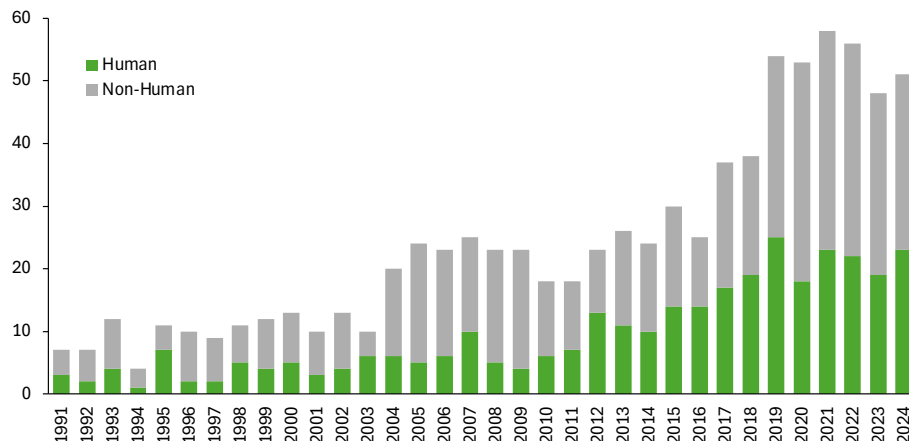


図 1-4 主要 50 雑誌掲載に掲載された日本から発信された調査対象別の文献数の推移

次に、主要100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

2-1) 野生生物

地球環境（野生生物）に関する文献について、人曝露と健康影響の視点を踏まえ検索を実施した。2024年1月以降に発行された文献のうち、4報（水銀鉱山周辺で棲息し人間活動と密接な野生生物に関する文献、人の曝露源としての海棲哺乳類や魚類に関する文献について）のレビューを報告する。

PubMedにて((mercury) OR (methylmercury)) AND (ecosystem)) AND (health)で検索した結果、131報がヒットした（2024年10月16日）。そのうち、野生生物の水銀汚染に関する文献は43報であった。この43報のうち人の健康影響との関連を示唆する文献は13報であり、Abstractの内容と調査地域の重複を考慮して3報に絞った。3報のうちの一つで、インドの淡水棲魚類を介した水銀曝露のリスクについて調査したBalamanikandanら(2)の文献を掲載したwebページで関連文献としてAnjum SとKumari Aの文献(3)が表示されていたため、同様にレビュー対象とした。

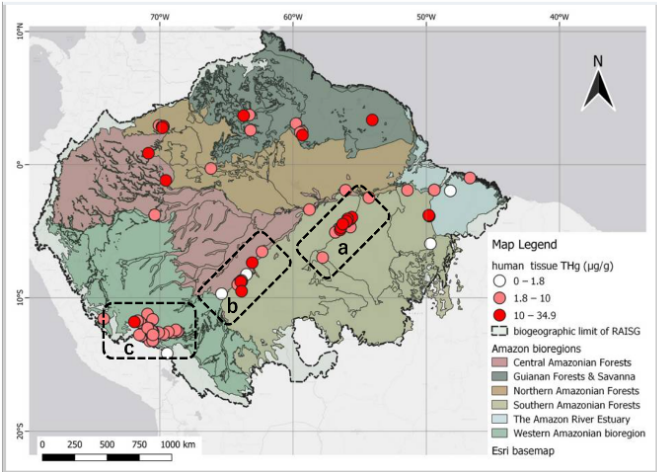
アマゾン流域の水銀汚染は、自然発生源と金採掘活動の両方から生じ、公衆衛生上の重大な懸念となっている。特に金採掘では鉱物から金を分離するために水銀が使用され、アマゾンの野生動物とヒト集団に対する金採掘による水銀汚染の影響の評価を目的とし、PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) プロトコルに基づくスコーピングレビューが報告された(4)。レビュー対象の文献は、2017年～2023年に公開された文献で、Web of ScienceおよびSCOPUSにて、次のPECO (Population, Exposure, Comparator, Outcome、P:アマゾン地域の住民と動物；E:水銀 (Hg) への曝露；C:異なる種または地域間の水銀曝露および国連・WHOガイドラインによる値；O:食事に関

連した動物組織およびヒト水銀汚染) 基準を含む文献であった。最終的に105報(動物66報とヒト37報)が得られ、水銀濃度とともに、住民の活動地域、動物の学名、動物の摂食習慣(肉(魚)食性、菜食性の違い)、小規模金採掘の有無、水銀の分析方法、サンプルの収集場所などの情報が抽出された。文献の多くは、大河川や支流の住民の水銀曝露を考慮されたものであるため、主に魚類を含む水生生態系を調査対象としていた。従って、本研究の対象動物は魚類に限定された。動物の総水銀濃度は、筋肉組織のデータとした。ヒト曝露の指標には毛髪試料が用いられた。各文献のサンプルの収集地点はQuantum GISバージョン(オープンソース地理情報システム)で記録し統合された。

栄養段階が高い肉食性魚類の筋肉組織の総水銀濃度中央値は0.690 µg/g(四分位範囲0.900 µg/g)であり、WHOガイドライン値(1.0 µg/g)を超えるものが含まれていた。非肉食性魚類の総水銀濃度は0.210 µg/g(同0.300 µg/g)で、ガイドライン値(0.5 µg/g)を超えるものは少ない。高い値が検出された調査地点は、Puruzinho湖(ブラジル、ピラニア類の魚[*S. rhombeus*]、1.640 µg/g)、Oxbow湖(ペルー、魚種不明[原著・引用文献に記載なし]、3.170 µg/g)、Mazaruni川(ガイアナ、ナマズ類の魚[*Ageneiosus ucayalensis*]、5.920 µg/g)で、いずれも金鉱山に近かった。ヒト毛髪総水銀濃度は調査地域全域でWHO許容レベル(6 µg/g)を上回っていた。カテゴリー別では、女性(母、妊婦、授乳中を含む)の毛髪総水銀濃度は7.710 µg/g(範囲2.120~12.800 µg/g)、子ども8.81 µg/g(範囲1.030~22.380 µg/g)、川沿いの住民は10.610 µg/g(範囲3.070~22.380 µg/g)、金鉱山地域の住民は11.930 µg/g(範囲1.740~34.900 µg/g)、先住民13.190 µg/g(範囲2.060~34.900 µg/g)で、最高値は金鉱山地域の先住民(34.9 µg/g)で記録されていた。金鉱山地域に近く、魚を主食とする集団での水銀濃度が高い傾向にあるが、金鉱山から最大50 km離れた地域でも高い毛髪水銀濃度(図2-1-1と図2-1-2)が報告されていた。一般化線形モデルを用いて、ヒト毛髪水銀濃度と各変数(子ども、先住民、出産、川沿いに住む、金鉱山との距離)との間の関係を解析したが、相関する変数はなかった(表2-1-1)。以上より、アマゾン川流域の住民は、金鉱山や川との距離に関係なく水銀曝露された魚を日常的に摂取していることが示唆された。地域住民の水銀曝露について、金鉱山の地理的影響だけでなく、河川や大気中での循環ダイナミクス、魚類の回遊行動、さらにその市場流通などが関連すると推察できる。なお、アマゾン川流域のデータには偏りがあり、ヒトの曝露情報が得られた地域は、ブラジルのTapajós川流域(図2-1-1a)とMadeira川流域(図2-1-1b)、そしてペルーのMadre de Dios川流域(図2-1-1c)に集中している。この地域からは、魚類筋肉組織の水銀濃度に関するデータも取られており(図2-1-3)、また金鉱山も近いことから、金鉱山由来の水銀の生物濃縮とヒト曝露について推論することが可能であろう。しかしながら、アマゾン川流域には、金鉱山はあるが水銀汚染とヒト曝露情報がない地域(Napo川、図2-1-3d)や、いずれか片方だけの情報しかない地域(Mazaruni川・Suriname川、図2-1-3e)があり、網羅的な調査の必要性が示唆される。

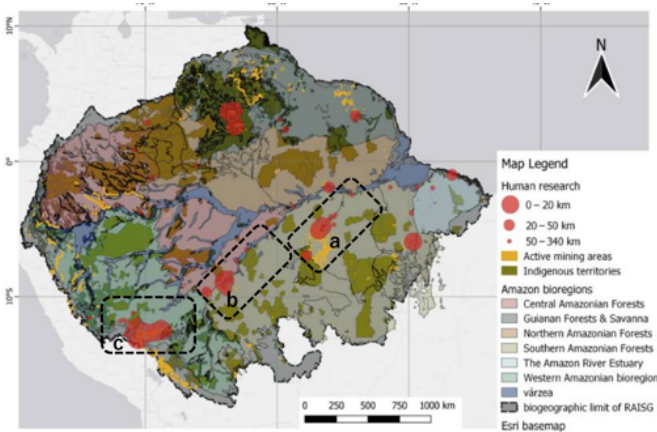
表 2-1-1 （文献の Table 5）
Table 5 一般化線形モデル（GLM）とロジスティック回帰分析結果（各変数の p 値）

		GLM	Logistic Regression
AIC		257.26	53.867
Parameters		p-Value	p-Value
THg	Children	0.6055	0.416
	Indigenous	0.4201	0.273
	Maternity	0.2364	0.661
	Riverside	0.6108	0.287
	Mining	0.2413	0.774



- a. Tapajós川流域
- b. Madeira川流域
- c. Madre de Dios川流域

図 2-1-1 （文献の Figure 6）毛髪水銀濃度が調査された地点と毛髪水銀濃度



- a. Tapajós川流域
- b. Madeira川流域
- c. Madre de Dios川流域

図 2-1-2 （文献の Figure 11）毛髪水銀濃度が調査された地点と金鉱山からの距離

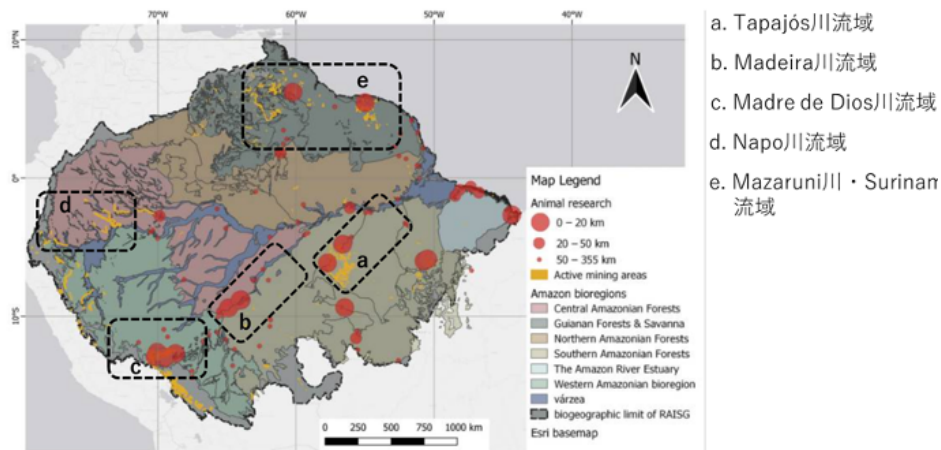


図 2-1-3 (文献の Figure 10) 魚類水銀濃度が調査された地点と金鉱山からの距離



図 2-1-4 (引用文献の Figure 1)

Figure 1. BSS model area, outlined in black. The stars indicate the location of the Inuvialuit communities in the region. Note that an additional community, Ulukhaktok, does not lie directly on the BSS but does harvest from the region.

北極では、シロイルカなどの海棲哺乳類は、イヌイットコミュニティにとって生態学的にも文化的にも重要な種である。カナダ北極圏西部のボーフォート海 (Beaufort Sea Shelf、図2-1-4) に生息するシロイルカの過去の水銀濃度が報告されており(5)、水銀排出量のみではその推移を説明できず、気温上昇や海水融解などの気候変動が関わっている可能性が考えられていた。本文献では、エコシステムモデリング手法であるEcopath with Ecosimを使用し、Beaufort Sea Shelfのシロイルカ個体群における水銀の生体内蓄積の主な要因を調査した。Beaufort Sea Shelfに適したEcopath with Ecosimの設定について、Ecopathの設定では捕食被食関係に主眼を置いた食物網構造に関連するデータを入力し、Ecosimでは、海面温度、淡水流入量、海水面積の3つの時系列データおよび食物連鎖網のうち一次生産者の変数を入力した。さらに汚染物質の生体内蓄積をモデル化するEcotracer 機能を追加し、食物連鎖網の各群のMeHg量が、捕食者と被食者の相互作用、海水からのMeHgの直接

摂取、内部代謝、内部分解、および収穫（死亡率）に基づくよう設定した。Ecotracerの設定は、以前にLiら(6)がBeaufort Sea Shelf用に開発した手法を使用した。全ての環境変動に関する情報は、Western Science (<https://www.ipbes.net/glossary-tag/western-science>) および Inuvialuit Knowledge (<https://www.inuitcircumpolar.com/icc-activities/environment-sustainable-development/indigenous-knowledge/>)、イヌイトコミュニティ (Aklavik, Inuvik, Paulatuk, Sachs Harbour, Tuktoyaktuk, and Ulukhaktok) から得た。海氷面積、海面温度、淡水流入量の3つの時系列データは1970年1月～2012年12月までを月単位で入力した。海氷面積と海面温度のデータは実測値と衛星観測値を組み合わせたHadISST1 global data setを用いた。淡水流入量はカナダ環境省から得たデータを用いた。一次生産者の変数は海氷面積、海面温度、淡水流入量それぞれと因果関係をもつ変数として設定した。Ecotracerの設定で海中MeHg量は、海氷面積が増加すると大気からの水銀の沈降は減るが、海氷からの蒸発が減ることを考慮した方法（既にSchartupら(6)が開発済み）で設定した。淡水流入はメチル基源の炭素化合物の流入と永久凍土融解による水銀の流入が想定されるため、流入量とMeHg量との間に正の相関をもつように設定した。海面温度の増加はMeHg生産細菌の増殖をもたらすことを考慮して、MeHg量との間に正の相関をもつように設定し、その設定モデルは実測値、つまり379匹のシロイルカ（メス64匹、オス315匹）から得た筋肉中の総水銀量と比較することで評価した。シロイルカの筋肉中の総水銀量はほとんどがMeHgであることが確認されている。

解析の結果、Beaufort Sea Shelfでは、環境要因（淡水流量、海氷面積、海面水温）のそれぞれ単独の、もしくは複合的作用に応答する一次生産者とMeHg（海水中に遊離もしくは土壤中）量の変動が、シロイルカ筋肉組織中のMeHg量の増減に関わることが明らかになった。図2-1-5は、シロイルカの筋肉組織における水銀濃度（実測値、左）と、各要因-MeHg/PPの組み合わせによるシミュレーション結果（推定値、中と右）を示している。例えば、グラフ中Freshwater-MeHg（図2-1-5、中、青）は、Beaufort Sea Shelfに流入する淡水量に応じて変動するMeHg量を独立変数としたときの、シロイルカの筋肉組織における水銀濃度（推定値）を示す。また、Freshwater-PP（図2-1-5、中、赤）は、Beaufort Sea Shelfに流入する淡水量に応じて変動する一次生産者量を独立変数としたときの、シロイルカの筋肉組織における水銀濃度（推定値）を示す。同じ淡水流量でも、一次生産者を独立変数として入力した場合、シロイルカのMeHg濃度は1985年まで増加しその後減少するが、Freshwater-MeHgモデルでは逆のパターンが見られる。この両者のモデルの違いについて、著者らは以下のように考察している：淡水流量の増加は海水へのMeHg量の流入を増加させるため、シロイルカの水銀濃度を増加させる方向に作用する。淡水流量の増加は一次生産者も増加させる。一次生産者の増加は一次生産者の個体あたりのMeHg濃度を減少させるためシロイルカの水銀濃度を減少させる方向に作用する。つまり、淡水流量は、海水中のMeHg量と一次生産者量に影響を及ぼし、それらの増加はシロイルカの水銀濃度に逆の作用をもたらした。セグメント回帰分析によれば、シロイルカの筋肉組織における水銀濃度（実測値、図2-5、左）は1981年から1997年にかけて増加（0.0445 ppm/年）し、1997年から2009年にかけて減少（-0.0493

ppm/年) した。2009年以降の増加傾向は統計的には有意ではなかったため、1997年をブレイクポイントとした。1997年付近のブレイクポイントを挟んで増加傾向と減少傾向を示したモデルは、Freshwater-PP、Sea ice-MeHg、Sea ice-PP、SST-PP、Sea ice-Combined、PP-Combined、All-Combinedであった。特に、PP-CombinedとAll-Combined が実測値に近い。従って、シロイルカの水銀濃度は、一次生産者の量と3つの環境要因の影響を強く受けていることが示唆された。Sea ice-Combinedは、Beaufort Sea Shelfの海氷面積に応じて変動する一次生産者量とMeHg量を独立変数としたとき、つまりシロイルカへのMeHgの経路について一次生産者とMeHg（海水中に遊離もしくは土壌中のもの）の量の両方の変動を用いたときの、シロイルカの筋肉組織における水銀濃度（推定値）を示す。PP-Combinedは、3つの環境要因すべて（淡水流量、海氷面積、海面水温）に応じて変動する一次生産者量を独立変数としたときの、シロイルカの筋肉組織における水銀濃度（推定値）を示す。

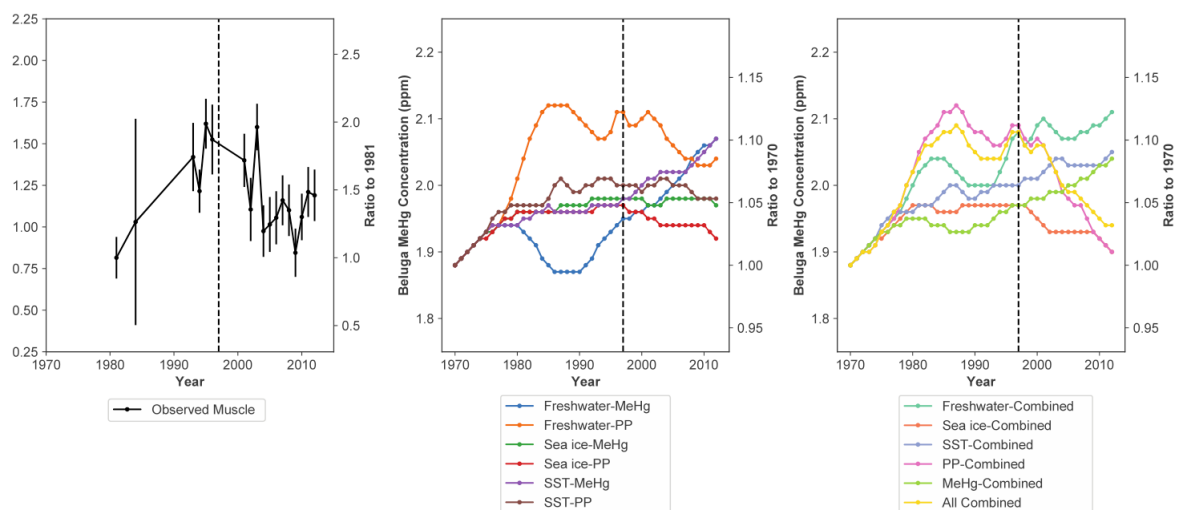


図 2-1-5 (引用文献の Figure 3)

Figure 3. Observed and modeled beluga MeHg. Left: Observed beluga MeHg (muscle). Bars represent SD. Center: Modeled beluga MeHg under each driver-pathway pairing, where drivers are freshwater discharge, sea ice cover, and SST, and pathways are MeHg inflow and primary production (PP). Right: Modeled beluga MeHg for combined scenarios. Combined scenarios for drivers (freshwater, sea ice, and SST) are the combination of MeHg and primary production pathways for that driver. Combined scenarios for pathways (MeHg and PP) are the combination of that pathway across a given environmental driver. The all-combined scenario represents the combination of all pathways and drivers. In all plots, the black dashed line represents the significant breakpoint year (1997) in the observed data at which point beluga MeHg concentrations began to decrease. The Y-axis scale differs between the left plot and center/right.

今回の解析対象ではないが、シロイルカの水銀濃度（実測値）と類似した傾向が見られる他の高次捕食者（Beaufort Sea Shelfのホッキョクグマやワモンアザラシ）の水銀濃度も、MeHgの流入だけでなく一次生産者や3つの環境要因すべて（淡水流

量、海水面積、海面水温)の影響を受けている可能性がある。今回の解析では、気候変動によるシロイルカの摂餌習慣の変化や、ヒト活動による生態系変化など、MeHgの生物濃縮に関わる要素の全てを考慮できていない。

Balamanikandanら(2)は、インドのタミル・ナードゥ州の内陸水域9地点で(図2-1-6)、水、堆積物、捕獲されたティラピア(*Oreochromis mossambicus*)におけるクロム(Cr)、ニッケル(Ni)、ヒ素(As)、水銀(Hg)、カドミウム(Cd)、鉛(Pb)などの有害な微量元素の分布を分析し、環境汚染レベルとヒトの健康に対する潜在的リスクを評価した。ここでは特に水銀(Hg)について記述する。試料の水銀分析は誘導結合プラズマ質量分析法による。水中では全地点で水銀は検出されず、各地点の堆積物中の水銀濃度範囲は不検出(ND)~0.003 mg/kg、魚臓器(筋肉、鰓、肝臓、骨)はND~0.067 mg/kgであった。これらの濃度は、国際的な安全基準値(堆積物に関する基準値: Canadian Council of Ministers of the Environment [CCME]が2014年に設定した淡水堆積物の基準値0.17 mg/kgおよびUS Environmental Protection Agency [USEPA]が2011年に設定した庭の土壌の基準値1 mg/kg、そして魚類に関する基準値: EUが2006年に、Food Safety and Standards Authority of India [FSSAI]が2011年に設定した0.5 mg/kg)を下回っていた。ヒトの健康に対する潜在的リスクは、魚の摂取による水銀の推定週間摂取量(EWI)と目標ハザード指数(THQ)を用いて評価し、EWIは $(C_f \times FIR) \times 7 / BW$ で計算された。 C_f は魚類に含まれる微量元素の量、FIRはサンプリング地域の1日平均魚摂取量(26 g/日)、BWは平均体重60 kgとした。THQは $(C_f \times ED \times EF \times FIR) / (RfD \times BW \times AT) \times 10^{-3}$ で計算された。 C_f 、FIR、BWは上記と同様である。EDは曝露時間、EFは曝露頻度、RfDは参照容量で、USEPAを参考にして、60年、365日/年、0.0003 mg/kg bw/dayとした。ATは平均寿命で70年を用いた。計算結果は、9地点におけるEWIは $0 \sim 5.5 \times 10^{-5}$ の範囲にあり、これらはFAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)が設定したPTWI(暫定週間許容摂取量、 2.5×10^{-2})より低く、9地点のTHQはすべて1未満であった。従って、研究地域で捕獲された魚の消費に伴う健康リスクは低いことが示された。

AnjumとKumari(3)は、インドのビハール州(図2-1-6)バライラ湖の4地点でモンスーンの前後に、水、堆積物、12種の魚(モンスーン前に7種: *Labeo bata*、*Channa punctatus*、*Xenentodon cancila*、*Cabdio morar*、*Pethia phutunio*、*Esomus danrica*、*Trichogaster fasciata*、モンスーン後に5種: *Channa punctatus*、*Heteropneustes fossilis*、*Puntius sophore*、*Labeo catla*、*Cirrhinus mrigala*)の筋肉組織におけるHgとPbを分析し、環境汚染レベルとヒト健康に対する潜在的リスクを評価した。この地域では農業活動や都市活動によるHgとPbによる汚染が課題とされており、Hgについて記述する。各サンプルの水銀濃度は冷蒸気原子吸光分析法による分析である。水銀濃度は、水中で0.00007~0.00022 µg/L、堆積物中で0.008336~0.8632 µg/gであった。堆積物中の水銀濃度は、地質蓄積指数(Geo-accumulation index, Igeo)、濃縮係数(Contamination Factor, Cf)、潜在的生態リスク指数(risk index, Ri)を用いて評価され、4地点のそれぞれの指標は、0.831(汚染がほとんどない)~8.6319(高度に汚染)、0.333(汚染なし)~

3.452（中程度に汚染）、13.48（生態学的リスクは低い）～138.242（中程度の生態学的リスク）と評価された。魚の筋肉組織では、肉食性魚の*X. cancila* で最大値 0.5526 $\mu\text{g/g}$ を検出されたが、国際的な安全基準値であるWHO/FAOの基準値（1.0 $\mu\text{g/g}$ ）を下回っていた。THQは、 EDI/RfD で算出され、EDIは $C \times \text{FIR} / \text{BW}$ で計算された。Cは魚類に含まれる微量元素の量、FIRはサンプリング地域の1日平均魚摂取量（27 g/日）、BWは平均体重70 kgが用いられた。RfDは参照用量で、USEPAを参考に0.0003 mg/kg bw/day とした。菜食性魚、肉食性魚、雑食性魚の摂食を介した水銀のTHQはそれぞれ、0.056、0.38、0.05と1を下回っていた。従って、調査地域で捕獲された魚の消費によるHgの健康リスクは低いことが示された。なお、Pbについて簡単に補足しておく、全地点で基準値を超え、特にモンスーン前に高濃度が確認され、肉食魚ではPbによる目標ハザード比（THQ）1.303が観察され、魚類摂取による鉛曝露の潜在的リスクが示されている。

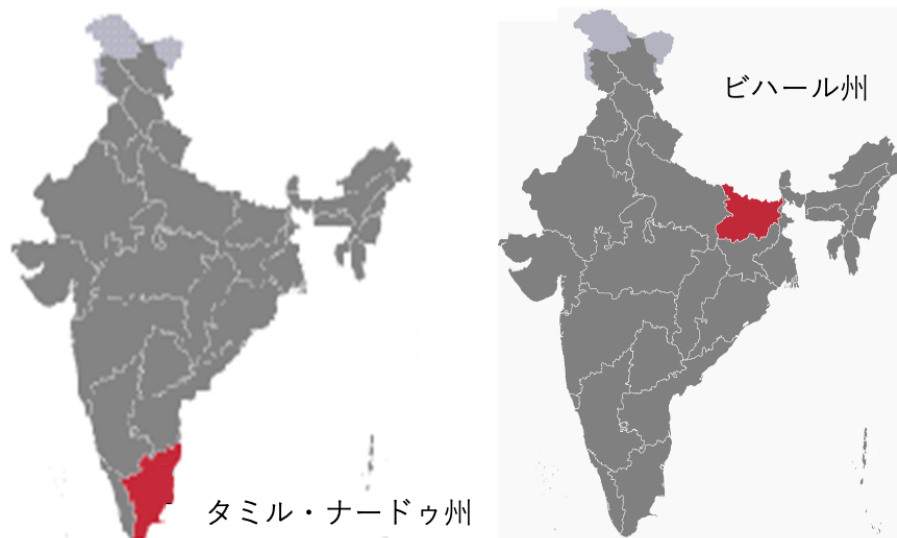


図 2-1-6 インドのビハール州とタミル・ナードゥ州(Wikipedia)

2-2) 金鉱山に関連した課題

金鉱山における水銀利用に起因した水銀汚染に関する文献についてレビューを行うため、Punmedにて図2-2-1の示した方法で検索を実施した。鉱山のキーワードには小規模金鉱山（Artisanal Small-Scale Gold Mining, ASGM）ではなくより広く検索した。さらに、水銀キーワードを掛け、発行年を2024年に絞って177報を選択した。文献数がまだ多いことから、Filtersでhumanを掛けて45報とし、その後は論文タイトルと抄録を確認して選択を進めた。45報のうち17報を除外したが、地球規模もしくは金鉱山活動とは関係ない国・地域での環境研究、一般集団バイモニタリングもしくはリスク研究などを除いて、27報の文献を選択した。このうち、シアン化水銀に関する総説1報、アマゾン流域における多様な元素分析の報告1報、鉱山労働者を対象とした文献1報の3報を紹介する。なお、27報のうち、調査地域が特定

できる文献を整理すると、中国10報で突出して多く、ガーナ3報、次いでコロンビア、ケニア、エクアドル、ブラジル、カザフスタン、メキシコ、ペルー、スリナム、インドネシア、スダンがそれぞれ1報であった。

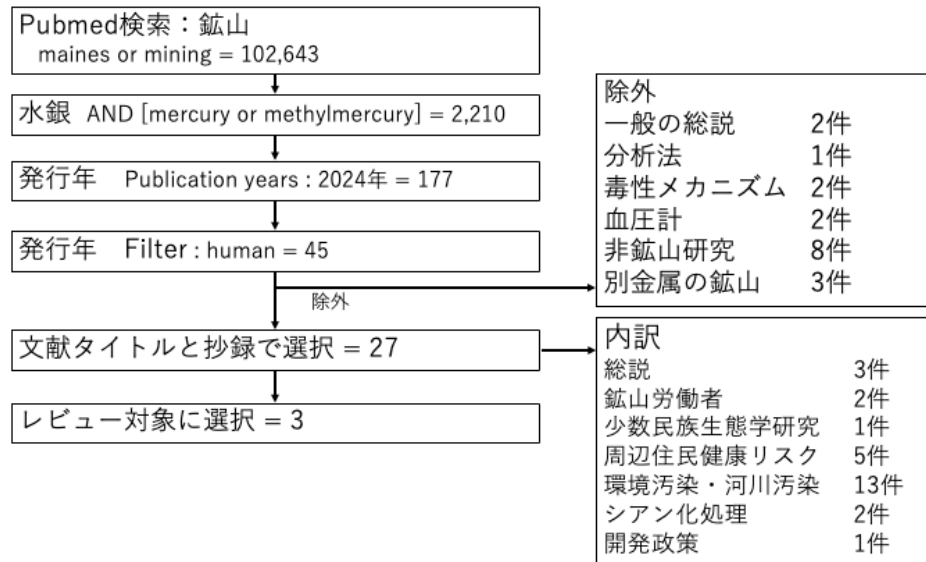


図 2-2-1 金鉱山に関連する文献検索の概要

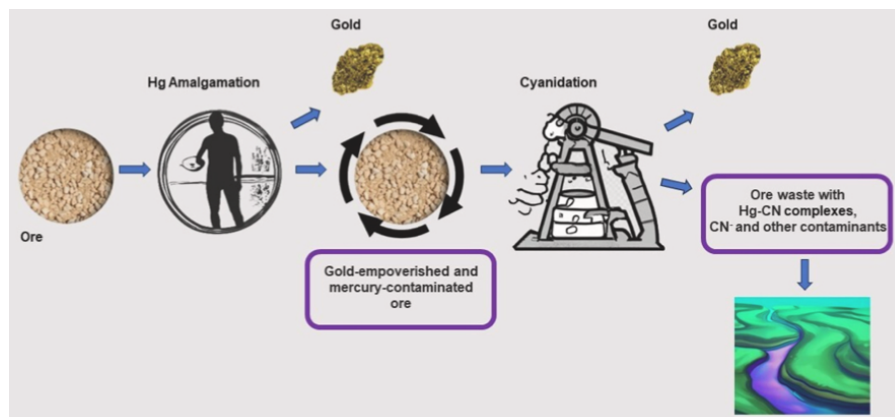
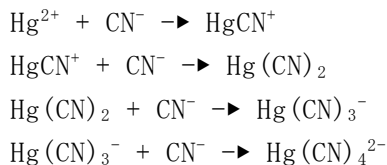


図 2-2-2 アマルガム法と青化法を組み合わせた精錬

金は水銀とアマルガムを形成することを利用し、小規模金鉱山では金精錬に水銀が多用される（アマルガム法）。金などの貴金属を含んだアマルガムを加熱することでより純度の高い貴金属を得ることができるが、揮発した水銀が環境汚染を引き起こす。一方で、金はシアン化合物の水溶液で錯体を形成し溶けることから、シアンを用いた金精錬も活用されている（青化法）。アマルガム法は古典的な方法ながらシンプルで安価なプロセスであるが、処理された鉱石に含まれる金の約30%しか抽出できず効率が悪いことからシアン化ナトリウムを用いた青化法が発達した（青化法の抽出効率は85%）。さらに水銀による環境汚染を回避するため国によってはアマルガム法を禁止したことも青化法の普及を推し進めた。なお、アマルガム法と

青化法を組み合わせた精錬法も抽出率を改善する上で有用な方法とされるが（図2-2-2）、その結果として水銀シアン化物錯体が形成され、その水域に放出され環境汚染を引き起こすことが懸念されている。このシアン化水銀に関する総説が報告された(7)。

水銀シアン化物錯体には、2つの有毒成分が含まれ、水銀と遊離形で非常に反応性の高いシアン化物であり、シアン化水銀として以下の形態が考察されている。



実際に青化法が採用されたカナダの閉鎖鉱山では閉鎖後10年経っても地下水中に上記のシアン化水銀が確認され、エクアドルのポルトベロ・サルマ地域 of 金鉱山（アマルガム法と青化法を利用）における環境汚染が認められる。シアン化水銀錯体は毒性が強く、人間の健康や生物相に重大な影響を及ぼす可能性が指摘されているものの、文献情報が不足しており、有害性や環境汚染を軽減する方法を含めさらなる研究が必要であることが述べられている。青化法は小規模金鉱山のみならず中・大規模鉱山でも採用されている方法であり、ケニア・シアヤ郡にある様々な金浸出プラントにおけるシアン化物による環境汚染を評価した報告では、金のシアン化における規制遵守の教科や技術開発が喫緊の課題であることが報告されている(8)。

上流に小規模金鉱山を有するアマゾン川流域では、魚類の摂取によりMeHg曝露が引き起こされることが公衆衛生学上の重要な課題となり、多くの調査が報告されている。このアマゾン川流域には多様な天然資源の工業的および小規模採掘採取に加え、農業、石油化学などから排出される重金属汚染と生物濃縮による環境問題も重要と考えられる。Echevarríaら(9)はアマゾン川流域のナポ川とパスタサ川のエクアドル側で様々な魚種を採取し11種類の金属（Al、As、Cd、Cr、Cu、Fe、Mn、Ni、Pb、Zn、および Hg）の濃度を測定した。安定同位体分析を活用して推定した栄養段階から生物濃縮リスクを判定した結果、15種の魚と53の個体標本で安全基準を超える重金属濃度が見られ、水銀のみならずアルミニウムおよびヒ素で重大な健康リスクがあり、1日の魚介類摂取量が0.46 kgに達すると消費者にリスクがあることを明らかにしている。なお、重金属類の濃度は栄養段階よりも魚のサイズが小さいほど金属含有量が高いことが示されているが、その理由は不明と述べられている。

メキシコの水銀鉱山労働者を対象として、慢性的な高濃度水銀曝露とその健康影響について報告がある(10)。鉱山労働者の尿中水銀濃度は平均552.7 µg/g Crで、曝露指標の20 µg/g Crを超え、電子廃棄物処理作業員よりもはるかに高い曝露が確認されている（表2-2-1）。この尿中水銀レベルは、労働者が長期間にわたり高濃度の水銀蒸気にさらされたことを示唆している。この報告ではさらに、水銀鉱山労働者の血清中の炎症性サイトカイン（IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α）が対照群と比較し

て大幅に増加していることが示された（図2-2-1）。特にIL-6とIL-8の濃度が高く、尿中水銀濃度とサイトカインレベルとの間にも正の相関も確認され、水銀曝露による免疫系の急性および慢性炎症反応を反映すると考察されている。炎症性サイトカインの上昇は、電子廃棄物処理作業員ではあまり見られない特徴であり、鉱山労働者の曝露レベルが免疫系に直接的な影響を与えていることを示唆しているかもしれない。いずれにしても、水銀鉱山労働者の曝露レベルは高く、健康リスク評価および曝露軽減策の必要性を示すものと考えられた。

表 2-2-1（引用文献の Table 2）
Table 2. Urinary mercury (U-Hg) levels of study participants.

	Mining workers (n = 27)	Control (n = 20)
Mean	1438.4	5.03
SD	2486.74	2.64
Min	6.48	1.18
P25	168.5	3.2
Median	552.70	5.05
P75	928.23	7.29
Max	8561.08	9.57
% > RfV ^a	96.3	0

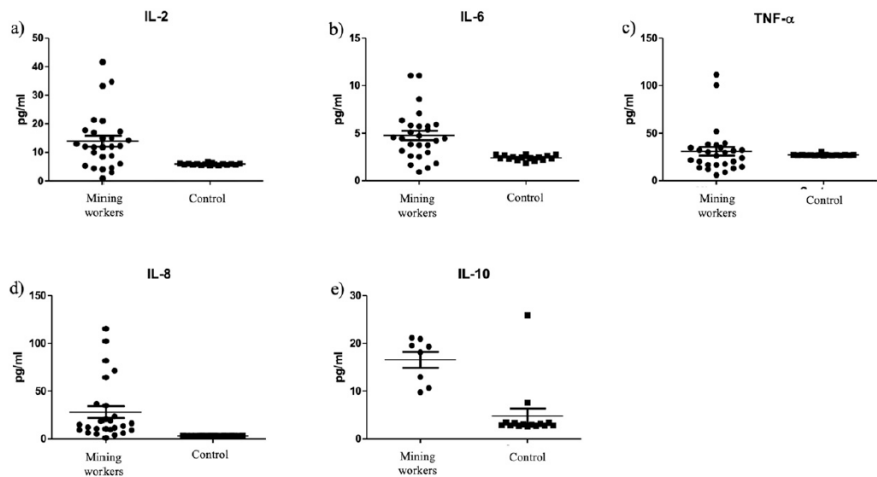


図 2-2-1（引用文献の Figure 2）
Figure 2. Cytokine profile evaluated in miners exposed to mercury and control group. Levels of (a) IL-2, (b) IL-6, (c) TNF-α (d) IL-8, and (e) IL-10 were analyzed in the serum of the exposed and control group by Multiplex Assay.

2-3) 水俣条約および有効性評価

有効性評価に関する文献レビューを目的とし、PubMedにて “mercury OR methylmercury”、“Minamata AND effectiveness”を含む文献を、2024年で検索

し、タイトルに“atmospheric”，“gas”，“air”を含まない文献を検索した。その結果、4報が該当し、そのうち文献1報をレビュー対象として選択した。

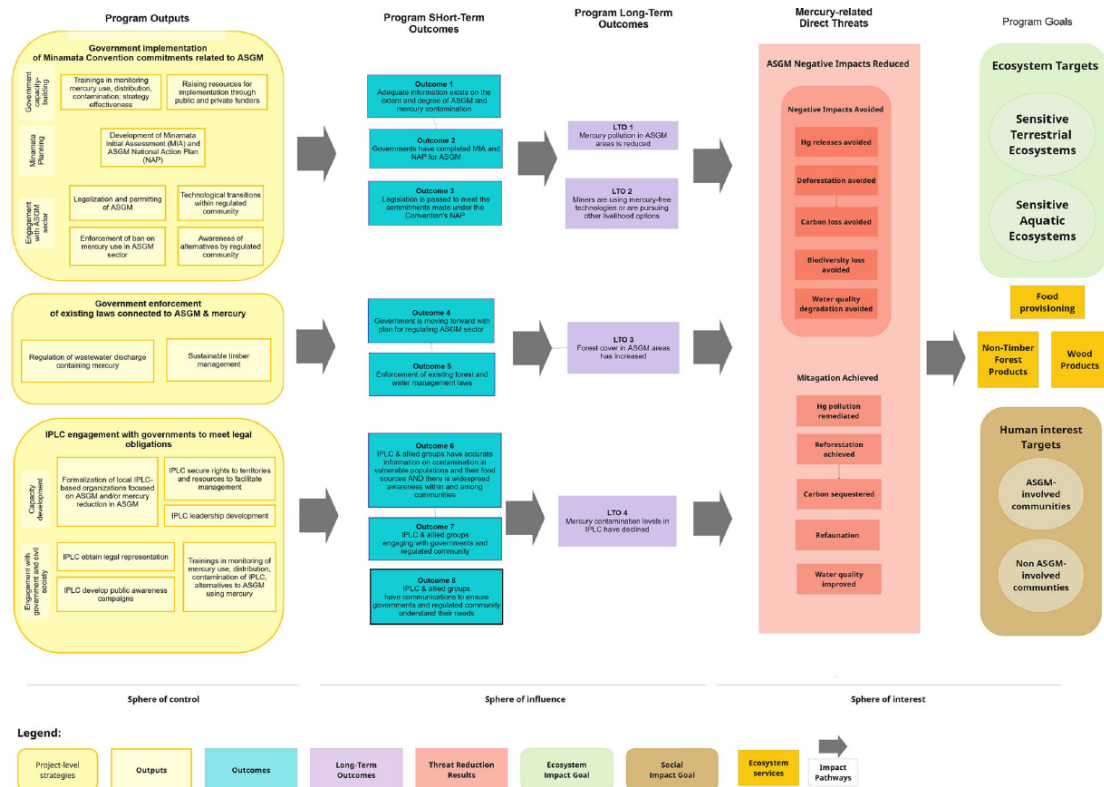


図 2-3-1 (引用論文の Fig.4)

Fig. 4 Generic policy ToC to reduce mercury contamination from ASGM activities. Three integrated impact pathways are identified that must be addressed to achieve any program's goals of improving the health of nature and people impacted by mercury contamination from ASGM activity

ASGMによる水銀汚染は、環境だけでなく地域住民の健康にも重大な影響を与えている。Aldousらの研究(11)では、こうした公衆衛生上の課題に対処するため、「理論モデル (Theory of Change: ToC)」を用いて政策および介入策の効果を包括的かつ体系的に評価するフレームワークを提案している。ToCは、複雑な課題において効果的な介入策を設計する際に有効とされるツールであり、ASGMの水銀汚染問題にはさまざまな要因が関連しているため、問題解決には多面的アプローチが求められる。具体的にはToCを用いることで、計画段階で「行動（技術支援や政策介入）」と「期待される成果（水銀排出の減少や環境改善）」の因果関係を可視化できる。これにより、計画が整理され、各ステップで必要な要素やリソースが把握できるため、計画における抜けや欠点を事前に見つけやすくなると考えられる（図2-3-1）。

現状把握と健康リスクの可視化：まず状況モデルにより、ASGM活動が健康や環境に与える影響の全体像を明らかにする。このモデルには「環境汚染」及び「健康リスク」の2要素が含まれる。

介入ポイントの設定と政策の選択：次に、環境汚染と健康リスクを最小化するための、効果的な政策介入ポイントを設定する。これには次の3政策、「国内法と技術支援（水銀使用を抑制し、監視体制を強化する技術支援を提供する）」、「水俣条約事務局との連携（国家行動計画（NAP）を通じて水銀管理を推進し、地域間の健康リスクおよび環境負荷の格差を縮小する）」、「地域社会との協力とエンパワーメント（先住民や地域社会の参加を促進し、地域住民が主体的にリスク管理を行う仕組みを構築する）」が含まれる。

理論モデルによる因果関係と健康改善へのルート設定：各政策活動が最終的に健康リスクの低減や環境改善に結びつくルートを示す。これには「因果関係の整理（介入活動が技術支援や監視能力向上を促し、健康リスク軽減と水銀削減に寄与する因果関係を明確にする）」、「段階的目標の設定（短期・中期・長期の目標を健康指標や観測データで評価する仕組みを提供する）」、「相乗効果の最大化（政策活動が相互に補完し、健康リスク削減と環境改善の同時実現を目指す）」が含まれる。

モニタリングと適応管理：このフレームワークには、各政策介入の進捗を追跡し、健康リスクの変化を継続的に評価するためのモニタリングと適応管理の仕組みが組み込むことになる。データに基づくフィードバックを用い、政策の改善点を早期に見出し、柔軟に調整する。これにより、ASGM分野における水銀削減が長期的に進展し、持続可能な健康および環境の保護が実現される。

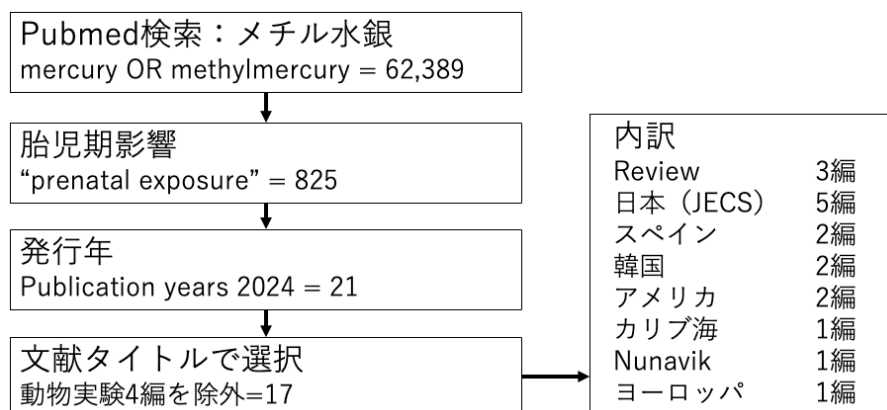


図 3-1-1 文献検索の概要

3. 人への曝露と健康影響

3-1) 胎児期曝露の影響

胎児期曝露に関連した文献収集を目的とし、PubMedを用いて文献を検索した。キーワードはmercury OR methylmercury AND “prenatal exposure”としたところ、825報の論文が抽出された。発行年を2024年に限定したところ、21報の論文が該当した。そのうち、動物を対象とした研究が4報であり、今回のレビューからは除外した。17報の論文のうち、3報がReview論文であり、14報がOriginal paperであった。Original paperのうち5報が我が国から発表された論文であることは注目に値する。

(図3-1-1)。以下に貴重な知見と考えられた文献6報と、エコチル調査の文献5報を紹介する。

表 3-1-1 (引用論文の Table 3)

Table 3. Beta-coefficient and 95% confidence interval for the association between maternal toxicants intake from fish and language development of 40-day newborns.

	Language Scale				Receptive Language Subscale				Expressive Language Subscale			
	β	95%CI		<i>p</i>	β	95%CI		<i>p</i>	β	95%CI		<i>p</i>
As^a												
crude	-0.05	-0.10	0.00	0.040	-0.01	-0.02	0.01	0.220	-0.01	-0.02	0.00	0.045
Model 1	-0.06	-0.12	-0.01	0.022	-0.01	-0.02	0.01	0.223	-0.02	-0.23	-0.01	0.016
InAs^b												
crude	-0.33	-0.64	-0.02	0.035	-0.07	-0.15	0.01	0.097	-0.05	-0.10	0.01	0.126
Model 1	-0.40	-0.75	-0.06	0.020	-0.08	-0.17	0.01	0.090	-0.06	-0.12	0.01	0.077
Cd												
crude	0.04	-0.26	0.34	0.811	0.04	-0.04	0.11	0.369	-0.02	-0.08	0.04	0.452
Model 1	0.03	-0.28	0.34	0.871	0.04	-0.04	0.12	0.383	-0.03	-0.09	0.03	0.379
MeHg												
crude	-0.34	-0.66	-0.04	0.028	-0.08	-0.17	-0.01	0.031	-0.03	-0.09	0.03	0.311
Model 1	-0.41	-0.76	-0.07	0.019	-0.10	-0.19	-0.01	0.030	-0.04	-0.10	0.03	0.262
Pb^c												
crude	-0.03	-0.21	0.14	0.693	0.01	-0.03	0.06	0.628	-0.02	-0.06	0.01	0.184
Model 1	-0.05	-0.23	0.13	0.614	0.01	-0.04	0.06	0.640	-0.03	-0.06	0.01	0.127
PCDD/Fs												
crude	-0.42	-0.86	0.04	0.071	-0.08	-0.20	0.04	0.168	-0.06	-0.15	0.03	0.174
Model 1	-0.50	-1.00	0.00	0.053	-0.09	-0.22	0.04	0.164	-0.08	-0.17	0.02	0.119
DL-PCBs												
crude	-0.08	-0.17	0.00	0.049	-0.02	-0.04	0.00	0.037	-0.01	-0.02	0.01	0.485
Model 1	-0.10	-0.19	-0.01	0.040	-0.03	-0.05	-0.01	0.036	-0.01	-0.02	0.01	0.459
NDL-PCB^a												
crude	-0.10	-0.19	-0.01	0.031	-0.02	-0.05	0.00	0.053	-0.01	-0.03	0.01	0.216
Model 1	-0.12	-0.22	-0.02	0.020	-0.03	-0.05	0.00	0.051	-0.01	-0.03	0.00	0.161

^a, 10 units increase; ^b, 0.01 units increase; ^c, 0.1 units increase. Abbreviations: As, arsenic; InAs, inorganic arsenic; Cd, cadmium; MeHg, methylmercury; Pb, lead; PCDD/Fs, polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans; DL-PCBs, dioxin-like polychlorinated biphenyls; NDL-PCBs, non-dioxin-like polychlorinated biphenyls. Model 1 adjusted by age (years), BMI (normal weight, overweight, obesity), gestational weight gain (kg), social class (low/middle/high) smoking status (never/ex-smoker, smoker), Mediterranean Diet adherence during pregnancy (score), energy intake during pregnancy (kcal/d), total serum n-3 PUFA ($\mu\text{mol/L}$), red-blood-cell folate (nmol/L), serum ferritin (microgr/L), serum VitB12 (pg/mL), serum VitD (ng/mL), iron supplementary (mg/day), state-trait anxiety inventory (score), newborn gender (male, female), newborn weight (g), type of feeding (breastfeeding, mixed feeding/infant formula). Results in bold are statistically significant.

胎児期におけるメチル水銀曝露が出生児の発達に及ぼす影響に関して、スペインから2報の論文が発表された。1報は子どもと環境プロジェクト (INMA project) の研究成果であり(12)、2003-2008年の間に登録された妊娠女性と出生児が4歳、7歳、9歳、11歳の時に様々な行動上の問題を評価した。4歳の時にはADHDを評価する質問票、9歳と11歳の時に子どもの強さと困難さを調べるSDQ、7歳と9歳と11歳では子どもの行動チェックリスト (CBCL) とADHDの程度を調べる質問票 (CPRS-R:S) を実施した。臍帯血中総水銀との関連性を調べると、4歳から11歳までの間に実施した行動状の問題との関連性はいずれも観察されなかった。

もう1報は、スペインのTarragonaで進められているECLIPSES研究の研究成果であり(13)、妊娠中に食事調査 (FFQ) を実施し、メチル水銀、ヒ素、カドミウム、鉛、PCB摂取量を推定し、生後40日で実施したBayley Scales of Infant and Toddler Development 3rd edition (BSID-III) で得られた得点との関連性を検討した。その結果、メチル水銀およびPCB推定摂取量は受容言語サブスケールと負の相関があり、

ヒ素推定摂取量は表現言語サブスケールと負の相関が観察された（表3-1-1）。さらに、妊娠中の魚介類摂取量の推奨量について、1日71gを超えて摂取すると言語能力に負の影響が出たことを報告している（表3-1-2）。

表 3-1-2（引用論文の Table 3）

Table 3. Beta-coefficient and 95% confidence interval for the association between maternal fish intake according to Spanish guideline recommendations and language development of 40-day newborns.

Seafood Consumption		Language Scale				Receptive Language Subscale				Expressive Language Subscale						
		β	95%CI			<i>p</i>	β	95%CI			<i>p</i>	β	95%CI			<i>p</i>
<54 g/d (ref.)	Crude															
54-71 g/d		0.69	-1.50	2.88	0.535	0.07	-0.50	0.63	0.814	0.17	-0.25	0.58	0.436			
>71 g/d		-2.19	-4.25	-0.13	0.037	-0.36	-0.90	0.16	0.174	-0.38	-0.77	0.11	0.057			
<54 g/d (ref.)	Model 1															
54-71 g/d		0.40	-1.87	2.66	0.733	0.08	-0.50	0.67	0.781	0.05	-0.38	0.48	0.817			
>71 g/d		-2.70	-4.97	-0.44	0.019	-0.43	-1.02	0.16	0.151	-0.49	-0.92	-0.06	0.026			

Abbreviations: d, day; ref., reference. Model 1 adjusted by age (years), BMI (normal weight, overweight, obesity), gestational weight gain (kg), social class (low/middle, high) smoking status (never/ex-smoker, smoker), Mediterranean Diet adherence during pregnancy (score), energy intake during pregnancy (kcal/d), serum n-3 PUFA ($\mu\text{mol/L}$), red-blood-cell folate (nmol/L), serum ferritin (microgr/L), serum VitB12 (pg/mL), serum VitD (ng/mL), iron supplementary (mg/day), State-trait anxiety inventory (score), newborn gender (male, female), newborn weight (g), type of feeding (breastfeeding, mixed feeding/infant formula). Results in bold are statistically significant.

米国ニューベッドフォードで進められた出生コホート研究では、8 歳の小児361人を対象として、出生前のMeHg曝露（母親の毛髪水銀レベル）および母親の魚摂取量と神経発達との関連性が解析されている(14)。妊娠中の母親の毛髪総水銀値の平均値は0.63（範囲0.03～5.14） $\mu\text{g/g}$ であり、児が8歳の時に知能検査（WISC-III）、言語能力（Boston Naming Test, BNT）、記憶力（Wide Range Assessment of Memory and Learning）、注意力（WISC-IIIの一部）を検査した。妊娠中の母親の毛髪総水銀と8歳児の検査結果との間に関連性は観察されなかったが、魚摂取量から推定したメチル水銀摂取量で3群に分けると、摂取量が低かった群では得点が高く、摂取量が多かった群ではBNTの得点が低下することが示された。従来から指摘されているように、神経発達を観察する方法としてBNTが優れていることが確認されたと考えられるものの、魚摂取のベネフィットとリスクに関してはやや矛盾に満ちた結果となっており、MeHgの曝露レベルが低い中でMeHgの魚以外の曝露源について詳細が不明であること、魚に含まれているさまざまな栄養素に関する解析がないことなど、統計解析に関する問題提起が行われている。

自閉症スペクトラム障害（ASD）と関連する出生前環境要因を解析した研究を対象とするレビューが報告されており、Early Autism Risk Longitudinal Investigation (EARLI) とMarkers of Autism Risk in Babies-Learning Early Signs (MARBLES)の2つの研究について、コホートに登録された母児を対象に、胎児期における鉛、水銀、マンガン、セレンなどの金属曝露と3歳時点での社会性反応尺度の得点との関連性を解析した報告がある（15）。金属類の曝露評価は尿中元素濃度による。社会性反応尺度では、社会的コミュニケーションと社会的相互作用の障害の存在と重症度を測定する尺度が用いられた。その結果、妊娠第1期および第2

期(<28週)では、カドミウム濃度が高いとASDのリスクが上昇し、妊娠初期と中期のセシウム濃度でも同様の傾向が認められたものの、水銀との関連性は観察されていない。

表 3-1-3 (引用文献の Table 4)

Table 4 Effect of type and frequency of prenatal fish intake and prenatal mercury exposure on allergic disease in six-month-old infant in multiple model

Mother's Fish intake frequency in pregnancy (times/week)		Allergic diseases in infants					
		Multiple model with early pregnancy mercury**		Multiple model with late pregnancy mercury**		Multiple model with cord blood mercury**	
		OR (95% C.I.) †	p-value for interaction [¶]	OR (95% C.I.) †	p-value for interaction [¶]	OR (95% C.I.) †	p-value for interaction [¶]
All type of fish	<1	1.00 (ref.)		1.00 (ref.)		1.00 (ref.)	
Total Fish	≥1	0.76 (0.51,1.12)	0.99	0.79 (0.53,1.16)	0.93	0.79 (0.53,1.16)	0.12
White fish	≥1	0.52 (0.29,0.92)*	0.63	0.54 (0.30,0.95)*	0.57	0.54 (0.31,0.93)*	0.03*
Blue fish	≥1	0.70 (0.38,1.31)	0.71	0.73 (0.40,1.36)	0.86	0.74 (0.40,1.37)	0.17
Shell fish	≥1	0.76 (0.34,1.70)	0.21	0.76 (0.34,1.71)	0.78	0.78 (0.35,1.76)	0.46

Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (C.I.) estimated using logistic regression model

† Adjusted for mother's age, education, parity, pre-pregnancy BMI, parental allergy history, gender of the child, secondhand-smoke exposure, colostrum and breastfeeding

*p-value<0.05; ** Multiple model include both: fish intake and mercury level in one model. [¶] Multiplicative interaction between prenatal fish intake and mercury concentration

韓国からは2報の論文が発表されているが、アウトカムは神経行動学的な発達ではなく、アレルギー疾患(16)と乳房炎(17)が取り上げられている。Shahら(16)は、韓国で進められている出生コホート調査(MOCEH)において、妊娠期の魚食が生後6ヶ月時点でのアレルギー疾患と関連するかを調べた。臍帯血中総水銀濃度(中央値5.23, 25-75%tile 3.91-7.00 µg/L)が高い場合でも、白身魚を摂取すると、生後6ヶ月児のアレルギー発症リスクを低下させることが示された(表3-1-3)。魚にはドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)などのn-3系多価不飽和脂肪酸(PUFA)が豊富に含まれており、抗炎症作用によりアレルギー疾患のリスクを低下させる可能性がある。また、魚に含まれるビタミンA、D、B12、セレンなどの必須アミノ酸は、アレルギー疾患の発症を抑えるのに役立つ可能性がある。これらの理由から妊娠中に白身魚を食べるとアレルギー発症リスクが低下すると考えられた。

次に、乳房炎について、Choeら(17)は、胎児期または小児期の水銀を含む内分泌かく乱化学物質混合物(カドミウム(Cd)、鉛、水銀、ビスフェノールA、3-フェノキシ安息香酸、および3つのフタル酸代謝物)への曝露と、8歳未満での女児の乳房の発達との関係を調査した。調査対象は前向き出生コホート研究(EDC, the Environment and Development of Children cohort)に登録された男児377名、女子349名であり、このEDCはソウルと京畿道の8つの地方病院で実施された別の先天異常に関する大規模研究に参加した13484組の母子から選ばれている。著者らはそのうちの女児を対象として解析を実施しており、8歳女児の19.9%に早期乳頭腫が認められ、胎児期のCd曝露レベルが高い場合に早期乳頭腫と関連することが示されたが、水銀については関連性は認められていない(図3-1-2)。8歳時点の曝露についてはいずれも早期乳頭腫とは関連していなかったことが報告された。

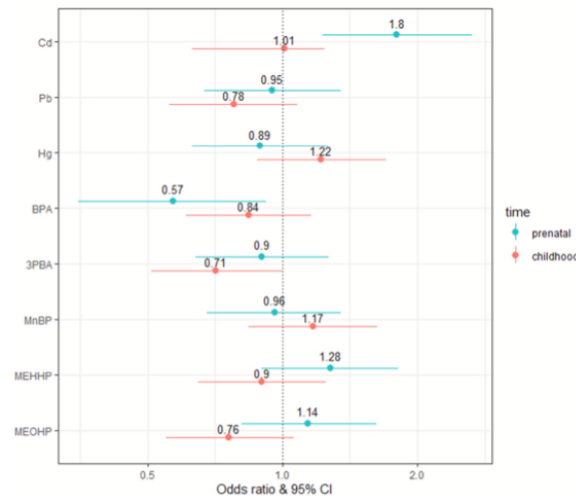


図 3-1-2 (引用文献の Fig.3)

Fig. 3. Association between individual chemical exposures and early thelarche at 8 years old in logistic regression analysis.

2024年には日本から5報の論文が発表され、いずれも子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）のデータであった。エコチル調査は、胎児期から小児期にかけての化学物質曝露が子どもの健康に与える影響を明らかにするために、2010年度より全国で10万組の親子を対象として開始した、大規模かつ長期にわたる出生コホート調査である。1報目は、鉛、カドミウム、水銀、セレン、マンガンが出生児の形態異常（たとえば、尿道下裂、停留精巣、口唇口蓋裂、消化管閉鎖症、先天性心疾患、染色体異常）に及ぼす影響を検証している。マンガンの濃度が高い場合に形態異常を発症するリスクが高まることが示されたが、水銀は関連しなかった(18)。2報目は、鉛、カドミウム、水銀、セレン、マンガンが先天性四肢形態異常の発症リスクと関連するかを検証した報告であり、先天性四肢形態異常の子どもの割合は全体の0.4%であったが、水銀を含みいずれの金属も先天性四肢形態異常との関連性は観察されなかった(19)。3報目は、同じく重金属類と3歳までの川崎病発症との関連性を解析した報告であるが、関連性は観察されなかった(20)。4報目は、登録された母親から生まれた約10万人の子どものうち、在胎不当過小（small for gestational age, SGA）であった子どもは約4,600人であり、SGA児の出生後の成長に鉛、カドミウム、水銀、セレン、マンガンを関連するかを解析したが、臍帯血カドミウム濃度が高いほどSGA児の3歳時点での身長伸び率が低下したが、水銀との関連性は認められなかった(21)。

5報目は、妊娠中の血中総水銀、臍帯血中総水銀、メチル水銀、無機水銀と出生性比との関連を調べた報告であり、妊娠中の母体血中の元素濃度と子どもの性別との間には関連性は認められなかったものの、男児では臍帯血中の総水銀、メチル水銀、無機水銀濃度が高いことが示された（図3-1-3）(22)。水銀曝露と出生性比との関連性について先行研究を整理すると、水俣病の当時、1950年から1959年の間に汚染地区では男児出生数が減少し(23)、男児死産の発生率の増加が確認されている。一方で、フェロー諸島で実施された3つのコホート研究をマージした解析では、母

親の毛髪中THgが倍増すると男児出生のオッズ比は1.09（95%CI：1.02、1.17）と上昇することが報告されており(24)、今回の日本の報告と一致する。英国のエイボン親子縦断研究（ALSPAC）では、母親の血中Hgレベルと二次性比との間に関連性はないことが報告されている(25)。水銀曝露と二次性比との関連性についてはまだ結論は出ていないと判断される(26)。

エコチル調査では今後もさまざまな解析結果が報告されると期待され、低濃度のメチル水銀曝露と出生児の健康指標との関連性に関する情報蓄積が期待される。

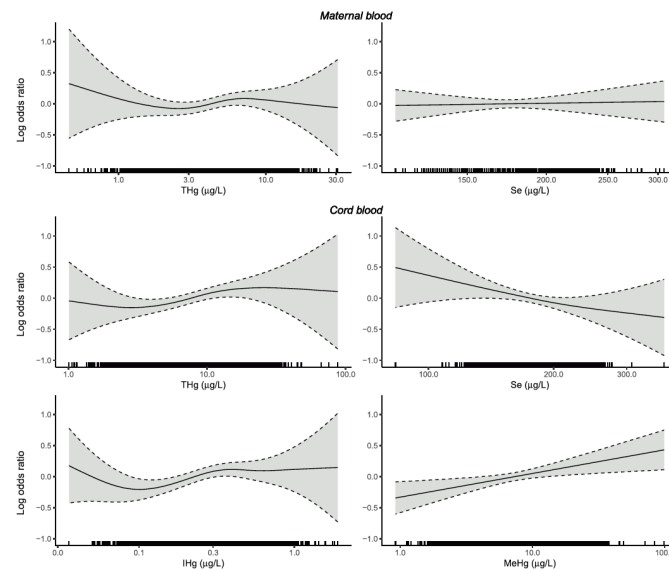


図 3-1-3（引用文献の Fig.2）

Fig. 2. Exposure-response curves for the association between mercury and selenium concentrations in maternal and cord blood and the child's sex. The x-axis shows the concentrations of mercury or selenium. The y-axis is the log odds ratio. The solid line depicts the mean estimates, and the dotted line shows the range within two standard errors. IHg: inorganic mercury; MeHg: methylmercury; Se: selenium; THg: total mercury.

3-2) 成人への影響

MeHg曝露に関連した健康影響を検索する目的で、Pubmedにて図3-2-1の概要に示す方法で検索を実施した。2024年以降の文献で158件が該当し、文献タイトルで62件を選択し、抄録の内容でさらに45件を選択した。

この45件の文献のうち、34件は複数の重金属類による曝露影響を解析した報告であり、さらにその22件は米国全国健康・栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES）のデータを活用した報告であり、その1件を紹介する。複数の重金属類を扱ったそのほかの文献は中国5件、米国3件に加え、グリーンランド、イラン、スペイン、韓国であり、中国の文献を紹介する。次に、水銀単独の調査報告が5件あった。高濃度の曝露事例の症例報告が6件あり、自殺もしくは事故による無機水銀曝露の事例であったが、MeHgによる曝露と考えられる1件について3-5章で紹介する。

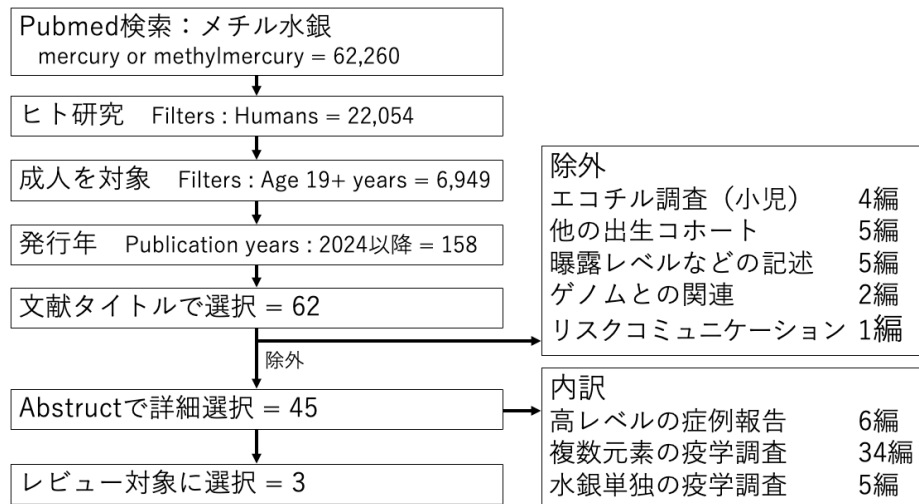


図 3-2-1 胎児期曝露に関する文献検索の概要

NHANESは米国民の総合的な栄養状態のモニターを目的とし、米国保健省が実施する包括的調査であり、1990年に法制化されてさまざまな栄養または健康調査が統一され、一貫した包括的モニタリングシステムに強化された。このためNHANESデータは誰でも自由にSASデータをダウンロードし解析することができる。参考にNHANES 1999-2000のデータを用いて毛髪水銀値の分布および全血総水銀と毛髪水銀値の散布図を作成したので示す（図3-2-2）。

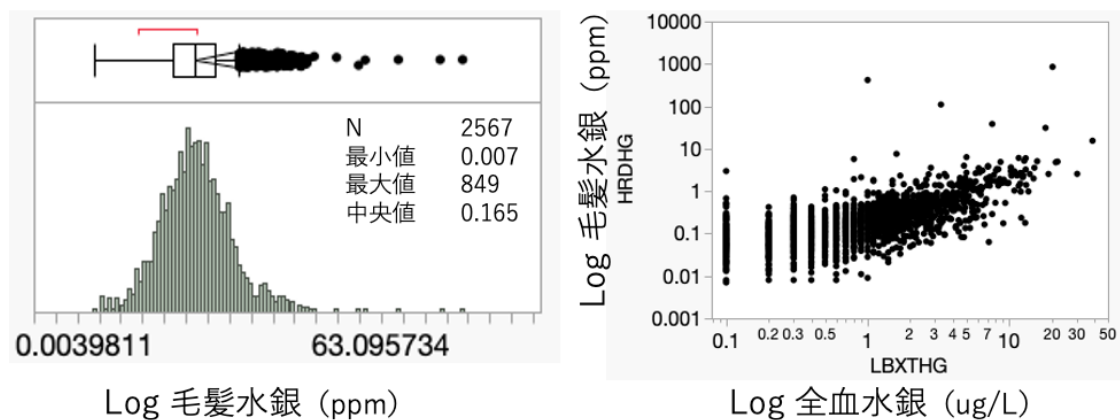


図 3-2-2 毛髪水銀値の分布および全血総水銀と毛髪水銀値の散布図

NHANESのデータを用いて金属類曝露と慢性腎障害について解析した報告を紹介する。AkinleyeらはNHANES1990-2000のデータ（55667名）を利用し、慢性腎臓疾患CKDを血中クレアチニンより推定し5175名の疾患群を決定して解析した(27)。GFRの基準は60 mls/min/1.73m²未満とした。GFRは推定値を採用した（GFR (ml/min/1.73m²) = 175 x (Scr)^{-1.154} x (Age)^{-0.203} x (0.742 if female) x (1.212 if African American)。統計解析では年齢、人種、性別、貧困指標、高血圧、糖尿病、Pb、Cd、Hgを共変量として投入（Model 3）したところ、CdおよびPbで濃度

依存性にCKDリスクが増加したものの、Hgでは軽減することを確認した。CdまたはPb曝露による慢性腎障害発症の機序については考察はほとんどない。

表 3-2-1（引用文献の Table 4）
Table 4. Adjusted OR for prevalence of CKD by blood heavy metal levels.

Heavy metals	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
	OR [95%CI]	OR [95%CI]	OR [95%CI]	OR [95%CI]
Blood cadmium level(μg/l)				
Q1 (0.0–0.21)	1.0	1.0	1.0	1.0
Q2 (0.21–0.36) Vs Q1	1.21 [0.98–1.50]	1.79 [1.55–2.07]	1.11 [0.88–1.40]	2.06 [1.80–2.36]
Q3 (0.36–0.60) Vs Q1	1.43 [1.16–1.76]	2.17 [1.88–2.51]	1.24 [0.98–1.57]	3.18 [2.79–3.63]
Q4 (≥0.60) Vs Q1	1.67 [1.36–2.06]	1.52 [1.30–1.76]	1.31 [1.05–1.64]	5.54 [4.82–6.37]
Blood lead level (μg/dl)				
Q1 (0.0–0.80)	1.0	1.0	1.0	1.0
Q2 (0.80–1.30) Vs Q1	1.58 [1.25–2.01]	2.12 [1.79–2.50]	1.58 [1.23–2.04]	2.41 [2.05–2.84]
Q3 (1.30–2.10) Vs Q1	1.74 [1.42–2.13]	2.75 [2.34–3.22]	1.82 [1.46–2.26]	3.33 [2.84–3.89]
Q4 (≥2.10) Vs Q1	2.39 [1.88–3.03]	4.34 [3.66–5.15]	2.43 [1.86–3.17]	5.65 [4.77–6.67]
Blood mercury level (μg/l)				
Q1 (0.0–0.43)	1.0	1.0	1.0	1.0
Q2 (0.43–0.83) Vs Q1	0.91 [0.77–1.07]	0.87 [0.76–0.99]	0.89 [0.74–1.06]	0.91 [0.80–1.04]
Q3 (0.83–1.69) Vs Q1	0.82 [0.69–0.97]	0.84 [0.73–0.97]	0.80 [0.67–0.95]	0.89 [0.78–1.02]
Q4 (≥1.69) Vs Q1	0.80 [0.69–0.95]	0.74 [0.64–0.86]	0.75 [0.62–0.90]	0.84 [0.73–0.97]

Model 1: Adjusted for age, race, gender, poverty index ratio, hypertension, diabetes mellitus.
Model 2: Adjusted for other two metals.
Model 3: Model 1+ adjusted for other two metals.
Model 4: Adjusted for blood cotinine level.

魚介類摂取のリスクとベネフィットに関する解析の結果が中国から報告されている(28)。魚介類は脳と認知機能に有益な栄養素を豊富に含むと期待される一方で、水産食品には重金属類の蓄積に関する懸念がある。そこで中高年の成人2621人（平均年齢63.7，SD 5.2）を対象に、水産食品の摂取、長鎖 ω 3系不飽和脂肪酸（LC n-3 PUFA）の摂取推定値、血中水銀濃度と、認知機能との関連性について横断的な手法で解析を行った。調査対象者は既存データベースを活用し、45歳以上で、週に1回以上の運動習慣を有することなどを登録条件とした。自記式食品摂取頻度質問票により水産食品の摂取と ω 3系不飽和脂肪酸の摂取量を計算し、血中水銀濃度は誘導結合プラズマ質量分析法により測定した。認知機能は聴覚言語学習検査（AVLT）、言語流暢性検査（VFT）、数字記号置換検査（DSST）、実行機能をトレイルメイキングテストB（TMT-B）などにより評価し、認知領域ごとに平均Zスコアを計算し解析に用いた。軽度認知障害（MCI）はピーターセンの基準に従って診断した。調査参加者を曝露指標でそれぞれ4群に分割し、ロジスティック回帰モデルによる解析を実施したところ、血中水銀濃度が最高四分位の参加者は、最低四分位の参加者よりも複合Zスコアが高く、認知機能が高く保たれていることが示された（表3-2-2）。水産食品の摂取量や ω 3系不飽和脂肪酸の摂取量についても同様の傾向が示された。なお、多変量解析では、これらの曝露変数は同時投入せず。それぞれ解析を実施している。以上から、水産食品の摂取量、 ω 3系不飽和脂肪酸の摂取量、血中水銀濃度が高いほど、認知機能が向上することが確認された。ただし、横断調査から因果関係を議論することが難しいことに加え、さらに ω 3系不飽和脂肪酸の摂取推定量

は当然ながら水産食品の摂取量とよく相関し、血中水銀濃度も魚摂取量と相関することから、血中水銀値と認知機能との関連性については疑似相関の恐れも否定できない。より明確にベネフィットとリスクの比較を行うのであれば、血中ω3系不飽和脂肪酸の分析が望まれた。

表 3-2-2 (引用文献の Table 5)
Table 5 Effects estimates of blood mercury levels with cognition based on linear regression models and logistic regression models.

	Blood mercury levels (n = 1024)			
	Quartile 1 (<0.168 µg/L)	Quartile 2 (0.168–0.333 µg/L)	Quartile 3 (0.334–0.833 µg/L)	Quartile 4 (>0.833 µg/L)
Linear regression models				
Model 1 ^a	0 (ref)	0.010 (–0.101, 0.121)	0.096 (–0.002, 0.194)	0.153 (0.048, 0.259)
Model 2 ^b	0 (ref)	0.013 (–0.098, 0.123)	0.106 (0.008, 0.203)	0.153 (0.048, 0.258)
Model 3 ^c	0 (ref)	0.017 (–0.093, 0.128)	0.105 (0.008, 0.203)	0.154 (0.050, 0.259)
Logistic regression models				
Case/N	45/240	32/199	49/335	28/250
Model 1 ^a	1 (ref)	0.828 (0.483, 1.418)	0.717 (0.442, 1.163)	0.625 (0.359, 1.086)
Model 2 ^b	1 (ref)	0.788 (0.458, 1.358)	0.681 (0.418, 1.110)	0.613 (0.351, 1.068)
Model 3 ^c	1 (ref)	0.783 (0.454, 1.350)	0.673 (0.411, 1.101)	0.601 (0.344, 1.051)

Data are presented as multivariate β (95%CI) for composite z-score in linear regression models or odds ratios (95%CI) for mild cognitive impairment in logistic regression models.
^a Model 1: age, sex, education, and marital status.
^b Model 2: Model 1+ smoking, alcohol intake, physical activity level, vegetable intake, fruit intake, and total energy intake.
^c Model 3: Model 2+BMI, hypertension, diabetes, and depression symptoms.

3-3) 水銀のリスクコミュニケーション

水銀に関連したリスクコミュニケーションに関する文献を抽出するため、キーワードに「水銀」と「リスクコミュニケーション」を用いPubMed検索を実施し、人を対象とし2024年に公表された報告の中からレビュー対象を選定した（検索は2024年10月に実施）。すなわち、検索式；Mercury[Title/Abstract] AND risk communication[All fields]、さらにHumans, Publication date; 1 year でフィルターをかけた結果、3件が抽出された。本稿ではそのうち北極圏諸国のリスクコミュニケーションに関する総説をまず総括して解説し、次にその総説に含まれるカナダにおけるリスクコミュニケーション評価研究を扱った文献の計2報について紹介する（残りの1報は遺伝子多型の研究で、否定的な結果であったため割愛した）。これらの最新の知見は、北極圏以外の地域住民に対して水銀毒性のリスクコミュニケーションを行う際にも有用であり、通達や評価の方法に関して示唆を与えるものと思われる。

北極圏モニタリング・アセスメント計画（Arctic Monitoring and Assessment Programme; AMAP）では、北極圏の生態系の現状と動向を統合的に評価し、北極圏住民を含む生態系への潜在的リスクを検知している。北極評議会に参加している北極圏諸国や先住民の組織から直接指名された専門家が参加していることがAMAPの特徴的な点である。このAMAPの取り組みとして、北極圏における汚染物質リスクコミュニケーションの知見が報告されている(29)。北極圏の住民は汚染物質への経口曝露レベルが世界的に高い集団で、食生活に関するアドバイスは、健康への悪影響を最小限に抑えるための重要な手段となる。この論文の目的は、北極圏地域のリスクコミュニケーションの取り組みに関する最新情報を提供し、有益な食事指導やガイドンスを一層普及させることである。

この総説では、既報の知見をアップデートするため、2015年以降に公表された文献を対象として、PubMed検索を実施している（キーワード：リスクコミュニケーション&汚染物質&北極圏、2024年5月実施）。また、AMAPの専門家、先住民代表、北極圏諸国の政府代表とEメール等で直接連絡を取り、新しい関連文書の提供を依頼するとともに政府公式サイトなどでインターネット上の情報を収集した。そのほか、[リスクコミュニケーション・汚染物質コミュニケーション・リスクコミュニケーションにおけるソーシャルメディアの利用・北極圏]等のキーワードでGoogle検索を行い、関連の出版物や報告書類を探索した。その結果、PubMedキーワード検索で抽出された2015年以降の学術文献4件が抽出された。北極圏諸国におけるリスクコミュニケーションに関するこれまでの評価研究は、カナダで10件、スウェーデン2件、デンマーク1件、アメリカ2件（うちアラスカ州1件）実施されており、カナダにおける研究のみが、北極圏における先住民への望ましいコミュニケーション方法について検討されていた。以下に北極圏国別のリスクコミュニケーションおよび消費アドバイスの概要を要約する。

〔米国アラスカ州〕米国環境保護庁EPAと食品医薬品局が魚の消費に関する助言を行っており、水銀含有量が低い魚種や魚の摂食頻度の目安を提示している。アラスカ先住民の伝統食には、ホッキョククジラ、セイウチ、アザラシ、北極圏生息魚、ベリー類、水鳥、カリブー、ヘラジカ、北極ウサギなどが含まれるが、リスク情報は魚類についてのみ提供されている。州保健社会福祉局のウェブサイトでは、少なくとも週に2回は魚を食べることが推奨されているが、魚種ごとに一定のポイント数（0～12）が割り当てられ、妊娠年齢期女性と子供に対しては、週に12ポイントまでの魚を「組み合わせで」食べることが推奨されている。また、アラスカ州公衆衛生局では、毛髪水銀モニタリング・プログラムを実施しており、毛髪水銀濃度が5ppmを超える人々には、水銀曝露の潜在的な原因を特定し軽減するためのフォローアップ体制を敷いている。

〔カナダ〕カナダ保健省のウェブサイトでは、有益な脂肪酸、ビタミンD、その他の栄養素を多く含み、水銀含有量の少ない魚類として、カタクチイワシ、カラフトシシャモ、イワナ、ニシンなどを、また、水銀を多めに含む魚として、生鮮／冷凍マグロ、サメ、メカジキ、カジキ、オレンジラフィー、エスカラーを挙げている。年齢層とライフステージに応じて、魚の摂取量を、一般人は150g/週、「特定女性」（妊娠中またはその可能性のある人、授乳中の人）は150g/月、5～11歳の子供は125g/月、1～4歳の子供は75g/月に制限するよう推奨している。カナダ北極圏汚染物質評価報告書では、妊娠中と出産適齢期のイヌイットの女性は、水銀含有量の高いワモンアザラシの肝臓やシロイルカの摂取量を減らすことを勧告している。

〔グリーンランド〕グリーンランド食糧環境委員会では、妊娠中や授乳中の女性と若年者は、ホッキョクグマ、歯鯨、海鳥、高齢のアザラシの食用に際し、十分な注意を払うべきであると勧告している。

〔アイスランド〕アイスランド保健局の栄養審議会では、週に2回以上魚を食べることを推奨しているが、妊娠中と授乳中の女性および7歳以下の子どもに対しては、汚染物質曝露のおそれのある回避すべき食品リストを公表している。

〔フェロー諸島〕信頼できる情報源（最高医務責任者）より、継続的かつ広範囲にリスクコミュニケーションが行われており、伝統食であるゴンドウクジラの水銀濃度は経年的に増加しているが、摂取量が減っているためフェロー人の水銀汚染度は全体として有意に低下し続けている。

〔スウェーデン〕スウェーデン食品庁は、魚種ごとの消費アドバイスに従うことを前提に、汚染物含有量の比較的多い魚類でも週 1 回程度なら摂取してもよいと勧告している（表3-3-1）。しかしアドバイスに従う者は 3 割程度しかおらず、人口の大部分は魚に含まれる有益な栄養素の摂取不足状態にあることが問題視されている。

〔フィンランド〕フィンランド食品局のウェブサイトでは、少なくとも週2回の魚摂取と安全な数種の魚の摂取を推奨しており、魚種別の留意情報を掲載している。湖や海で獲れる捕食魚、とりわけメチル水銀濃度の高いカワカマス等については、具体的なアドバイスが提示されている（提示例：日常的に湖の魚を食べる人は、生物濃縮された汚染物質が少ない小型の魚（体長17cm以下のニシン等）にする）。

表 3-3-1（引用文献の Table 1）

Table 1. Dietary advice on fish consumption in Sweden as issued by the Swedish food agency.

Pollutant	Fish species restricted to two or three times per year in risk groups and once a week in other consumers	Risk groups
Methylmercury	Perch, pike, pikeperch, burbot, fresh tuna, swordfish, halibut, shark, ray	Pregnant and lactating women, women planning to get pregnant
Chlorinated organic pollutants (dioxins, PCBs)	Salmon, trout, herring from the Baltic Sea, including connecting rivers Salmon, trout and whitefish from lakes Vänern and Vättern Char from lake Vättern, eel	Women of fertile age and children

図 3-3-1 認知評価研究において用いられた実際の WEB 質問票見本

リスクコミュニケーション活動の評価と効果について、これまでの評価研究のレビューにより明らかとなった有用な知見を箇条書きにまとめる。

- ・理解したかどうかの評価は、質問票でスクリーニングし、フォーカスグループでの協議等の直接的アプローチが有効（認知評価研究における実際のWEB質問票見本を図3-3-1に示す）
- ・立案し実行する地域の組織能力が鍵となる（専門家の常時参加が望ましいが、確保が困難）
- ・信頼できる助言者が現地語で、ぶれないメッセージを持続的に届けることが重要

- ・伝統食の汚染物質リスクを理解し、回避することには文化的な抵抗感がある（現にイヌイット語にはハザードや化学汚染物質を表す用語がない）。
- ・妊娠中の女性には個人的な検査や食事カウンセリングを行い、リスクの高い妊婦へは臨床的なフォローアップが求められる。
- ・毛髪水銀分析と合わせて行う食事アドバイスは、効果的にメチル水銀曝露量を低減できる。

リスクコミュニケーションにおけるソーシャルメディアの活用について、ソーシャルネットワークングサイト（例：Facebook）、コンテンツ共有サイト（例：YouTube）、共同サイト（例：ディスカッションフォーラム）、（マイクロ）ブログサイト（例：Twitter/X）などを活用する利点として、以下の点が挙げられる。

- ・汎用性が高く、行動変容を達成するための強力なツールとなり得る。
- ・信頼できる情報源にたどり着けば、誤った医療アドバイスを排除できる。
- ・重要メッセージを選択的にかつ迅速に広めることができる。
- ・受信の有無と理解したかを迅速に判断できる、など

一方で欠点としては、情報の一方通行により誤報が急速に拡散されることがある。実際に陰謀ブロガーがアラスカの漁師や住民の間に食の安全についての懸念と混乱を引き起こしたケースがある（実例；鮭の寄生虫が福島原発の放射能で増殖したというデマ、北極海に生息するイルカはトキソプラズマやコロナウイルスに感染するリスクが高いとする流説など）。

検証や現地での確認なしにインターネットを通じて広まる情報は、公衆衛生に対するリスクの過剰な誇張をもたらし、混乱を引き起こし、メッセージ受信者の信頼を損なうおそれがある。公式ルートからの明確な情報開示、ガイドライン策定とルールの徹底、オンライン・コミュニケーションにおける適切な規範と監視が求められている。

以上の結論としては以下にまとめられる。

- ・リスク情報は、影響を受ける人々とともに、専門知識を有する多様なグループによって広い視点で検討される必要がある。
- ・リスク情報とその伝達方法は、対象者に合わせて、また文化的にカスタマイズする必要がある。
- ・水銀曝露状況の分析と組み合わせた食事指導は、特に妊婦のような脆弱集団を対象とする場合に有効である。
- ・関係者全員の信頼関係が最重要であり、情報は信頼できる伝達者により届けられるべきである。
- ・リスク管理とコミュニケーションのプロセスには十分な時間を確保すべきである。
- ・リスク情報は透明性を保ちつつタイムリーな方法で提供される必要があり、正確で一貫性があり、理解しやすいものでなければならない。
- ・リスクコミュニケーション戦略は、複数のチャンネルを用いながら、持続的なコミュニケーションを可能とするよう開発される必要がある。
- ・政策提言や取組みは継続的にフォローアップすべきであり、コミュニケーションの受け止め方と認知度の評価が必要である。

- ・持続的かつ地域的に専門知識を提供できる制度を構築する必要があるとあり、常設の機関が研究者、医療従事者、地域社会に対し容易にアドバイスできる体制が理想的である。

本報では北極圏・国別の最新情報とこれまでの評価研究を整理した上で、リスクコミュニケーションの要点を提示した。複雑な人間集団に対して、単にリスクコミュニケーションを行うだけでは持続可能な解決策にはならず、環境中の汚染物質レベルを下げるための規制を効果的に実施することが極めて重要であるのは言うまでもないと結んでいる。

近年、カナダ・ノースウェスト準州のいくつかの湖で、特定の魚種における水銀濃度が上昇したことから、セイヨウカマス、ノーザンパイク、レイクトラウト等の一定サイズ以上または指定の湖から獲れた魚の消費を制限するよう勧告された。その一方で、健康を維持するために魚の摂取を奨励することは「北極圏のジレンマ」と呼ばれており、リスクコミュニケーションの進展と普及が重要な鍵となる。環境リスクメッセージがNT州6か所の行政区分（Dene）コミュニティでどのように理解され、どの程度、意図した結果を達成できたかが評価された(30)。研究方法は、2016-18年のカナダNT州・マッケンジーのバイオモニタリングプロジェクトにおいて、無作為抽出した候補者に電話で参加依頼を行った。同意が得られた87名について、毛髪、尿、血液サンプルの採取、食物摂取頻度質問票と24時間食事思い出し法による食事調査、汚染物質問題に対する意識及び認識の調査を実施した。健康意識調査は2017と2018年の冬季に、デチョの3か所、サハトゥの3か所の計6つのコミュニティ（図3-3-2）において実施され、自記式質問票は次の1)～4)を含む計43の質問で構成された[1)食品消費パターンと嗜好、2)消費に関する通達と健康情報に対する認識、3)汚染物質に対するリスク認識と情報に基づく食行動の変化、4)コミュニケーションに関する嗜好]。全血中水銀濃度は誘導結合プラズマ質量分析装置を用いて、また血液採取と同日に採取した毛髪サンプルは、Milestone Direct Mercury Analyzer (DMA-80)を用いて水銀濃度を測定し、個人曝露指標と食習慣及び行動変容との関係について検討した。

その結果、回答者のほぼ全員（99%）が地元産食品を食べており、38%の人が地元で獲れる食材のみを好み、市販の食品は食べていないことが示された。伝統料理（局所的に獲れる魚など）を食べることの栄養面や健康面での利点について、90%の人が知っているとした。回答者の70%が高濃度の水銀を含む魚に関する注意喚起のメッセージを見聞きしたことがあった。また回答者の半数近く（46%）が、NTに住む人々は地元産食材の汚染に関心を持つべきだと強く感じており、回答者の60%が食材の品質と安全性に強い関心を持っていた（表3-3-2）。水銀含有量の多い魚について見聞きしたことがある人は多かったが、実際に魚類摂取量を減らしたり、魚釣りをする場所や魚の種類・調理法を変えたりする人は少数であった（表3-3-3）。「魚を食べることは、汚染物質曝露に影響すると思いますか？」の質問について、24%の人は「汚染物質曝露量には影響しない」と答え、28%は「わからない」と答えた。



図 3-3-2 (引用文献の Figure 1)

Figure 1. Locations of communities participating in the health message survey from the Dehcho and Sahtú regions.

血中および毛髪中水銀濃度には性別・地域別による有意差は認められなかった。「地元産の食材は多種多様な栄養素を摂取できる」というメッセージを知っていた者は、知らなかった者より毛髪中の水銀濃度が高かった（平均62対0.85 $\mu\text{g/g}$ ）。「魚を食べることは健康的で栄養価の高い食事に貢献する」という情報を聞いたことがある者は、聞かなかった者よりも毛髪水銀レベルが高い傾向にあった（平均：0.85対0.67 $\mu\text{g/g}$ ；有意差なし）。魚摂取と水銀曝露に関する健康情報を聞いてから消費する魚の量を減らしたと回答した者は、毛髪中の水銀濃度が低かった（平均：1.01対0.49 $\mu\text{g/g}$ 、 $p = 0.04$ ）。同様に回答者の血中水銀濃度も低い傾向にあった（平均：1.24対0.36 $\mu\text{g/g}$ 、 $p = 0.15$ ）。

表 3-3-2 (引用文献の Table 4)

Table 4. Concerns about foods and contaminants.

We would like to know about your concerns around foods and contaminants. Please indicate the extent to which you agree or disagree with the following statements ($n = 87$):	Agree or strongly agree (%)	Neither disagree nor agree (%)	Disagree or strongly disagree (%)
Most First Nations and Métis adults in the Northwest Territories do not need to be concerned about contaminant-related effects from country food consumption	16	38	46
Most First Nations and Métis adults who live in this community do not need to be concerned about contaminant-related effects from country food consumption	18	60	22
I have concerns about the quality or safety of the country foods I eat	60	31	9
I think that I know enough about contaminants (like lead and mercury) in country food to protect me and my family's health	41	37	22

表 3-3-3 (引用文献の Table 6)

Table 6. Association between self-reported behaviour change and hair mercury.

I am more concerned about the fish I eat	46	42	43	45	42
In general, I have decreased the amount of fish I eat	32	35	37	31	34**
I have reduced my consumption of only some kinds of fish (e.g. whitefish, trout) that I eat	29	21	32	17	24
I have changed the location where I usually fish	29	15	21	21	20
I eat smaller fish	21	12	21	10	15
I eat less predatory fish (examples of predatory fish are walleye, lake trout or northern pike)	13	6	15	3	8

*Results are reported for those who chose strongly agree or agree.

**Respondents who agreed to the statement had a statistically significant association with lower mercury concentration in hair ($p = 0.04$).

汚染物質と魚摂取に関する情報源の上位3つは、科学者、友人、家族など人を介したもので、ほとんどの住民が研究者や科学者から聞いた話を覚えており、コミュ

ニティにおける研究者による成果の還元とコミュニケーションの重要性を示していると考えられる。住民の認知度を把握し、慣習、文化的意識、食品消費ニーズを考慮したリスク管理とコミュニケーションの戦略を立てることが推奨される。本報告の研究限界として、サンプルサイズが小さいため統計的検出力が弱かったこと、行動変化が自己申告であり情報バイアスが考えられる点が挙げられた。

この論文の結論として、リスクコミュニケーションを行う際には、認識だけでなく、行動の変化に影響を与える要因をより深く理解すべきであり、それにはコミュニティと継続的に関わり、リスクの削減戦略に影響を受ける人々を調査し評価する必要がある。北極圏コミュニティの健康と福祉を維持・向上させるために、汚染物質への曝露を低減しつつ、地元産食材を消費する際のリスクと便益を理解しやすく伝達しなければならないと著者らは述べている。

3-4) 水銀の職業性曝露

職業性の水銀曝露に着目して検索を実施した。検索はPubMedにて“mercury OR methylmercury”、“occupational AND exposure”かつタイトルに“ASGM”、“medicine”、“children”、“pregnant”を含まない文献を2024年で検索したところ48報が該当し、最終的に文献1報を選択した。さらに、職業性曝露に関する系統的レビューが2022年に報告されていたことから、1 報を追加し、計2報の文献を紹介する。

電子廃棄物（e-waste）処理作業者の水銀曝露の系統的レビューは、2005年から2022年に発表された78件の文献を基に、20か国における電子廃棄物リサイクル作業環境における水銀曝露を調査している(31)。1,103件の製品サンプル、2,072件の環境サンプル（土壌、大気、粉塵など）、および2,330件のバイオマーカーサンプルが含まれ、作業環境によって水銀曝露が大きく異なることが示されている。職業性曝露のなかでも、特に電子廃棄物処理に携わる作業者は日常業務において水銀をはじめとした重金属に接触するため、体内の水銀濃度が特定の曝露がない対照群に比べて高い傾向にある（図3-4-1）。例えば、蛍光灯やバッテリーの解体作業従事者は水銀蒸気の吸入や作業環境中の粉塵を介した間接的な曝露によって総曝露量が増加する。電子廃棄物処理従事者の尿中水銀濃度の中央値は0.93 μg/g Crであり、一般的な対照群の約2倍に達していることを報告している。電子廃棄物処理の曝露調査では、尿以外にも、血液、毛髪中の水銀が報告されているが、クレアチニン補正した尿中水銀濃度の信頼性が高く、曝露の短期的変動を示す評価手段として推奨されること、さらに長期的な曝露による健康影響を把握するために血液中の水銀濃度のモニタリングが有用であることが提案されている。

消防士は、火災時に煙や粒子状物質を通じて水銀やその他の金属に曝露されるリスクが高いと考えられる。Paivaら(32)は、ポルトガル北部で野外火災活動に従事する消防士を対象に、火災活動前後の尿中水銀濃度を測定し、火災活動による水銀等の急性曝露を評価している。その結果、消化活動後に、As、Ni、Sb、およびCsが有意に上昇したものの、尿中水銀濃度に有意な変化は認められなかった。米国やトルコの消防士を対象にした調査でも、尿中水銀濃度は北米産業衛生専門官会議

ACGIHの曝露指標の20 $\mu\text{g/g}$ Crの基準内に収まることが多く、一致した見解となっている。野外火災での急性曝露は一時的であるため、短期的な健康リスクは低いことを示唆している。しかし、尿中のCd、Pb、Ba、Sr、およびHg は、消防士の職業年数や年齢と正の相関を示した。職業年数や年齢と尿中水銀濃度が高い傾向が認められ、長期的な職業性曝露が水銀の体内蓄積に寄与している可能性が示唆される。ただし、勤続年数が長い消防士は年齢も高い傾向にあるため、この相関が職業性曝露のみを反映しているとは断定できない。加齢に伴う食事由来の水銀曝露が尿中濃度に影響を与えている可能性があり、これらの要因を区別して評価する必要がある。また、本研究は火災活動前後の急性曝露を中心に調査しており、年齢や勤続年数が曝露に与える影響についての議論は限定的である。

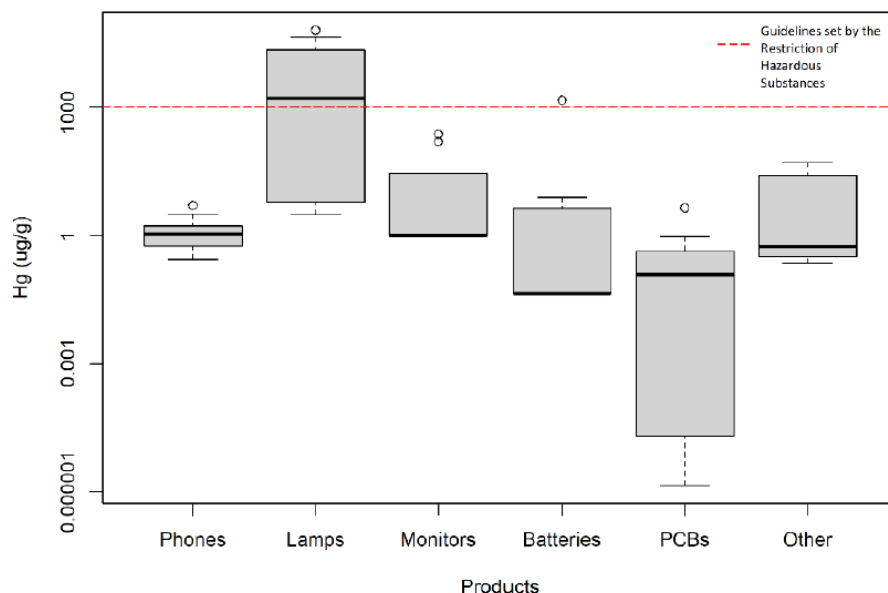


図 3-4-1 (引用文献の Figure 2)

Figure 2. Central Tendency Values of Mercury in E-Waste Products. Results encompass data from 1103 e-waste products: phones (n = 89); lamps (n = 69); monitors, screens, and liquid crystal displays (n = 419); batteries (n = 235); printed circuit boards (n = 259); and other e-waste products (n = 32).

3-5) 水銀の中毒事例

マグロ多食に関連した水銀中毒事例が報告されている。64歳の男性で進行性のふらつきと足のうずきを訴えており、臨床評価と神経生理学的な検索より、小脳失調症と軸索性末梢神経障害が確認された(32)。脳のMRスキャンでは、全般的な小脳萎縮が認められ(図3-5-1)、脊椎のMR画像では頸椎と腰椎に多レベルの変性椎間板疾患が観察されたものの、著しい圧迫や脊髄信号の変化はなかった。神経伝導検査では、感覚反応の低下または消失を伴う長さ依存性軸索性多発神経障害が確認された。重度の右尺骨神経障害と軽度の左尺骨神経障害、および両側手根管症候群が認められた。

血清水銀濃度は著しく高く、血清中の水銀濃度256 nmol/L（正常範囲 <25）であった。患者はボディビルに熱中しマグロを過剰摂取していることから、最終的にマグロ過剰摂取によるメチル水銀による慢性水銀中毒と診断されている（水銀の化学形態の同定はされていない）。マグロの摂取は25年間におよび、筋肉の成長を最大限に高めるための高タンパク食として、毎日ツナ缶4缶を摂取していたという。

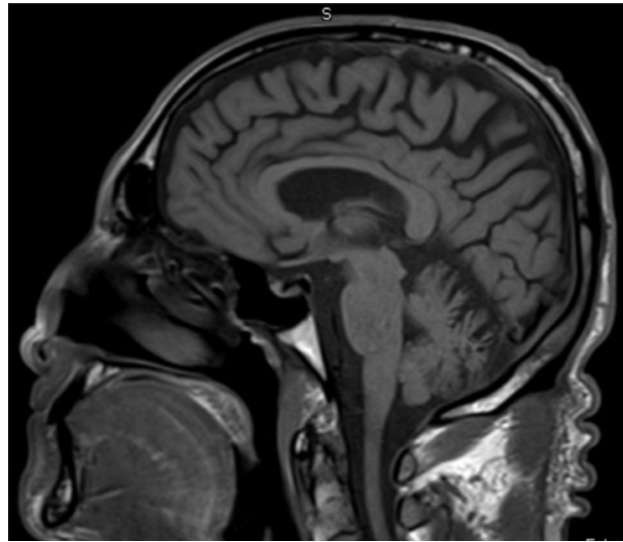


図 3-5-1（引用文献の Figure 1）

Figure 1 MR scan of brain (T1 weighted sagittal) showing cerebellar atrophy (32)

治療として、マグロの多食を抑制するとともに、ジメルカプトコハク酸によるキレート剤の処方により血清水銀濃度は低下し、治療3ヶ月後に48 nmol/L、さらに治療を継続し最終的に13 nmol/Lと正常範囲内となった。キレート療法により神経学的損傷を元に戻すことは不可能であったが、さらなる悪化を防ぐ意味があったと述べられている。

3-6) その他

美白化粧品による水銀曝露について文献検索を追加した。PubMedにて“mercury OR methylmercury”、“skin lightening OR skin whitening”を含む文献を2023-2024年で検索した。タイトルに“Education”を含まない文献とする検索を実施したところ9報が該当し、文献1報を選択した。さらに、美白化粧品に関する系統的レビューが2022年に報告されていたことから、1報を追加し、計2報の文献を紹介する。

美白製品による水銀曝露の系統的レビュー(34)についてまず整理する。美白製品の水銀汚染に関する国際的な調査では、製品中の水銀濃度が水俣条約により1 µg/g以下に規制されているにもかかわらず、基準を超える製品が各国で流通している実態が浮き彫りとなっている。2000年から2022年に発表された41件の文献を解析し、22か国における787製品のデータを分析した結果、1 µg/gを超える製品が全体の25%に達していることが確認されたという（図3-6-1）。製品の使用に伴い、消費者の

尿、血液、髪の毛における水銀濃度が基準を超える事例が多数報告され、深刻な曝露実態があることも記載されている。特に尿中の水銀濃度では、ACGIH（2016）のガイドラインである20 $\mu\text{g/g Cr}$ を超える例が67%に上り、頭髮中の水銀濃度も中央値が51 $\mu\text{g/g}$ （四分位範囲30-135 $\mu\text{g/g}$ ）と高値で、外部からの水銀付着が示唆される。女性や若年層が主な曝露者である点も特徴である本が強調されている。

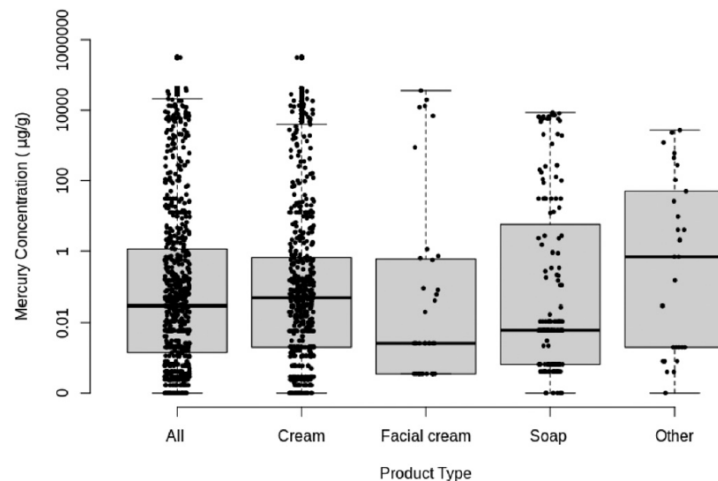


図 3-6-1（引用文献の Figure 1）

Figure 1. Box plots showing mercury concentrations (micrograms mercury per gram) found in a 11738 skin-lightening products (as well as increams, facial creams, soaps, and other categorized items). We excluded 49 skin-lightening products (32 creams and 17 “other” items) because mercury concentrations were only available for these as ranges and not discrete values. The box plot midline represents the median value, the box limits represent the IQR, and the lower and upper whiskers are 1.5 times the 25th and 75th percentile values, respectively. Note: IQR, interquartilerange.

ナイジェリアで販売されている美白化粧品に含まれるハイドロキノン、水銀、砒素に関する報告がある(33)。ナイジェリアのイロリンで市販されている美白製品に含まれる水銀、ハイドロキノン、砒素などの有害成分の実態を調査したところ、10製品全てから水銀が検出され、そのうち3製品が1 $\mu\text{g/g}$ を超える濃度を含んでいた（図3-6-2）。また、複数の製品からハイドロキノンおよび砒素が検出され、特にハイドロキノンについてはナイジェリアの規制（濃度2%以上）を超える製品も確認された。砒素の検出は、製造過程での汚染や管理の不備を示唆しており、消費者が長期的に使用することによる慢性的な健康リスクが懸念される。分析手法は、BamideleはCVAASやICP-OESなど高精度の手法を用いることで分析精度が改善され、信頼性の高いデータを提供している。この研究により、ナイジェリア国内における有害成分含有化粧品の規制強化の必要性が浮き彫りとなり、消費者教育の重要性も再確認され、政府、医療機関、NGOが連携して消費者の水銀およびその他の有害物質に対する認識を向上させる必要があると結論づけられている。なお、今後の曝露リスク低減には、分析技術のさらなる向上と厳密な品質管理が不可欠であると考えられる。

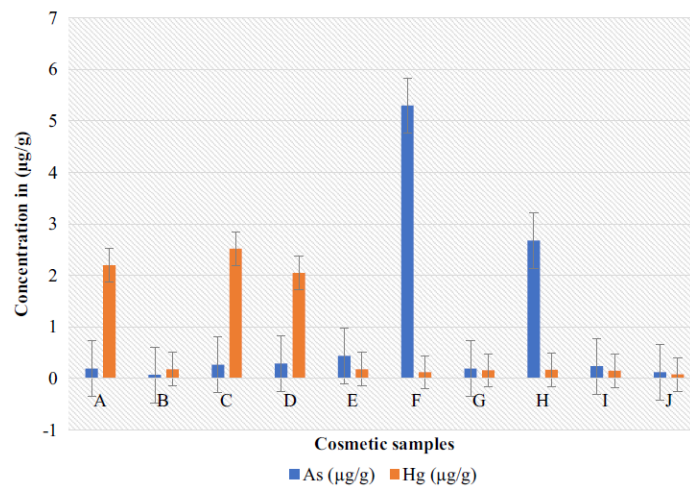


図 3-6-2 (引用文献の Figure 3)

Figure 3. Mercury and arsenic levels in µg/g in skin-lightening cosmetics measured using AAS at wavelengths of 253.7 and 193.7 nm, respectively.

カナダのSaskatchewan研究所のJamesら(1)は、シシンクロト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、 α -mercury-acetaldehydeではないかと報告した。すなわち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、メチル水銀の前駆体である化合物がより主要な生成物ではないかとする見解である。このJames論文が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(2024年11月17日実施)。2024年には新たに3報の論文が発刊されており、水俣病との関連での引用は1報であり、他は分析方法上の引用であった(図3-6-3)。

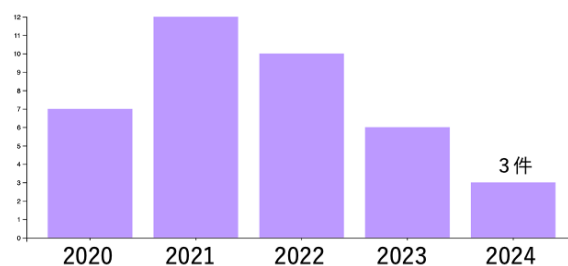


図 3-6-3 James 論文の Web of Science による被引用度の推移

Jamesらの文献(1)を引用したTakaokaら(35)は、メチル水銀の非汚染地区である奄美地域での体性感覚障害に関する調査を実施し、触覚と痛覚の両方が末梢四肢に観察される割合を明らかにし、汚染地区住民における四肢優位の感覚障害の寄与率と比較し、感覚障害の有無が水俣病の診断に有用であることを報告している。その論文の考察部分で水俣病の原因物質について以下のように記載しており、「In 2020, James et al. [29] proposed a theory that the cause of Minamata disease was not methylmercury, but rather α -mercuri-acetaldehyde, based on the fact that in one of the

historical cat specimens that had died in 1959 and had been preserved for 60 years, methylmercury was absent, and α -mercuri-acetaldehyde and inorganic mercury were present. However, this showed that α -mercuri-acetaldehyde was one of the factors resulting from exposure, and there is no information other than the one cat that shows a relationship between α -mercuri-acetaldehyde and health problems. , , , Although there is a possibility that α -mercuri-acetaldehyde may be one of the factors causing the health problems of Minamata disease, there is no evidence to suggest that it replaces methylmercury.」、水俣病の原因物質としてのメチル水銀の寄与を否定していない。

4. 毒性メカニズム

毒性メカニズムを中心として、2024年に発刊された哺乳動物および細胞を対象とする文献のうち注目した研究を検索するとともに、毒性発現における腸内細菌の関わりについてレビューを実施した。

4-1) 毒性メカニズムに関するレビュー

2024年に発刊された論文について、PubMedにおいて検索した結果、17件の論文がヒットした。検索式は、(((Methylmercury[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract])) NOT (human[Title/Abstract])) NOT (review[Title/Abstract])とした。このうち哺乳動物および細胞を対象にMeHgの毒性メカニズムを解析した論文は6報であった。研究内容の内訳は（１）神経発達に対するMeHgの毒性に関する研究が２報、（２）酸化ストレスおよび小胞体（ER）ストレスを介したMeHgの毒性メカニズムが２報、（３）末梢神経細胞におけるMeHgの毒性メカニズムが２報。そのうち（２）と（３）の４報は「重金属等の健康影響に関する総合的研究」の課題研究であったことから、（１）神経発達に対するMeHgの毒性に関する研究論文２報についてレビューを実施した。

4-1-1) ミトコンドリア品質管理と MeHg

Huらは胎児期曝露による子世代の認知機能障害のメカニズムとして、ミトコンドリア恒常性の破綻に着目している(36)。MeHgの神経発達毒性の主要なメカニズムとしてシナプス伝達障害が挙げられ、MeHg曝露が脳の発達過程でシナプス可塑性を損ない、認知障害を引き起こす可能性が示唆されている。シナプス機能には大量のATPが必要であり、その供給を担うミトコンドリアの機能障害が重要な要因と考えられる。ミトコンドリアは、エネルギー産生に加えて、分裂・融合、ミトファジー、生合成といったミトコンドリア品質管理（MQC）を通じて恒常性を維持しているが、MeHg曝露によりMQCの制御が乱れると、ミトコンドリアの損傷が蓄積し、神経細胞の機能不全や細胞死を引き起こす可能性がある。MQCは居着いて補足すると、MQCはミトコンドリアの健康を維持するための細胞内ネットワークであり、エネルギー恒常性の維持に不可欠な保護システムである。MQCは、環境変化に応じて調節され、以下の3つの主要なプロセスを通じて機能する(37)。

- ① ミトコンドリアダイナミクス（分裂・融合）：ミトコンドリアは、分裂と融合を繰り返すことで、その構成成分を調整し、適応的に機能を維持する。分裂：ダイナミン関連タンパク質1（DRP1）やミトコンドリア分裂タンパク質1（FIS1）によって制御され、損傷したミトコンドリアの隔離や新陳代謝に重要となる。融合：ミトコンドリア融合関連タンパク質1/2（MFN1/MFN2）によって調整され、健康なミトコンドリア同士が統合することで、機能の回復や遺伝情報の均質化を行うとされる(38)。
- ② ミトファジー（不要なミトコンドリアの選択的除去）：ミトファジーとは機能不全に陥ったミトコンドリアを選択的に除去するプロセスであり、細胞の健康維持に不可欠である。PINK1/Parkin経路が代表的なメカニズムであり、PINK1が損傷したミトコンドリアを認識し、Parkinを介してオートファジー関連タンパク質LC3をリクルートすることで、分解を促進することが解明されている(39)。
- ③ ミトコンドリア生合成（新しいミトコンドリアの生成）：ミトコンドリアの再生には、PGC1- α が中心的な調節因子として機能し、下流の核呼吸因子1（NRF1）やミトコンドリア転写因子A（TFAM）が制御する。これにより、新しいミトコンドリアが産生され、エネルギー代謝を維持することが示されている(40)。

ミトコンドリアの分裂・融合、ミトファジー、生合成は相互に連携しながら機能し、適切なバランスが保たれることで、神経細胞の恒常性が維持される。しかし、MeHgによる神経発達毒性の影響下では、このバランスが崩れる可能性がある。MeHgがMQCにどのように影響を与えるのか、またその調節メカニズムについては未解明の部分が多く、今後の研究が必要である。そこで著者らは、母体のMeHg曝露が子世代の認知機能障害を引き起こすメカニズムとして、ミトコンドリア恒常性の破綻に着目した。具体的には、MeHg曝露による行動変化、神経細胞の損傷、シナプスマーカーの発現異常、海馬におけるMQCプロセスの変化を解析することで、神経発達毒性におけるミトコンドリアの役割を明らかにすることを目指した。

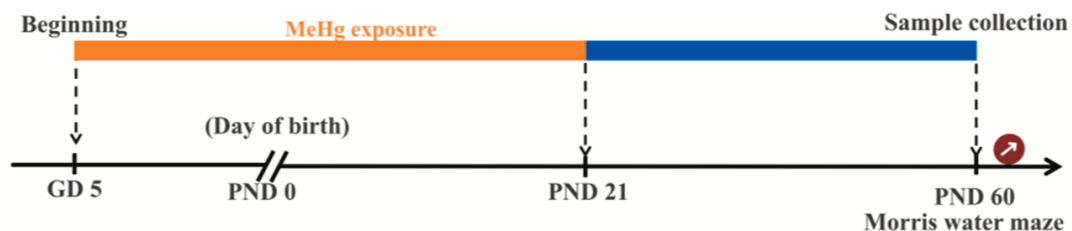


図 4-1 (引用文献の Fig. 1)

Fig.1. Maternal MeHg treatment altered rat performance and swim strategy in the MWM. :妊娠 Sprague Dawley 系ラットに 0.6、1.2、2.4 mg/kg 体重当たりの MeHg を経口投与し、母親 MeHg 曝露モデルを構築した。子世代における認知機能の変化や神経細胞の損傷、ミトコンドリア機能への影響を検討した。

母親のメチル水銀 (MeHg) 曝露が出生仔の学習能力に与える影響について確認するため、妊娠15日目から生後21日目までの母親ラットへのMeHg曝露が、出生仔の認知機能に影響を及ぼすかを検討した (図4-1)。水迷路試験 (MWM) で学習能力を評価したところ、最初の訓練日には全群で違いはなかったが、訓練を重ねるとMeHg曝露群ではプラットフォームの場所を学習する能力が低下した。特に4日目に中・高用量のMeHg投与群が対照群に比べて探索範囲が広く、効率的にプラットフォームへ到達できなかったことから、MeHg曝露群の子孫は空間学習能力が低下し、到達時間が長くなった。次に、出生仔の記憶機能に与える影響を評価するため、プラットフォームを取り除いた空間探索試験を実施した。MeHg曝露群の子ラットは、プラットフォームがあった象限で過ごす時間や、その場所を横切る回数が有意に減少したことから、MeHg曝露によって記憶保持能力が低下していることが示された。脳組織に与える影響については、PND60 (生後60日) のラットの脳組織を解析したところ、MeHg曝露群の脳内総水銀濃度 (THg) が対照群よりも有意に高く、ニッスル染色による組織観察ではMeHg曝露群で神経細胞の配列が乱れ生存細胞数の減少が確認された。シナプス機能に関連するタンパク質 (SYP, PSD-95, BDNF) の発現レベルも低下した。以上の結果は、母親のMeHg曝露は、出生仔の空間学習・記憶能力を低下させ、その認知機能低下は、脳内の水銀蓄積、神経細胞の損傷、シナプスタンパク質の減少と関連していることを示している。

次に、出生仔の海馬MQC (ミトコンドリア品質管理) の混乱に着目した解析を実施している。ミトコンドリアの形態変化については、出生仔 (PND60) 海馬ニューロンでミトコンドリアが損傷し、膨張したマトリックスや崩壊したリッジが観察された (図4-2)。さらに、オートファジー (細胞の不要な成分を分解するプロセス) が活性化していた。ミトファジーの異常な活性化については、MeHg曝露群でPINK1やParkinなどのミトファジー関連タンパク質の発現が上昇し、LC3の活性化とp62の低下が確認された。これは、ミトコンドリアの分解が過剰に進行していることを示唆するという。さらに、ミトコンドリアの過剰な分裂を促進するDRP1とFIS1の発現についても亢進が観察され、短い棒状のミトコンドリアが多いことが観察された。これは、MeHgによってミトコンドリアの正常な融合と分裂のバランスが崩れていることを示している。さらに、ミトコンドリアの生合成シグナルである、PGC1- α 、NRF1、TFAMといったミトコンドリアの新生 (生合成) に関与するタンパク質の発現が海馬で上昇しており、ミトコンドリアの機能障害を補おうとする生体の適応反応と考えられた。以上の結果は、MeHg曝露により、ミトコンドリアの恒常性 (MQC) が乱れ、過剰なミトファジーとミトコンドリア分裂が促進され、海馬ニューロンの機能障害が引き起こされることを示している。

SIRT3/AMPKシグナルの活性化についても検討が行われており、MeHg曝露群では、SIRT3、p-LKB1 (リン酸化LKB1)、p-AMPK (リン酸化AMPK) の発現が上昇したが、LKB1とAMPKの総タンパク質レベルには変化がなかった。SIRT3、p-LKB1、p-AMPK発現は、PINK1やParkin (ミトファジー関連)、DRP1やFIS1 (ミトコンドリア分裂関連)、PGC1- α やNRF1 (ミトコンドリア生合成関連) と正の相関を示した。一方で、神経機能に重要なPSD-95、SYP、BDNFとは負の相関があった。以上から、MeHgは

SIRT3/AMPKシグナルを活性化し、ミトファジーやミトコンドリア分裂を促進することで、MQCのバランスを崩し、最終的に海馬ニューロンの機能障害を引き起こす可能性がある。

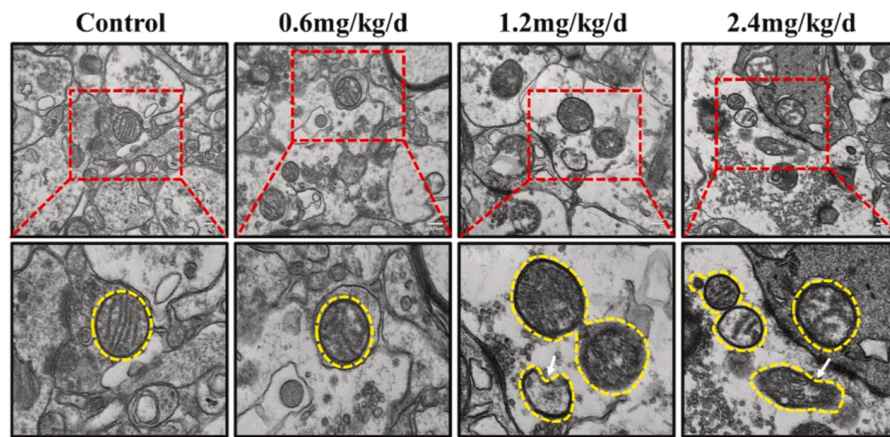


図 4-2 (引用文献の Fig. 3)

Fig. 3. Maternal exposure to MeHg disrupted mitochondrial quality control in the hippocampus of offspring rats. Ultra-structure of mitochondria in the hippocampal neuronal synaptic tissues by TEM observation and representative images show autophagy and fission of mitochondria. Yellow dotted lines depict the mitochondrial edges and white arrows represent fission site, scale bar=200 nm. TEM 観察による海馬神経細胞シナプス組織のミトコンドリアの超構造と、ミトコンドリアのオートファジーと分裂を示す代表画像。黄色の点線はミトコンドリアのエッジを表し、白矢印は分裂を表す。

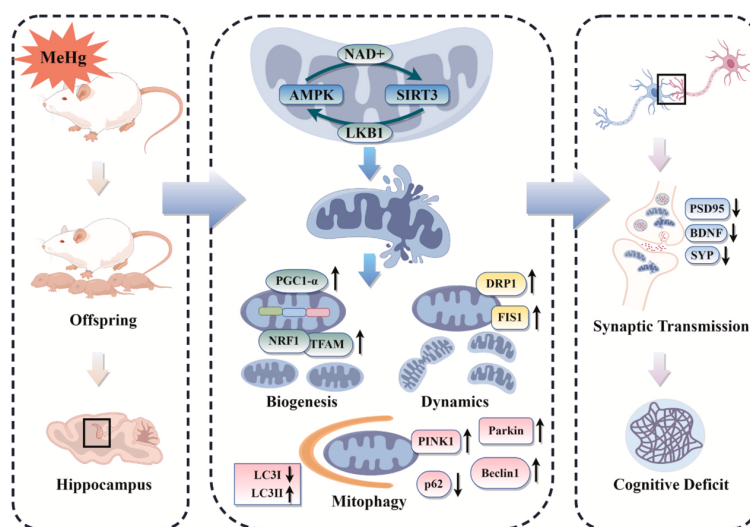


図 4-3 (引用文献の Fig. 5)

Fig. 5. Schematic representation of methylmercury-induced cognitive impairment.

以上から、MeHgの神経毒性の分子メカニズムについて、MeHgは神経細胞のミトコンドリア品質管理（MQC）を乱し、ミトコンドリアの動態異常や過剰なミトファジーを引き起こすことが明らかになった。さらに、MeHgはSIRT3の活性を増加させ、LKB1を介したAMPKのリン酸化を促進することで、ミトコンドリアストレスを悪化さ

せる。これにより、神経細胞の損傷やシナプス機能の低下につながる可能性があることが示唆されている（図4-3）。この報告は、MeHgの毒性に関与するシグナル伝達経路について新たな知見を提供するものと考えられた。

4-1-2) グリオキサラーゼ 1 (Glo1) と神経発達

Glo1は、有害な代謝物であるメチルグリオキサール (MGO) を分解する重要な酵素であり、食事や環境汚染物質からの影響も受ける。また、Glo1と自閉症スペクトラム障害 (ASD) との関連が明らかになっており、ASD患者の死後脳組織ではGlo1の酵素活性が低下し、MGOの蓄積が確認されている。Glo1遺伝子の変異はASD発症に関与する可能性が指摘されている。さらに、Glo1が神経発達や神経新生に関与していることが示唆されており、Glo1をノックダウンするとMGOが蓄積し、大脳皮質の発達中の前駆細胞が早期に神経へと分化することが分かっている。また、Glo1の阻害やMGOの蓄積によって、TrkBシグナルが活性化し、AktやERKのリン酸化を介してCREBが活性化される。これらの知見から、神経新生に関わるBDNFの発現が促進されることが示唆される。

メチル水銀 (MeHg) と神経発達について、MeHgは血液脳関門や胎盤を通過し、胎児の神経発達に影響を与える環境有害物質であり、小児の認知障害や運動機能障害を引き起こすことが知られている。妊娠マウスにE0（胎生0日）からP0（出生0日）まで0.2 ppmのMeHgを含む飲料水を投与した結果、成体マウスに自閉症スペクトラム障害 (ASD) に似た行動（社交性やコミュニケーション能力の低下、反復行動）が見られることが報告されている。出生前のMeHg曝露により、大脳皮質の発達過程で神経細胞の早期分化が誘導されるが、これはアポトーシスを引き起こさない用量のMeHgでも、胎児の大脳皮質に影響を与え、神経機能に長期的な変化をもたらす可能性を示唆している。一方で、MeHg曝露とASDの関連を示す疫学的証拠はまだ確認されておらず、そのメカニズムも解明されていない。MeHgによる神経発達異常の細胞・分子レベルの仕組みを解明することは、環境化学物質などの非遺伝的要因がASDの発症にどのように関与するかを理解する上で重要である。

Leungら(41)は、ASDに関わる環境因子と遺伝的要因の相互作用を解明し、ASDリスクの早期発見に役立つバイオマーカー候補や標的治療の可能性を探ることを目的とし、3つの実証を目指した。①胎生期に低用量MeHgに曝露すると、Glo1の発現が低下し、神経細胞の早期分化が促進されるかの検証、②培養胚性放射状グリア前駆細胞 (RGP) において、Glo1のノックダウンがMeHg曝露と同様の神経分化の促進を引き起こすのかの検証、および③Glo1を過剰発現させることで、MeHgによる異常な神経分化を正常なレベルに戻せることの検証である。

低用量MeHg曝露によるRGP細胞のGlo1発現について検討したところ、シングルセルRNAシーケンス解析により、胎生期の低用量MeHg曝露 (0.2 ppm) がRGP細胞の直接的な皮質ニューロンへの分化を促進し、中間前駆細胞の段階を省略することが判明した。さらに、Glo1遺伝子の発現がRGP細胞で有意に低下していることが確認された。

Glo1の発現低下と神経細胞の早期分化については、培養RGP細胞にGlo1の発現を抑制するshRNAを導入した結果、ニューロンマーカー（ β IIIチューブリン）陽性細胞の増加、前駆細胞マーカー（Ki-67、Sox2）陽性細胞の減少が観察され、MeHg曝露による神経分化の促進と同様の結果であった。

さらに、Glo1の過剰発現とMeHgによる神経分化の抑制について検討した。Glo1を過剰発現させたRGP細胞を250 nM MeHgに曝露したところ、MeHgによって増加したニューロンの割合は正常レベルに回復し、前駆細胞の減少が抑制できた。

MG0がCREB経路を介してMeHgによる神経分化を促進するかを検討した。MeHg曝露によりGlo1の発現は低下し、MG0が蓄積すると考えられる。MG0を消去するN-アセチル-L-システイン（NAC）やアミノグアニジン（AG）の投与により、MeHgによる早期神経分化が抑制され、CREB阻害剤（iCREB）の投与も同様の効果を示したことから、MG0がCREBの活性を刺激し、MeHgによる神経分化を媒介していることが示唆された。このことから胎生期の低用量MeHg曝露はGlo1の発現を低下させ、MG0の蓄積を引き起こし、CREB経路を介して神経細胞の早期分化を促進すると考えられた。

以上から、胎児期に低用量MeHgに曝露を行うことで、Glo1の発現が低下し、それが脳皮質の早期神経分化を引き起こす要因となることが明らかになった。また、MeHg曝露とGlo1（ASDリスク遺伝子）の発現低下が、大脳皮質の発達に直接関係していることを示し、神経発達障害における遺伝子-環境相互作用の重要性を裏付ける結果となったと考察された。

4-2) 腸管細菌の関与

MeHgは魚介類を通じて摂取され、主に腸で吸収されるため、腸内細菌の役割が重要と考えられる。腸内には数兆の細菌が存在し、腸内細菌叢は宿主の健康維持に重要な役割を果たすことが近年明らかにされている。腸内細菌は単なる共生者にとどまらず、代謝、免疫、神経など宿主の多くの生理機能を調節する。また、腸内細菌が産生する代謝物もその機能の多様性を支えており、メタボロミクスやメタゲノム解析技術の発展により、腸内細菌由来の代謝物や関連遺伝子が多数発見され、腸内細菌叢は「新たな代謝器官」としても考えられるようになった。一方、腸内細菌は外的環境要因の影響を受けやすいが、従来の研究では宿主臓器への環境曝露影響のみが注目されてきた。しかし、腸内細菌の代謝器官としての役割が明らかになった現在、腸内細菌への曝露影響の解明が急務である(42)。この総説では、MeHg曝露に対する腸内細菌叢の役割について新たな知見が提示されており、MeHg研究の新たな展開に貢献することが期待される。

さて、腸内細菌はMeHgを無機水銀（iHg）に変換する脱メチル化過程を担い、毒性の軽減を助けている。この過程により、MeHgの排泄が促進され、宿主の神経系への影響が抑えられている。そのため、抗生物質などで腸内細菌叢が攪乱されると、この解毒機能が低下し、MeHg排泄が減少することが示されている。また、腸内細菌の構成には個人差があり、これがMeHg排泄の個人差にも影響を与えると考えられている。一方で、MeHg曝露は腸内の細菌叢にも影響を与えており、MeHgの吸収や他の毒物の影響にも関連し、腸のバリア機能を通じて体全体の健康に影響を与える可能

性がある。さらに、腸内細菌とその代謝産物はヒトの生理機能や免疫系と密接に関連しているため、MeHgによる腸内細菌叢への影響は腸-脳軸を通じた神経毒性にも影響を与える可能性がある。これらのことから、腸内細菌叢とMeHgの相互作用を解明することで、MeHgによる神経毒性のメカニズムの理解が進み、腸内細菌を活用した解毒戦略の可能性が期待される。この総説では、MeHgの解毒・排出における腸内細菌の役割とMeHg曝露が腸内細菌叢組成に及ぼす影響についてまとめた報告である。

4-2-1) 腸管における MeHg の脱メチル化

MeHg曝露後、糞便中のiHgが主要な排泄形態であり、腸内での脱メチル化がMeHg解毒に重要な役割を果たしていることが確認されている。動物モデルの実験から、腸管内でのMeHgの脱メチル化が進み、糞便中のHgが総排泄量の80%を占めることが報告されている。小腸下部が脱メチル化の主な部位であり、実験ではMeHg曝露後に腸管内の上部から下部にかけてiHg割合が増加する。MeHgの一部は胆汁を介して腸内に排出され、再吸収される前にiHgに変換されることで再循環が制限される。胆汁の水銀排出量はMeHg曝露直後の1日目で糞便排出量の約4倍に達し、胆管を結紮すると糞便中のiHgが減少することから、胆汁中のMeHgが腸内でiHgへと変換されている可能性が示唆されている。また、MeHg曝露後98日間の観察では、糞便中のiHgと有機水銀の排泄速度が徐々に低下し、最終的に糞便中には初回投与量の65%がiHgとして、15%が有機水銀として排泄された。魚に含まれる低レベルのMeHgに曝露された人を対象にした研究では、食後の糞便中のiHg割合に個人間および個人内の大きな変動が見られた（個人内iHg%: 58.9-89.8%; 個人間iHg%: 73.5-97.0%）。また、毛髪の方節的水銀レベルから推定されたMeHgの排泄率は糞便中のiHg割合とよく相関した。これらの研究は、急性の高レベルMeHg曝露や慢性的な低レベルのMeHg曝露（魚の摂取による）後の主要な排泄形態が糞便中のiHgであることを示している。

4-2-2) 抗生物質や食事が糞便中の iHg 排泄に与える影響

ヒトの研究では、抗生物質（アジスロマイシン）投与によりMeHgの排泄が遅延し、半減期が44日から80日に延びることが確認されている。動物実験でも抗生物質処理により糞便中のiHg排泄が減少し、組織内MeHg蓄積が増加することが示されている。これにより抗生物質投与によるMeHg毒性の発症率は高まる可能性が示唆される。また、食事の違いもMeHgの排泄に影響を及ぼす。例えば、高タンパク質食を与えた動物は、ペレット食やミルク食の動物よりも糞便中の水銀排泄率が高いことが示されている。抗生物質前処理により、食事による排泄率の違いは軽減され、ミルク食の動物で体内水銀負荷が最も高くなった。このような影響は、腸内微生物によるMeHgの脱メチル化を介していると考えられる。さらに、低吸収性のiHgが腸内微生物によって生成されることで、脳へのMeHg負荷や神経毒性の軽減につながる可能性が示唆される。ヒトの研究では、魚摂取後に抗生物質（アモキシシリンやアジスロマイシン）を摂取するとMeHgの排泄が遅延することが確認されており、プロバイオティクスヨーグルトが妊婦の体内水銀レベルの低減に寄与したとの報告もあり、腸内微生物の構成変化による保護効果が考えられる。

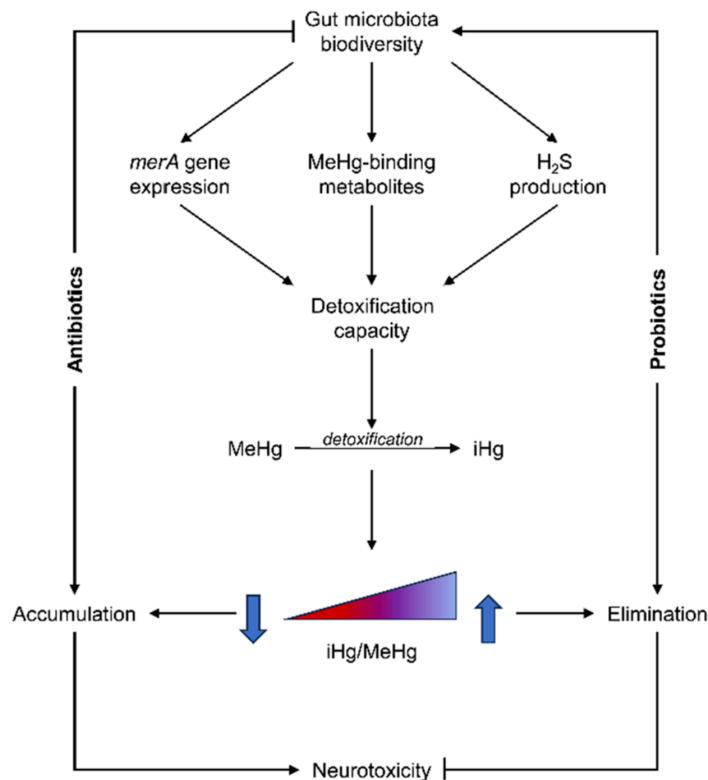


図 4-4 (引用文献の Fig. 1)

Fig. 1 The proposed mechanisms of bacteria-mediated MeHg detoxification in the intestinal tract

腸内細菌の脱メチル化能力には、いくつかのメカニズムが関与している可能性がある。特に一部の耐水銀性細菌は、メルオペロン（*merA* を含む水銀還元酵素）を介して MeHg を解毒する。しかし、*merA* を持つ腸内細菌はわずか（<0.001%）であり、そのためヒトにおける MeHg 脱メチル化に対する意義は疑問視されている。また、超硫黄分子や H₂S といった細菌の代謝産物が MeHg に直接結合し、無毒な硫黄付加体を形成して排泄を促進する可能性も提案されている。腸内細菌の MeHg 解毒への役割は、抗生物質が腸内細菌を抑制し（⊥）MeHg の排泄を減少させ、逆に蓄積を促進（→）して神経毒性を引き起こすことから支持される。一方で、プロバイオティクスの投与は MeHg の解毒および排泄を促進し、MeHg による神経毒性を軽減する可能性がある。

4-2-3) 水銀種の変換における腸内細菌の潜在的メカニズム（図 4-4）

抗生物質や高繊維食を用いた動物実験から、MeHg 曝露後に無機水銀（iHg）の排泄を促進する役割が示唆されているが、腸内での iHg 増加のメカニズムはまだ解明されていない。環境中の細菌には、iHg を MeHg にメチル化する *hgcA* および *hgcB* 遺伝子を持つものもあり、耐水銀性の細菌は *mer* オペロン（*merA* や *merB* を含む）によって MeHg を解毒するが、ヒト腸内の微生物群には *merA* がわずかに存在するのみで、*hgcA* や *merB* は検出されていない。このため腸内微生物による MeHg の iHg への変換は化学的な反応が関与していると考えられている。一部の腸内細菌が有機・無機 Hg を揮発性の Hg₀ に変換する能力を有することが示されており、腸内微生物の活性に依存して MeHg が iHg に変換されることも確認されている。培養実験では、抗生物質が

変換を抑制し、培養中MeHgが減少することも示されている。さらに、ヒトやラットから分離された細菌株はMeHgの脱メチル化能を持ち、特にBacteroides属、ビフィズス菌属、E. coliが活発に脱メチル化を行うことも報告されている。

一方で、システイン (CysSH) やグルタチオン (GSH)、硫化水素 (H_2S) に硫黄原子が付加したシステインパースルフィド (CysSSH) やグルタチオンパースルフィド (GSSH)、二硫化水素 (H_2S_2) などの超硫黄分子は生体内で生成され、MeHgの解毒に関与することが知られる。Cystathionine γ -lyase (CSE)などの超硫黄分子生成酵素がMeHgを低毒性の硫黄付加体に変換することで解毒作用が発揮され、CSEノックアウトマウスでは脳内の水銀レベルが高くなることが確認されている。また、腸内細菌が生成する H_2S や H_2S_2 はMeHg毒性を軽減する役割があり、無菌マウスではそれらの濃度が低く、体内水銀レベルが高くなることも示唆されている。

4-2-4) MeHg 曝露が腸内細菌に与える影響

ヒトを対象とした研究では、MeHg曝露が腸内細菌に与える影響について、特定の腸内細菌の豊富さがMeHg曝露のバイオマーカーと関連していることが知られているが、因果関係は明らかではない。妊婦を対象にした研究では、糞中の総水銀量に対してMeHgはごくわずか (0.78%) であり、血中MeHgは総水銀と関連があるものの、糞中MeHgとは関連がなかった。糞中の腸内細菌のプロファイリングにより、Proteobacteria門と糞中MeHgに負の相関が観察されるものの、限られたデータに基づく知見であり、他の腸内細菌 (Akkermansia属など) との関連も指摘されている。また、妊娠中の腸内細菌の多様性は、妊娠初期と後期で異なり、妊娠初期には糞中MeHgと腸内細菌の多様性に関連があることも報告されている。糞中iHgとMeHgは妊娠初期にPrevotella属やLachnospiraceae属と関連する報告もある。妊娠後期には、LachnospiraceaeやMegasphaera、Parabacteroidesが糞中iHgと関連しており、妊娠段階によって腸内細菌とMeHg曝露の関係が異なることが示唆されている。

4-2-5) MeHg が腸内細菌量に影響を及ぼす実験的証拠

培養系や実験動物、野生動物を対象にした研究では、MeHgがラクトバチルス属 (L. reuteri、L. casei、L. acidophilus) の増殖を用量依存的に抑制することが示されており、これら抑制は超硫黄分子ドナーである Na_2S_2 の添加によりその抑制が部分的に緩和されることが示されている。また、親がMeHgに曝露されたミノアの幼魚でも、腸内細菌の構成が変化し、高濃度のMeHg曝露でProteobacteria門とBacteroidetes門が優勢になることが報告されている。ラットでは、慢性的なMeHg曝露がBacteroidetes門を減少させ、Firmicutes門を増加させ、急性曝露によっても同様の変化が確認された。さらに、急性MeHg曝露で腸内のGABA濃度が増加し、神経伝達物質に影響を及ぼす可能性が示唆されている。野生動物 (太平洋のオスのセイウチ) も水銀に曝露されており、腸内細菌の多様性と糞中のMeHgが関連していた。特にFirmicutes門は糞中MeHgと正の相関があり、これらの研究はMeHg曝露が異なる動物モデルにおいても腸内細菌に影響を与えることを示唆している (図4-5)。

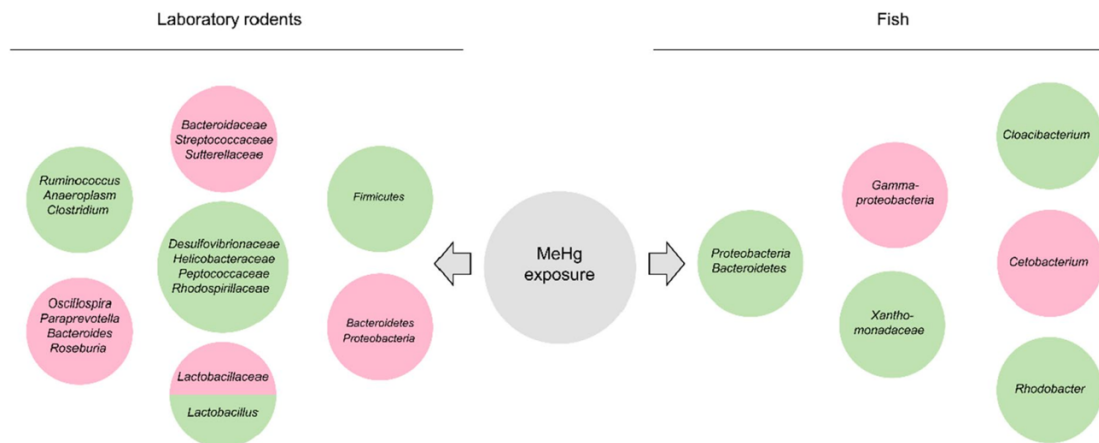


図 4-5 (引用文献の Fig. 2A)

Fig. 2 A summary of experimental evidence demonstrating. MeHg-induced modulation of gut microbiota taxonomic characteristics in laboratory rodents (predominantly rats) and fish (predominantly fathead minnows). Red color is indicative of inhibition of bacterial growth in response to MeHg treatment, whereas green color is indicative of increased abundance of bacterial taxa upon MeHg exposure. (Color figure online)

実験により示された、MeHg による腸内細菌の分類学的特徴への影響の概要を、実験室で飼育されたげっ歯類（主にラット）と魚類（主にファットヘッドミノー）について示す。赤色は MeHg 処理に対する細菌の成長抑制を示し、緑色は MeHg 曝露によって細菌群が増加したことを示す。

4-2-6) MeHg と腸内細菌に関する整理

Hgの糞からの排泄はMeHg代謝における速度制限ステップであり、体内の水銀負荷を決定している。多くの研究により、腸内細菌がMeHgを脱メチル化して排泄を促進することが示されているが、腸内細菌によるMeHgの脱メチル化のメカニズムは不明である。腸内細菌によって生成される超硫黄分子をはじめとした硫黄化合物などの代謝物はMeHgの排泄に寄与している可能性がある。プロバイオティクスの補給によるMeHg排泄促進は、脆弱な人々を守るための有望なアプローチになりうる。しかし、腸内の各種細菌がMeHg代謝に果たす役割にはまだ不明な点が多い。また、腸内細菌は腸内細菌-脳軸を通じて脳機能や脳疾患への感受性にも影響を与える。腸内細菌が産生する神経伝達物質とMeHgの神経毒性との関係を解明する研究は、MeHgの新たな神経毒性メカニズムを提供できる可能性があるため、腸-脳軸を介してMeHgの毒性に与える影響についても今後の研究が必要である。

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、水俣条約を通じて地球規模の汚染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。

野生生物を対象とする文献数は多く、引き続き膨大な知見が集積されている。その中で、カナダ北極圏西部ボーフォート海のシロイルカの水銀レベルについて詳細に解析した報告では、筋肉中水銀値が淡水流量、海氷面積、海面水温源など多様な要因に影響され、1981年～1997年にかけて増加し、1997年～2009年にかけて減少する現象が報告されている。野生生物を用いたモニタリング結果を検討する上で示唆に富む報告と考えられた。

魚類の汚染レベルはヒト曝露に直結することから重要と考えられるが、アマゾン川流域では金鉱山や川との物理的な距離に関係なく水銀に曝露されるという指摘が着目された。また、金鉱山における水銀利用と関連した環境汚染について、現在水銀利用を抑制する方向となっていることに加え、アマルガム法と青化法を組み合わせることで金抽出率の改善が可能となるため、シアン化水銀による環境汚染に関する情報収集が重要となるとの指摘があった。

ヒト胎児期曝露に関する文献について、セーシェル共和国およびフェロー諸島における出生コホート研究からの情報発信がなく、また曝露レベルが低いこともあり有害性が観察されないとする報告も観察された。なお、MeHg曝露や ω 3系不飽和脂肪酸に関する曝露指標について、魚摂取量から推定する方法が散見されたが、より高い精度で解析するには生体試料を用いた化学分析によるアプローチが必要と考えられた。

ヒトの胎児期曝露に加え、乳幼児期～小児期におけるMeHg曝露のリスク評価の比較の必要性を指摘されている。その手法としては、胎児期曝露を妊娠中の母親毛髪水銀値、母親の血中水銀値、または臍帯血水銀値で代表させ、検査時曝露を対象児の毛髪水銀値で表現し、いずれの指標がアウトカムと強く関連するのかという視点で解析されることが多い。今回レビューした文献にその一連の指標が揃った報告はなかった。胎児期曝露と小児期曝露の比較については過去に遡って解析を行う必要があると考えられた。

Continuous NHANES

NHANES 08/2021-08/2023	NHANES 2017-March 2020 Pre-Pandemic Data		NHANES 2019-2020
NHANES 2017-2018	NHANES 2015-2016	NHANES 2013-2014	NHANES 2011-2012
NHANES 2009-2010	NHANES 2007-2008	NHANES 2005-2006	NHANES 2003-2004
NHANES 2001-2002	NHANES 1999-2000		

図 5-1 NHANES のデータベースの種別
<https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/default.aspx>

成人影響について少なくない文献が検索されたものの、その多くはNHANESのデータを活用した報告であった。NHANESは図5-1に示すように、定期的に調査が行われ、数多くのデータセットが公開されている。そして多くの研究者が様々なデータセットを入手し、多様な化学物質との関連性を解析し報告を行っており、その結果として極めて多くのリスク情報が提供されている反面、近似したデータを用いて繰り返し解析が実施されてしまう懸念も生じる。NHANESのデータセットを用いた水銀曝露のリスク解析に関する文献についても、データセットやアウトカムを含めて系統的に整理することも必要と考えられた。

今回、職業性曝露についてのレビューを試みることにし、電子廃棄物処理作業員や消防士を対象とする文献紹介を行なった。美白化粧品における水銀化合物の汚染についてもレビューを実施した。今後ともトピック的に取り上げてみたい。

本レビューの目的の一つに、海外の水俣病事例に関する文献情報の収集がある。高レベルのメチル水銀による曝露と考えられる症例が報告されており、曝露データである血清水銀値から推測すると、毛髪水銀濃度は128ppm程度（血清Hg：全血Hg=1:10、さらに全血Hg:毛髪Hg=1:250で計算）と推定され、高濃度曝露と理解された。ただし、曝露源はツナ缶の多食と記されているが、ツナ缶のみでこのような曝露レベルに至るのかは検討が必要であろう（仮にツナ缶のみによる曝露とするならば、食事内容は非常に偏ったものと推測される）。さらに病理に関するデータが不足しており、水銀中毒に起因した毒性と断定していいのかはさらに検討が必要と考えられた。

水俣病の原因物質はメチル水銀であることがこれまで定説とされてきたが、2020年にこの定説に問題提起を行う論文が発表された(1)。本年度もその文献の被引用調査を実施したが、水俣病の原因物質の見直しの議論の中での引用は見当たらなかった。

動物実験および細胞系における毒性メカニズム論文について、2024年に発刊された文献を検索し報告したが、その中でもミトコンドリアへの影響を考慮に入れた解析が着目された。その他に、腸内細菌とMeHgの相互作用や関連性に関する総説を紹介した。腸内細菌をゲノムから解析する手法が確率し、腸内細菌に対する関心は近年高まっており、MeHgとの相互作用などは今後のテーマの一つになるものと考えられた。その中で、腸管におけるメチル水銀の吸収部位は従来は小腸の寄与が大きいと想定されているのではないかと考えられるが、大腸の寄与も考慮されるべきと考えられた。

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。

環境については、野生生物、金鉱山に関わる水銀汚染、水俣条約の有効性評価などに焦点を絞ったが、金製錬での青化法の活用が拡大しており、シアン化水銀による環境汚染が着目された。ヒト曝露とその健康リスクについては、胎児期曝露と成

人曝露に分けて整理したが、多数の重金属類による曝露影響を解析する報告が増えていること、中でもNHANESの公開データを用いた成人影響を検討した報告が注目された。最後に、動物実験などを中心にメチル水銀の毒性メカニズムに関する単年度レビューおよび腸内細菌とメチル水銀との相互作用についてレビューを行った。腸内細菌の役割や健康との関連性が近年注目されており、メチル水銀による健康影響を考える上でも重要な要素となるものと推測された。

水銀に関する論文数は着実に増加しているが、主要ジャーナルに掲載される総論文数がさらに増加しており、テーマとして水銀が占める割合は相対的に減少しており、水銀研究の活性化が期待された。

VI 今後の課題

次年度についても、基本的には本年度と同様なレビューを計画するが、水俣病から70周年を迎えることを念頭にした情報発信を考える。

ヒト曝露における健康リスクを明らかにする上で、胎児期曝露に加え小児期曝露を整理することが求められている。そのような命題を考察するには単年度文献レビューではなく、過去に遡ってレビューを実施する必要があるとあり、次年度以降の課題として取り組みたい。ただ、MeHgの主な曝露源と曝露経路は魚介類の摂取であるが、その食習慣は継続されることが多く、結局のところ胎児期曝露と出生後の曝露の指標には共線性が懸念され、曝露指標を分けることも難しいと懸念される。

ヒト成人の曝露影響に関する報告が増加しているが、NHANES公開データを用いた報告の割合が大きい。NHANESのデータは誰でも自由に解析できることに加え、でたセットを順番に解析するだけで原著論文とすることができるため、同じような論文が重複する恐れもある。NHANESデータを利用した論文について、アウトカムごとに、過去に遡って整理を試みたい。

毒性メカニズムについて、動物実験および細胞系の研究を対象にレビューを実施しているところであり、単年度のレビューに加え、トピックスとして何かテーマを設定するのか、担当者で検討を行いたい。

本研究に関する現在までの研究状況、業績

該当なし

引用文献

1. James AK, Nehzati S, Dolgova NV, Sokaras D, Kroll T, Eto K, et al. Rethinking the Minamata Tragedy: What Mercury Species Was Really Responsible? Environ Sci Technol. 2020; 54(5):2726-33.
2. Balamanikandan V, Shalini R, Arisekar U, Shakila RJ, Padmavathy P, Sivaraman B, et al. Bioaccumulation and health risk assessment of trace elements in Tilapia (*Oreochromis mossambicus*) from selected inland water bodies. Environ Geochem Health. 2024; 46(6):187.

3. Anjum S, Kumari A. Bioaccumulation of Lead and Mercury in Water, Sediment, and Fish Samples of Baraila Lake, Vaishali, Bihar. *Biol Trace Elem Res.* 2025; 203(2):1097-112.
4. Martoredjo I, Calvão Santos LB, Vilhena JCE, Rodrigues ABL, de Almeida A, Sousa Passos CJ, et al. Trends in Mercury Contamination Distribution among Human and Animal Populations in the Amazon Region. *Toxics.* 2024; 12(3):204.
5. Gillies EJ, Li ML, Christensen V, Hoover C, Sora KJ, Loseto LL, et al. Exploring Drivers of Historic Mercury Trends in Beluga Whales Using an Ecosystem Modeling Approach. *ACS Environ Au.* 2024; 4(5):219-35.
6. Li ML, Gillies EJ, Briner R, Hoover CA, Sora KJ, Loseto LL, et al. Investigating the dynamics of methylmercury bioaccumulation in the Beaufort Sea shelf food web: a modeling perspective. *Environ Sci Process Impacts.* 2022; 24(7):1010-25.
7. Alencar Meira da Silva H, Davée Guimarães JR. Mercury cyanide complexes and their relevance as environmental contaminants. *Chemosphere.* 2024; 350:141054.
8. Ayoo BA, Anyango SO, Mulwa RM. Cyanide and cyanidation wastes management in gold leaching plants in Siaya County, Kenya. *Environ Geochem Health.* 2024; 46(10):410.
9. Echevarría G, Lujan NK, Montoya J, Granda-Albuja MG, Valdiviezo-Rivera J, Sánchez F, et al. Abiotic and biotic factors influencing heavy metals pollution in fisheries of the Western Amazon. *Sci Total Environ.* 2024; 908:168506.
10. Saldaña-Villanueva K, González-Palomo AK, Méndez-Rodríguez KB, Gavilán-García A, Benítez-Arvizu G, Diaz-Barriga F, et al. Serum levels of inflammatory cytokines in mercury mining workers in a precarious situation: A preliminary study. *Toxicol Ind Health.* 2024; 40(3):134-43.
11. Aldous AR, Tear T, Fernandez LE. The global challenge of reducing mercury contamination from artisanal and small-scale gold mining (ASGM): evaluating solutions using generic theories of change. *Ecotoxicology.* 2024; 33(4-5):506-17.
12. Sarzo B, Ballester F, Soler-Blasco R, Sunyer J, Lopez-Espinosa MJ, Ibarluzea J, et al. The impact of prenatal mercury on neurobehavioral functioning longitudinally assessed from a young age to pre-adolescence in a Spanish birth cohort. *Environ Res.* 2024; 252(Pt 2):118954.
13. Kou X, Becerra-Tomás N, Canals J, Bulló M, Arija V. Association between Prenatal Dietary Toxicants and Infant Neurodevelopment: The Role of Fish. *Toxics.* 2024; 12(5):338.
14. Thurston SW, Ruppert D, Korrick SA. A novel approach to assessing the joint effects of mercury and fish consumption on neurodevelopment in the New Bedford Cohort. *Am J Epidemiol.* 2025; 194(1):172-84.
15. Dou JF, Schmidt RJ, Volk HE, Nitta MM, Feinberg JI, Newschaffer CJ, et al. Exposure to heavy metals in utero and autism spectrum disorder at age 3: a meta-analysis of two longitudinal cohorts of siblings of children with autism. *Environ Health.* 2024;

23(1):62.

16. Shah S, Kim HS, Hong YC, Park H, Ha M, Kim Y, et al. Infantile allergic diseases: a cohort study prenatal fish intake and mercury exposure context. *BMC Public Health*. 2024; 24(1):568.
17. Choe Y, Kim KN, Lee YJ, Kim JI, Kim BN, Lim YH, et al. Prenatal and childhood exposure to endocrine-disrupting chemicals and early thelarche in 8-year-old girls: A prospective study using Bayesian kernel regression. *Environ Res*. 2024; 263(Pt 1):120056.
18. Nakamura Y, Kobayashi S, Cho K, Itoh S, Miyashita C, Yamaguchi T, et al. Prenatal metal concentrations and physical abnormalities in the Japan Environment and Children's Study. *Pediatr Res*. 2024; 95(7):1875-82.
19. Ikeda A, Marsela M, Miyashita C, Yamaguchi T, Saijo Y, Ito Y, et al. Heavy metals and trace elements in maternal blood and prevalence of congenital limb abnormalities among newborns: the Japan Environment and Children's Study. *Environ Health Prev Med*. 2024; 29:36.
20. Yanai T, Yoshida S, Takeuchi M, Kawakami C, Kawakami K, Ito S. Association between maternal heavy metal exposure and Kawasaki Disease, the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Sci Rep*. 2024; 14(1):9947.
21. Takatani T, Takatani R, Eguchi A, Yamamoto M, Sakurai K, Taniguchi Y, et al. Association between maternal blood or cord blood metal concentrations and catch-up growth in children born small for gestational age: an analysis by the Japan environment and children's study. *Environ Health*. 2024; 23(1):18.
22. Hasegawa K, Inaba Y, Toubou H, Shibasaki T, Iwai-Shimada M, Yamazaki S, et al. Prenatal mercury exposure and the secondary sex ratio: The Japan Environment and Children's Study. *Reprod Toxicol*. 2024; 130:108685.
23. Sakamoto M, Nakano A, Akagi H. Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ Res*. 2001; 87(2):92-8.
24. Weihe P, Grandjean P. Cohort studies of Faroese children concerning potential adverse health effects after the mothers' exposure to marine contaminants during pregnancy. *Acta Vet Scand*. 2012; 54 (Suppl 1):S7.
25. Taylor CM, Golding J, Emond AM. Girl or boy? Prenatal lead, cadmium and mercury exposure and the secondary sex ratio in the ALSPAC study. *Reprod Toxicol*. 2014; 46(100):137-40.
26. Dermitzakis I, Theotokis P, Axaroglou E, Delilampou E, Manthou ME, Meditskou S. Effects of hazardous chemicals on secondary sex ratio: A comprehensive review. *Chemosphere*. 2024; 361:142467.
27. Akinleye A, Oremade O, Xu X. Exposure to low levels of heavy metals and chronic kidney disease in the US population: A cross sectional study. *PLoS One*. 2024; 19(4):e0288190

28. Li B, Xu L, He R, Li Y, Li G, Deng Y, et al. Association of aquatic food consumption, long-chain polyunsaturated n-3 fatty acid intake, and blood mercury levels with cognitive function in middle-aged and older adults. *Clin Nutr.* 2024; 43(6):1635-42.
29. Krümmel EM, Boyd AD, Brandow D, Brubaker M, Furgal CM, Gerlach R, et al. Updated review on contaminant communication experiences in the circumpolar Arctic. *Int J Circumpolar Health.* 2024; 83(1):2371623.
30. Skinner K, Ratelle M, Brandow D, Furgal C, Boyd A, Laird B. Awareness and perceptions of contaminants in the Dehcho and sahtú regions of the Northwest Territories. *Int J Circumpolar Health.* 2024; 83(1):2387381.
31. Aubrac G, Bastiansz A, Basu N. Systematic Review and Meta-Analysis of Mercury Exposure among Populations and Environments in Contact with Electronic Waste. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(19):11843.
32. Paiva AM, Barros B, Azevedo R, Oliveira M, Alves S, Esteves F, et al. Biomonitoring of firefighters' exposure to priority pollutant metal(loid)s during wildland fire combat missions: Impact on urinary levels and health risks. *Sci Total Environ.* 2024; 953:176105.
33. Edwards M, Powell R. Mercury poisoning in a bodybuilder. *Pract Neurol.* 2024; 24(3):241-3.
34. Bastiansz A, Ewald J, Rodríguez Saldaña V, Santa-Rios A, Basu N. A Systematic Review of Mercury Exposures from Skin-Lightening Products. *Environ Health Perspect.* 2022; 130(11):116002.
35. Takaoka S, Fujino T, Shigeoka SI, Itai Y. Health Effects of Methylmercury in Coastal Areas of the Yatsushiro Sea, Far from Minamata. *Toxics.* 2024; 12(10):751.
36. Hu Y, Zhang L, Tian C, Chen F, Li P, Zhang A, et al. Molecular crosstalk and putative mechanisms underlying mitochondrial quality control: The hidden link with methylmercury-induced cognitive impairment. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2024; 278:116360.
37. Ge P, Dawson VL, Dawson TM. PINK1 and Parkin mitochondrial quality control: a source of regional vulnerability in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2020; 15(1):20.
38. Archer SL. Mitochondrial dynamics--mitochondrial fission and fusion in human diseases. *N Engl J Med.* 2013; 369(23):2236-51.
39. Li J, Yang D, Li Z, Zhao M, Wang D, Sun Z, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev.* 2023; 84:101817.
40. Qi Y, Ma R, Li X, Lv S, Liu X, Abulikemu A, et al. Disturbed mitochondrial quality control involved in hepatocytotoxicity induced by silica nanoparticles. *Nanoscale.* 2020; 12(24):13034-45.
41. Leung JW, Loan A, Xu Y, Yang G, Wang J, Chan HM. Reduction of Glyoxalase 1 Expression Links Fetal Methylmercury Exposure to Autism Spectrum Disorder Pathogenesis. *Toxics.* 2024; 12(7):449.

42. Ke T, Rajoo A, Tinkov AA, Skalny AV, Tizabi Y, Rocha JBT, et al. Intestinal microbiota protects against methylmercury-induced neurotoxicity. *Biometals*. 2024; 37(3):561-76.

A review of the health effects and environmental burden of methylmercury exposure

Kunihiko Nakai

School of Sport and Health Science, Tokai Gakuen University

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

Abstract

Sixty-nine years have passed since the discovery of Minamata disease in 1956, there is no longer any level of methylmercury pollution in Japan today that would cause health hazards like Minamata disease. On the other hand, mercury is still being emitted globally from nature and anthropogenic activities, and the Minamata Convention on Mercury was concluded to curb anthropogenic pollution. Furthermore, 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, we reviewed the scientific literature focused on mercury contamination in the environment, the health effects associated with exposure to methylmercury and mercury at lower levels, and toxic mechanisms, focusing on animal experiments and cell systems.

Regarding the environment, we focused on wildlife, mercury pollution related to gold mines, and the effectiveness of the Minamata Convention. Then, an attention was focused on issues related to environmental pollution by mercury cyanide in relation to gold mining. Human exposure and its health risks were divided into fetal exposure and adult exposure, and there was an increase in reports analyzing the effects of exposure to mixtures of several heavy metals, and in particular, a report examining the effects on adults using public data from NHANES was noteworthy. Finally, we conducted a single-year review on the toxicity mechanism of methylmercury, focusing on animal experiments, and a review on the interaction between intestinal bacterial flora and methylmercury.

From 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 scientific activities that can contribute internationally.