

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

水俣病の発見から70年近くが経過し、近年では国内で同様の大規模健康被害は認められていないが、自然起源および人為起源による水銀排出は世界的に継続している。本年度は、「水銀に関する水俣条約」の枠組みを踏まえ、環境動態、ヒト曝露、リスクコミュニケーション、ならびに毒性メカニズムに関する直近1年間の科学文献を体系的に収集・整理した。

環境分野では、金精錬（アマルガム法）に伴う水銀放出とメチル水銀化、生物濃縮を介した住民曝露の問題に加え、水銀とマイクロプラスチックの複合曝露が生体内動態や毒性発現を修飾する可能性が新たな論点として示された。ヒト影響については、胎児期メチル水銀曝露と言語・神経発達指標との関連を検討したメタ解析、ならびにNHANES公開データを活用した成人影響や妊娠喪失との関連を扱う研究動向を整理した。職業曝露では、ASGM以外の分野における曝露実態や、言語・文化的配慮を含むリスクコミュニケーションの課題が報告された。

毒性機序の観点では、メチル水銀によるミトコンドリア機能障害を中核とする分子基盤が、疫学所見やヒト組織レベルの遺伝子発現変動と接続しつつあることが示唆された。以上より、排出抑制と曝露低減の継続的評価に加え、疫学・バイオマーカー・機序研究を統合したリスク評価と対策の深化が今後の重要課題であると考えられた。

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）
菅田慎一（杏林大学医学部・衛生学公衆衛生学・教授）
坂本峰至（国立水俣病総合研究センター・所長特任補佐）
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・准教授）
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、最新の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、情報の提供を目指した。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継続した。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を目指した。

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2025年以内に検索できる文献とし、発刊年が2026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。

和文の論文検索についてはJ-STAGEで検索を実施したが、レビュー対象として選択すべき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。

検索対象の雑誌については、前年度に選定したジャーナルを対象として本年度も集計を実施した。簡単には、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。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雑誌を示す。この中に禿鷹ジャーナルと考えられる雑誌は含まれないことを前年度に確認済みである。

この文献数推移の検討は、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、本レビューで取り上げる個別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。

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

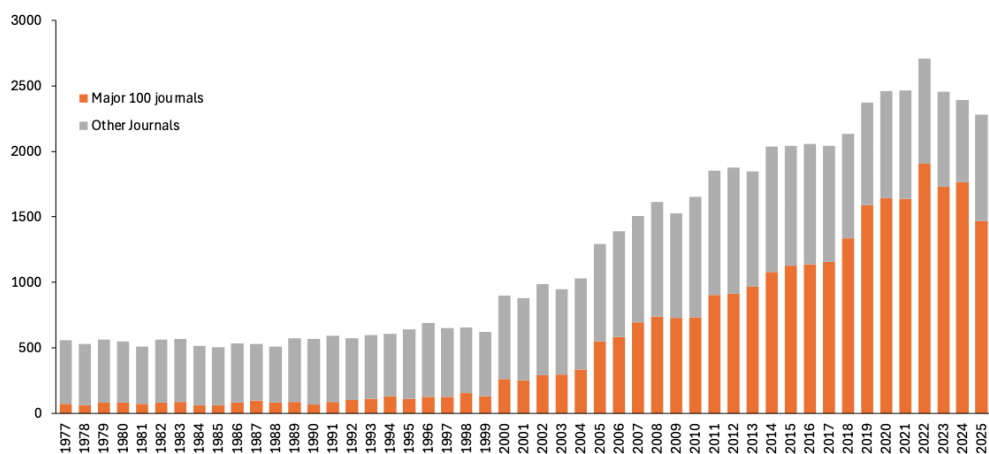


図 1-1 PubMed で検索されるメチル水銀関連の文献数推移. 全雑誌と主要 100 誌の水銀関連の文献数の推移 (2026/1/14 検索)

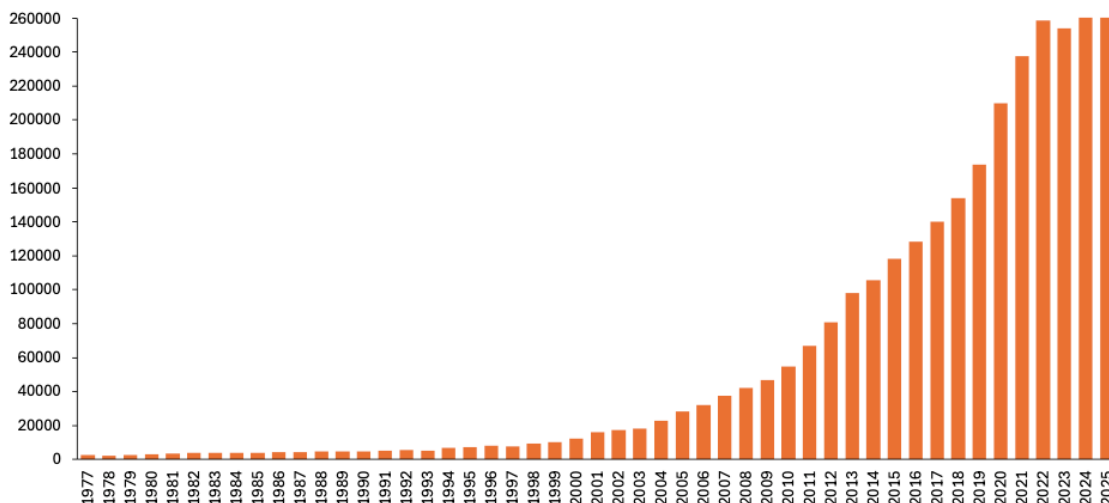


図 1-2 主要 100 雑誌の総論分数の推移

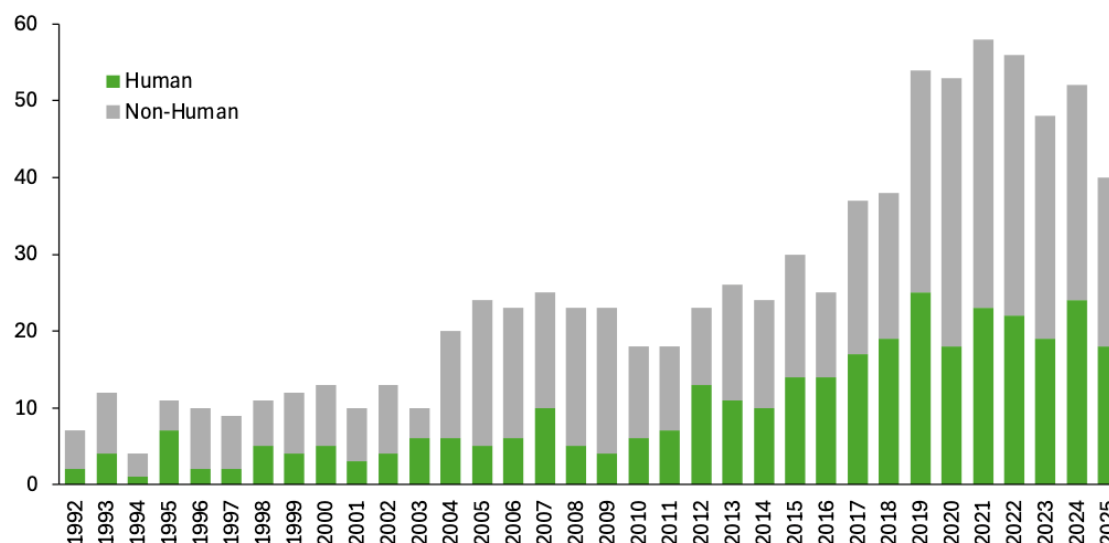


図 1-3 主要 100 雑誌に掲載された日本から発信された調査対象別の文献数の推移

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。水銀関連の文献数は増加傾向にあったが、ここ数年は若干減少傾向が観察され。一方で、100雑誌の総論文数に減少傾向は観察されなかった（図1-2）。

次に、主要100雑誌に掲載された水銀関連論文のうち、日本から発信された文献数を“Japan [Affiliation]”で絞り込んだ結果（図1-3）を示すが、同様に減少傾向が観察された。

さらに、近年は重金属類の分析を誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）により実施し、多元素の曝露との関連性に着目した報告が多い傾向があり、なかでも米国National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)のデータを利用した報告が注目される。そこでNHANESデータを利用した総論文数とメチル水銀関連の論文数の推移を図1-4に示したが、いずれも顕著な増加が観察された。

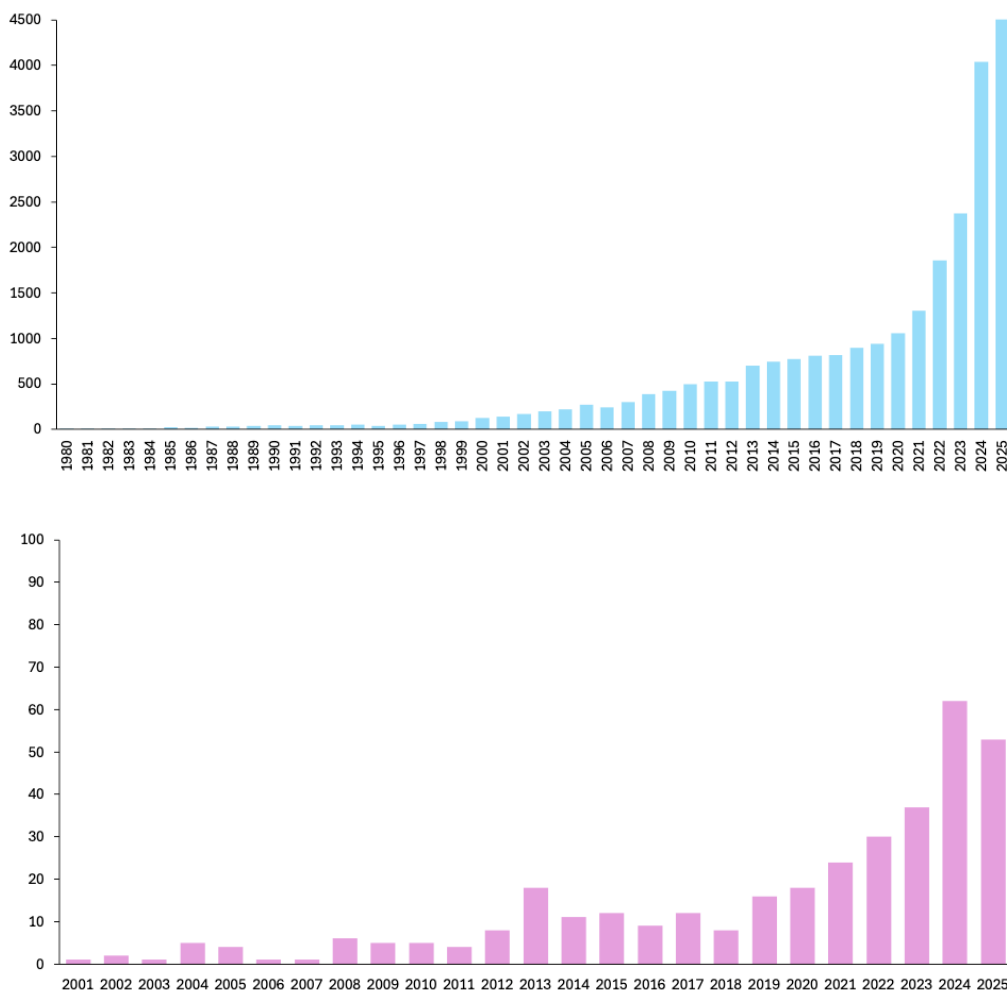


図 1-4 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)のデータを用いた総論文数 (上) とメチル水銀関連の論文数 (下) の推移

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、ヒト曝露と健康影響の視点を踏まえ検索を実施した。PubMedにて((mercury) OR (methylmercury)) AND (ecosystem)) AND (health)で検索した結果、165報がヒットした（検索は2025年11月17日実施）。そのうち、野生生物の水銀汚染に関する文献は72報であった。さらにこのうち、ヒトの健康影響との関連を示唆する文献は30報であったが、Abstractの内容および過去にレビューした文献の調査地域との重複を考慮し、2報に絞った。加えて、近年問題となっているマイクロプラスチックによる環境汚染との関連を示す文献を報告する。

中国の野生淡水魚におけるメチル水銀蓄積に及ぼす気候変動の影響を明らかにし、将来のヒト健康リスクの評価に取り組んだ論文を報告する(2)。まず、中国の野生淡水魚におけるMeHg濃度に関する文献をデータベースから得た：Web of Science、中国語文献を対象としたChina National Knowledge Infrastructure (CNKI) および Wanfang Data。検索語はmercury、methylmercury、China、Chinese、freshwater、lake、reservoir、pond、river、stream、wetland、freshwater fish、wild finfishを論理演算子ANDもしくはORでつないだものであり、対象年はAll yearsとした。文献から抽出した魚の水銀濃度の単位を統一し、魚

体重・体長を標準化した。体長の情報のみの文献に関しては、魚体長との関係式 $W=aL^b$ (W:湿重量、L:体長、aとbは係数) を用いて体重値を補完した。総水銀からメチル水銀濃度への変換は、両方の濃度が報告されている文献データを用いて線形回帰モデルに基づき推定した。

現在の気候データにはERA5 (European Reanalysis of global Climate data) データベースから得た2022年のデータを使用した。ERA5は、欧州中期予報センター (European Centre for Medium-Range Weather Forecasts, ECMWF) が提供する、過去の気象観測や衛星データを統合した再解析データであり、地上気温、降水量、風速、日射などを含む高解像度の気候データである。将来の気候予測については、CMIP6 (Coupled Model Intercomparison Project Phase 6) のIPSL-CM6A-LRモデルを用いて、2031-2060年 (近未来) および2071-2100年 (遠未来) のデータを推定した。CMIP6は、気候変動シナリオの国際比較プロジェクトで、IPSL-CM6A-LRはフランス国立科学研究センター (IPSL) が開発した地球規模気候モデルである。予測シナリオとしては、SSP2-4.5とSSP5-8.5を採用した。SSP (Shared Socioeconomic Pathways) は、将来の人口・経済・温室効果ガス排出シナリオを表す指標で、SSP2-4.5は中程度の温室効果ガス排出シナリオ、SSP5-8.5は高排出シナリオを示す。さらに、温室効果ガス (GHG) 排出量として二酸化炭素 (CO₂) やメタン (CH₄) のデータを収集し、過去の中国の人為起源水銀 (Hg) 排出量も参考にした。

次に、機械学習モデルを用いてメチル水銀濃度と環境因子の関係を定量化し、現在、近未来、遠未来の野生淡水魚のメチル水銀濃度を推定した。モデルには、ランダムフォレスト (Random Forest)、Cubist (ルールベースの回帰モデル)、SVM-RBF (Support Vector Machine with Radial Basis Function kernel; 放射基底関数カーネル付きサポートベクターマシン)、GLMnet (Generalized Linear Model with Elastic Net Regularization; エラスティックネット正則化付き一般化線形モデル) を用いて、比較のため従来の統計モデル (単純線形回帰モデル) を用いた。モデル構築に先立ち、相関の高い変数や欠損値の多い変数を除去し、最終的に11の独立変数 (Tx30day[30日移動平均の最大気温]、pev[潜在蒸発量]、ssrd[下向き太陽放射]、tp[総降水量]、wind[風速]、trophic level[栄養段階]、fish weight[魚体重]、CH₄ emission[メタン排出量]、Hg emission[水銀排出量]、collection year) で学習を行った。モデルの解釈には、PFI (Permutation Feature Importance: 特徴量重要度: その特徴量[独立変数の値]をランダムに入れ替えたときにモデル精度がどれだけ下がるかを評価する指標であり、値が大きいほどそのモデルに重要であることを示す)、PDP (Partial Dependence Plot: 部分依存プロット)、SHAP (SHapley Additive exPlanations: 特徴量寄与度) を用いた。

健康影響評価では、妊娠中の母親がメチル水銀に曝露した場合、その胎児が曝露を受け、成長後 (8歳ごろ) のIQにどの程度影響を与えるか (per-fetus IQ decrement= $\Delta IQ_i = \beta \times \lambda \times \gamma \times$ 母親が1日に摂取するMeHg量、 β は摂取したMeHgを血中濃度に変換する係数、 λ は血中MeHg濃度を毛髪濃度に変換する係数、 γ は毛髪中MeHg濃度をIQ低下に関連づける係数) を指標に用いた。

推定の不確実性の評価はモンテカルロシミュレーション (100,000回サンプリング) で行い、25パーセントイルと75パーセントイルをもって信頼区間を示した。

文献検索によりWeb of Scienceから12文献、China National Knowledge Infrastructure (CNKI) から398文献、Wanfang Dataから610文献を収集した。2022年の気候データを用いて中国の野生淡水魚のMeHg濃度を推定・可視化した結果、北部と西部で高濃度、中央

から南部で比較的低濃度というパターンが見られた。このうち北高南低に関しては、淡水環境中の水銀濃度の既存データと整合しており、地域的な環境負荷の違いを反映していると考えられる。一方、西部における推定は、観測データが乏しいため、結果の解釈には慎重さが求められる。

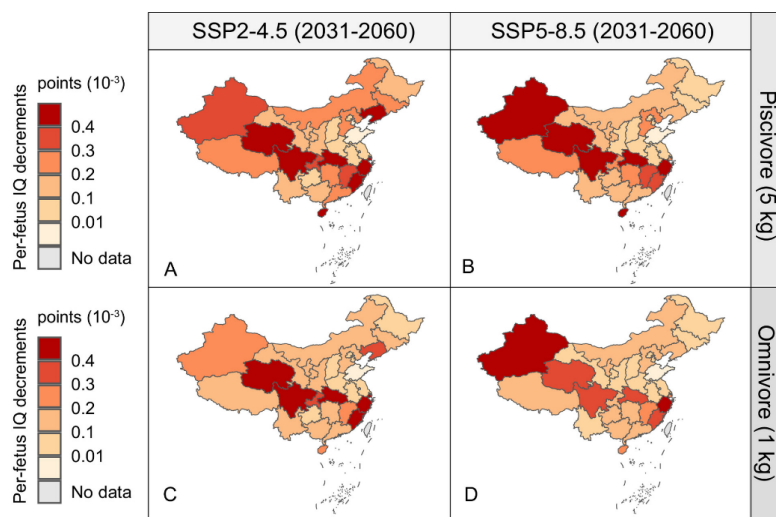


図 2-1-1 (引用文献の Fig.4 より抜粋)

Fig. 4. Projected health and associated economic impacts of MeHg exposure from freshwater wild fish consumption in China under SSP2-4.5 and SSP5-8.5 in the near future, based on a constant Hg emission scenario. (A) and (B) illustrate per-fetus IQ decrements due to consuming freshwater piscivorous wild fish under SSP2-4.5 and SSP5-8.5, respectively. (C) and (D) illustrate per-fetus IQ decrements due to consuming freshwater omnivorous wild fish under SSP2-4.5 and SSP5-8.5, respectively. (E) and (F) depict the corresponding economic losses by consuming freshwater piscivorous wild fish under SSP2-4.5 and SSP5-8.5, respectively. (G) and (H) depict the corresponding economic losses by consuming freshwater omnivorous wild fish under SSP2-4.5 and SSP5-8.5, respectively. The results are presented based on the consumption of piscivorous fish with a standardized weight of 5 kg and trophic level of 3.5, as well as omnivorous fish with a standardized weight of 1 kg and trophic level of 2.5.

機械学習モデルを用いた解析により、中国の野生淡水魚中のMeHg濃度に影響を与える11の変数についてPFIを指標として評価した結果、30日移動平均の最高気温 (Tx30day)、魚の栄養段階、魚の体重が最も重要な特徴量であった。どのモデルでも、Tx30day、栄養段階、体重が他の変数に比べて強く野生淡水魚のメチル水銀濃度に影響を与えており、気候条件と魚の生物学的特性の両方がメチル水銀の生物蓄積に重要であることが示された。これらの結果は、将来の気候変動下におけるメチル水銀濃度予測の基盤となる知見を提供すると考えられる。

将来の気候変動シナリオ (SSP2-4.5 および SSP5-8.5) の下で、中国における淡水産野生魚の摂取を介したメチル水銀曝露が、胎児の神経発達に与える影響を予測した結果を図2-1-1に示す。水銀排出量を一定と仮定した場合でも、気候変動に伴う環境条件の変化により、淡水魚のメチル水銀濃度は上昇し、児のIQ低下が増大する地域が多いことが示されている。ただし、その変化は空間的に一様ではなく、一部の地域では増加が限定的、あるいはSSP2-4.5と比較して同程度またはわずかに低い値を示す地域も認められ、気温上昇のみならず、降水量や蒸発量、風速などの気候要因や生態学的要因との相互作用が淡水魚のメチル水銀濃度に影響するためと考えられた。

以上より、水銀排出量が一定であっても、気候変動そのものが淡水魚を介したヒトのメチル水銀曝露量を変化させ、また胎児の神経発達に対する健康リスクが変動する可能性があることが示唆された。特に、高栄養段階の魚類の摂取は、より大きな健康影響と関連するため、将来の気候条件を考慮した食事リスク評価の重要性が述べられていた。

次に、マダガスカル北西部Nosy Be沿岸住民を対象として、魚食を介した有害物質曝露による健康リスクを評価した研究を報告する(3)。Nosy Be周辺の沿岸域では、工業、農業および鉱業活動に由来する重金属および有機汚染物質が海域および水系に蓄積されており、継続的なモニタリングとリスク評価の重要性が強調されている。魚の*Sardinella gibbosa* (和名：ナンカイサツパ、成魚の体長10-15cm、西太平洋、インド洋、紅海などに分布)は食物連鎖の中で重要な位置を占め、沿岸住民にとって重要なたんぱく質源でもあり、沿岸生態系およびヒトの健康への影響評価に有用な環境指標種である。この報告はマダガスカルの特定地域 (Nosy Be島) のモニタリングデータであり、地域的ギャップを埋める希少な研究でもある (図2-1-2)。

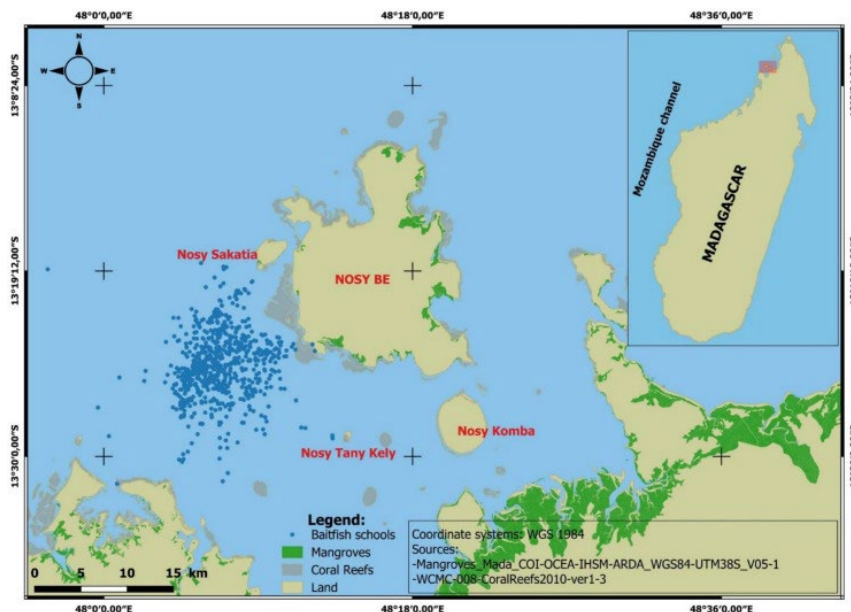


図 2-1-2 (引用文献の Fig.1)

Fig. 1. *Sardinella gibbosa* school area (blue dots) located offshore Nosy Be Island (Madagascar), in September–December 2024. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

指標魚の採取は9月から12月に実施し、重金属および有機汚染物質の分析を実施した。総水銀分析は酸分解後に誘導結合プラズマ質量分析計で分析し、有機汚染物質の分析はガスクロマトグラフ質量分析計によった。化学分析は乾燥重量 (dw) 換算とし、リスク評価の際に湿重量 (ww) 換算とした。健康リスク評価では、魚の平均摂取量に基づき、水銀に関してはTotal Hazard Quotient (THQ) により評価し、ヒトの健康に対する最大許容濃度 (Maximum Allowable Limit, MAL、水銀では1 mg/kg ww) と比較することで、摂取量に基づくリスクと基準値の両面から評価した。THQは、1未満であれば累積曝露を考慮したリスクが許容範囲内とする指標であり、 $THQ = (\text{曝露期間} \times \text{魚の1日摂取量} \times \text{魚における金属濃度}) / (\text{ヒト体重} \times \text{平均曝露期間} \times \text{参照用摂取量}) \times 10^{-3}$ で算出した (参照摂取量：健康影響を生じないと考えられる摂取量の基準値)。有機汚染物質に関しては、非発が

ん性リスクをHazard Ratio(HR)、および発がん性リスクをCarcinogenic Risk(CR)で評価した。HRは1未満であれば非発がん性リスクが許容範囲内とされる指標であり、HR=実際の1日摂取量×汚染物質濃度/参照摂取量(非発がん性影響を生じないと考えられる摂取量の基準値)で算出した。CRは国際基準(10⁻⁴)を超える場合、発がん性リスクが懸念されるとする指標であり、CR=曝露量×発がん性係数(曝露量:食品摂取量と食品中濃度から算出される1日あたりの曝露量[mg/kg体重/day]、発がん性係数:化学物質ごとに定められた発がん性係数[mg/kg/day])で算出される。MALは、EUおよびFAOが定めた食品安全基準に基づく。ヒトに対するリスク評価では、沿岸住民の魚の平均摂取量を11 g/日(4 kg/年)と設定した。

調査の結果、魚中の総水銀の平均濃度は0.023±0.01 mg/kg wwであった。これはMAL:1 mg/kg wwよりはるかに小さく、THQは0.012で1より小さいため、ヒトへの累積曝露を考慮したリスクは許容範囲内と考えられた。一方で、EUの環境基準値(EQS_{biota}=0.02 mg/kg ww)を超過した。この超過は、全サンプルの57%で確認され、生物・生態系の安全性の観点では「要注意」の水準であった。次に、DDTは平均3.4±2.4 ng/g wwであり、EQS_{biota} 100 µg/kg wwを下回り、基準値内となった。またHRは0.001、CRは1.8x10⁻⁷であり、ヒトの健康および生態系へのリスクは許容範囲内であった。21種のPCBの合計濃度(平均値)は57.3±30.2 ng/g dwであり、湿重量換算値(湿重量に関する数値情報が不明)はMAL:75 ng/g wwを下回り、HRは0.14であったものの、CRは5.4x10⁻⁶であり、CRに関しては懸念の余地があると考えられた。その他の重金属では、Cdは全サンプルでMAL:0.05 mg/kg wwを超過し、NiおよびCrも一部のサンプルで基準値を超えた。

なお、生物濃縮のリスクについて考察するため、ジンベエザメの餌魚摂取による曝露リスク評価についても述べられており、体長6 mのジンベエザメが1日に必要とする摂食エネルギーは約30,000 kJ/dayであり、餌魚摂取量は約6 kg/dayとされる。この摂取量に対してPCB+DDT濃度20.6 ng/g wwを適用すると、汚染物質の摂取量は0.124 mg/dayに達することが指摘されている。

この論文は、マダガスカル沿岸における水棲生物の汚染状況を初めて系統的に示した点で重要であり、特に生態系保護基準(EQS_{biota})を越える水銀濃度の報告は警鐘と考えられる。一方で、プールサンプル・季節限定・メチル水銀未測定・ジンベエザメおよびヒトの直接測定の欠如といった研究上の限界が懸念され、ジンベエザメや沿岸住民の健康影響を論証するには追加研究が必要と考えられる。

最後に、水銀とマイクロプラスチック(MPs)の複合曝露が水棲生物とその摂取摂食を介したヒト健康に与える影響に関する総説を報告する(4)。ヒトを対象とする直接的な曝露調査の報告はないことから、水棲生物における実験的検証と、野生生物の調査結果をもとに複合曝露リスクを推察した研究である。2010年以降に発表された論文を対象に、Web of Science、Scopus、PubMedを用いた体系的検索により文献を収集した。検索語はmercury、methylmercury、microplastics、fish、bioaccumulation、co-exposure、toxicityを論理演算子ANDもしくはORでつないだものである。キーワード検索により抽出された560報の文献のうち、最終的に92報の論文を採用し、そのうち水銀とマイクロプラスチックの共曝露を直接扱った研究は8報であった。

実験的条件下では、魚類における複合曝露の毒性増強が示されている。ゼブラフィッシュ(Danio rerio)の研究では、ポリスチレン製MPs(直径約0.1 µm、濃度1-10 mg/L)とメチル水銀(MeHg、20 µg/L)を共曝露した場合、単独のメチル水銀曝露に比べて、肝臓、

卵黄囊、腸管でのHg吸収が顕著に増加し、胚発生異常は約1.5倍、孵化遅延は1.3倍、運動異常も増加した。ヨーロッパスズキ (*Dicentrarchus labrax*) の研究では、MPsと水銀の共曝露の結果、単独曝露より泳速が20–30 %低下し、抵抗時間（一定の水流に逆らって泳ぎ続け、姿勢と位置を維持できる時間）は25 %短縮した。この結果は、MPsが単なる輸送体ではなく、Hgの生体影響や蓄積を増悪させることを示している。一方、野外調査では曝露量と生体影響の間に必ずしも顕著な相関は見られない。魚種、生息環境、MPsの粒径や化学特性などにより結果が不一致となる場合があり、その点について、この総説では一例として、イランのAnzali Wetlandに関する報告が挙げられている。また、「不一致」を補足する定量的知見として、曝露試験でMPs濃度が1–5 mg/Lを超える場合にのみ、メチル水銀の取り込みおよび組織分布が増加する閾値効果が確認されている。

水銀濃度の高い魚種、特に肉食魚を頻繁に摂取する地域では、単独曝露に基づく安全基準を超えるリスクが懸念される。実験的証拠から、MPsはHgの組織内蓄積や酸化ストレスを増強することが示されているため、海産物消費に伴うリスク評価にはMPsの影響も考慮する必要性が生じる。セレン (Se) は水銀と結合して生物学的に不活性な複合体を形成し、Hgの生体内移行や毒性リスクを低下させるため、Se含有量の高い魚はHg毒性を緩和する可能性があるが、Seに関する解析は報告されていない。

定量的データに基づく実験的検証と野外調査結果の両方を統合し、水銀とMPsの複合曝露による生物影響の現状を整理している点で、注目に値する文献である。実験室条件では、複合曝露は単独曝露に比べてHg蓄積、酸化ストレス、組織障害、行動異常を増強することが示される一方、野外条件では曝露量・魚種・環境条件の違いにより結果は変動すると考えられる。ただし、ヒト健康へのリスク評価においては、単独のHg濃度のみではリスクが過小評価される可能性があり、魚の食性やSe含有量などの修飾因子だけでなく、環境中もしくは魚消化管中のMPs濃度/量を考慮した統合的評価も必要であると考えられる。

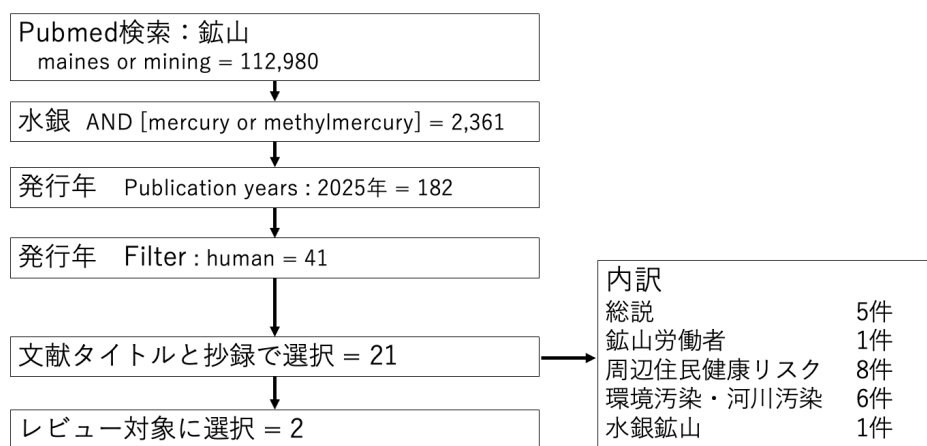


図 2-2-1 金鉱山に関する文献検索の概要

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、PubMedにて図2-2-1の示した方法で検索を実施した（検索は2026年1月30日実施）。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2025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41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、21報の文献を選択した。

このうち、スリナム小規模水金鉱山に関連した調査報告1報と、水銀鉱山に関連した論文1報を選択した。なお、水銀鉱山に関連して、成人影響の検索で別の論文が検索されたため、この章で報告を行う。

南米スリナム共和国において、小規模金採掘（ASGM）に伴う環境の水銀汚染が課題となっており、妊娠中の重金属曝露と出生体重との関連を検討した疫学研究が報告されている(5)。内陸部では金採掘活動により淡水魚が水銀で汚染され、魚を主な蛋白源とする住民において曝露が生じている。妊娠初期の母体血を採取し、血液中のカドミウム、鉛、水銀、マンガン濃度を測定し、Bayesian Kernel Machine Regression（BKMR）を用いて混合曝露効果を解析した。出生体重の低下と関連したのは鉛曝露であり、一方で水銀は非線形の関連を示し、低濃度域では出生体重が低い傾向、高濃度域では増加後に頭打ちとなる傾向が観察されたことが紹介されている。この解釈として、魚摂取は重要な栄養源であり、水銀値は栄養効果を反映する可能性が示唆されている。さらに、鉛と水銀の交互作用が確認され、高鉛・低水銀の組み合わせで出生体重の低下が顕著であったことが報告されている（図2-2-2）。以上より、金採掘に伴う水銀汚染を背景として水銀汚染が重要であるものの、水銀のみが健康影響の主因という単純な図式に問題提起する結果であり、鉛が出生体重と一貫して負の関連を示し、さらに鉛と水銀の交互作用が確認され、特に低水銀条件下で鉛の悪影響が強まる現象が確認されたことは、金鉱山地域の健康評価において単一物質ではなく多様な重金属により混合曝露の視点が不可欠であることを強く示唆すると考えられる。

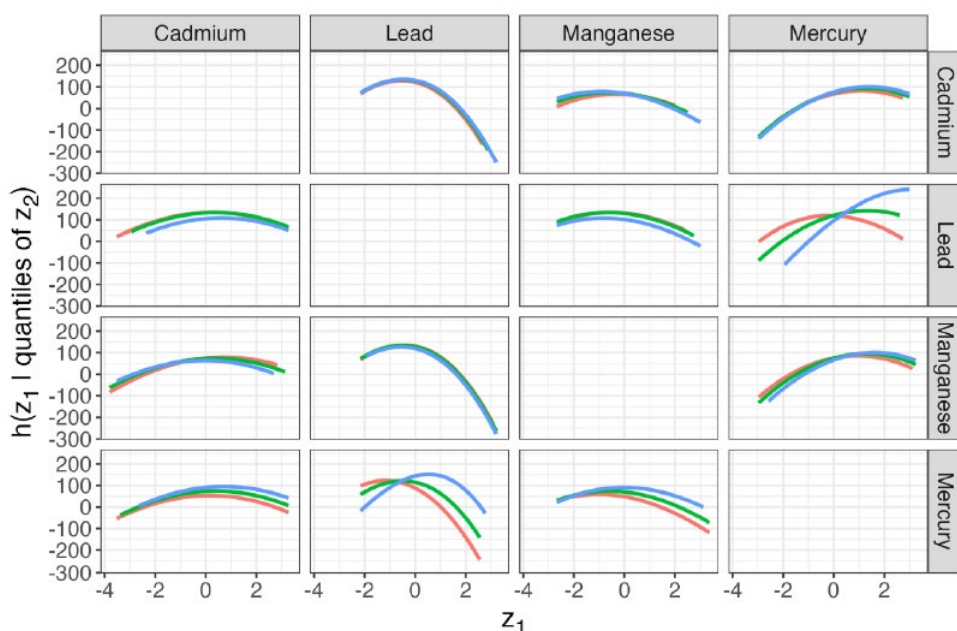


図 2-2-2 (引用文献の Fig.2.)

Fig. 2. Pairwise effects of two metals on birth weight, adjusted for household income, maternal education level, maternal age, ethnicity, preterm birth status, and laboratory effects, while holding other metals constant at their median levels. Curves that are not parallel or that cross indicate potential interaction effects.

水銀鉱山に関連する報告として、キルギス共和国の水銀産出地域であるアイダルケンと対照区として非曝露地域カラスーに居住する妊娠女性を対象とした報告がある(6)。妊娠後期女性90名（曝露群55名、対照群35名）を対象に、全血中22種の金属（必須元素および非必須元素）濃度とヘモグロビン値、甲状腺腫の有無との関連を比較した横断研究である。元素濃度はICP-MSにより測定を実施し、多変量線形回帰で群間差を検討したところ、曝露群では水銀、ヒ素、ウラン、ルビジウム、セシウムが有意に高値であったものの、水銀の幾何平均値は0.41 ng/gと国際的な基準範囲内であり、重大な健康リスクは示されなかった。一方で、曝露群ではマグネシウム、リン、鉄、カルシウム、セレンなどの必須元素も高値で、栄養状態はむしろ良好であると考えられた。ヘモグロビン値は両群で差を認めなかったが、甲状腺腫の有病率は曝露群で高く（34.6%）、Hgや一部元素との関連が示唆されることが報告されている（表2-2-1）。

研究の限界として、サンプルサイズが十分ではないという課題に加え、甲状腺腫（goitre）の要因として、ヨウ素摂取の欠乏が強く関与し、また甲状腺機能低下、妊娠・思春期ホルモン変化、甲状腺炎など多様な要因が関与するが、これらの変数は把握されていない点が挙げられる。さらに、統計解析は表2-2-●に示されるように、曝露群または対照群の各群内で、甲状腺腫の有無で2群に分けて比較した結果のみが示されている。

低～中等度の慢性曝露レベルにおいて、母体への影響はこれまであまり報告されていないが、この論文によりヨウ素欠乏の環境下では低用量の水銀曝露が甲状腺機能を修飾する可能性があることが問題提起されていると考えられる。

表2-2-1（引用文献のTable 4aと4bより非必須元素部分を抜粋）

Table 4a

Comparison of essential and nonessential metals in the whole blood of pregnant women with goitre and without goitre for the exposed group.

EXPOSED	Unit	Geometric means (95 % CI)		p-value*	Model p-value**	Estimate of change	Model R ² adj
		Absent goitre (n = 36)	Present goitre (n = 19)				
Non-essential Metals							
Hg	ng/g	0.360 (0.292-0.443)	0.531 (0.399-0.706)	0.029	0.005	0.486 (0.152; 0.819)	0.276
As	ng/g	0.676 (0.601-0.761)	0.747 (0.619-0.902)	0.336	0.187	0.144 (-0.073; 0.361)	0.080
Cd	ng/g	0.331 (0.224-0.489)	0.478 (0.378-0.606)	0.190	0.194	0.417 (-0.220; 1.055)	-0.083
Pb	ng/g	12.2 (9.26-16.0)	14.9 (12.2-18.3)	0.301	0.209	0.286 (-0.166; 0.737)	-0.082
Sr	ng/g	33.0 (28.5-38.2)	31.9 (26.7-38.0)	0.774	0.970	-0.005 (-0.259; 0.249)	-0.001
Rb	ng/g	1269 (1179-1366)	1330 (1183-1495)	0.470	0.031	0.134 (0.013; 0.256)	0.252
Cs	ng/g	0.606 (0.543-0.677)	0.658 (0.573-0.754)	0.363	0.234	0.110 (-0.074; 0.294)	0.107
Ba	ng/g	1.08 (0.83-1.42)	1.32 (0.91-1.91)	0.380	0.234	0.305 (-0.204; 0.814)	-0.101
U	pg/g	5.63 (2.76-11.5)	4.66 (1.62-13.4)	0.758	0.692	-0.264 (-1.600; 1.072)	-0.030

Table 4b

Comparison of essential and nonessential metals in the whole blood of pregnant women with goitre and without goitre for the control group.

CONTROL	Unit	Geometric means (95 % CI)		p-value*	Model p-value**	Estimate of change	Model R ² adj
		Absent goitre (n = 31)	Present goitre (n = 4)				
Non-essential Metals							
Hg	ng/g	0.073 (0.040-0.134)	0.111 (0.039-0.317)	0.627	0.453	0.659 (-1.12; 2.44)	0.103
As	ng/g	0.367 (0.308-0.438)	0.260 (0.195-0.345)	0.165	0.120	-0.433 (-0.987; 0.120)	0.012
Cd	ng/g	0.295 (0.254-0.343)	0.451 (0.160-1.27)	0.076	0.193	0.310 (-0.167; 0.788)	0.208
Pb	ng/g	13.0 (11.6-14.5)	12.3 (6.82-22.2)	0.755	0.892	-0.026 (-0.423; 0.370)	-0.172
Sr	ng/g	62.9 (57.2-69.1)	68.4 (40.6-115)	0.551	0.830	-0.031 (-0.322; 0.260)	0.126
Rb	ng/g	1000 (941-1063)	897 (770-1044)	0.212	0.116	-0.151 (-0.342; 0.040)	0.036
Cs	ng/g	0.429 (0.387-0.476)	0.375 (0.276-0.510)	0.357	0.198	-0.221 (-0.566; 0.123)	-0.125
Ba	ng/g	1.69 (1.45-1.98)	1.02 (0.45-2.33)	0.038	0.058	-0.514 (-1.048; 0.019)	0.058
U	pg/g	0.749 (0.359-1.61)	3.81 (0.75-1.94)	0.137	0.218	1.49 (-0.94; 3.91)	0.010

*p-value based on the one-way ANOVA.

**p-value based on the multiple linear regression model adjusted for pre-pregnancy BMI, height, gestation week, sex of the baby, goitre, haemoglobin value, number of pregnancies, education and ethnicity.

水銀鉱山に関連する報告として、すでに操業を終えた水銀鉱山における事例が報告されている(7)。コロンビア・カルダス州のLa Esperanza水銀鉱山（1948-1975年稼働）を事例に、水銀中毒（hydrargyrisms）の発生とその医療対応が同国における職業毒性学の形成

に果たした役割を歴史的に検討した研究である (図2-2-3)。この鉱山では、一般的な辰砂 (HgS) 主体の水銀鉱床とは異なり、石英脈中に液体の水銀 (native mercury) が存在するタイプとして知られる。初期は露天的な採掘、のちに坑道掘削へ移行した。露天採掘期には中毒は比較的少なかったが、1950年代末に坑道掘削へ移行すると、換気不良の坑内で水銀蒸気曝露が急増し、短期間で振戦や神経症状を呈する労働者が多数発生した。推計では年間約240例の発症も想定され、コロンビアにおける最大級の環境・職業中毒事例と位置付けられる。1960年代後半に生産拡大とともに医師が常駐し、中毒症状に対して当時としては先進的であったキレート療法が導入され、ジメルカプロール (BAL) およびペニシラミンが灯油押された。標準化された治療プロトコルは未確立で、用量や投与方法は試行的であったが、これがコロンビアでの系統的な解毒剤使用の最初期事例とされる。本論文は公文書、地質報告、新聞資料、15件の聞き取り調査など一次資料に基づく歴史研究であり、鉱床の地質学的起源や地域の現在の環境課題にも触れられており、水銀鉱山の悲劇は、同国およびラテンアメリカにおける労働衛生・医療地質学・毒性学の発展を促した重要な転機であったと結論づけている。

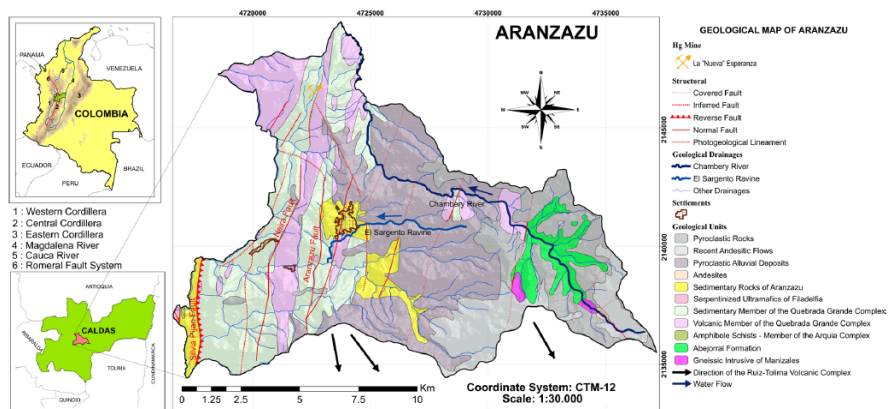


図 2-2-3 (引用文献の Fig. 1)
Fig. 1 Location of the “La Esperanza” native mercury mine in Aranzazu (Caldas, Colombia)

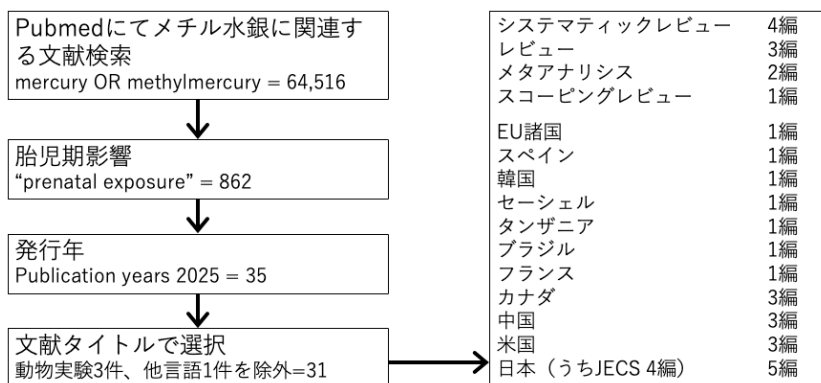


図 3-1-1 胎児・小児の健康影響に関する文献検索の概要

3. ヒト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、862報の論文が抽

出された（PubMed検索は2025年11月15日に実施）。発行年を2025年に限定したところ、35報の論文が該当した。そのうち、動物を対象とした研究が3報、英語以外の言語1報を除外したところ31報となった。この論文数は昨年度の17報の2倍となった。その31報のうち総説が10報と多いことが特徴であった（図3-1-1）。

妊娠期・授乳期・小児期における水銀曝露と小児の健康アウトカムとの関連を検討したシステマティックレビューを対象に、さらに総括したオーバービューが報告された(8)。29報のシステマティックレビューを対象に、出生時転帰、神経発達、ADHD、自閉スペクトラム症（ASD）、身体発育、心血管・免疫指標などを整理し、（医療・公衆衛生分野のシステマティックレビューの質を評価するための批判的評価ツールである）AMSTAR2により研究方法の質についても評価を実施している。妊娠期曝露では、総水銀濃度の上昇が低出生体重、頭囲縮小、先天異常、早産、ADHD・ASDリスク上昇と関連する可能性が示唆されたが、一方で神経発達全般との関連は一貫せず、魚介摂取による栄養素（ ω 3脂肪酸等）の交絡、性差、曝露量の幅の違いが影響要因と考察された（図3-1-2）。小児期曝露ではADHDやASDとの関連を示す報告が多いが、症例対照研究が中心であり縦断的因果関係は十分でないことが報告されていた。さらに、課題として、ほとんどのシステマティックレビューが曝露量を報告しておらず、曝露レベルが低い場合またはレンジが狭い場合に健康影響について有意な関連性が出ない可能性があること、多くのシステマティックレビューは水銀の化学形態を区別していない（総水銀として扱う）こと、低レベルの曝露では魚摂取（栄養摂取）による交絡が大きいこと、などが指摘される。従って、高レベルのメチル水銀（＝水俣病）についての毒性評価とは、直接比較できないと考えられた。

Exposures	Child Outcomes ^a							
	Allergy and Immune Response	Anthropometrics	Attention deficit hyperactivity disorder	Autism Spectrum Disorder	Biomarkers of exposure	Birth Outcomes	Blood Pressure	Neuro-development
Mercury ^b (Hg) exposure during pregnancy	■	■	■	■	■	■	■	■
Methylmercury ^c (MeHg) exposure during pregnancy		■						■
Hg exposure during childhood	■	■	■	■	■		■	■
MeHg exposure during childhood		■						

Key: ■ High quality ■ Moderate quality ■ Low quality ■ Critically low quality

図 3-1-2 （引用論文の Fig. 2）

Fig. 2. Evidence map of systematic reviews about mercury exposure during pregnancy, lactation, and childhood and childhood outcomes.^aEach colored box within the exposure and outcome matrix represents 1 study. ^bExposure includes unspecified or total forms of Hg. ^cExplicitly stated as methylmercury or assumed as methylmercury based on seafood as exposure source.

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、小児の言語・言語性機能に着目したシステマティックレビューが報告された(9)。1998～2025年に公表されたコホート研究から、母体血または臍帯血中の水銀バイオマーカーを用いた用量反

応データを抽出し、特にBoston Naming Test (BNT) および平均100・SD15で標準化された言語検査成績を統合解析した。その結果、BNTでは有意差は認められなかった一方、標準化言語検査では母体血のメチル水銀濃度1 µg/L増加あたり言語機能スコアが有意に低下することが示された。感度分析でも結果は概ね一貫しており、出生前メチル水銀曝露が小児の言語発達に負の影響を及ぼす可能性が示され、胎児期メチル水銀曝露の有害性を改めて確認する知見となった(図3-1-3)。注目すべき点は、個々の原著論文では有意な影響は観察されなかったものの、メタ解析によって有意な影響が認められた点であろう。ただし、効果量は平均値100 (SD 15)の検査で0.01の変化であり小さく、統計学的に有意であるものの、実質的な影響は限定的である可能性も考えられる。効果が小さく見える理由として、著者らは、曝露量が研究間で大きく異なり、低曝露地域では効果検出が困難となること、血中と毛髪などのバイオマーカーの違いにより感度が異なること、食事性PUFA/Seの保護効果 (effect attenuation) が想定されること、男児で感受性が高く男女混合分析では効果が薄まる可能性があること、などの理由を述べている。以上から、メチル水銀による言語機能への影響について、メタ解析により統合して初めて有意な関連性が見出されたことは注目されるものの、効果量は非常に小さいことは留意すべきであろう。

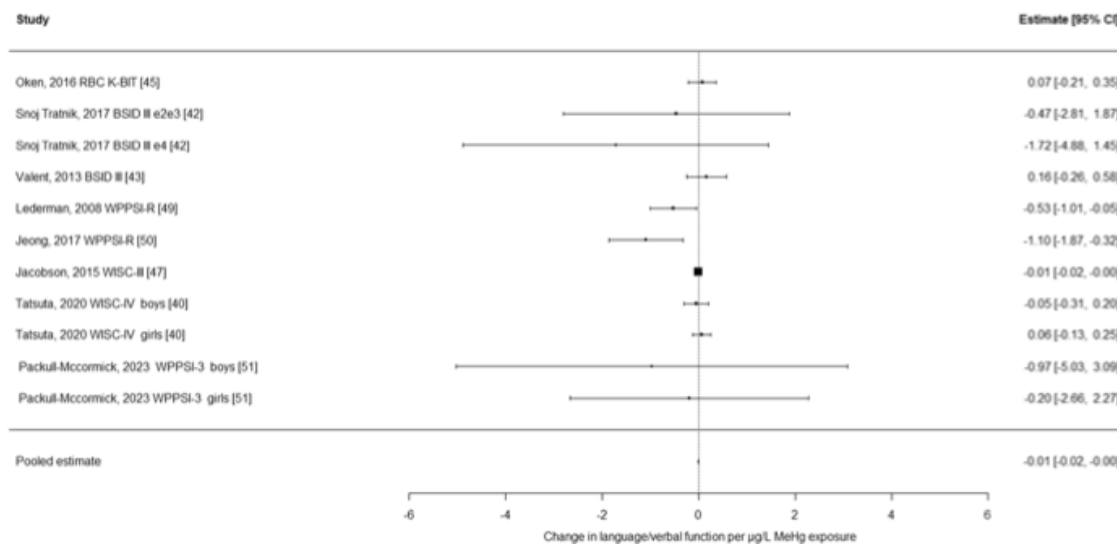


図 3-1-3 (引用論文の Fig. 2)

Fig. 2 Meta-analysis of similarly normed language/verbal function tests

胎児期曝露の長期的影響について、セーシェル調査cohort 2にて、胎児期水銀曝露およびPUFAと7歳児テロメア長およびmtDNAコピー数との関連性が報告された(10)。1145人の唾液から相対テロメア長 (rTL) と相対mtDNAコピー数 (rmtDNAcn) を測定した。rTLはテロメア配列量を基準遺伝子と比較する指標で、短いほど細胞老化が進んだ状態を示し、rmtDNAcnはミトコンドリアDNA量を核DNAの基準遺伝子と比較した指標で、低下するほどミトコンドリア機能の低下や細胞ストレスの進行を示す。このためテロメア長およびミトコンドリアDNAコピー数の変異は加齢性疾患と関連することが知られており、メチル水銀による曝露においても酸化ストレスや炎症を介してテロメア短縮が起こることを予想し、環境曝露に加え栄養状態などを含めた関連性を検討した研究である。結果

については、毛髪・臍帯血の総水銀濃度が高い場合にrTLが延長し（図3-1-4）、予想に反する結果であった。説明変数をn-3系PUFAとした場合も同様の結果であり、mtDNAコピー数については変化が観察されなかった。著者らは、ヒ素、粒子状物質による短期曝露、残留性有機汚染物質（POPs）などの環境化学物質曝露においても、テロメア延長が観察される場合があることから、酸化ストレス以外の機序が想定されると述べている。さらに魚摂取量が多いことから栄養因子が拮抗的に働いた可能性を指摘している。

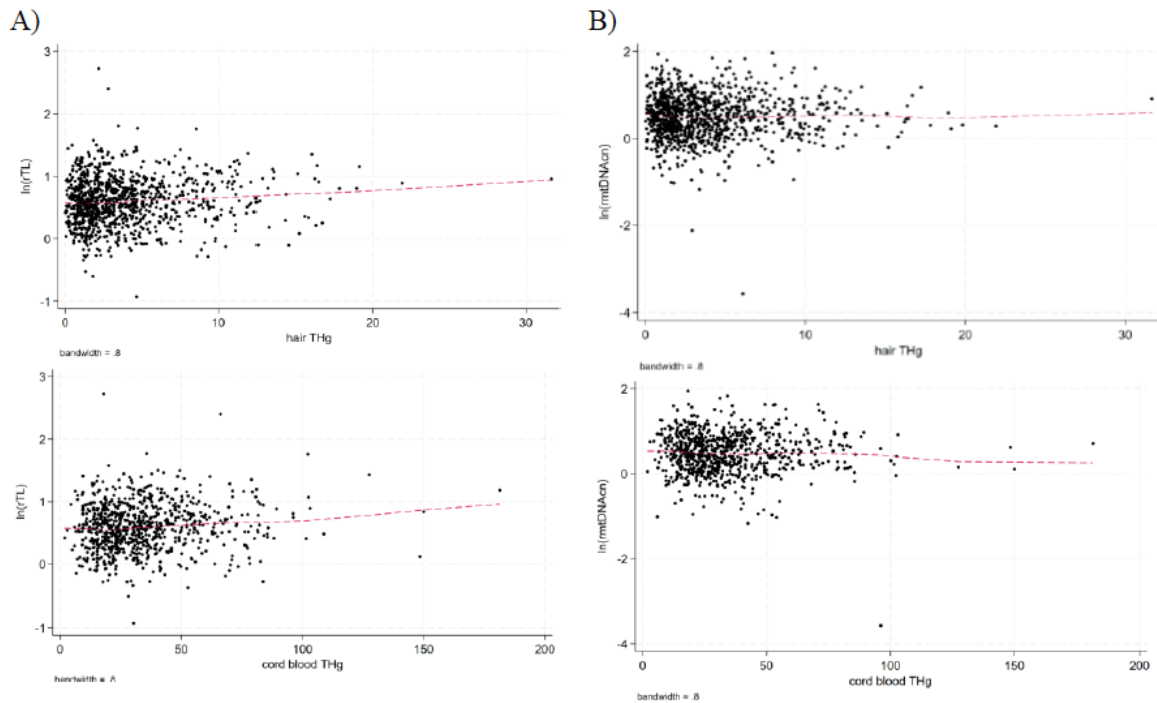


図 3-1-4 (引用文献の Figure S2)

Figure S2: Locally Weighted Scatterplot Smoothing graphs for testing the potential non-linear relationship of prenatal THg exposure with rTL (A; N=967 for hair THg, and N=726 for cord blood THg) or rmtDNAcn (B; N=941 for hair THg, and N=704 for cord blood THg) in the Seychellois Nutrition Cohort 2 (2008-2011).

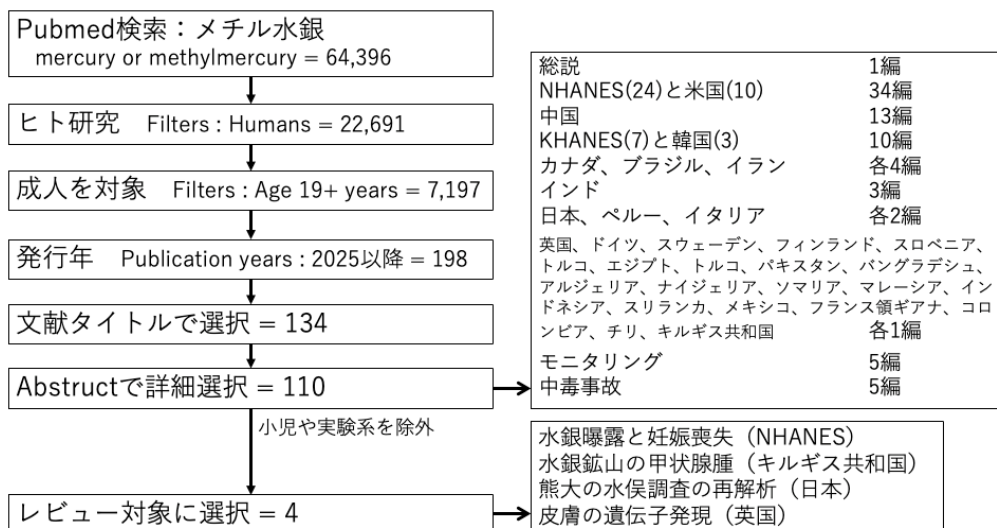


図 3-2-1 成人期の曝露影響に関する文献検索の概要

3-2) 成人への影響

成人におけるメチル水銀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（PubMed検索は2025年11月20日に実施）。2025年以降の文献で198報が該当し、文献タイトルで134報を選択し、抄録の内容でさらに110報を選択した。この110報の文献のうち、24報はNHANESのデータを解析した報告であり、その他の報告を含め、複数の重金属類による曝露影響を解析した報告が多く、水銀は主に共変量としての取り扱いであった。

表 3-2-1（引用文献のより抜粋）

Variables	Total (n=3623)	Non-pregnancy loss (n=2016)	Pregnancy loss (n=1607)	P value
Demographic information				
Age (years)	53.24±16.19	53.95±16.91	52.36±15.21	0.003
Pregnancy information				
Age at first live birth (years)	22.43±5.03	22.44±4.82	22.41±5.29	0.881
Heavy metals				
Lead (µg/dL)	1.23±1.06	1.23±1.06	1.23±1.06	0.854
Cadmium (µg/L)	0.55±0.58	0.53±0.54	0.59±0.62	0.001
Mercury (µg/L)	1.46±2.37	1.33±2.24	1.63±2.51	<0.001
Manganese (µg/L)	10.59±4.37	10.52±4.20	10.69±4.57	0.240
Selenium (µg/L)	192.22±26.90	191.96±28.02	192.55±25.43	0.513

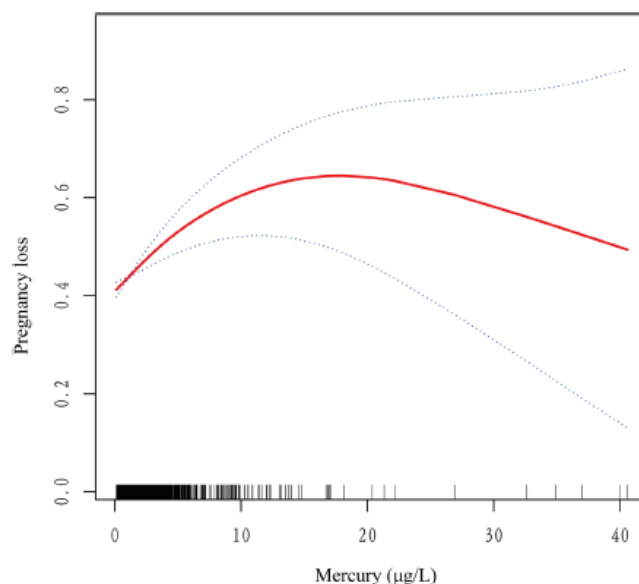


図 3-2-2（引用文献の Fig. 2）

Fig. 2 Association between mercury and the risk of pregnancy loss. The red curve indicates a smooth curve fit between the variables. The blue curve indicates the 95% confidence intervals of the fitted results.

これらの研究の中で、米国NHANESのデータを活用し、血中重金属と妊娠喪失の関連性を検討した報告を紹介する。中国・重慶医科大学第3病院の研究者らによる報告であり、NHANES 2011-2016を用いて、重金属曝露(Mn, Se, Cd, Pb, Hg)とpregnancy loss（妊娠喪失：流産・死産）との関連を解析した(11)。解析対象者は妊娠歴を有する女性3623人、うち妊娠喪失既往1607名(44.4%)だった。調査時年齢は53.2歳であること、アウトカムの

妊娠喪失は22歳頃の体験であったことが報告されており（表3-2-1）、説明変数である曝露レベルの把握と目的変数である妊娠喪失との時間差は30年程度となる。なお、対象者の出産歴データそのものは記載されていない。表3-2-1に示されているように、妊娠喪失群と非喪失群で水銀値に差が認められており、線形回帰のORは1.05(95%CI 1.02, 1.09)となり、3分位に分けた最大T3は、最小T1と比較して妊娠喪失リスクが38%上昇した。非線形の回帰曲線の解析では、閾値K=3.40 µg/Lで分けた場合、K未満のOR 1.18 (95%CI 1.10, 1.28, p<0.001)に対し、K以上のOR 1.01(0.97, 1.05, p=0.71)となり、量反応関係は逆U字型を示し、低用量レベルの曝露で正の関連性が認められた（図3-2-2）。なお、妊娠喪失群と非喪失群では、血中水銀値以外に、年齢、人種、教育歴、婚姻状態、妊娠回数、初潮年齢、飲酒・喫煙習慣で有意差が観察されている。このように、この研究は低用量の水銀曝露による妊娠喪失リスクを問題提起しており、その機序として、①水銀とSH基の結合による抗酸化酵素の活性抑制、②ミトコンドリアでのROS生成増加、などを述べている。

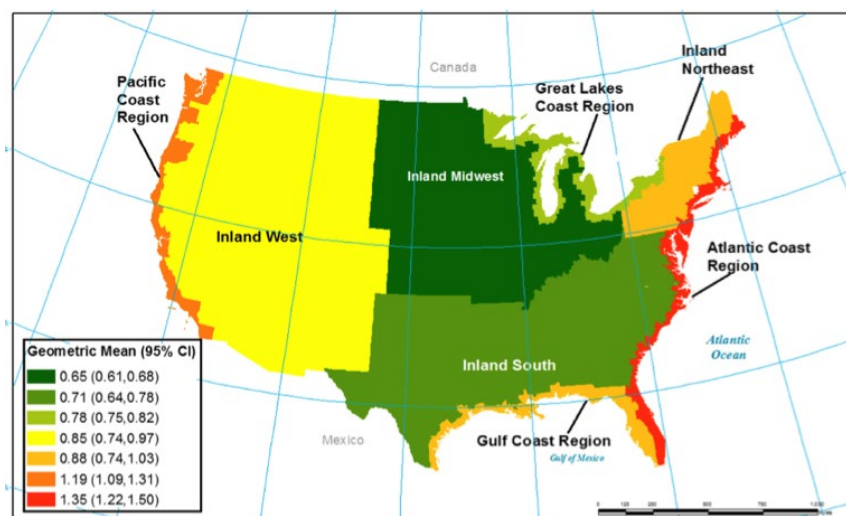


図 3-2-3 (引用文献の Fig. 1A)

Fig. 1 A map of whole blood mercury concentration (geometric mean and 95% Confidence Interval (µg/L)) in women of childbearing ages by coastal/inland regions for NHANES 1999–2010.

著者らは研究の限界として、①横断研究であり因果関係を立証できないこと、②流産の有無は自記式質問票によるもので選択バイアスが生じること、③生活習慣や臨床的な交絡因子を調整しているものの全ての交絡因子を網羅しておらず流産の他の原因の可能性を排除できないこと、を述べている。さらに付け加えるとすれば、この研究の最大の欠点は「妊娠喪失を30年後の水銀曝露レベルと関連付けて解析している」ことであり、このような解析が妥当かという点で慎重な解釈が求められる。この研究では前提として若い頃のメチル水銀曝露レベル、すなわち魚摂取量は、30年後も大きく変化しないという仮定があるものと思われる。米国におけるメチル水銀の有害性については、1995年に米国環境保護庁（EPA）がメチル水銀の基準摂取量（reference dose, RfD）として、0.1 µg/kg/日（参照血中濃度5.8 µg/L、全血中メチル水銀濃度）を示した。その後、EPAはフェロー諸島およびセイシェル共和国で得られた小児神経発達データを用いて再検討を行い、RfDの変更はしないという結論を示している。このような経緯から、メチル水銀摂取の抑制が進められてきたことを踏まえると、30年前と比較して曝露レベルは低減していると想定される。そこで米国におけるメチル水銀もしくは総水銀の体内曝露レベルの推

移を検討した報告を検索したが、NHANES以外に縦断的な調査報告は見当たらなかった。NHANES 1999-2010データを活用し、16～49歳女性の血中総水銀および魚介類摂取量の地域差および時系列変化を解析した報告(12)によれば、沿岸地域（大西洋岸・太平洋岸）で魚摂取量が多く、水銀濃度も高いこと（図3-2-3）、時系列での解析では、血中総水銀濃度は漸減が認められたが、血中水銀値はEPA推奨基準の5.8 μg/Lより高い集団が観察されること（図3-2-4）、一方で魚摂取量は時系列で増加（図3-2-5）したことが報告されている。なお、サメ・メカジキ・マグロ・淡水魚の摂取量が多い場合に、血中総水銀濃度が高くなるケースがあることも補足されている。

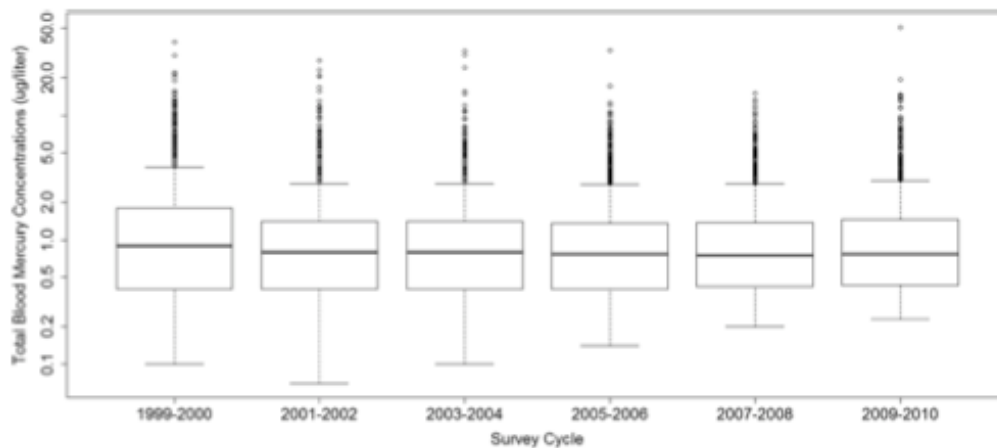


図 3-2-4 (引用文献の Fig. 2)

Fig. 2 Distribution of Total Blood Mercury (ug/L), by NHANES survey cycle, for women of childbearing age.

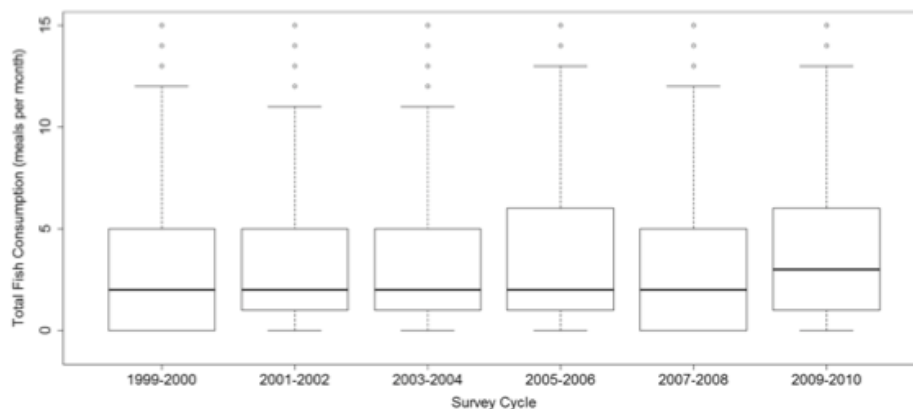


図 3-2-5 (引用文献の Fig. 4)

Fig. 4 Distribution of total fish consumption (meals per month), by NHANES survey cycle, for women of childbearing age.

以上より、NHANESデータを用いてメチル水銀曝露と妊娠喪失の関連性を検討した研究については、自記式質問票による妊娠喪失の情報収集において聞き取りバイアスの恐れがあり、特に30年前の妊娠喪失を聞き取っていることは重大な課題である（少なくとも適切な横断研究にもならず、因果関係の取り扱いで誤っている恐れが高い）。さらに、この30年間に水銀の曝露レベルは低減していると想定され、少なくとも著者らが提示しているK値は相対的な数字となるものと考えられる。一方で、水銀レベルと妊娠喪失との

関連が示唆されているのも事実であり、曝露レベルが高い我が国で再現性の確認が可能なデータがあるのであれば検討を期待したい。

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、PubMed検索により「水銀」と「リスクコミュニケーション」をキーワードとして、人を対象とした報告で2025年に公表されたものを選定した。PubMed検索は2025年10月に実施し、次の検索式を使用した；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ところ、2文献が抽出された。米国オハイオ州の蛍光灯リサイクル施設の作業員を対象とした調査では、水銀曝露リスクを低減する対策の1つとして“母国語でのリスクコミュニケーションの重要性”が指摘されている。また、米国の小児環境保健コンソーシアムが一般家庭における有害環境因子の制御を目的として作成した「予防のための処方箋」の取り組みとその成果を報告した論文を紹介する。

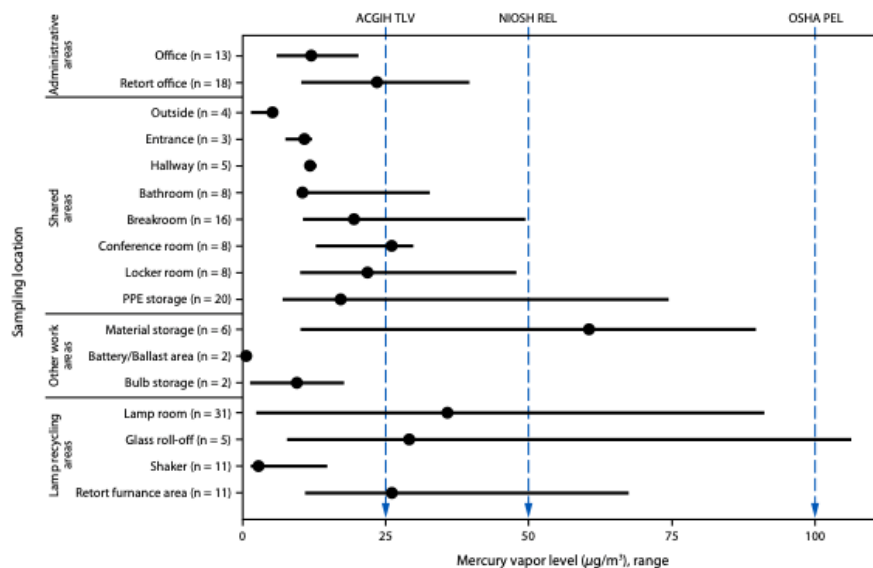


図 3-3-1 (引用文献の Figure)

FIGURE. Median mercury vapor levels, by work location at an electronic waste and lamp recycling facility — Ohio, 2023. Abbreviations: ACGIH = American Conference of Governmental Industrial Hygienists; NIOSH = National Institute for Occupational Safety and Health; OSHA = Occupational Safety and Health Administration; PEL = permissible exposure limit; PPE = personal protective equipment; REL = recommended exposure limit; TLV = threshold limit value.

電子廃棄物および蛍光灯リサイクル施設で働く作業員は、水銀蒸気や水銀含有粉塵の吸入により元素状水銀に曝露されるリスクがある。オハイオ州の電子廃棄物・蛍光灯リサイクル施設（水銀含有ランプの粉砕作業所）において、米国疾病管理予防センター（CDC）傘下の国立労働安全衛生研究所（NIOSH）による横断的疫学調査が実施され、その結果が報告された(13)。2023年4月に2日間の現地調査が行われ、産業衛生士、疫学者、医療担当官、CDC調査官からなる多職種チームが参加し、15名の従業員への聞き取り調査（雇用歴、業務特性、水銀中毒に類似する徴候・症状、ならびに医療受診歴・社会・職業歴に関する半構造化面接）とスポット尿採取による生物学的モニタリングのほか、

水銀蒸気曝露が疑われる作業環境大気のサンプリング測定、施設内の換気システムの評価を含む調査が行われた。スポット尿では誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を用いて水銀濃度が分析され、腎機能指標であるクレアチニン濃度で補正し、尿中水銀/クレアチニン比を算出した（米国のACGIHでは水銀の生物学的曝露指標（BEI）を20.0 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンと定めている）。施設全域の水銀蒸気レベルを評価するため、呼吸域の高度（床面から約5フィート [1.5m]）において各作業区域の空気を計171箇所、2営業日間にわたり直接サンプリングし、ジェロームJ405原子蛍光水銀蒸気分析装置を用いて元素状水銀を測定した。さらに、全作業員に個人サンプリング装置を2日間装着させ、個人曝露量を職業曝露限界値と比較した。

施設内は①管理区域、②共用スペース（入口、廊下、トイレ、休憩室、会議室、ロッカー室）、③蛍光灯リサイクル区域、④追加作業区域（資材、電球、バッテリー、安定器保管）の4区域に分かれており、採取した171カ所の大気サンプルすべてから水銀が検出された。労働者への水銀曝露許容値等について、ACGIHではTLV25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、NIOSHではREL50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、OSHAではPEL100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と規定されており、各作業区域での水銀蒸気測定結果の中央値とACGIHのTLV（許容濃度）、NIOSHおよびOSHAのREL（推奨ばく露限界）とを比較し、図に示した（図3-3-1）。スポット検体を測定できた14名の作業員のうち6名で高い尿中水銀濃度が確認され（水銀/クレアチニン比の中央値は41.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ ）、うち5名の測定値がACGIHのBEIを超過した（表3-3-1）。蛍光灯リサイクル区域の作業員6名中5名については、個人の水銀蒸気曝露量がACGIHのTLV25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を上回っていた（中央値=64.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）。

表 3-3-1（引用文献の TABLE 1）

TABLE 1. Median spot urine mercury levels and personal mercury vapor exposure levels among workers at an electronic waste and lamp recycling facility, by primary work location (N = 15) — Ohio, 2023

Primary job location	No. of workers	Median (range) urine mercury to creatinine ratio ($\mu\text{g}/\text{g}$)	No. (%) of samples >ACGIH BEI*	No. of personal air samples	Median (range) personal mercury vapor exposure ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) [†]	No. (%) of samples >ACGIH TLV [‡]
Lamp recycling areas	6	41.3 (16.1–64.0)	5 (83)	12	64.8 (10.7–81.8)	10 (83)
Administrative areas	3	8.6 (4.2–13.0)	0 (—)	0	—	—
Other work areas	5 [§]	5.8 (1.3–45.2)	1 (20)	6	6.6 (2.9–11.5)	0 (—)
Total	14**	51.0 (1.3–64.0)	6 (43)	18	33.6 (2.9–81.8)	10 (56)

Abbreviations: ACGIH = American Conference of Governmental Industrial Hygienists; BEI = biologic exposure index; TLV = threshold limit value.

* ACGIH BEI for inorganic mercury in urine is 20 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinine.

[†] Personal air sampling was collected over the course of two shifts per worker. In total, nine workers participated with a total of 18 samples collected. Workers in the administrative areas did not participate in personal air sampling.

[‡] ACGIH TLV for elemental mercury is 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

[§] All five workers participated in urine testing; three participated in personal air sampling.

** Urine specimen from one employee was too diluted to interpret.

自覚症状については、ACGIHのBEI（20.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ クレアチニン）を超える水銀レベルが確認された6名はいずれも男性で、そのうち4名はスペイン語話者であった。BEI未満の水銀レベルを示した8名の労働者は全員英語を母国語とし、生産部門で勤務していた。BEI超の水銀レベルを示した労働者の職務在籍期間中央値は8か月であったのに対し、BEI未満の労働者では23か月であった。BEI値を超過した6名のうち5名は金属味や苦味の異常味覚、思考困難、性格変化、平衡感覚喪失など水銀中毒に一致する徴候・症状を報告した。

個人防護具PPEについては、作業員が呼吸用保護具を外す、あるいは誤った方法で装着する、ストラップの一部が切断された密閉効果の薄いN95呼吸用保護具を使用するなどの事例が確認された。そのほかPPEのフィット感や快適性に問題が見られたとともに、特定の作業員において装備の適切な使用法やメンテナンスに関する理解不足が明らかとなっ

た。日頃の訓練やコミュニケーションが従業員の希望する言語で行われておらず、従業員間の言語の障壁がこれらの問題を悪化させていることがわかった。

調査結果に基づく対策として、水銀の拡散を防ぐための清浄区域および汚染区域での作業フローの確立、局所排気・換気システムの改良、水銀曝露低減のための作業方法の変更、清掃管理の改善、労働者が希望する言語での訓練・教育の実施、推奨される個人用保護具（PPE）の使用法定着と標準化が提言された。

以上より、電子廃棄物および蛍光灯リサイクル施設の調査において、環境中の水銀蒸気および個々の労働者の尿中水銀濃度がACGIH安全基準値を超過していることが確認され、保護対策とモニタリングの強化が必要であることが示された。母国語の言語や勤続年数が異なる労働者間で個人曝露レベルに格差が認められ、効果的なリスクコミュニケーションと訓練を果たすための潜在的な障壁が示唆された。不適切な個人用保護具（PPE）の使用法が、PPE装着にもかかわらず高い尿中水銀測定値をもたらした可能性が高く、安全プロトコルの徹底と適切なPPE使用を教える対象者を絞った訓練およびニーズに応じた研修プログラムが必要である。電子廃棄物リサイクル産業が成長を続ける中、雇用主は水銀曝露の実態を評価し、管理職が率先して従業員を保護することが求められている。さらに、保健当局はリサイクル施設における職業上の水銀曝露に関する定期的モニタリングを検討すべきであり、臨床医はこうした環境で働く人々における水銀中毒の可能性に日頃から留意すべきであると述べられていた。

表 3-3-2（引用文献の TABLE 1 および 2）

TABLE 1 Format and Setting of Prescriptions (Rx) for Prevention Clinical Tool Use	
How Rxs are Being Disseminated	Settings Used
Hard copy	Clinical encounters ^a
	Other clinical services ^b
	Health fairs/education events
	Healthy Homes Kits ^c
Digital	Electronic health records
	Website resources
	Email/text/QR codes after telehealth visits

^aIntegration with social determinants of health screening program in General Pediatrics (NYC).
^bOn-site food pantry co-located in clinic (NYC); school-based health (Buffalo).
^cMailed to families who receive a tele-health consultation as part the Environmental Asthma program (NYC) (this is not what I would understand to be a Healthy Homes kit).

TABLE 2 Select Questions and Responses (N = 14) Evaluating the Prescriptions (Rx) for Prevention Program Among New York State Children's Environmental Health Centers Network (Nyscheck.org) Staff and Clinicians	
Question: The use of Rxs...	Strongly Agree/ Agree
Improved my capacity to refer families to local resources.	100%
Improved my understanding of the potential health impacts of my patients' home and community environments.	88%
Increased the # of patients/families identified with and counseled about EH risks.	88%
Increased the # of local families receiving services to address EH risks identified through screening.	87%
Resulted in or required more collaboration with social workers in my organization.	55%
Increased collaboration between the community referral network and my institution	40%

Abbreviation: EH, environmental health.

次に、環境保健を小児医療に統合するための臨床ツールである「予防のための処方箋（Rxs for Prevention）」の取り組みを紹介する(14)。小児医療に環境保健（EH）を組み込む試みは近年始まったばかりであり、小児を診療するすべての臨床医は、有害環境への曝露を減らすための資源を家族に紹介できる意識と技能を備えるべきである。この論文では、特定されたニーズに応える臨床ツールを作成・改良し、普及させるために数十年にわたり続けられてきた取り組みが述べられている。子どもは環境要因により健康被害を受けやすく、特に低所得層や有色人種のコミュニティでその傾向が顕著である。有害

環境因子には、空気汚染、飲料水汚染、鉛、水銀、農薬、カビ、劣悪住宅、気候変動による極端な気象などが含まれ、これらの要因により喘息、発達障害、肥満、糖尿病などの疾病リスクが高まることが知られている。小児環境保健の果たすべき役割として、臨床医を教育し、家族を科学的根拠に基づく環境保健の介入につなげることが求められる。

Rx予防プログラム：本ツールはリスクコミュニケーションの枠組みをモデルとしており、環境保健を小児医療に統合するための臨床ツールである。すなわち、臨床現場において、臨床医が患者の環境保健上の懸念事項をスクリーニングし、それらのトピックについてカウンセリングを行い、必要に応じて環境保健のリソースを紹介し支援する方式を採用している。より具体的には、「Did you know? (知っていましたか?)」、「Action Plan (行動計画)」、「Resources (リソース)」の3要素で構成されており、臨床現場におけるスクリーニング、カウンセリング、紹介 (リファerral) に役立てられている。現在、米国の十数カ所で地域特性に応じた変更を加えて活用されており、子どもたちのための健康的な家庭および地域社会の環境づくりを支援している。

ツールの開発と適用：全米の小児環境保健センター (NYSCHECK) などが協力して開発し、40以上のトピック (例：水銀、カビ、害虫管理など) に対応し、英語・スペイン語をはじめ多言語で提供されている。地域ごとのリソースを反映した「ローカライズ版」も作成されており、一部は電子カルテ (EMR) に統合されたり、QRコードやテキストで配信されたりしている (表3-3-2)。健康診断、学校、健康フェア、食料支援施設などでのアウトリーチイベントで数百件の処方箋を直接配布する場合もある。臨床現場での個別対応型のアプローチでは、臨床医が家族の懸念事項 (例えば喘息児の近くで使用可能な安全な清掃用品など) を特定した後、単一の処方箋で特定のトピックについて対話を行い、患者家族との関係構築にも貢献している。現在、米国内の十数カ所の小児病院および小児科診療所がこのモデルの展開を検討中であり、既に複数の施設が「予防のための処方箋」を地域の状況に合わせて最適化している。

リスクコミュニケーションの枠組み：予防のための処方箋ツールは、リスクコミュニケーションのフレームワークを用いて開発され、「何?」、「だから何?」、「ではどうする?」の3つの核心的な問いに基づいて構築される。すなわち、環境保健 (EH) のコンソーシアム (認知・実践の向上を主導する全国のリーダーで構成) と、全米環境保健パートナーシップ評議会 (NEHPC) との共同作業で開発され、臨床医と家族の両方に環境問題 (何) の方向性を示し、子どもの健康への関連性 (だから何) を説明し、エビデンスに基づく実践可能なステップ (ではどうする) を提供している。このリスク認識に関する概念モデルはニューヨーク市における9.11テロ事件後に採用され、信頼構築や個人の集中力向上、つまり効果的コミュニケーションを妨げる注意散漫の克服に有効であることが実証されている。このリスクコミュニケーションの枠組みは、スクリーニング/カウンセリング/紹介アプローチを通じて臨床ケアに環境保健を統合する「予防のための処方箋」プログラムと、ニューヨーク州子ども環境保健センター (NYSCHECK) で使われている「予防のための処方箋」ツール (「ご存知ですか?」; 「行動計画」; 「リソース」) の両方のスタイルに基盤を置いている (図3-3-2)。

成果および展望：利用者の88%以上が「環境保健リスクの理解が深まった」と回答しており、提供者も「家族との環境的誘因の軽減に関するより有意義な対話ができ、健康管理に役立つ新たな習慣やリソースを得られた」としている。処方箋は重要な情報源であると同時に「会話のきっかけ」としても機能しており、調査対象となった医療従事者は、

処方箋が相談の効果を高め、患者やその家族との有意義な関わりを促進すると答えている。複数の調査対象者が、予防のための処方箋は地域連携活動に有用で、家族との接点づくりや環境要因関連の話題・懸念事項の話し合いを容易にしてくれると回答している。ウェブサイトでの利用も年々増えており、「カビ」「室内空気」「害虫管理」などのトピックスの閲覧が特に多くなっている。他の州や地域でも導入が進んでおり、今後は助産師、学校看護師、地域保健師などの専門職による活用も視野に入れられている。

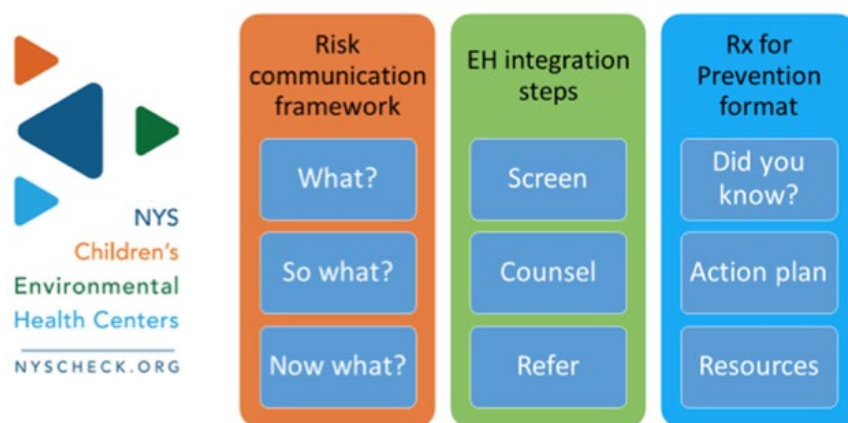


図 3-3-2 (引用文献の FIGURE 1)

FIGURE 1 Three Parallel Components across the Risk Communication Framework, Steps to Integrate Environmental Health into Clinical Care, and the Format Used for Each Prescription for Prevention Clinical Tool.

以上のように、Rxプログラムの包括的な目標は、環境要因（EH）を臨床ケアに統合することで、すべての子どもが健康的な家庭環境で暮らせるようにすることである。特定の地域にRxを適合させるには時間と多様なパートナー・専門家との協働が必要であり、臨床医の教育や家族と地域資源の連携、診療所と地域社会の結びつきを強化することで、環境保健実装への障壁を低減することができる。プログラムの持続可能性を検討するうえでは、「地域化」プロセスを最適化するためのベストプラクティスの開発が重要である。継続的に評価を行うことで、医療従事者間の教育格差を解消し、臨床医やスタッフの業務時間を効率化し、環境保健を日常の臨床ケアに統合するという長期的な目標に近づけることができる。

害虫・農薬・カビ・鉛・水銀など有害な環境リスクへの曝露を防ぎ、低減するための実践的ツールを小児診療に導入することで、臨床医は健康と環境の関連への認識を高め、家族を適切な環境支援資源につなぐ重要な役割を担えるようになる。今後の評価課題として、患者と地域パートナー・臨床医との連携が構築された後に、家族がこれらの推奨資源へのアクセスを持続できるか検討する必要がある。

3-4) 水銀の職業性曝露

職業性曝露の報告としてスリランカ小規模宝飾産業における職業性水銀曝露に関する論文がある。高度経済成長期の日本でも、工業用途での水銀使用が職場環境への重大な曝露につながり、山村ら(15)が零細温度計製造業従事者を対象に行った疫学研究は、職業性水銀曝露とその健康影響の存在を明らかにした。温度計製造に伴う金属水銀蒸気への

曝露は、神経症状の異常を引き起こす可能性が示され、日本における職業性水銀曝露評価の礎となった。その後、労働衛生関連法規の整備や作業環境測定を導入・強化、局所排気装置の設置などの対策が進められた結果、日本国内では当時のような金属水銀による健康被害はほぼ見られなくなっている。

一方、海外に目を向けると、産業構造や規制体制の違いを背景として、現在も水銀を取り扱う零細な小規模産業における職業性曝露が課題となっている。2025年にDiyabalanageらが報告した研究は、その一例として、スリランカの小規模宝飾産業における職業性水銀曝露の実態を明らかにしたものである(16)。これまで主に小規模金採掘(ASGM)に焦点が当てられてきた職業性水銀曝露研究に対し、ASGM以外の職業における曝露源を具体的に示した点で注目される。

スリランカの宝飾産業では、製造工程で生じる研磨くずや床粉塵などの廃棄物から金を回収する目的で水銀が使用されており、水銀によるアマルガム形成後、加熱によって水銀を揮散させ、金を回収する作業が行われている(図3-4-1)。宝飾産業従事者50名(宝飾加工従事者41名、廃金回収工程従事者9名)と対照群34名を対象に、尿中の総水銀および微量元素のICP-MS分析が行われ、尿中水銀濃度は宝飾産業従事者(曝露群)で0.09–414 $\mu\text{g/g Cr}$ の範囲を示し、特に廃金回収工程に従事する作業員において、WHOが示す職業性曝露の指標値(50 $\mu\text{g/g Cr}$)を大きく上回る例が確認された(表3-4-1)。

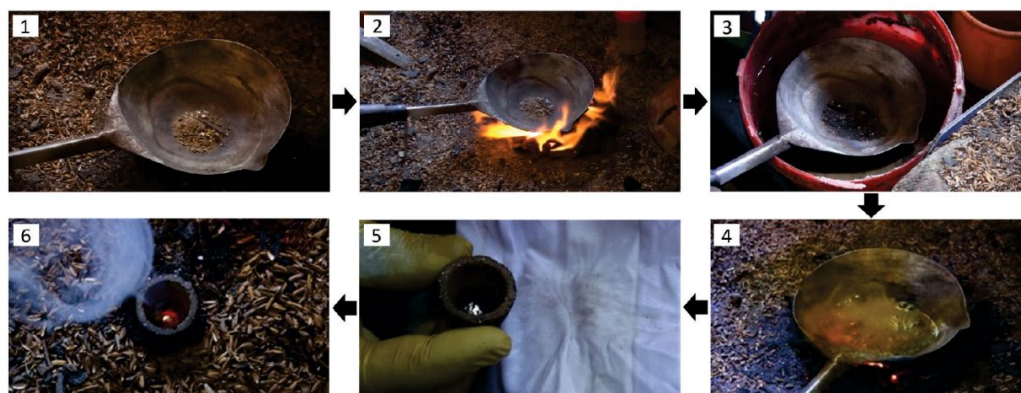


図 3-4-1 (引用文献の Fig. 1)

Fig. 1. Schematic of the gold separation process from mixed waste in the small-scale jewelry sector: (1) Collection of gold-containing waste, (2) Roasting/thermal treatment to oxidize impurities, (3) Cooling, (4) Addition of HNO_3 followed by heating to dissolve base metals and separate gold, (5) Incorporation of Hg with the residual material to form an amalgam, (6) Roasting the amalgam to vaporize mercury and separate gold. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

表 3-4-1 (引用文献の Table 3)

Table 3. Summary statistics for the Hg concentration and creatinine-adjusted Hg concentration in the urine samples of the studied population

Study population	Urine Hg Level ($\mu\text{g/L}$)					Adjusted Concentration ($\mu\text{g Hg/g creatinine}$)				
	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max
Exposed group (n = 50)	11.4	42.4	0.25	0.25	258	15.5	63.4	0.50	0.09	414
Medium exposed group – Gold technicians (n = 41)	1.20	2.00	0.25	0.25	10.0	1.38	3.24	0.33	0.09	19.8
Highly exposed group – Waste gold separators (n = 9)	57.7	89.7	5.50	3.10	258	78.3	137	13.7	1.30	414
Non-exposed control group (n = 34)	1.40	2.30	0.25	0.25	9.50	1.62	3.34	0.37	0.09	18.3

この報告のもう一つの特徴は、水銀に加えて複数の微量金属元素 (Co、As、Ag、Cd など) を同時に評価している点である。尿中濃度の比較では、これらの元素が対照群に

比べ有意に高値を示し、宝飾産業が水銀単独ではなく多元素への複合曝露環境であることが明らかとなった。さらに、主成分分析（図3-4-2）により、水銀は他の金属元素群とは異なる独立したクラスターを形成し、蒸気吸入を主経路とする曝露様式が、合金や研磨粉じん由来の金属曝露とは異なることが示された。廃金回収工程における水銀曝露と、通常の宝飾加工工程における多金属曝露とで、曝露様式が異なる可能性を示唆するものであり、曝露低減対策を設計する上で、水銀対策と他金属対策を分けて考える必要性を示している。

この研究にはいくつかの限界も認められる。健康影響については質問票による自己申告症状に基づく評価にとどまっており、神経機能検査や腎機能マーカーなどの客観的指標は含まれていない。尿中水銀は単回測定であり、作業直後の影響や日内変動を十分に反映しているとは言い難い。

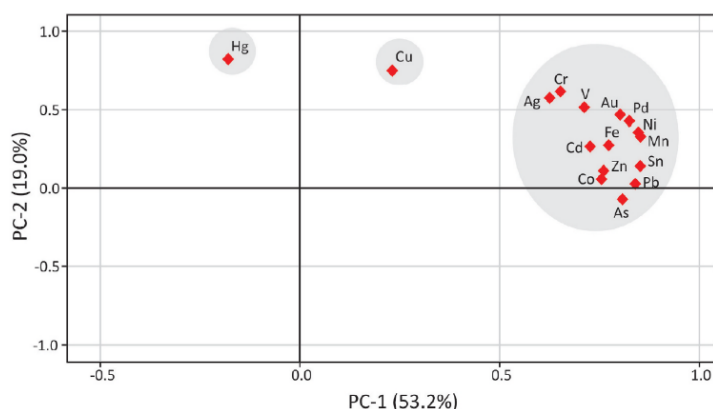


図 3-4-2 (引用文献の Fig. 6)

Fig. 6. Principal component analysis (PCA) biplot representing factor loadings of the first two components and the related distribution of urinary elements of the exposed group. Three groupings are apparent: (a) mercury; (b) copper; and (c) all other elements.

表 3-5-1 (引用文献の表 2 より抜粋)
表 2 精神・神経所見の出現頻度

所 見	A 中 学	B 中 学	
精神と神経の両所見を併有	48 (21.5)	14 (7.1)	****
神経所見のみをもつもの	41 (18.4)	31 (15.8)	
精神所見のみをもつもの	18 (8.1)	34 (17.3)	
神 経 所 見 の 全 体	89 (39.9)	45 (23.0)	***
精 神 所 見 の 全 体	66 (29.5)	48 (29.9)	
知的機能障害	39 (17.5)	14 (7.1)	***
知能テスト偏差値34以下	33 (14.8)	25 (12.8)	
表情・動作・態度における異常	44 (19.7)	20 (10.2)	***
	223 (100.0)	196 (100.0)	

*=P<0.05, **=P<0.02, ***=P<0.01, ****=P<0.001

3-5) 水俣病に関する論文の再評価

水俣病研究の中で、1970年11-12月に実施された熊本大学による中学生対象の臨床調査データを活用し、メチル水銀曝露とIQの関連性について再解析を行った研究が報告され

た(17)。解析対象のデータは1976年に発刊された論文であり、メチル水銀の汚染度に違いがある二つの調査地域に関連し、一部の神経学的徴候の有病率に差はあったものの、IQでは関連性はないと報告されていた(18)。再解析のアウトカムは知能検査（新田中B式検査）の結果であり、その結果を表3-5-1として引用する（A中学が高濃度汚染地）。

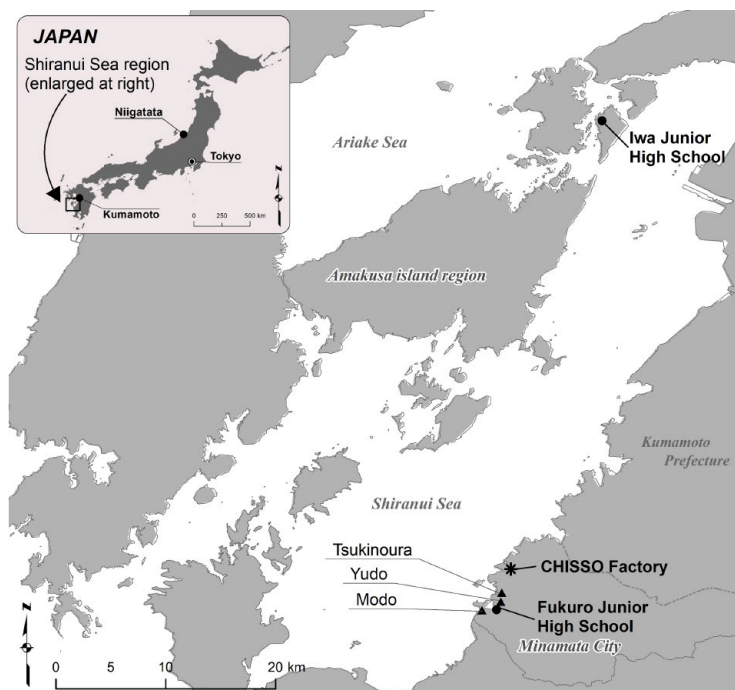


図 3-5-2 (引用文献の Figure)
 Figure. Map of the study areas.

表 3-5-2 (引用文献の Table 1)

Table 1 Demographic characteristics of study participants, grouped by exposure status (n =416).

	Amakusa island region (less exposed area)	Minamata City	
	(N = 201)	Moderately exposed area (N = 134)	Highly exposed area (N = 96)
Sex, n (%)			
Male	90 (46.4)	62 (47.7)	38 (41.3)
Female	104 (53.6)	68 (52.3)	54 (58.7)
Grade, n (%)^a			
First	54 (27.8)	38 (29.2)	28 (30.4)
Second	72 (37.1)	50 (38.5)	23 (25)
Third	68 (35.1)	42 (32.3)	41 (44.6)

^a Ages of the students were approximately 12, 13, and 14 years old in the First, Second, and Third grades, respectively.

表 3-5-3 (引用文献の Table 2)

Table 2 Prevalence of intellectual disability, grouped by exposure status (N =416).

	Amakusa island region (less exposed area)	Minamata City	
		Moderately exposed area	Highly exposed area
Intellectual disability score (<34)			
Prevalence (%)	25 (12.9)	9 (6.9)	24 (26.1)
Prevalence ratio (95 % CI) ^a	1 (reference)	0.54 (0.26, 1.11)	2.08 (1.26, 3.44)
Intellectual disability score (severe, <24)			
Prevalence (%)	6 (3.1)	1 (0.8)	8 (8.7)
Prevalence ratio (95 % CI) ^a	1 (reference)	0.28 (0.05, 1.59)	2.84 (1.18, 6.81)

CI, confidence interval.

^a Adjusted for sex and school grade. The analysis was conducted using generalized estimating equations, accounting for each class (the smallest unit in the analysis using generalized estimating equations).

新田中B式知能検査 (Tanaka B-type Intelligence Test) とは、1953年、田中によって開発された非言語式知能検査で、スタンフォード-ビネー法を日本向けに改良した知能検査である。学校成績とは独立した認知能力を測る検査で、非言語であり学力差・文化差の影響を受けにくい。ペーパーテスト方式であり、集団実施が可能である。IQは平均50 (標準偏差10)、40-60が平均範囲とされ、34未満を神経認知障害、24未満を重度神経認知障害と判定する。学年ごとに標準化されており、素点は (誕生日ではなく) 学年区分で補正されてIQに変換される。個別対面式の知能検査であるウェクスラー式 (WISCなど) に対して、スクリーニング用途の集団知能検査と位置付けられ、後継検査の開発は行われておらず、疫学研究でも最近はほとんど用いられていない。

再解析に際して、対象者は水俣市・袋中学校230名 (中・高濃度汚染地区)、天草市・岩中学校201名 (対照区) の合計431名、出生年は1955-1958年であり、先天性水俣病の児童は含まれないと述べられている。このうち袋中学の生徒で居住地が月浦・湯堂・百間にある場合を高濃度汚染地区とする3群として解析した (図3-5-1、表3-5-2)。この地区は水俣湾再奥部であり、チッソ工場排水の流入経路に面し、水俣病患者も多発した地区であることを考慮したと述べられている。

IQデータの解析数は、再解析ではA中学222名、B中学194名 (合計416名) に対して、元論文ではA中学223名、B中学196名 (合計419名) であり、サンプル数は一致していないが、その理由は述べられていない。さらに補足すると、表3-5-1にて、各群のサンプル数は対照区201名、中濃度汚染地区134名、高濃度汚染地区96名と記されており、その合計は416名ではなく431名になるが、表中のデータ数を加算すると対照区194名、中濃度汚染地区

130名、高濃度汚染地区94名（合計416名）であり、表中の小計でもサンプル数での計算ミスが散見される。

統計解析では、共変量として性別と学年を投入し、曝露変数は3地区とした。二値アウトカムで用いられるlog-binomial回帰により、Prevalence Ratio（該当率比）を計算した。対象者はクラス単位でグループ化され、そのままでは標準誤差が過小評価となる恐れがあり、GEE（一般化推定方程式）が用いられている。その結果、神経認知障害（34未満）および重度障害（24未満）の該当率が、高濃度汚染地区で高くなった（表3-5-3）。男女別の層別解析が行われており、高濃度汚染地区の女兒で知能障害（34未満）の該当率が高い結果であった。

以上のように、中学生の知能検査の結果を再解析し、先行研究からの変更点は、①水俣市を汚染度から2地区に分割し、②共変量として性別と学年を追加した多変量解析を実施したことにある。著者らが述べているように、研究の限界として、①居住区での区分でありメチル水銀曝露レベルを直接測定していないこと、②共変量を網羅していないこと（家庭環境、親の教育歴、経済状況など）、③高濃度曝露事例を含んでおらず過小評価された結果であること、④新田中B検査は認知機能の包括的なアセスメントではないこと、このため全体として過小評価の方向であると著者らは述べられている。このような点が過小評価の方向のみに作用するかは議論のあるところであるが、さらに追加すると、⑤検査実施の詳細の記述が曖昧であること、⑥居住地=出生場所ではなく出生後の転出転入情報がないこと、⑦曝露変数はあくまで居住地であること、⑧年齢要因が重複して調整されていること（知能検査の結果算出そのものに学年が補正されている）、⑨IQデータ数が原論文より少ないこと、などが指摘される。当初の疫学調査が行われた当時の背景や研究上の制約を考慮すると、水俣病における重要な再評価ではあるものの、結果については慎重な解釈が必要である。

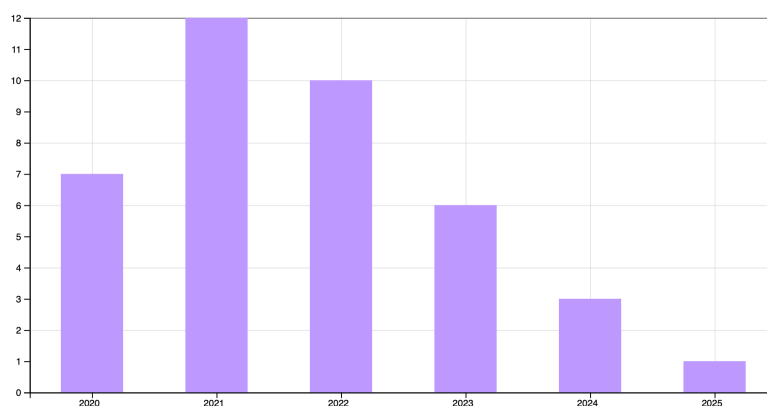


図 3-6-1 James 論文の Web of Science による被引用度の推移

3-6) その他

カナダのSaskatchewan研究所のJamesら(1)は、シンクロトロン高エネルギー分解能蛍光検出-X線吸収分光法により、水俣病研究で歴史的な試料として知られる猫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(2025年11月15日実施)。2025年には新たに1編の論文が発刊されていたが(19)、水銀研究ではなく、Selenotrisulfides投与ラットについて、高エネルギー分解能蛍光検出XAS (HERFD-XAS)を用いて、セレンの挙動を解析する研究方法での引用であり、水銀の健康影響や水俣病に関連する記載ではなかった(図3-6-1)。

4. 毒性メカニズム

毒性メカニズムを中心として、2025年に発刊された哺乳動物および哺乳動物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、毒性発現機構についてレビューを実施した。

2025年に発刊された論文について、PubMedにおいて検索した結果、19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。このうち哺乳動物個体および哺乳動物細胞を対象にMeHgの毒性メカニズムを解析した論文は9報であった。研究内容の内訳は(1)神経毒性・神経防御が4報、(2)生殖毒性が1報、(3)肝毒性(フェロトーシス)が1報、(4)腸内細菌が1報、(5)バイオセンサーが2報であった。また人影響と分子機構を跨ぐ論文としてメチル水銀曝露による変動遺伝子についての報告があり、バイオセンサー・曝露マーカーという括りにおいて3報の報告があった(20)。また本レビュー調査の対象外ではあるが、大腸菌由来のメチル水銀無機化酵素であるMerA/Bの異所性発現ゼブラフィッシュを用いたバイオレメディエーションの研究がNat Commun誌に採択されており、毒性メカニズムから派生した技術転用から、メチル水銀の感知と浄化を狙った環境工学系研究の活発さが近年の研究トレンドとして伺える(21)。

なお、(1)の3報は「重金属等の健康影響に関する総合的研究」の班員の研究報告であり、今年度におけるメチル水銀の神経障害分子機構についてフォーカスした場合は、特筆すべき外部研究は皆無である。一方、ビスマスセレニドによる神経障害抑制やチアミンによる細胞保護効果が報告されており、このような保護作用の視点からレビューを実施するとともに、人レベル-卵子におけるミトコンドリア関連の障害についてフォーカスする。

4-1) ビスマスセレニドナノ粒子による神経障害抑制

セレンがメチル水銀の毒性を守ることは周知であり、ビスメチル水銀セレニドの形成が化学的メカニズムとして知られている。今回、Linらは、メチル水銀神経変性と全身毒性に対して、ビスマスセレナイドナノ粒子(Bi_2Se_3 nanoparticles, nBS)がどのような保護効果を発揮するかを、ラットを用いたin vivoモデルで多角的に評価した(22)。本研究では、抗酸化特性や金属吸着特性が報告されている Bi_2Se_3 ナノ粒子に着目し、MeHgに伴う神経毒性、腸内環境の破綻、炎症反応の亢進、および水銀の体内動態に対する影響を包括的に解析した。

著者らはラットにMeHgを4 mg/kgの濃度で経口で21日間連続投与し、並行してnBSを4 mg/kg経口連続投与した。21日後、体重推移や行動学的変化、海馬組織の形態学的評価、腸バリア機能、血清および脳の炎症性サイトカイン、腸内細菌叢および代謝物プロファイル、水銀の蓄積量と脱メチル化率など、多面的な評価を実施した。

MeHg投与により体重増加は明らかに抑制され、運動量の低下などの行動異常が観察された。一方、nBSを同時投与した群では体重の回復がみられ、行動学的な異常も軽減した。これは、nBSがMeHgのもたらす全身毒性そのものを緩和する作用を持つことを示している。組織学的解析（図4-1-1）では、MeHgにより海馬CA1、CA3、歯状回（DG）領域の神経細胞に顕著な萎縮や脱落が生じていた。これに対し、nBS群では細胞層の構造がより保たれており、神経細胞の密度や配列が正常群に近い形で維持されていた。腸組織の解析では、MeHg群において絨毛構造の乱れや上皮細胞の脱落など、腸バリアの破綻が観察された。これに対し、nBS群ではタイトジャンクション構造が維持されており、腸上皮の障害が有意に軽減された。さらに、血清および腸の炎症性サイトカイン（IL-6, TNF- α ）も MeHg群で上昇したが、nBS群ではこれが著しく低下していた。

図 4-1-1（引用文献の Figure 2 より抜粋）メチル水銀（4 mg/kg 経口投与）および nBS(4 mg/kg 経口投与) 投与ラットの 21 日目の小腸および海馬の HE 染色像
Fig. 2. Analysis of histopathologies after H&E staining: (A-D) intestine(400X), (E-H) brain (200X), in the Control, MeHg, MeHg+nBS and nBS group on day 21 (n =5).

nBS群では脳・血清・腸・糞便中の総水銀（Hg）量がいずれも低下しており、MeHg→無機Hg（Hg²⁺）への脱メチル化が促進されていた。メチル水銀中毒において脱メチル化は毒性軽減の重要な過程であるが、nBSが本反応を促進することを示唆している。

糞便代謝物解析では、MeHg群で減少していた indole-3-pyruvic acidや quinaldic acid などの代謝物がnBS群では上昇した。また、xanthineなど炎症悪化と関連する代謝物は低下した。これらは腸-脳軸に関わる重要な代謝物であり、nBSを用いた介入が代謝ネットワークを正常化する作用を持つことが示唆された。

以上より、本研究は、nBSナノ粒子がMeHgによる神経毒性を多段階で軽減することを示した初めての詳細なin vivo解析である。その作用機序は単一ではなく、1) 水銀蓄積の低下・脱メチル化促進、2)海馬神経損傷の直接的抑制、3)腸バリア障害の防御と炎症抑制、4)腸内細菌叢・代謝物の正常化、5)腸-脳軸シグナル (AHR/IDO) の改善、といった複合的な作用を介している (図4-1-2)。特に、腸内代謝物の変化が脳内の炎症シグナルに影響するという腸-脳軸の関係性が、MeHg毒性モデルでも明確に示されたことは重要であり、前年の腸内細菌の影響に関するレビューと合わせても、nBSが単なる金属吸着剤ではなく、代謝・免疫・神経の統合的調整因子として働く可能性を明らかにした点は重要である。著者らはHgSe形成による無機化を考察しているが、その検証は足りておらず、また、腸内細菌による無機化の可能性も否定できず、本点の検証は必要であろう。

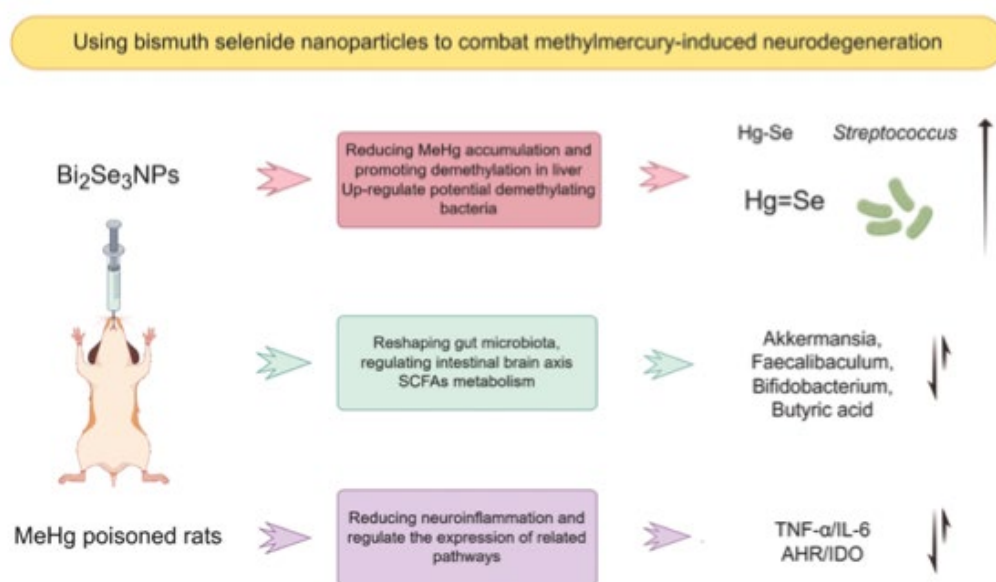


図4-1-2 (引用文献のFigure 9より抜粋)

Fig. 9. Effects of Bi₂Se₃ NPs in the treatment of MeHg-poisoned rats.

4-2) チアミンによるメチル水銀の毒性防御

メチル水銀毒性の主要な分子メカニズムは酸化ストレスの惹起であり、細胞内でのグルタチオン (GSH) 枯渇、脂質過酸化、ミトコンドリア障害、さらにはDNA損傷の誘導などを介して細胞死に至ることが知られている。これまで、N-アセチルシステイン (NAC) などチオール含有化合物や、DMPS/DMSAといったキレート剤、さらにはポリフェノール系抗酸化物質など、さまざまなメチル水銀毒性軽減物質が研究されてきた。しかし、臨床的有効性や安全性、投与方法の観点から十分な解決策は存在しない。その一方で、ビタミンB1 (チアミン) の補酵素型であるチアミンピロリン酸 (TPP) は、エネルギー代謝やペントースリン酸経路 (PPP) の律速酵素に関与し、細胞の還元力維持に不可欠なNADPH産生にも関わることから、毒性物質が誘導する酸化ストレスの緩衝に寄与する可能性が指摘されてきた。チアミンが鉛やパラコートによる酸化ストレスに対する保護的効果を示す報告もあり、TPPがメチル水銀毒性を緩和する可能性が着目されている。特に、胎児細胞は解毒酵素活性が未熟であり、酸化ストレスに弱いことから、TPPの保護作用が示されれば臨床応用に向けた重要な知見となる。

本研究は、このような背景のもと、胎児線維芽細胞 (fetal fibroblast) を用いて、TPPがメチル水銀による細胞毒性および酸化ストレスをどの程度軽減できるかを実施した(23)。細胞に100 μM のメチル水銀を24時間曝露し、TPP (12.5–100 mM) を併用することで、細胞生存率、脂質過酸化 (MDA)、細胞内GSH量、DNA量など複数の指標を測定した。メチル水銀は予想通り細胞生存率の低下を引き起こした一方で、TPPを 12.5 mMで併用すると細胞生存率が有意に回復したという点である。興味深いことに、TPPの濃度依存性は単純な直線的関係を示さず、低濃度で最も顕著な効果が観察された。これは高濃度TPPが逆に酸化ストレスを増加させる可能性があるという過去の知見とも合致し、TPP投与量の最適化が必要であることを示唆している。酸化ストレス指標である脂質過酸化 (MDA) とGSHを測定したところ、メチル水銀暴露によりMDAが上昇しGSHが顕著に減少したのに対し、TPP 50–100 mMの併用によりMDAが低下し、GSHが回復した。これは、TPPが酸化ストレスを抑制し、細胞の還元環境を改善する作用をもつ可能性を示している。TPPがPPPを介してNADPH産生を増加させ、GSHの再生を促進する機序が想定される。また、TPP分子には-SH基が存在するため、直接的なラジカル捕捉作用も寄与している可能性がある。

本研究ではメチル水銀およびTPPの濃度が高く、TPP単独処理群のコントロールが欠如しているなどの問題点もあるが、TPPがメチル水銀毒性軽減に寄与する点は初めての知見である。

4-3) メチル水銀による卵子成熟阻害

近年、女性の生殖年齢の上昇や卵質低下が臨床上問題となるなか、環境化学物質が卵子成熟阻害を引き起こすメカニズムの解明が重要視されている。しかし、メチル水銀がどのように卵子成熟 (oocyte maturation) を障害するのか、その仕組みは十分に理解されていなかった。本研究では、メチル水銀による、ブタ卵子 (in vitro) およびマウス (in vivo) における卵子成熟、ミトコンドリア機能、オートファジーの変化を詳細に解析した(24)。

卵子の成熟は「核成熟 (紡錘体形成・染色体整列・第1極体放出)」と「細胞質成熟 (ミトコンドリア機能や抗酸化能の整備)」が適切に進むことで成立する。なかでもミトコンドリアはATP産生、ROS制御、アポトーシス制御など多岐にわたる役割を持つ。さらに、卵子ではミトコンドリアの数が増殖しないため、質の維持のためにミトコンドリアオートファジーが厳密に制御される必要がある。適度なミトファジーは損傷ミトコンドリアを除去するが、過剰な活性化はミトコンドリア量の喪失や細胞死を引き起こす。そこで著者らはメチル水銀がミトコンドリア毒性を示すことに着目し、ここに生殖毒性との繋がりがあるのではないかと考え、研究に着手した。

まず、in vitro におけるブタ卵子成熟過程の観察から、メチル水銀は濃度依存的に卵丘細胞の拡張を阻害し、極体放出率を低下させることが示された (最低濃度としては0.2 μM を使用、1 μM 以上で有意な差が認められ、本論文内では1 μM をin vitro実験の基準とした) (図4-3-1)。卵丘細胞における HAS2、PTX3、PTGS2、TNFAIP6といった成熟に必須の遺伝子群の発現が減少しており、卵丘—卵子間のシグナル伝達機能が障害されていることが示された。また紡錘体形成や染色体整列にも顕著な異常が現れ、核成熟そのものが正常に進行していないことが示唆された。これはメチル水銀が卵子の構造的安定性と細

胞骨格制御を乱すことを意味し、ヒトを含む哺乳類での生殖能力に影響を及ぼす可能性を示している。

さらに、メチル水銀は卵子内の酸化ストレスを著しく亢進させた。細胞全体の ROS に加え、ミトコンドリアに特異的なスーパーオキシドの増加が確認され、抗酸化物質である GSH や SOD2 などの酵素の低下と合わせて、強い酸化的負荷が卵子にかかっていることが明らかになった。この酸化ストレスの上昇はアポトーシスの誘導とも関連し、Annexin V 陽性細胞の増加として確認された。酸化ストレスとアポトーシスの上昇はミトコンドリア機能低下と密接に関連するが、本研究でもミトコンドリアの量、膜電位、ATP 産生、そして mtDNA コピー数までが軒並み減少していた。電子顕微鏡観察でもクリステ構造の破壊や膨化が認められ、メチル水銀がミトコンドリアの質的・量的損傷を引き起こすことが明確に示された。

図 4-3-1 (引用文献の Figure 1 および 2 より抜粋)

A は卵子成熟におけるメチル水銀 (MMC) の濃度依存的な影響を光学顕微鏡により観察した。Q-S は卵子のミトコンドリアの膜電位を JC-1 アッセイにより評価するとともに電子顕微鏡 (TEM) によりミトコンドリア携帯を評価した。

Figure 1. MMC exposure impairs the porcine oocyte maturation. (A) Effects of MMC exposure on oocyte cumulus cell expansion and PB extrusion. COCs: scale bar=200 μ m; MII: scale bar=100 μ m; Enlarged: scale bar=10 μ m. (B) The cumulus expansion index in control group and MMC group. Control, n=99; 0.2 μ M MMC, n=96; 1 μ M MMC, n=104; 5 μ M MMC, n=101. (C) First polar body exclusion rate in control group and MMC group. Control, n=86; 0.2 μ M MMC, n=84; 1 μ M MMC, n=81; 5 μ M MMC, n=91. (D) mRNA expression levels of TNFAIP6, PTGS2, PTX3, and HAS2 were analyzed. (E) The apoptosis rate and anti-apoptosis rate of oocytes in control group and MMC group. (F) Representative images of spindle morphology and chromosome arrangement after MMC treatment. Scale bar = 5 μ m. (G) Spindle abnormality rate of oocytes in the control and MMC groups. Control, n=81; MMC, n=83. (H) Abnormal chromosome arrangement rate of oocytes in control group and MMC group. Control, n = 81; MMC, n=83. ns p>0.05, *p<0.05, **p<0.01, and ***p<0.001.

プロテオーム解析の結果からは、MMC 処理卵子で P62 の低下と LC3 の増加が確認され、オートファジーの亢進が示唆された。特に PINK1 と Parkin の増加は、ミトコンドリア特異的オートファジーであるミトファジーが活性化していることを示す。また TEM 観察ではオートファジー小胞の顕著な増加が見られ、ミトコンドリアが過剰に分解されている状

況が視覚的にも確認された。本来、適度なミトファジーは損傷ミトコンドリアの除去と細胞品質維持に重要であるが、過剰な活性化は必要なミトコンドリアまで除去し、細胞機能を著しく低下させる。本研究結果は、MMCがまさにこの異常ミトファジーを誘導していることを示している。

このミトファジー亢進がどのように制御されているのかを解析したところ、エネルギー代謝の中心となるAMPK/mTOR経路が鍵となっていた。MMC処理卵子ではAMPKのリン酸化が増加し、mTORのリン酸化が低下していた。AMPKは細胞エネルギー不足を感知して活性化し、mTORを抑制することでオートファジーを誘導する。本研究ではAMPK阻害剤やmTOR活性化剤を用いた介入実験で、MMCによるオートファジー亢進がこれら経路に依存していることが示された。つまり、MMCによるミトコンドリア損傷 → ROS増加 → AMPK活性化 → mTOR抑制 → ミトファジー過剰 という一連のカスケードが卵子成熟障害の主要因である、と結論付けられる。

さらに、ミトコンドリアROS除去剤であるMito-TEMPOによるレスキュー実験では、ミトコンドリア膜電位、ATP量、ミトファジー指標、そして成熟率までもが改善した。これは、MMC毒性の中心にミトコンドリア依存的な酸化ストレスがあり、それがAMPK/mTOR系を介してミトファジー異常を誘導しているという因果関係を強く支持している。

図 4-3-2 (引用文献の Figure 5 より抜粋)

DはC57BLの雌マウスにメチル水銀を腹腔内に連続7日間投与(1 mg/kg/day)した後、血中および子宮の総水銀量を確認した(データ未掲載A, B)。その後、投与を中止し、本マウスを交配に用いたところ、産出仔の減少が認められた。

Figure 5. Effects of MMC exposure on reproductive development and offspring quality in mice.

(A) The amount of MMC in the blood of mice (n = 5). (B) The content of MMC in mouse ovaries (n = 5). (C) Representative images of ovarian morphology of mice in control group and MMC treatment group. (D) Control group and MMC processing group ovary coefficient (n = 10). (E) The average litter number of rats in control group and MMC treatment group (n = 5). (F) Representative images of the number of babies in the control group and the MMC treatment group. (G) Average weight of babies in control group and MMC treatment group. (H) Follicle count for continuous sections of ovaries (n = 5). (I) H&E staining representative images of ovary of mice in control group and MMC treatment group. Scale bar = 200 μm; Enlarge: Scale bar = 50 μm. (J) Average number of oocytes taken per mouse in control group and MMC treatment group (n = 5). (K) Ovulated oocytes were counted in control group and MMC group mice. * p < 0.05, ** p < 0.01.

in vivo実験では、メチル水銀をマウスに7日間投与することで卵巣指数が低下し、原始卵胞から胞状卵胞に至るまで多段階で卵胞数が減少した（図4-3-2）。閉鎖卵胞は増加し、排卵数も有意に低下していた。さらに投与終了後に本マウスを交配させると、メチル水銀投与マウスの次世代の産仔数および出生体重まで低下しており、メチル水銀の生殖毒性が体内レベルでも明確に示された。これらの卵巣毒性は、卵子成熟障害と密接に関連するものであり、in vitroで示されたミトコンドリア異常が実際の生殖機能に反映されることを示す。

総括すると、メチル水銀は卵子に対して多段階の毒性を示すが、その中心にはミトコンドリア機能障害と、それに続くAMPK/mTOR経路を介した過剰ミトファジーの誘導が寄与することが示された。メチル水銀による生殖毒性および次世代影響は最新の領域であり、本論文はその分子メカニズムを示す極めて重要な初期的知見であると考えられる。

図 4-4-1 (引用文献の Fig. 3 より抜粋)

Fig. 3. Volcano plots depicting associations between gene expression in skin (left) with total mercury levels in plasma. The effect size (relative magnitude of each association) is depicted along the X-axis, while and the $-\log_{10}$ of the p-value, indicating the statistical significance, is shown along the Y-axis. Associations that are significant at 5 % FDR are coloured red; all other associations are coloured grey. The top 5 most significant associations are labelled with their gene name.

4-4) ヒトにおけるミトコンドリアでの解析

英国の女性双生児コホートであるTwinsUKに参加した800名超の健常女性を対象に、血漿中の総水銀・鉛・セレンの濃度を測定し、それらが皮膚・血液・脂肪組織における遺伝子発現とどのように関連するかを網羅的に解析した結果が報告されている(20)。従金属の曝露影響が観察されないごく低レベルの曝露がヒト組織の分子状態にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的としている。研究参加者はいずれも一般集団であり、いずれの元素においても中毒レベルの曝露は確認されていない。

解析に用いた遺伝子発現データは、皮膚、脂肪組織、末梢血から得られたRNA-seqデータであり、約2万遺伝子の発現量を測定した。重金属濃度と遺伝子発現値の関連は、年

年齢・BMI・RNA-seq技術的要因を含む混合効果モデルで検定した。その結果、血漿中総水銀濃度と皮膚における遺伝子発現変動の関連が検出された。皮膚では873遺伝子（10% FDR）、5%FDRでも27遺伝子が水銀濃度と有意に関連した(図4-4-1)。これに対し、脂肪組織や血液では、水銀・鉛・セレンのいずれとも有意な遺伝子発現変動は検出されなかった。この結果は、水銀曝露の分子影響が組織特異的であり、とくに皮膚が感受性の高い組織であることを新たに示唆している。

皮膚における水銀関連遺伝子の機能解析では、とりわけミトコンドリア機能、とくに酸化リン酸化（OXPHOS）系への強い関連が示された。DAVIDやIngenuity Pathway Analysisを用いた解析により、ミトコンドリアマトリックス、内膜、呼吸鎖複合体、ミトコンドリアリボソームといった用語が上位に並び、873遺伝子のうち122遺伝子がミトコンドリア関連の機能クラスターに分類された。特に「Oxidative Phosphorylation」経路は非常に強い有意性を示した。また、核ゲノム由来のミトコンドリア関連遺伝子は水銀濃度と正の関連を示す一方、ミトコンドリアDNAにコードされるND4LとND5は負の関連を示し、核DNAとmtDNAの発現方向が逆向きであるという特徴的なパターンが観察された。これはミトコンドリア機能障害と関連する現象として知られており、低濃度の水銀曝露によってエネルギー代謝系全体が応答していることを示唆している（表4-4-1）。

表 4-4-1（引用文献の Table 4）

血漿中総水銀量の増加に伴って変動した遺伝子の DAVID 機能エンリッチメント解析。
ミトコンドリア関連の遺伝子変動が認められた。

Table 4 DAVID functional enrichment clusters for skin gene expression associated with total mercury levels in plasma.

Cluster	Description	Genes	Enrichment score
1	Mitochondrial matrix	102	10.8
2	Mitochondrial respiratory chain	76	10.6
3	Calcium binding and cell-to-cell adhesion	66	8.5
4	Mitochondrial ribosomal subunits	32	3.66

興味深いことに、鉛およびセレンについては、いずれの組織でも遺伝子発現との有意な関連は検出されなかった。これは、今回の参加者がいずれも毒性域に達しないレベルの曝露だったこと、あるいはこれら元素の影響が血漿濃度では反映されにくいこと（慢性曝露は全血測定が有効とされる）などによる可能性がある。

本研究が示すインパクトは、「一般的に安全とされる低濃度の水銀曝露でも、ヒト組織に明確な分子レベルの影響が観察され得る」という点である。特に酸化リン酸化系やミトコンドリア遺伝子発現の変動は、これまで高濃度曝露で示されてきた毒性機序と一致しており、低曝露域でも影響が始まっていることを示唆する。また、皮膚組織がこうした分子影響を鋭敏に反映するため、生活環境における低レベル水銀曝露のモニタリングにおいて有用なターゲット組織となる可能性がある。毒性メカニズムのレビューでは、ミトコンドリアがメチル水銀の標的となることを度々示してきたが、実際のヒトで、低濃度領域においてもこのような影響が認められることは興味深く、ヒトと動物実験、細胞レベルを繋ぐ知見となる可能性がある。

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検索の中では、水銀とマイクロプラスチックの複合曝露に関する総説が注目された。マイクロプラスチックの共曝露が、水銀の生体内動態と毒性発現を修飾する可能性を示しており、まだ実験研究の段階になることに加え、野外では曝露量や粒径、魚種差により結果は一様ではないことから情報は限られているものの、重要な問題提起を内包すると考えられた

金の精錬（アマルガム法）では金と結合させるため金属水銀が用いられ、加熱工程で水銀蒸気として大気中に放出される。放出された水銀は環境中で無機水銀を経て微生物によりメチル水銀へ変換され、食物網を通じて魚介類に生物濃縮し、周辺住民の食事由来曝露を引き起こす。このため金鉱山と関連して環境や地域住民の健康に関する論文が引き続き報告された。一方で、今年水銀鉱山に関する報告が2報あり紹介したが、そのうち1報は水銀鉱山を巡る歴史的経緯に加え、金属水銀中毒を理解する上でも貴重な資料と考えられた。

ヒト胎児期曝露に関する文献について、胎児期におけるメチル水銀曝露と小児の言語・言語性機能に着目したシステマティックレビューが報告された(9)。胎児期のメチル水銀曝露は言語発達指標と統計学的に有意な負の関連を示したが、効果量はメチル水銀1 µg/Lあたり低下幅が極めて小さく、個人レベルでの臨床的意義は限定的と考えられる。一方で、集団全体で考えた場合、その分布がわずかに左方移動する可能性があり、公衆衛生上は無視できない側面があることを指摘しておきたい。さらに、このシステマティックレビューはBNTおよび標準化された言語検査に関するメタ解析であり、言語以外にもIQ/全般的認知、注意・実行機能、行動指標などで負の関連が報告されており、メチル水銀の神経発達指標への有害性は確立されたハザードと理解される。

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。実際、近年はNHANESのデータを活用した論文が急速に増加していることを図1-4で示した。そのNHANESデータを活用し妊娠喪失との関連性を検討した論文が注目された。研究上の限界点が多いものの、流産や死産などの妊娠喪失は重要なアウトカムであることを考慮すると、メチル水銀の曝露レベルが相対的に高い我が国として、可能ならば再現性の確認が必要ではないかと考えられた。国内の出生コホート研究で得られたデータ活用が期待されるものの、出生コホートでは児を出産した場合に登録されることが多く、流産・死産で出産にいたらなかった場合は対象外となり、NHANESでの知見を検証するには、妊娠初期登録型コホートや医療データベースの活用が望まれる。

水銀に関するリスクコミュニケーションの文献は限られていたが、職業現場と臨床現場の双方で貴重な報告があった。米国の蛍光灯リサイクル施設では水銀蒸気曝露が基準値を超過し、母国語での教育不足や個人用保護具の不適切使用が曝露格差の一因と報告された。小児医療の「予防のための処方箋」は、環境リスクを臨床対話に組み込む実践的枠組みを提示し、理解向上と行動変容を促している。いずれも、科学的知見を現場で

機能させるための双方向的かつ文化的配慮を含むコミュニケーションの重要性を示唆すると考えられた。

職業性曝露について、金鉱山ではなく、宝飾分野での曝露事例に関する報告を紹介した。この分野は、ヒト影響研究の中でも、水俣条約の枠組みでは注目されてこなかったASGM以外の職業性水銀曝露に取り組んだ研究と位置づけられる。深刻な曝露は一部の廃金回収工程に局在しており、宝飾産業従事者への健康影響の解釈は探索的段階にとどまるものの、今後の詳細な研究が必要な分野と考えられた。

本レビューの目的の一つに、水俣病事例に関する文献情報の収集があるが、本年はそのような論文は見当たらなかったものの、水俣病研究の中で1970年に実施された熊本大学による中学生対象の臨床調査データのうち、IQの結果を再解析した論文が報告された(17)。メチル水銀曝露とIQの関連性を弁密に解析するには限界があるものの、水俣病を理解する上で有用な問題提起となったと考えられた。

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。

毒性メカニズムについては、メチル水銀の神経障害の根幹にはミトコンドリア機能不全が位置づけられ、古くから研究されてきたことが再確認された。ミトコンドリアはATP産生、活性酸素の制御、鉄硫黄クラスター合成、アポトーシス誘導など多面的機能を担うが、メチル水銀はこれらの系を同時多発的に破綻させる。特にシステイン残基やセレノシステイン残基への高い親和性により、電子伝達系酵素や抗酸化系を阻害し、ROS増加と脂質過酸化を引き起こす。こうした反応は単なる酸化ストレスではなく、近年注目されるフェロトーシスの誘導にも直結する。ミトコンドリア膜での脂質過酸化、鉄代謝の乱れ、GPX4活性の低下は、メチル水銀毒性の新たな統一的説明として研究が進んでいると考えられた。一方、チアミンの保護効果の報告はミトコンドリア代謝の観点から再注目された。チアミンはTCA回路のピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体や α -ケトグルタル酸デヒドロゲナーゼの補酵素であり、エネルギー代謝維持の中心に位置する。メチル水銀曝露によりこれら酵素複合体のチオール部位が傷害されると、TCA回路の停滞、NADH/NAD⁺比の破綻、ミトコンドリア膜電位の異常が連鎖的に生じるが、チアミン補給はこの代謝破綻を部分的に回復しうる。これは単に抗酸化的作用ではなく、ミトコンドリア基質代謝そのものを補う戦略として、治療・予防の観点からも重要であろう。また、ヒトレベルでミトコンドリア関連遺伝子の変動が血漿中水銀量と相関することや、卵子成熟の阻害にメチル水銀によるミトコンドリア障害が寄与することなどの今回のレビューで示された知見を合わせると、今後、分子レベルの障害機構が、個体・ヒトレベルの症状発現と直接つながる点で、興味深いと考えられる。胎児期メチル水銀曝露でみられる神経発達障害は、シナプス形成や軸索伸長に必須のエネルギー需要をミトコンドリアが満たせなくなること、さらには鉄代謝異常と脂質過酸化が神経ネットワーク形成を阻害することで説明しやすくなる。さらに、個人差や感受性の違いも、ミトコンドリアDNA変異、鉄代謝遺伝子の多型、チアミン代謝能の差異などを通じて理解できる可能性が高い。今後の展望としては、ヒトレベルの曝露データやバイオマーカー研究との統合が鍵となるだろう。また、単一細胞オミクスやミトコンドリアダイナミクス解析技術の発展により、細胞種特異的な感受性の解明も進むだろう。ミトコンドリアを中心とした

統合的メチル水銀毒性研究は、環境毒性学のみならず、神経科学・代謝学・予防医学をつなぐ重要な研究基盤として、今後ますます価値を高めると期待された。

V 結論

水銀対策は水俣条約の枠組みの下で継続的評価が必要であり、排出抑制と曝露低減は依然として喫緊の課題であることが示された。金精錬等に由来する環境汚染はメチル水銀化と魚介類の生物濃縮を介して住民曝露へ波及し、胎児期曝露では言語指標で効果量は小さいものの集団影響を踏まえた管理が求められることが再確認された。さらにマイクロプラスチックとの共曝露など複合汚染、職業現場の曝露格差、リスクコミュニケーション上の言語・文化的障壁も新たな論点として提示されたと考えられる。毒性機序はミトコンドリア障害を中核に、個体・ヒトの健康影響と接続しつつあり、今後は疫学・バイオマーカー・機序研究を統合したリスク評価と対策が重要である。

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、詳細レビューの対象とする論文の質の評価について作業を検討する。この事業は各年に新しく出版される論文を対象としてレビューを実施することが主な作業のため、成果としてまとまった論文投稿などは難しいものの、ヒト曝露における健康リスクについて、これまでの成果を踏まえつつ、教訓化できることを整理し投稿を試みたい。

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, et al. Rethinking the minamata tragedy: what mercury species was really responsible? *Environ Sci Technol.* 2020;54(5):2726–33.
2. Wu M, Wu X, Saiz-Lopez A, et al. Climate change amplifies neurotoxic methylmercury threat to Asian fish consumers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2025;122(13):e2421921122.
3. Diamant S, Mahevitra A, Monticelli D, et al. Trace elements and POPs in baitfish from Madagascar: Implications for whale shark and human exposure. *Mar Pollut Bull.* 2025; 220:118469.
4. Wang L, Sead FF, Khoshmanesh M, et al. Co-exposure of mercury and microplastics in aquatic food webs: A review of sources, bioaccumulation, and ecotoxicological risks. *Mar Pollut Bull.* 2026; 222(Pt 3):118882.
5. Wickliffe JK, Buker IE, Newsom C, et al. Prenatal exposure to metals and metal mixtures influences birth weight in affected populations in the Republic of Suriname, South America. *Environ Res.* 2025; 285(Pt 5):122708.
6. Tursunova V, Tratnik JS, Tuhvatshin R, et al. Blood metal(loid)s, haemoglobin and goitre in pregnant women from the mercury-exposed and non-exposed environment (Aidarken area vs Kara-Suu area; Kyrgyz Republic). *Environ Res.* 2025; 284:122204.
7. Bonilla JS, Rojas A, Rojas Velandia CA, et al. Native mercury, hydrargyrisms and the birth of occupational toxicology in Colombia. *Environ Geochem Health.* 2025; 47(2):40.

8. O'Connor LE, Spill MK, Trivedi R, et al. Mercury exposure and childhood outcomes: An overview of systematic reviews. *Environ Res.* 2025; 274:121196.
9. Kopylev L, Segal D. Relationship of prenatal methylmercury exposure and language/verbal function: a meta-analysis. *Environ Health.* 2025; 24(1):68.
10. Stajnko A, Pineda D, Klus JK, et al. Associations of prenatal mercury exposure and pufa with telomere length and mtDNA copy number in 7-year-old children in the Seychelles Child Development Nutrition Cohort 2. *Environ Health Perspect.* 2025; 133(2):27002.
11. Yu C, You Q, Bai X, Mu F. Association between heavy metal exposure and pregnancy loss: evidence from NHANES 2011-2016. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025; 23(1):87.
12. Cusack LK, Smit E, Kile ML, Harding AK. Regional and temporal trends in blood mercury concentrations and fish consumption in women of child bearing Age in the united states using NHANES data from 1999-2010. *Environ Health.* 2017; 16(1):10.
13. Shi DS, Charles M, Beaucham C, et al. Occupational Exposure to mercury at an electronics waste and lamp recycling facility - Ohio, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2025; 74(1):9-13.
14. Bland C, Zajac L, Wilson J, Jr, et al. Prescriptions (Rx) for prevention: clinical tools for integrating environmental health into pediatric clinical care. *J Public Health Manag Pract.* 2025; 31(2):244-51.
15. 山村行, 山村恵, 吉田稔. 小規模水銀温度計製造業者に関する研究 とくに尿中・血液中水銀濃度について. *産業医学.* 1972;14(5):455-61.
16. Diyabalanage S, Manthirathna M, Lakmali M, et al. Exposure to mercury and toxic trace elements in waste gold extraction in Sri Lanka: A study on an under-recognised occupational health hazard. *Environ Res.* 2025; 285(Pt 4):122597.
17. Yorifuji T, Yamamura Y, Nagano I, et al. Prenatal methylmercury poisoning and neurocognitive impairment in Minamata. *Sci Total Environ.* 2025; 985:179743.
18. 藤野紘, 住吉司, 南竜, 平原輝, 服部英, 原田正, 他. 精神遅滞の臨床疫学的研究—有機水銀汚染の影響—. *熊本医学会誌.* 1976; 50(4):282-95.
19. Baker AT, Kidman CJ, Vogt LI, et al. Selenium distribution and speciation in tissues from rats administered with non-native selenotrisulfides. *Inorg Chem.* 2025; 64(20):9961-83.
20. van de Streek M, Ali AT, El-Sayed Moustafa JS, et al. Quantification of heavy metal exposure in a British population cohort links total mercury levels in plasma with skin tissue-specific changes in mitochondrial-related gene expression. *Sci Total Environ.* 2025; 963:178427.
21. Tepper K, King J, Manuneechi Cholan P, et al. Methylmercury demethylation and volatilization by animals expressing microbial enzymes. *Nat Commun.* 2025; 16(1):1117.
22. Lin X, Xie H, Zhang Y, et al. Using bismuth selenide nanoparticles to combat methylmercury-induced neurodegeneration. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2025; 303:119031.
23. Sadighara P, Salar-Amoli J, Barin A, Ali S, Oliveira CAF. Thiamine mitigates the toxicity of methylmercury in cultured fetal fibroblast cell lines. *Cell Biochem Biophys.* 2025; 83(4):5247-53.
24. Hou S, Wang C, Ma X, et al. Methylmercury chloride exposure affects oocyte maturation through AMPK/mTOR-mediated mitochondrial autophagy. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(8):3603.

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

Nearly 70 years have passed since the discovery of Minamata disease, and in recent years no comparable large-scale health damage has been observed in Japan. Nevertheless, mercury emissions from both natural and anthropogenic sources continue worldwide. In this fiscal year, within the framework of the Minamata Convention on Mercury, we systematically collected and reviewed scientific literature published over the past year concerning environmental dynamics, human exposure, risk communication, and toxicological mechanisms.

In the environmental domain, in addition to mercury releases associated with gold extraction (amalgamation) and subsequent methylmercury formation and biomagnification leading to community exposure, combined exposure to mercury and microplastics has emerged as a new issue, with the potential to modify toxicokinetics and toxicity expression. Regarding human health effects, we organized recent findings including a meta-analysis examining prenatal methylmercury exposure in relation to language and neurodevelopmental indicators, as well as studies using publicly available NHANES data addressing adult health outcomes and pregnancy loss. In the area of occupational exposure, reports highlighted exposure scenarios outside the ASGM sector and identified challenges in risk communication that require linguistic and cultural considerations.

From a mechanistic perspective, accumulating evidence suggests that mitochondrial dysfunction represents a central molecular basis of methylmercury toxicity, increasingly linking epidemiological observations with gene expression alterations observed in human tissues. Taken together, these findings underscore the need for continued evaluation of emission control and exposure reduction, and for advancing risk assessment and countermeasures through integration of epidemiology, biomarker research, and mechanistic studies.