

# メチル水銀曝露による健康障害に関する国際的レビューに関する研究

村田勝敬（秋田大学大学院医学系研究科環境保健学教授）

吉田 稔（八戸大学人間健康学部教授）

坂本峰至（国立水俣病総合研究センター疫学部長）

荻田香苗（杏林大学医学部衛生学公衆衛生学准教授）

岩田豊人（秋田大学医学部社会環境医学環境保健学助教）

柳沼 梢（東北大学大学院医学系研究科環境保健医学）

岩井美幸（東北大学大学院医学系研究科環境保健医学）

龍田 希（東北大学大学院医学系研究科発達環境医学助手）

仲井邦彦（東北大学大学院医学系研究科発達環境医学教授）

## 研究要旨

水俣病が発生してから 50 年以上が経過し、日本でのメチル水銀汚染はもはやないものの、自然界から水銀は発生しており、小児における低濃度水銀曝露の健康影響に関する問題は必ずしも全て解決している訳でない。また、ブラジル、東南アジア、アフリカなどの発展途上国における、特に金採掘による水銀汚染は世界的な問題になっている。このような観点から、低濃度曝露を含むメチル水銀由来の健康障害に関する文献レビューを行った。

今年度のレビューにより、以下のことが示された。①メチル水銀および水銀を扱った PubMed 掲載論文の中で、2008 年以降ヒト研究の報告数が減少傾向にある。②海外の出生コホート研究を概観すると、メチル水銀の神経発達影響の他に、同時に曝露された低濃度鉛や *n*-3 長鎖不飽和脂肪酸も小児神経発達に影響することが示され、低濃度曝露評価の際にメチル水銀単独の測定ではリスク評価が難しいことが示唆された。③魚摂取頻度調査 (FFQ) からメチル水銀の曝露を評価する際、推定メチル水銀摂取量は生体試料中のメチル水銀曝露量を 30%程度しか説明できず、むしろ過大評価してしまう可能性がある。④メチル水銀毒性をセレン化合物が修飾することが古くより言われてきたが、冠動脈疾患への発症にセレンの修飾作用は観察されないように思われた。⑤近年の国際市場における金価格の高騰が発展途上国の小規模鉱山の採掘活動の活発化や採掘地区の拡大を招いている。金回収には依然として水銀アマルガム法が主に用いられており、大量の水銀が使用される。これにより、森林破壊とともに、作業従事者に慢性水銀中毒症状が散見されるようになっている。

キーワード： メチル水銀、低濃度曝露、小児発達影響、セレン、冠動脈疾患、発展途上国

## I. 研究目的

日本はメチル水銀汚染による広汎な健康被害を水俣病として経験し、これまでに様々な情報を発信してきた。しかし、近年発展途上国における金採掘に伴うメチル水銀汚染が問題となっている。このような状況を鑑み、本稿では、胎児期および成人期の低濃度メチル水銀曝露や途上国での水銀汚染の実態などを文献的に概観し、日本での健康被害との比較や、日本が行うべき情報の発信、国際協力のあり方について検討することを目的としている。また、わが国ではメチル水銀による健康被害を熟知する専門家の数が年々減少している。したがって、若い研究者にメチル水銀の問題を再認識してもらい、同時に学会やインターネットサイトに発表・掲載することにより、この種の研究の重要性を広く理解してもらうために情報発信する。

本年度は、①メチル水銀の疫学研究のここ 10 年間の推移を示すとともに、②2011 年に発表された海外の疫学研究論文の概要、③メチル水銀とセレンの相互作用に関する論文の概要、④発展途上国での水銀汚染の実態やメチル水銀（および水銀）曝露による健康影響の実態を文献レビューし、その影響や地域の特徴、並びに研究動向を探った。

## II. 研究方法

文献データベース Medline (PubMed) を用いて、2011 年末までに報告された①メチル水銀に関連する論文数の推移、②世界における疫学研究の概要、③途上国での水銀汚染の実態など、メチル水銀曝露に関連する健康影響に関する文献レビューを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、公開された文献調査であるので、倫理的配慮は必要としない。

## III. 研究結果

### 1) メチル水銀（および水銀）のヒト研究の推移

メチル水銀 (methylmercury) がキーワードとなっている総論文数を 2001 年から 2011 年までを PubMed を用いて検索すると、124 編～298 編（全言語）であり、このうちヒトを対象とした論文数は 1 年当たり 55 編から 109 編であった（表 1）。2001～2004 年までヒトを対象とした研究が 4 割以上を維持していたが、2005 年以降 PubMed での登録雑誌数の増加とともに幾分低率になり、特に 2008 年以降メチル水銀関連論文に占めるヒト研究は総数および率ともに減少の一途を辿っている。同様に、水銀 (mercury) をキーワードとする論文も、2005 年以降ヒトを対象とした論文数の割合が減少傾向にある。2011 年はメチル水銀および水銀の全論文数に占めるヒト研究は最低水準になった。

1998～2000 年にメチル水銀を巡るフェロー諸島出生コホート研究とセイシエル小児発達研究の一大論争があり<sup>1-6)</sup>、それに伴いメチル水銀のヒト（特に小児）健康影響に関する論文が発表され始めた。また、機を同じくして 2002 年の New England Journal of Medicine 誌でのメチル水銀の冠

動脈疾患リスクに関連する論争があり<sup>7-9)</sup>、メチル水銀の問題が世間を騒がせた時期と呼応する。一方、2008年にセイシェル小児発達栄養研究の成果が発表され<sup>10,11)</sup>、フェロー諸島とセイシエルのメチル水銀論争が終焉を迎えるにつれメチル水銀に関する関心が薄れてきたかに思える<sup>12)</sup>。これは疫学研究で検証できる仮説が少なくなり、メチル水銀・水銀の細胞・遺伝子毒性機序などの解明に研究者の関心が移行していることを示唆するのかもしれない。実際、メチル水銀および水銀に関する論文の総数は2009年以後増加する傾向にある。

表1 「メチル水銀」関連のPubMed上の論文数の推移

	西 暦 年										
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
“methylmercury”の 入った論文数	145	124	143	159	201	227	298	294	249	267	276
ヒトを対象とした 論文数	59	55	60	74	67	75	106	109	82	75	52
割合 (%)	40.7	44.4	42.0	46.5	33.3	33.0	35.6	37.1	32.9	28.0	18.8
“mercury”の入った 論文数	834	931	897	980	1227	1320	1414	1479	1403	1464	1497
ヒトを対象とした 論文数	351	366	361	374	398	440	453	493	422	349	251
割合 (%)	42.1	39.3	40.2	38.2	32.4	33.3	32.0	33.3	30.1	23.8	16.8

## 2) メチル水銀のヒト影響に関するコホート研究の動向

メチル水銀の小児発達影響に関する先行研究はフェロー諸島とセイシェルで行われ、その後の両研究における異なる結論を巡る論争の歴史、さらに最終的な低濃度メチル水銀曝露による影響の解釈について前年度の報告書に記した。この結末後はメチル水銀の小児神経発達に関する論文発表は極めて低調であり、メチル水銀が小児神経発達に負の影響を及ぼすことに異を唱える論文は殆どない。このような中、フェロー諸島およびセイシェルからの研究が2011年にも発信された<sup>13, 14)</sup>。但し、メチル水銀の主作用を研究したのではなく、魚摂取に伴う長鎖不飽和脂肪酸や鉛の影響である。今後、低濃度曝露の胎児期影響に関する研究を行う場合には、メチル水銀のみならず、ポリ塩化ビフェニール (PCB) や鉛、セレンや不飽和脂肪酸を同時に測定しておかねば科学論文としての妥当性が確保できていない論文とみなされる可能性が大いにある。

### ■ フェロー諸島出生コホート研究からの発信

Grandjean らの研究グループは小児神経発達に及ぼすメチル水銀および PCB 曝露の影響についてこれまで報告しているが、2011年になって臍帯血中で測定された鉛濃度について検討した<sup>13)</sup>。1986～1987年にフェロー諸島で集められた母子コホート1,022組のうち、神経発達検査の行われた7歳児896名と14歳児808名で臍帯血鉛と認知機能の関係を重回帰分析で解析した。臍帯血中鉛濃度は集団平均1.6 μg/dl、最大値11 μg/dlとかなり低い値であったが、低濃度メチル水銀曝露を受けた子供において鉛の認知機能への悪影響を観察した。特に、認知機能の短期記憶 (digit span) は臍帯血鉛濃度が高くなるにつれて低下することが7歳児および14歳児で認められた。鉛とメチル水銀の相互作用を解析すると、これらの混合曝露には相加作用や相乗作用があるように思えず、

各々が独立して神経系に影響を及ぼすと考えられた。本論文で強調されたことは、集団としての臍帯血鉛濃度（中央値）が 1.6  $\mu\text{g}/\text{dl}$  と極めて低いにも拘わらず、知能・認知機能に対して鉛の有害影響があることであり、小児神経発達影響を研究する場合には、低濃度であってもメチル水銀だけでなく鉛の影響も軽視すべきでない。

#### ■ セイシェル小児発達栄養研究からの発信

セイシエルの Mahe 島に住む母子 300 組が小児発達栄養研究（Seychelles Child Development and Nutrition Study）として 2001 年から始まっている。既に Rochester 大学グループはこの結果を報告しており<sup>10,11</sup>、30 ヶ月児の小児発達は、出産時母体血の *n*-3 長鎖不飽和脂肪酸を統計的に調整すると、メチル水銀と有意な負の関連を示し、結果として *n*-3 長鎖不飽和脂肪酸は 9 ヶ月児の時のみ小児発達と有意な正の関係を持った。このように、メチル水銀と *n*-3 長鎖不飽和脂肪酸の小児発達影響は加齢により変わりうると考えられる。そこで今回、追跡している対象児が 9 ヶ月と 30 ヶ月になったときに実施した Bayley Scales of Infant Development の Psychomotor Developmental Index (BSID-II PDI) を用いて評価した<sup>14</sup>。*n*-3 長鎖不飽和脂肪酸は PDI 指標に対し有益な影響を示したのに対し、出産時母親毛髪メチル水銀濃度は PDI 指標に悪影響を及ぼす結果であった。すなわち、この影響は 9 ヶ月から 30 ヶ月の間に有意に変化することはなかった。著者らは、胎児期のメチル水銀曝露を研究するとき、母体影響をきちんと調整することを強調した。

#### ■ 有名誌に掲載された一般集団を惑わす研究

毒性研究を解釈するにあたり、過去に示された臨界濃度域を含まない集団を用いてリスク評価（特に、量-反応評価）した研究には注意が必要である。この種の論文はデータ信頼性の指標として大きな標本数を強調する。例えば、魚摂取に由来する水銀曝露が冠動脈疾患や心筋梗塞発作の発症に影響を及ぼす証拠はないと結論した Mozaffarian らが解析に用いた米合衆国男性は 51,529 名、女性 121,700 名（実際の nested case-control study では 3,427 名）であるが、最も高い 5 分位集団の毛髪換算水銀の中央値は 2.70  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった<sup>15</sup>。National Academy of Science はメチル水銀の臨界濃度を毛髪水銀で 12  $\mu\text{g}/\text{g}$  としている<sup>16</sup>。また、血中鉛濃度 3.63~9.99  $\mu\text{g}/\text{dl}$  群は 1.94  $\mu\text{g}/\text{dl}$  未満群に比べて心血管系死亡リスクが 1.55 倍（95%信頼区間 1.08~2.24）であると報告した Menke らの対象者数は 13,946 名であった<sup>17,18</sup>。これら論文の統計解析に問題があるとは思わないが、著名雑誌である New England Journal of Medicine (NEJM) に掲載された有料でない Abstract の結論を読んだ一般人がメチル水銀を多く含む魚を多食するようになるかもしれない。すなわち、毒性物質の量-反応評価は過去に提示された臨界濃度を含む曝露データの中で検討されるべきであり、そうでないリスク評価は一般人に「百害あって一利なし」となる恐れもある。なお、この論文は現在無料で見られるようになっている。

### 3) 魚摂取頻度調査 (FFQ) と生体試料メチル水銀濃度の関係

魚摂取はヒトの健康にとって非常に有益であると考えられている。これは魚介類が *n*-3 長鎖不飽和脂肪酸を、またビタミンやミネラルを含むからである。一方で、魚介類はヒトの健康を害するメチル水銀や PCB などを含む。そのような中、魚摂取頻度調査 (FFQ) がメチル水銀の曝露指標として使用されている論文に遭遇ことが時折ある。このような魚摂取頻度調査で推定されるメチル水銀（あるいは総水銀）曝露量が、実際の生体試料で測定されるメチル水銀濃度をどのくら

い反映するのか疑わしい。そこで今回は、魚摂取頻度調査と生体試料の両者が測定され、両者の関係を評価している論文を集めて検討した。該当する論文は幾つかあったが、推定魚摂取量と生体試料中濃度との相関係数が算出されていないものは除いた<sup>19-21)</sup>。

#### ■ 秋田・鳥取の7歳児を持つ母親の魚介類摂取と水銀濃度の研究

Iwasaki ら<sup>22)</sup>は、Date ら<sup>23)</sup>が作成した食事摂取頻度調査票に魚をさらに加え、わが国で食される25種類の魚介類を用いて秋田県内の7歳児を持つ母親154名(25~48歳)で検討した。その食事摂取頻度調査票から推定される日々の水銀摂取量は幾何平均15.3 µg(範囲2.65~48.4 µg)であり、同時に測定された毛髪水銀濃度は1.73 µg/g(範囲0.49~5.82 µg)であった。両者の Spearman 順位相関係数は $r_s=0.335$  ( $p<0.001$ ) と算出された。米国環境保護庁(US EPA, 1997)は1日当たりのメチル水銀摂取上限値を0.1 µg/kg 体重/day と定めており、これに照らすと91.6%の女性が過剰摂取していたことになる。次に、Dakeishi らはこの調査にさらに鳥取および秋田の7歳児をもつ母親を加え、計327名(24~49歳)で解析した<sup>24)</sup>。1日当たりの推定水銀摂取量は0.77~144.9 µg(中央値15.0 µg)、毛髪水銀濃度は0.11~6.86 µg(中央値1.63 µg)であり、これらの相関係数は $r_s=0.245$  であった。但し、筆者らは、パーマをかけている女性とそうでない女性の間で推定水銀摂取量は有意な差を認めないにもかかわらず、毛髪水銀濃度はパーマをかけると30%低下すると報告した。すなわち、パーマの有無は毛髪水銀濃度と水銀摂取量の線形関係を大いに攪乱するので、毛髪を生体試料として用いる場合の曝露評価においては注意を要する。

#### ■ 女子短大生の魚介類摂取と毛髪、爪、尿中水銀濃度の関係

食事由来のメチル水銀と毛髪、爪、尿の生体試料の関係を Ohno らは短大食物関連学科学生59名(19~20歳)で検討した<sup>25)</sup>。魚摂取頻度調査票から推定された水銀摂取量の平均値は9.15 µg/day(5および95パーセンタイル値、0.67~25.5 µg/day)、体重当たりで0.175 µg/kg/day(0.011~0.431 µg/day)であった。同様に、毛髪水銀濃度、爪水銀濃度、尿中水銀濃度は集団平均で1.51(0.49~3.60 µg)、0.59(0.22~1.08 µg)、0.86(0.28~2.06 µg)であり、これらの推定水銀摂取量との相関係数は各々 $r=0.551$ 、 $r=0.537$ 、 $r=0.604$  であった( $p<0.001$ )。性・年齢が均一な集団においては生体試料中の水銀濃度を推定水銀摂取量で30%程度説明でき、しかも異なる生体試料(毛髪、爪、尿)であっても似通った結果であることが示された。注目すべきは、毛髪水銀の大半はメチル水銀であり、一方尿中水銀の大半は無機水銀であるにも拘わらず、両者の相関は $r=0.790$  とかなり強い。低濃度メチル水銀/水銀曝露下での結果と考えられる。

#### ■ 妊娠後期女性とその臍帯血の研究

ポーランドで胎児性メチル水銀曝露の小児神経影響を検討する目的で妊娠女性が募集され、単胎出産時に臍帯血が採取された<sup>26)</sup>。参加した女性374名(18~35歳)は全て非喫煙者で、糖尿病や高血圧などの臨床疾患はなかった。臍帯血水銀濃度が0.90 µg/L以上の子供は177名、0.90 µg/L以下は197名であったが、集団のレンジあるいは平均値の記載はなかった。妊娠後期(2/3)の自記式週間魚摂取量と臍帯血水銀濃度との相関係数は $r_s=0.22$  ( $p<0.0001$ ) であったが、詳細な調査方法の記載は一切なく、かつ魚摂取量からメチル水銀摂取量の推定も行われていない。

#### ■ 米国健康栄養調査データからの食餌性水銀摂取に関する研究

Mahaffey らは1999~2000年および1999~2002年の米国健康影響調査(NHANES)データを用いて、妊娠可能年齢女性の食餌性水銀摂取量と血中メチル水銀濃度を調べた。1999~2000年のデ

ータは 1,709 名 (16~49 歳) であり、中央値は血中水銀濃度で 0.94  $\mu\text{g/L}$  (95 パーセンタイル値 7.13  $\mu\text{g/L}$ )、血中メチル水銀濃度で 0.60  $\mu\text{g/L}$  (95 パーセンタイル値 6.73  $\mu\text{g}$ ) を示した<sup>27)</sup>。摂食魚介類から推定される水銀摂取量は幾何平均 1.22  $\mu\text{g/day}$  (95%信頼区間 1.15~1.29  $\mu\text{g/day}$ ) で、血中水銀および血中メチル水銀と総魚介類由来水銀摂取量との相関 (人種・年齢で調整した標準回帰係数) は各々 0.452 と 0.508 であった。1999~2002 年のデータは上と同じ年齢の女性 3,614 名であった<sup>28)</sup>。魚介類からの食餌性メチル水銀量と魚介類摂取量の相関係数は  $r=0.68$  であり、マグロも鮭も摂取量 ( $\text{g/kg}$  体重/day) が増えると水銀摂取量 ( $\mu\text{g/g}$  体重) は増加するが、マグロ摂取は鮭摂取量と比べ水銀摂取量の増加度 (傾き) が約 3 倍近く高くなる。これに対し、水銀摂取量 ( $\mu\text{g/g}$  体重/day) が増えると、 $n-3$  長鎖不飽和脂肪酸 (論文では、EPA+DHA) も増加し、特にマグロと比べ鮭の摂取量が多い人ほど  $n-3$  長鎖不飽和脂肪酸の増加が著しくなった。すなわち、魚種を考慮することにより、低メチル水銀かつ高  $n-3$  長鎖不飽和脂肪酸を摂取できることが示された。なお、30 日間の食事を思い出して推定した水銀摂取量と血中メチル水銀濃度との単相関係数は  $r=0.41$  であった。

#### ■ スウェーデン女性の魚摂取に関する研究

スウェーデン女性 (15~45 歳) を対象として日々のメチル水銀摂取量と  $n-3$  長鎖不飽和脂肪酸摂取量を食事摂取頻度調査によって推定した<sup>29)</sup>。これによると、メチル水銀の 1 日当たり基準摂取量 (RfD、0.1  $\mu\text{g/kg}$  体重/day) 以下でかつ推奨される  $n-3$  長鎖不飽和脂肪酸量 (4  $\text{mg/kg}$  体重/day) を摂取している割合は全体の 36% であり、いずれも満たさないのが 3.7%、RfD 以下であるが  $n-3$  長鎖不飽和脂肪酸量も十分でない人の割合が 52% であった。これらの対象者のうち 130 名が毛髪水銀濃度も測定され、その濃度と食事摂取頻度調査から推定される水銀摂取量の相関係数を計算すると、 $r_s=0.75$  ( $p<0.001$ ) であった。この研究によると、食事摂取頻度調査は総魚摂食量を過大評価する傾向にあると結論している。

---

以上より、魚介類の食事摂取調査 (FFQ) から推定されるメチル水銀摂取量と生体試料中のメチル水銀濃度との相関  $r$  は 0.245~0.75 の範囲にあり、生体指標の水銀量の 10% から 50% 程度 (約 30%) を魚介類摂取量から説明できると考えられる。また、食べる魚種が豊富な国ほど相関係数が低くなるように思われる。但し、Dakeishi らの報告にあるように、特に女性の場合パーマをかけると毛髪水銀量が 30% 近く低下することから<sup>24)</sup>、毛髪水銀濃度を曝露指標として使用する場合には細心の注意が必要となる。

#### 4) 水銀とセレンの関係

メチル水銀毒性へのセレン及びセレン化合物による修飾影響に関する研究は 1970 年代から報告されており、近年においても水銀曝露による各種疾患の発症に共存するセレンが影響を及ぼすか検討を行った報告が散見される。

#### ■ 冠動脈疾患への影響

水銀毒性に対しセレンが防御的に働くという仮説のもとで、水銀曝露と冠動脈疾患に関する 2 つの nested case-control study (コホート研究後のデータを用いて行った症例対照研究) が 2011 年に報告されており、いずれも生体指標中の水銀濃度とともにセレン濃度を修飾因子として分析・

検討している。Wennberg らは、北スウェーデン地方のコホートにおいて nested case-control study を実施し、血液サンプル採取後に心筋梗塞 (MI) を発症した 431 人 (81 人の循環器疾患による突然死 SCD を含む) とマッチングした対照群 499 人について血球中のセレンと水銀濃度、および血漿リン脂質中の *n*-3 長鎖不飽和脂肪酸 (EPA+DHA) 濃度を分析した<sup>30)</sup>。発症リスクを各濃度分布の 3 分位で比較すると、高レベル群と低レベル群の Odds 比は水銀で 0.65 (95%信頼区間、0.46~0.91)、セレンで 0.75 (0.53~1.06)、EPA+DHA では 0.75 (0.54~1.11)であり、また、個人間の水銀濃度との相関係数は EPA+DHA で  $r=0.34$ 、セレンで  $r=0.15$  といずれも統計的に有意であった。食事摂取頻度調査票から推定した魚の摂取量と各濃度との間にはいずれも関連はみられず、多変量モデルで交絡因子を調整しても結果は変わらなかった。一方、SCD のリスクは、血球セレンが高濃度の者で上昇することが示された。スウェーデン人コホートのような血中水銀濃度が比較的 low、血中水銀と EPA+DHA レベルに正相関がみられる集団では、魚肉の不飽和脂肪酸等の栄養素が水銀毒性に対し保護的に働くため、食事からの水銀摂取による心筋梗塞のリスク上昇が認められないのではないかと著者らは考察している。

Mozaffarian らは、米国大規模コホートで収集した対象者の足の爪を保存し、冠動脈疾患や心筋梗塞を発症した 3,427 人と年齢、性、人種、喫煙習慣をマッチさせた対照群の足爪中水銀とセレン濃度を分析した<sup>15)</sup>。多変量解析の結果、高濃度水銀が循環器疾患のリスク増加には関与しておらず、爪中水銀濃度分布を 5 分位に分割し、最も高い集団を最も低い集団と比較したところ、相対リスクは冠動脈疾患で 0.85 (95%信頼区間、0.69~1.04)、心筋梗塞発作で 0.85 (0.62~1.14)、全循環器疾患で 0.85 (0.72~1.01)となった。爪中セレン濃度および食事質問票から推定した魚の摂取量についても同様の解析を行ったが、有意なリスク上昇は見られず、さらにセレン濃度が低い集団に限定して水銀の影響を検討したが、いずれの循環器疾患も発症との関連性は認められなかった。なお、爪/毛髪濃度比 0.37 を用いた毛髪換算水銀濃度の中央値は患者群で 0.62  $\mu\text{g/g}$  (最も高い 5 分位集団の中央値は 2.70  $\mu\text{g/g}$ )、対照群で 0.68  $\mu\text{g/g}$  であり、このような水銀低曝露集団では、魚摂取由来の水銀が冠動脈疾患や心筋梗塞発作の発症に影響を及ぼす証拠は得られないと結論している。

これより、スウェーデン、米国の 2 つの水銀低曝露コホート集団では、循環器疾患発症に対する交絡因子調整済みリスク比は 1 以下 (95%信頼区間は 1 を挟む) となっており、アウトカムを臨床症状とした場合には心血管系へのメチル水銀毒性作用やセレンの修飾作用は顕在化しないことがわかった。

## ■ 白内障への影響

循環器系以外の疾患では、白内障への水銀曝露影響に関する報告があり、魚由来で摂取したメチル水銀が眼内レンズに蓄積されて白内障発症リスクを高めるのではないかとという仮説を検証している<sup>31, 32)</sup>。加齢性白内障は、アマゾン川流域のような緯度が高く紫外線曝露量の多い地域では特に発症しやすくなり、これらの地域では外科的治療を行える病院へのアクセスも悪いため、高齢者の失明原因として問題視されている。Lemire らは、森林伐採により土壌中の無機水銀が川へ流れ込むため、世界でも有数の高濃度水銀流域となっているアマゾン川支流の Tapajos 川の魚を食べる 40 歳以上の住民について調査した<sup>31)</sup>。流域 12 地区の 211 人を診察したところ、白内障は 69 人 (32.7%) にみられ、対象者の血中水銀と血漿中セレン濃度を分析した結果、血漿中セレン濃度

が 25 パーセンタイル値より低値 (<110 µg/L) であると 2.69 倍、血中水銀が 25 パーセンタイル値より高い (≥25 µg/L) と 4.45 倍白内障の発症率が高まることが示された (95%信頼区間、セレン 1.11~6.56、水銀 1.43~13.83)。25 パーセンタイル値よりセレン濃度が低かつ水銀が高い住民では、至適条件集団とされる高セレンかつ低水銀集団に比べると 16.4 倍 (95%信頼区間、3.0~87.9) 白内障を発生しやすくなることがわかった。白内障発症をエンドポイントした場合、体内に共存するセレンにより水銀毒性が弱められている可能性が示されたが、抗酸化物質やビタミン類摂取量などその他の交絡要因が考慮されていないため、さらなる調査・研究が必要である。

### ■ 総説論文からみたセレンの影響

職業上の曝露がない場合、食事からの魚肉摂取がヒトの主な水銀曝露源となるが、魚に含有されるセレンやほかの栄養素が水銀毒性を軽減するかをテーマとした総説が新たに 2 報出された。Ralston らの総説では<sup>33)</sup>、ヒトの体内にあるセレン含有酵素は 10 種類以上知られており、その多くが生体内、特に脳・神経組織における酸化障害を防ぎ、セレン豊富な食事が魚由来のメチル水銀毒性を弱める論拠を提示している。母親がサメやクジラのようなセレンより水銀の含有モル濃度が高い魚肉を多く食べると、生まれた子どもに健康悪影響が観察され、セレン豊富な魚類を多く食べると逆に子の IQ が高くなることが報告されているため、子どもの健康を守る上で摂取する魚の種類も問題となると論じている。Park らの総説では<sup>34)</sup>、適度な量の魚摂取が体内の不飽和脂肪酸やセレンレベルを高めて、循環器疾患のリスクを低下させることを文献引用して解説している。循環器疾患死亡リスクの増減に關与するセレンと水銀の相互作用については、臨床試験による観察疫学研究で相反する結果が出されている上、魚の種類によって含有する不飽和脂肪酸、セレン、水銀量が様々であるため、魚摂取の量的なリスク・ベネフィット分析は現段階では実施できないと述べている。

### ■ 上記以外のセレンの作用

水銀毒性とセレンに関する最近の報告には、遺伝子解析や *in vivo* での実験、分析法を検討したものなどが見られる<sup>35-39)</sup>。哺乳動物の高比重リポ蛋白質 (HDL) に分布するパラオキシナーゼ (PON1) は、リポ蛋白の酸化防御作用を有する酵素であるが、*in vitro* 実験でメチル水銀により阻害されることが報告されている。これまで PON1 に関する疫学調査がなされていなかったため、Ayotte らはカナダ北部の魚介類多食地域に在住する成人 896 名について、血漿 PON1 活性、血中水銀、セレン濃度および PON1 の遺伝子多型 (rs705379, rs662, rs854560) を分析した<sup>35)</sup>。その結果、血中水銀濃度は交絡因子 (年齢、HDL コレステロール値、赤血球膜内 *n*-3 系脂肪酸濃度および PON1 遺伝子多型) で調整後、PON1 活性値と有意な負の相関を示し、血中セレン濃度は有意な正の相関関係を示した。PON1 遺伝子多型と血中水銀濃度の間に交互作用は認められなかった。魚介類からのメチル水銀の摂取により PON1 活性が抑制される一方、セレンの同時摂取でその影響が相殺される可能性を著者らは考察している。Engström らは、メチル水銀毒性への耐性に抗酸化作用を有するグルタチオン関連遺伝子多型が係わるか調べるため、北スウェーデン地域の心筋梗塞発症者 458 患者とマッチング対照群 569 人の遺伝子解析を行ったが<sup>36)</sup>、心筋梗塞の発症リスクは遺伝子多型によって変わらず、血清不飽和脂肪酸、血球セレン、血球水銀濃度を同時に考慮しても修飾影響はみられなかった。なお、血清不飽和脂肪酸や血球水銀濃度を 3 分位に分割して検討した場合、GCLM-588TT 型は CC 型に比べリスクを下げる傾向が見られたが、TT 型キャリアー



が少数であったため統計的有意性はみられなかったと考察している。

Usukiらは、メチル水銀に感受性の高いセルラインを用いて、メチル水銀曝露が抗酸化セレン酵素に及ぼす影響を *in vivo* で調べた<sup>37)</sup>。その結果、メチル水銀による酸化ストレスはセレン欠乏を引き起こし、セレノシステインの UGA コードンのリーコードが障害され、GSHPx1-mRNA を阻害した。有機セレン化合物での前処理はセレン欠乏や細胞毒性に対し防御的に働き、メチル水銀曝露による酸化反応を効果的に抑えられることを示した。また Carvalho らは、セレン含有酵素であるチオレドキシシン・レダクターゼ(TrxR)が無機および有機水銀により阻害されることに着目し、実験的に塩化水銀で不活性化した HEK293 セル中の NAPPH - TrxR が、亜セレン酸の処置により活性が回復されることを明らかにした<sup>38)</sup>。TrxR の阻害は GSH などの抗酸化物質の産生抑制につながるため、水銀毒性の緩和に亜セレン酸が有用といわれるメカニズムの傍証となる。その他、水銀とセレン化合物の迅速な分析法として、Moreno らは新たに ICP-MS に HPLC カラムを入れ替え連結させる方法を提案し、30 分程度で尿、血清、臍帯血中の水銀とセレンが同定可能となることを報告した<sup>39)</sup>。

---

以上のように、メチル水銀とセレンをキーワードに最近の文献を概観すると、これまでの研究を踏襲・進展させ、疫学また実験的観点からも方向性に広がりのある種々の研究が進められているように思われた。

## 5) 発展途上国における水銀の健康問題

発展途上国における小規模金鉱山での金抽出に使用される水銀は、回収されないまま環境中に放出されるため水銀による環境汚染が生じる。また金採掘に携わる作業員やその周辺住民の水銀による健康影響が社会的な問題となっている。これまで各国の政府や国連工業開発機構 (UNIDO) が水銀の危険性を啓発してきたが、金採掘に伴う作業員への健康影響や環境汚染に関する問題はより深刻になりつつあることが最近の論文により明らかである。加えて、最近の国際市場の金価格の高騰により小規模金鉱山における金採掘活動の活発化が森林破壊という新たな問題を引き起こしている。ここでは 2011 年度に発表された論文をもとに最近の小規模金鉱山や水銀鉱山における採掘に伴う水銀による健康および環境影響について紹介する。

### ■ 小規模金鉱山における水銀による作業員および周辺住民の健康影響

アフリカの多くの国に小規模金鉱山が存在するが、水銀に関わっている作業員や周辺の住民への健康影響や環境汚染に関する報告は限られていた。しかしながら、最近では各国の小規模金鉱山における水銀曝露評価が行われ、水銀汚染の実態が明らかになりつつある。

ガーナ共和国には全国に小規模金鉱山が点在している。Kwaansa-Ansah らはガーナ西部の中心に位置する小規模金鉱山の作業員 40 名と農業従事者 54 名を対象に水銀曝露の実態調査を行った<sup>40)</sup>。毛髪水銀濃度は、農業従事者では平均  $2.35 \pm 1.58 \mu\text{g/g}$  ( $0.63 \sim 7.19 \mu\text{g/g}$ ) で、鉱山作業員では  $2.14 \pm 1.53 \mu\text{g/g}$  ( $0.57 \sim 6.07 \mu\text{g/g}$ ) であり、平均魚介摂取量と毛髪水銀濃度との間に有意な相関は認められていない。鉱山作業員の尿中水銀濃度は平均  $1.23 \pm 0.86 \mu\text{g/L}$  ( $0.32 \sim 3.62 \mu\text{g/L}$ ) であり、農業従事者の平均  $0.69 \pm 0.39 \mu\text{g/L}$  ( $0.075 \sim 2.31 \mu\text{g/L}$ ) よりわずかに高い値であった。現時点では、水銀曝露が人々に重大な健康影響を及ぼしている状況でなかった。一方、ジンバブエ共和国のブルキナ・

ファソ地区には多くの小規模金鉱山があり、金の抽出に水銀を使用している。Tomicic らはこの地区の 8 つ金鉱山従事者 93 名を対象に健康調査を実施した<sup>41)</sup>。尿中水銀濃度は高値であり、作業者の 69%が ACGIH の生物学許容濃度 35  $\mu\text{g/g Cr}$  を超えており、しかも 16%の作業者が 350  $\mu\text{g/g Cr}$  以上（最高値 1,707  $\mu\text{g/g Cr}$ ）の値を示した。これらの作業場で医学的調査を行うと、水銀曝露に関連した頭痛 (53.3%)、眩暈 (53.8%)、胸痛 (34.1%)、易労感 (33.0%)、振戦 (31.9%) などの自覚症状の有病率が高く、ジンバブエ共和国の作業者は高濃度の水銀蒸気に曝露されていると考えられる。

南アフリカ共和国では北東部に位置する Mpumalanga 州の金鉱山周辺の住民の水銀曝露の実態調査が行われた。Oosthuizen らは 18 歳以上の住民 30 名を対象に、尿 (28 名) および血液 (20 名) の水銀濃度測定に加えて、アンケート調査 (飲食物の摂取量、エネルギー使用、神経症状とその攪乱因子であるアルコール消費量や脳挫傷の既往歴など) を実施した<sup>42)</sup>。血液中水銀濃度の中央値は 2.35 ( $<0.5\sim 24.0$ )  $\mu\text{g/L}$  で、3 名 (15%) が国の指針値 10  $\mu\text{g/L}$  以上であった。尿中水銀濃度の中央値は 6.2 (0.5 $\sim$ 63.5)  $\mu\text{g/g Cr}$  であり、うち 14 名 (50%) の住民が国の指針値 35  $\mu\text{g/g Cr}$  を超えていた。一部の住民は明らかに周辺の小規模金鉱山活動にともなう環境からの水銀曝露の可能性を示唆する者もいた。

モンゴルでも小規模金鉱山における水銀使用による健康影響が危惧されている。Steckling らは 200 人の女性作業員 (曝露者 157 名、非曝露者 43 名) の血液、尿、毛髪中水銀濃度を測定した<sup>43)</sup>。職業的に曝露される作業員 64 名 (高濃度曝露群) の尿中水銀は中央値 4.36  $\mu\text{g/L}$  (7.18  $\mu\text{g/g Cr}$ ) であり、非曝露者の 0.10  $\mu\text{g/L}$  と比べて有意に高く、しかも生物学的許容値を超える作業員が 12 名もいた。環境からの水銀曝露を受けている 92 名 (低濃度曝露群) の尿中水銀の中央値は 2.88  $\mu\text{g/L}$  (2.98  $\mu\text{g/g Cr}$ ) であり、このうち 10 名が生物学的許容値を超えていた。小規模金鉱山における水銀の使用は鉱山作業員のみならず地域住民にも水銀被害を及ぼす危険性があり、特に出産時期の妊婦を水銀曝露から保護する必要がある。

南米コロンビアの金採掘活動が行われているカウカ川とマグダレナ川周辺の住民 1,328 人を対象に水銀曝露評価を毛髪中総水銀濃度で行われた<sup>44)</sup>。最も高い値は金鉱山に近い La Raya 地区で  $5.25\pm 0.32$   $\mu\text{g/g}$ 、Achi 地区では  $2.44\pm 0.22$   $\mu\text{g/g}$ 、Montecristo 地区では  $2.20\pm 0.20$   $\mu\text{g/g}$  であり、鉱山から離れることにより住民の毛髪水銀濃度は低下した。調査対象の 0.75%の住民が 10  $\mu\text{g/g}$  を超える水銀濃度を示した。また男性が女性より高値を示した。毛髪総水銀濃度は身長や年齢と弱い相関を示したが、魚介類摂取量との有意な相関は認められなかった。健康調査で水銀曝露による自覚症状はなかったものの、住民の健康を守るために、水銀を使用しない技術の導入、環境モニタリングや健康教育が必要であると著者らは記した。

#### ■ 小規模金鉱山および水銀鉱山周辺の環境影響

エクアドルの El Oro 州にある最も古い Portovelo 金鉱山周辺の大気中水銀濃度は金採掘を行っている El Pache 地区で最も高い値が検出され、雨季では  $2,357\pm 1,808$   $\text{ng/m}^3$  で、乾季では  $3,700\pm 1,225$   $\text{ng/m}^3$  であった。一方、Portovelo 市街地でも雨季に  $215\pm 44$   $\text{ng/m}^3$ 、乾季に  $574\pm 73$   $\text{ng/m}^3$  であり、いずれも米国有害物質疾病登録局 (ATSDR) の最小危険レベル (MRL, 200  $\text{ng/m}^3$ ) を超えていた<sup>45)</sup>。また作業員のアマルガム燃焼前後の呼気中水銀濃度を測定すると、燃焼後  $2,007\sim 3,389$   $\text{ng/m}^3$  の水銀が検出され、燃焼前の  $179\sim 1,352$   $\text{ng/m}^3$  に比べて高値を示した。このことからアマルガム

燃焼により高濃度の水銀蒸気が大気中に大量飛散しており、金回収方法の早急な改善を含む健康保護と環境保全の必要性を説いている。

金採掘は水銀による環境汚染に加えて、森林破壊という新たな環境問題を生み出す。Schuelerらは1986-2002年までのランドサットによって撮影された衛星画像を解析し、西ガーナでは金の露天掘りにより森林破壊が58%進み、金採掘地区の農地が45%減少しており、住民の生活基盤が侵食されていると報告した<sup>46)</sup>。また、ペルーのMadre de Dios地方でも、採鉱による森林破壊が2003年に発見されて以来、最近の国際市場の金価格の上昇により、2006-2009年に年間1,915 haの割合で森林破壊が進んでいるとSwensonらは報告している<sup>47)</sup>。

水銀鉱山閉山後の廃鉱からの水銀漏出による環境汚染が危惧されている。トルコの南中部アナトリア地区には多数の水銀鉱山が存在し、1976年に閉山した。Karahalilらは、環境汚染の生物的マーカーとして、水銀鉱山の近くのKursunlu-KonyaのLadikdamuダムに棲息する魚介類の水銀濃度を測定した<sup>48)</sup>。魚介類の水銀濃度は $0.504 \pm 0.475$  mg/kgであり、一方非汚染地区の魚介類では $0.04 \pm 0.054$  mg/kgであった。閉山後、長い年月が経ているにも拘わらず環境汚染は継続している。

近年の国際市場における金価格の高騰は発展途上国の小規模金鉱山の採掘活動の活発化や採掘地区の拡大を招いている(図1)。金回収の方法として依然として水銀アマルガム法が主流であり、水銀が大量に使用される。近年は金鉱山周辺での水銀汚染に加え、森林破壊による生態系の影響も危惧されている。一方、金回収作業者に慢性水銀中毒症状が散見され、小規模金鉱山従事者の水銀曝露状況は深刻である。

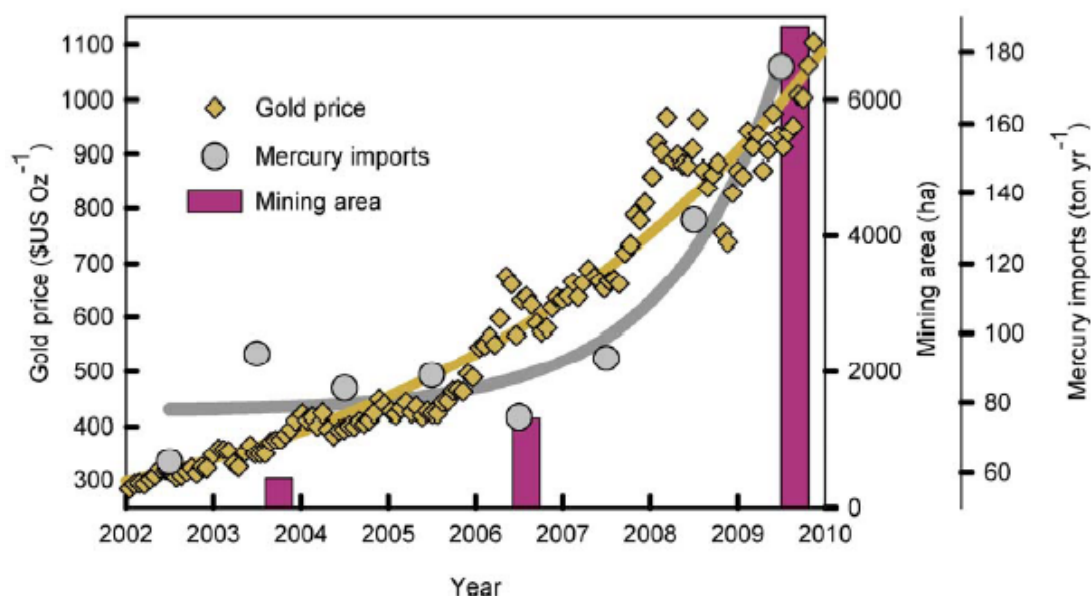


図1 ペルーにおける金価格、水銀輸入量、鉱山地域の変動<sup>47)</sup>

## 6) 水俣病の歴史的評価

水俣病は、化学工場から排出されたメチル水銀を高濃度に蓄積する魚介類の摂食によって起きたメチル水銀中毒であり、環境への配慮を欠いた産業活動がもたらした公害の原点である<sup>49-51)</sup>。水俣病の歴史を描いた和書は多数あるが、英文で記した書は必ずしも多くない<sup>52-60)</sup>。これらの文

献によると、水俣病が発生していた当時の生体試料中の水銀測定法は十分に確立されていなかった。このため、メチル水銀の量-反応関係を評価する際に、世界の研究者はイラクで発生したメチル水銀中毒禍のデータ<sup>61-63)</sup>を利用するものの、曝露データを持たない水俣病の研究成果は殆ど引用されなかった。政府は、わが国の公害の原点と言える水俣病とその原因となったメチル水銀に関する総合的な調査・研究を行うことを目的として、国立水俣病研究センターを設置した。その後、同センターは国立水俣病総合研究センターに改組され、国際的な水銀汚染に関する研究とともに、情報の提供や被害地域の福祉への貢献も視野に入れて活動を行っている。

表2 メチル水銀毒性に関する早期警告と認知<sup>58)</sup>

事象発生年	出来事	文献(著者、発行年)
1865	職業性の胎児性メチル水銀中毒の最初に報告された記録	Edwards 1865 <sup>64)</sup>
1887	メチル水銀毒性に関する最初の実験的研究	Hepp 1887 <sup>65)</sup>
1930	アセトアルデヒド製造作業員における有機水銀中毒の報告	Koelsch 1937 <sup>66)</sup>
1940-1954	メチル水銀殺菌剤製造工場における労働者の中毒症例	Franke & Lundgren 1956 <sup>67)</sup> ; Hunter & Russell 1954 <sup>68)</sup>
1952	2 幼児のメチル水銀による発達神経毒性に関する最初の報告	Engleson & Herner 1952 <sup>69)</sup>
1956	水俣における魚介類に関連する原因不明の疾患の発見	水俣病に関する社会科学的 研究会 1999 <sup>51)</sup>
1959	猫におけるメチル水銀毒性に関する研究	Eto et al. 2001 <sup>70)</sup>
1967	汚泥における水銀のメチル化実験	Jensen & Jernelov 1967 <sup>71)</sup>
1968	水俣病の原因としてのメチル水銀の公式承認	水俣病に関する社会科学的 研究会 1999 <sup>51)</sup>
1955-1972	メチル水銀処理された小麦種子を調理したことによる中毒禍の発生	Bakir et al. 1973 <sup>61)</sup> ; Borg 1969 <sup>72)</sup>
1972	発達神経毒性による遷延影響の実験的研究	Spyker et al. 1972 <sup>73)</sup>
1973	イラクデータからの大人の量-反応関係に関する報告	Bakir et al. 1973 <sup>61)</sup>
1986	ニュージーランドにおける妊娠女性の魚摂食による子供への影響に関する初の疫学的研究	Kjellström et al. 1986 <sup>74)</sup>
1997	妊娠女性の魚摂食由来のメチル水銀によるフェロー諸島 7 歳児神経影響に関する前向き研究	Grandjean et al. 1997 <sup>1)</sup>

水俣病の原因究明に関する史的研究をしている石原は、2002年に「水俣病の原因究明における反省点を今後の教訓とするための一考察」と題する論文を書いたが、第2弾となる「有機水銀化合物の毒性はいつ頃から明らかになったのか？」を2011年に発表した<sup>75,76)</sup>。この中で過去の論文に基づき、①アセトアルデヒド製造で無機水銀は有機水銀に変化して真の触媒になること、②有機水銀化合物の中毒症例(職業性中毒と経口摂取による中毒)はHunterらの論文以前にも多数あること、③水俣病原因解明の過程における文献の検索可能性について述べ、もっと早期に水俣病の原因解明がなされるべきだったと言及した。

水俣病患者に神経障害が見られることは周知の事実であるが、メチル水銀が精神医学的症状を引き起こすか否かについての証拠は、Haradaの胎児性水俣病患者の症例研究を除いて<sup>77)</sup>、殆どない。3年以上の臨床経験を持ち、特別の訓練を受けた医師36名が1971年8~9月に水俣とその近隣地域住民を対象に行った精神医学的症状の調査結果をYorifujiらが2011年に報告した<sup>78)</sup>。曝露指標は居住地とし、1964年の毛髪試料中水銀濃度の中央値が30.0 µg/gであった水俣を高曝露地域とみなし、904名の住民が参加した。毛髪試料の中央値が21.5 µg/gであった御所浦は中等度曝露地域とみなし、参加者数は1,700名であった。有明地域からは913名が参加したが、毛髪試料デ

一タはなかったものの熊本市（中央値 2.1  $\mu\text{g/g}$ ）と同等レベルと考えられた（低曝露地域）。有明地域での知能障害の有所見率を 1 とし、性・年齢、職業（漁業専従、パートタイム漁業者、非漁業者）を調整した Odds 比を算出すると、御所浦と水俣地区の Odds 比は各々 0.6（95%信頼区間 0.4~0.9）と 5.2（3.7~7.3）であり、気分行動障害（当時は「性格障害」と呼称）の発症は、同様に、0.6（0.4~1.0）と 4.4（2.9~6.7）であった。痴呆については、御所浦地区の Odds 比は 0.3（0.2~0.7）、水俣地区は 0.5（0.2~1.2）であった。全地域における精神医学的症状の有所見割合のピークは 20 歳と高齢者に見られた。これらの所見は、その当時の認定水俣病患者を除いても、変わらなかった。以上を纏めると、胎児性あるいは後天性のメチル水銀曝露は精神医学的症状と一見関連するように思われるが、中等度曝露地域（御所浦）の有所見率が低濃度曝露地域（有明）よりも低率であり、36 名の医師による診断誤差がなかったと仮定するならば、量-反応関係が認められたとは考え難い。

#### IV. 考察

重化学工業化政策期に排出された水銀、鉛、カドミウム、ヒ素などの重金属の環境汚染により、人類は様々な健康問題に遭遇した。今日、先進諸国ではこれらの化学物質に対して厳しい規制を行い、また 2009 年にナイロビで開催された第 25 回国連環境計画 (UNEP) 管理理事会では水銀によるリスク削減のための法的拘束力のある「水銀条約」制定に向けた議論が交わされ、2013 年にその条約の採択・署名を目指している。にもかかわらず、水銀は自然界からの地殻ガスや化石燃料の燃焼を通して発生するので、汚染が皆無になるということはない。その結果、先進諸国では魚介類摂取による低濃度メチル水銀曝露の小児発達影響が危惧されているのである。一方の発展途上国では、小規模金鉱山や水銀鉱山から放出される水銀問題<sup>40-48)</sup>の他に、昭和 30 年代のわが国のように高度経済成長という国家が掲げる政策下で大規模な環境汚染が発生する可能性も否定できない<sup>60)</sup>。中国の液晶ディスプレイ製造工場労働者で神経障害が発生したと NHK ニュースが 2011 年 2 月に報道し、これを聞いて液晶ディスプレイ背面に使用している水銀蒸気吸入による中毒ではないかと疑ったが、その続報は途絶えている。発展途上の国において胎児性水俣病のような惨禍を避けるために、かかる危険性を早期に認知するとともに、その予防対策を講じることに注意が向けられるべきである。

出産時に採取した母体血は原則的には母親の曝露指標用であり、出生児の曝露状況を反映するかどうかは別問題である<sup>79)</sup>。母体血と臍帯血の胎盤経由の各種重金属の移行を調べた研究が最近 Sakamoto らによって報告された<sup>80)</sup>。九州のある産婦人科医院に通院している出産前 1 週間の妊婦の血液と臍帯血 (81 組) が収集され、赤血球中の水銀、鉛、カドミウム、ヒ素、セレン濃度が測定された。それらの母子間の値はいずれも正の相関が見られ、母体赤血球濃度が高いほど臍帯血赤血球濃度も高くなることが示された。また、いずれの重金属も母子間で有意な濃度差が認められ、水銀とセレンは臍帯血赤血球濃度の方が母体血赤血球濃度より高かった。このため、臍帯と母体の赤血球濃度比は水銀とセレンで 1 より大きくなり、これら 2 金属の胎児への胎盤移行度は高いと推定された。メチル水銀は必須アミノ酸と結合した形で胎児に選択的に移行するものの<sup>81, 82)</sup>、母親から児へのメチル水銀の移行度は母子ペアで大きく異なっていた<sup>83)</sup>。セレンは Sakamoto

らの報告<sup>80)</sup>と同様の結果もあるが<sup>84)</sup>、逆に臍帯血セレンが母体血セレンよりも低いとする結果<sup>85,86)</sup>もあり、人種や食習慣の相違によって異なるかもしれない。一方、カドミウムの胎盤経由の移行はこれら金属の中で最も低く、同様の報告は多数ある<sup>85,87-92)</sup>。胎盤でのカドミウム蓄積量が母体血や臍帯血よりも高いことはよく知られており<sup>87,91,93)</sup>、これは胎盤で発現するメタロチオネインがカドミウムを捕捉することによる<sup>94-96)</sup>。以上より、臍帯血の代りに母体血を採取し、その濃度を胎児期の曝露指標として使用することの可否は検討する有害化学物質と影響指標によって異なるようである。すなわち、胎盤血流に起因すると考えられる影響指標(出生体重など)に対しては母体血の曝露指標が有用であるが<sup>97)</sup>、発達段階にある神経系などの影響指標に対しては臍帯由来の曝露指標の方が推奨されよう<sup>83)</sup>。実際、小児の心臓性自律神経機能に及ぼすメチル水銀影響は臍帯血水銀濃度や臍帯組織メチル水銀濃度で有意な関連を示したが、母親毛髪水銀濃度では有意とならなかった<sup>98,99)</sup>。

今後のメチル水銀の疫学研究として、耐容週間摂取量(TWI)を算出する際の one compartment pharmacokinetic model に使われる生物学的半減期や毛髪/血液濃度比などの仮説を再検討することが挙げられるかもしれない。メチル水銀の生物学的半減期は、これまで2つの論文で算出された $52 \pm 4$ (標準誤差)日<sup>100)</sup>と $50 \pm 1$ 日<sup>101)</sup>の値から50日とされ、上のモデルの排出定数として0.014(=  $\ln 2 / 50$ )が使われている。実際には、イラクで高濃度メチル水銀曝露を受けた患者で算出した生物学的半減期72日や<sup>102)</sup>、魚摂取を介して高濃度メチル水銀に曝露したボランティアから算出された半減期80日も存在する<sup>103)</sup>。また、メチル水銀の毛髪/血液濃度比は、過去に報告された値は140~370であり、250が一般に用いられている。しかしながら、フェロー諸島出生コホートの7歳および14歳児における濃度比は中央値で370と264であった<sup>104)</sup>。さらに、スウェーデン成人の中央値は373<sup>105)</sup>、日本人妊婦の平均値は約350であった<sup>106)</sup>。このように、最近報告された毛髪/血液濃度比は過去に算出された値と大きく乖離している可能性があるが、メチル水銀の暫定的耐容週間摂取量やTWI算出に際して保守的な値が使われている。したがって、どの値が薬物動態学的に最適であるのか吟味する研究は将来のリスク管理に不可欠であろう。

## V. 結論

今年度の文献レビューにより、以下のことが示された。①メチル水銀および水銀を扱ったPubMed掲載論文の中で、2008年以降ヒト研究の報告数が減少傾向にある。②海外の出生コホート研究を概観すると、メチル水銀の神経発達影響の他に、同時に曝露される低濃度鉛やn-3長鎖不飽和脂肪酸も影響することが示されており、低濃度曝露評価の際にはメチル水銀単独の測定ではリスク評価が難しいことが示唆されている。③魚摂取頻度調査(FFQ)からメチル水銀の曝露を評価する際には、推定メチル水銀摂取量は生体試料中のメチル水銀曝露量を30%程度しか説明できず、むしろ過大評価してしまう可能性がある。④メチル水銀毒性をセレン化合物が修飾することが古くより言われてきたが、冠動脈疾患への発症にセレンの修飾作用は観察されないように思われた。⑤近年の国際市場における金価格の上昇が発展途上国の小規模鉱山の採掘活動の活発化や採掘地区の拡大を招いている。金回収は依然として水銀アマルガム法が主流であり、水銀が大量に使用される。これにより、森林破壊とともに、作業従事者に慢性水銀中毒症状が散見され

るようになっている。

---

なお、「若い研究者にメチル水銀の問題を再認識してもらい、同時に学会やインターネットサイトに発表・掲載することにより、この種の研究の重要性を広く理解してもらうために情報発信する」目的で、日本衛生学雑誌 2011 年発行の 66 巻 682～695 頁に「メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向」と題する総説を掲載した（引用文献 12）。これは PubMed にも“Recent evidence from epidemiological studies on methylmercury toxicity” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996768>) として掲載され、また日本の研究者は、J-Stage を介して、PDF ファイルとしてこの総説を入手できる。

## VI. 次年度以降の計画

メチル水銀曝露は低濃度でも小児の神経発達に影響することが多くの論文で示されている。一方で鉛や PCB などの化学物質も神経毒性があることが知られており、これらのメチル水銀との同時曝露による神経発達影響に関する研究が今後なされていくと考えられる。したがって、2012 年に発表される論文の中で、このような内容を含む論文を選択的に収集し、その中でメチル水銀がどのように評価されているのか検討したい。また、メチル水銀の TWI を算出する際の one compartment pharmacokinetic model に使われる生物学的半減期や毛髪/血液濃度比などの仮説を再検討したい。

## 引用文献

1. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 417-428. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392777>
2. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, Berlin M, Clarkson TW. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. *JAMA* 1998; 280: 701-707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728641>
3. Murata K, Weihe P, Araki S, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 471-472. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10440491>
4. Sørensen N, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology* 1999; 10: 370-375. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401870>
5. Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K, Simonsen H, Ellefsen P, Budtz-Jørgensen E, Keiding N, White RF. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol*

- 2001; 23: 305-317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11485834>
6. Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, Sloane-Reeves J, Wilding GE, Kost J, Huang LS, Clarkson TW. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003; 361: 1686-1692.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767734>
  7. Salonen JT, Seppanen K, Nyyssonen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, Tuomilehto J, Esterbauer HH, Tatzber F, Salonen R. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation* 1995; 91: 645-655. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7828289>
  8. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer PV, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, Kark JD, Riemersma RA, Martin-Moreno JM, Kok FJ. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 1747-1754. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456850>
  9. Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2002; 347: 1755-1760.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456851>
  10. Davidson PW, Strain JJ, Myers GJ, Thurston SW, Bonham MP, Shamlaye CF, Stokes-Riner A, Wallace JM, Robson PJ, Duffy EM, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuras J, Clarkson TW. Neurodevelopmental effects of maternal nutritional status and exposure to methylmercury from eating fish during pregnancy. *Neurotoxicology* 2008; 29: 767-775.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590763>
  11. Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, Duffy EM, Stokes-Riner A, Thurston SW, Wallace JM, Robson PJ, Shamlaye CF, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuras J, Myers GJ, Clarkson TW. Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles child development nutrition study. *Neurotoxicology* 2008; 29: 776-782. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590765>
  12. 村田勝敬, 吉田 稔, 坂本峰至, 岩井美幸, 柳沼 梢, 龍田 希, 岩田豊人, 苅田香苗, 仲井邦彦. メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向. *日衛誌* 2011; 66: 682-695.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996768>
  13. Yorifuji T, Debes F, Weihe P, Grandjean P. Prenatal exposure to lead and cognitive deficit in 7- and 14-year-old children in the presence of concomitant exposure to similar molar concentration of methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 205-211.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20868742>
  14. Stokes-Riner A, Thurston SW, Myers GJ, Duffy EM, Wallace J, Bonham M, Robson P, Shamlaye CF, Strain JJ, Watson G, Davidson PW. A longitudinal analysis of prenatal exposure to methylmercury and fatty acids in the Seychelles. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 325-328.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145963>
  15. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, Spiegelman D, Grandjean P, Siscovick D, Willett WC, Rimm EB.



- Mercury exposure and risk of cardiovascular disease in two U.S. cohorts. *N Engl J Med* 2011; 364: 1116-1125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21428767>
16. National Research Council. *Toxicological Effects of Methylmercury*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
  17. Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, Guallar E. Blood lead below 0.48  $\mu\text{mol/L}$  (10  $\mu\text{g/dL}$ ) and mortality among US adults. *Circulation* 2006; 114: 1388-1394. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982939>
  18. 村田勝敬, 荻田香苗, 堀口兵剛, 岩田豊人, 広瀬明彦. ベンチマーク ドース法の臨床的基準をもつ健康影響指標への適用. *産衛誌* 2011; 53: 67-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467775>
  19. Sirot V, Cuerin T, Mauras Y, Garraud H, Volatier J-L, Leblanc J-C. Methylmercury exposure assessment using dietary and biomarker data among frequent seafood consumers in France CALIPSO study. *Environ Res* 2008; 107: 30-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18261721>
  20. Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Murata K, Satoh C, Satoh H. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res* 2010; 110: 699-704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673887>
  21. Lincoln RA, Shine JP, Chesney EJ, Vorhees DJ, Grandjean P, Senn DB. Fish consumption and mercury exposure among Louisiana recreational anglers. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 245-251. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980220>
  22. Iwasaki Y, Sakamoto M, Nakai K, Oka T, Dakeishi M, Iwata T, Satoh H, Murata K. Estimation of daily mercury intake from seafood in Japanese women: Akita cross-sectional study. *Tohoku J Exp Med* 2003; 200: 67-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12962403>
  23. Date C, Yamaguchi M, Tanaka H. Development of a food frequency questionnaire in Japan. *J Epidemiol* 1996; 6: S131-S136. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8800285>
  24. Dakeishi M, Nakai K, Sakamoto M, Iwata T, Suzuki K, Liu X-J, Ohno T, Kurosawa T, Satoh H, Murata K. Effects of hair treatment on hair mercury – the best biomarker of methylmercury exposure? *Environ Health Prev Med* 2005; 10: 208-212. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432141>
  25. Ohno T, Sakamoto M, Kurosawa T, Dakeishi M, Iwata T, Murata K. Total mercury levels in hair, toenail, and urine among women free from occupational exposure and their relations to renal tubular function. *Environ Res* 2007; 103: 191-197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890218>
  26. Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, Rauh V, Flak E, Caldwell KL, Jones RL, Pac A, Lisowska-Miszczuk I. Fish consumption in pregnancy, cord blood mercury level and cognitive and psychomotor development of infants followed over the first three years of life: Krakow epidemiologic study. *Environ Int* 2007; 33: 1057-1062. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643489>
  27. Mahaffey KR, Clickner RP, Bodurow CC. Blood organic mercury and dietary mercury intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. *Environ Health Perspect* 2004; 112:

- 562-570. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064162>
28. Mahaffey KR, Clickner RP, Jeffries RA. Methylmercury and omega-3 fatty acids: co-occurrence of dietary sources with emphasis on fish and shellfish. *Environ Res* 2008; 107: 20-29.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996230>
  29. Ström S, Helmfrid I Glynn A, Berglund M. Nutritional and toxicological aspects of seafood consumption – an integrated exposure and risk assessment of methylmercury and polyunsaturated fatty acids. *Environ Res* 2011; 111: 274-280. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21211794>
  30. Wennberg M, Bergdahl IA, Hallmans G, Norberg M, Lundh T, Skerfving S, Strömberg U, Vessby B, Jansson JH. Fish consumption and myocardial infarction: a second prospective biomarker study from northern Sweden. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 27-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21048056>
  31. Lemire M, Fillion M, Frenette B, Mayer A, Philibert A, Passos CJ, Guimarães JR, Barbosa FJ, Mergler D. Selenium and mercury in the Brazilian Amazon: opposing influences on age-related cataracts. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1584-1589. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716509>
  32. Lubick N. A balanced diet? - Selenium may offset the effects of methylmercury on cataract development. *Environ Health Perspect* 2010; 118: A491.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21465748>
  33. Ralston NV, Raymond LJ. Dietary selenium's protective effects against methylmercury toxicity. *Toxicology* 2010; 278: 112-123. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20561558>
  34. Park K, Mozaffarian D. Omega-3 fatty acids, mercury, and selenium in fish and the risk of cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 414-422.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20820953>
  35. Ayotte P, Carrier A, Ouellet N, Boiteau V, Abdous B, Sidi EA, Château-Degat M-L, Dewailly É. Relation between methylmercury exposure and plasma paraoxonase activity in Inuit adults from Nunavik. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1077-1083.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543280>
  36. Engström KS, Wennberg M, Strömberg U, Bergdahl IA, Hallmans G, Jansson J-H, Lundh T, Norberg M, Rentschler G, Vessby B, Skerfving S, Broberg K. Evaluation of the impact of genetic polymorphisms in glutathione-related genes on the association between methylmercury or n-3 polyunsaturated long chain fatty acids and risk of myocardial infarction: a case-control study. *Environ Health* 2011; 10: 33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504558>
  37. Usuki F, Yamashita A, Fujimura M. Post-transcriptional defects of antioxidant selenoenzymes cause oxidative stress under methylmercury exposure. *J Biol Chem* 2011; 286: 6641-6649.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106535>
  38. Carvalho CM, Lu J, Zhang X, Arnér ES, Holmgren A. Effects of selenite and chelating agents on mammalian thioredoxin reductase inhibited by mercury: implications for treatment of mercury poisoning. *FASEB J* 2011; 25: 370-381. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810785>
  39. Moreno F, García-Barrera T, Gómez-Ariza JL. Simultaneous analysis of mercury and selenium species including chiral forms of selenomethionine in human urine and serum by HPLC column-switching

- coupled to ICP-MS. *Analyst* 2010; 135: 2700-2705.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20725669>
40. Kwaansa-Ansah EE, Basu N, Nriagu JO. Environmental and occupational exposures to mercury among indigenous people in Dunkwa-On-Offin, a small scale gold mining area in the South-West of Ghana. *Bull Environ Contam Toxicol* 2010; 85: 476-480.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069282>
  41. Tomicic C, Vernez D, Belem T, Berode M. Human mercury exposure associated with small-scale gold mining in Burkina Faso. *Int Arch Occup Environ Health* 2011; 84: 539-546.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21279378>
  42. Oosthuizen MA, John J, Somerset V. Mercury exposure in a low-income community in South Africa. *S Afr Med J* 2010; 100: 366-371. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529437>
  43. Steckling N, Boese-O'Reilly S, Gradel C, Gutschmidt K, Shinee E, Altangerel E, Badrakh B, Bonduush I, Surenjav U, Ferstl P, Roider G, Sakamoto M, Sepai O, Drasch G, Lettmeier B, Morton J, Jones K, Siebert U, Hornberg C. Mercury exposure in female artisanal small-scale gold miners (ASGM) in Mongolia: An analysis of human biomonitoring (HBM) data from 2008. *Sci Total Environ* 2011; 409: 994-1000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183207>
  44. Olivero-Verbel J, Caballero-Gallardo K, Negrete-Marrugo J. Relationship between localization of gold mining areas and hair mercury levels in people from Bolivar, north of Colombia. *Biol Trace Elem Res* 2011; 144: 118-132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21476008>
  45. González-Carrasco V, Velasquez-Lopez PC, Olivero-Verbel J, Pájaro-Castro N. Air mercury contamination in the gold mining town of Portovelo, Ecuador. *Bull Environ Contam Toxicol* 2011; 87: 250-253. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21769613>
  46. Schueler V, Kuemmerle T, Schröder H. Impacts of surface gold mining on land use systems in western Ghana. *Ambio* 2011; 40: 528-539. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848141>
  47. Swenson JJ, Carter CE, Domec JC, Delgado CI. Gold mining in the Peruvian Amazon: global prices, deforestation, and mercury imports. *PLoS One* 2011; 6: e18875.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21526143>
  48. Karahalil B, Ulukaya M, Alp O. Pilot study of environmental monitoring of Konya region near abandoned mercury mine in Turkey. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2012; 88: 150-153.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22020921>
  49. 原田正純. 水俣病. 東京: 岩波書店, 1972.
  50. 有馬澄雄(編). 原田正純. 水俣病. 東京: 岩波書店, 1972.
  51. 水俣病に関する社会科学的研究会. 水俣病の悲劇を繰り返さないために—水俣病の経験から学ぶもの—. 水俣: 国立水俣病総合研究センター, 1999.
  52. Kurland LT, Faro SN, Siedler H. Minamata disease: The outbreak of a neurologic disorder in Minamata, Japan, and its relationship to the ingestion of seafood contaminated by mercuric compounds. *World Neurology* 1960; 1: 370-395. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13755288>
  53. Nishigaki S, Harada M. Methylmercury and selenium in umbilical cords of inhabitants of the Minamata

- area. *Nature* 1975; 258: 324-325. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1196356>
54. Igata A. Epidemiological and clinical features of Minamata disease. *Environ Res* 1993; 63: 157-169.
55. Watanabe C, Satoh H. Evolution of our understanding of methylmercury as a health threat. *Environ Health Perspect* 1996; 104(suppl 2): 367-379. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9182044>
56. Satoh H. Occupational and environmental toxicology of mercury and its compounds. *Ind Health* 2000; 38: 153-164. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10812838>
57. Tsuda T, Yorifuji T, Takao S, Miyai M, Babazono A. Minamata disease: catastrophic poisoning due to a failed public health response. *J Public Health Policy* 2009; 30: 54-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367301>
58. Grandjean P, Satoh H, Murata K, Eto K. Adverse effects of methylmercury: environmental health research implications. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1137-1145. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529764>
59. Grandjean P, Choi AL, Weihe P, Murata K. Methylmercury neurotoxicology: from rare poisonings to silent pandemic. In: Wang C, Slikker W Jr (eds). *Developmental Neurotoxicology Research: Principles, Models, Techniques, Strategies, and Mechanisms*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 2011: 335-356.
60. Murata K, Sakamoto M. Minamata disease. In: Nriagu JO (ed). *Encyclopedia of Environmental Health*, vol 3. Burlington: Elsevier, 2011: 774-780.
61. Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, al-Rawi NY, Tikriti S, Dahahir HI, Clarkson TW, Smith JC, Doherty RA. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 1973; 181: 230-241. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4719063>
62. Marsh DO, Clarkson TW, Cox C, Myers GJ, Amin-Zaki L, Al-Tikriti S. Fetal methylmercury poisoning. Relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Arch Neurol* 1987; 44: 1017-1022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2443112>
63. Cox C, Clarkson TW, Marsh DO, Amin-Zaki L, Tikriti S, Myers GG. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: an application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ Res* 1989; 49: 318-332. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2473897>
64. Edwards GN. Two cases of poisoning by mercuric methide. *Saint Bartholomew's Hosp Rep* 1865; 1: 141-150.
65. Hepp P. Über Quecksilberäthylverbindungen und über das Verhältniss der Quecksilberäthyl- zur Quecksilbervergiftung. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 1887; 23: 91-128.
66. Koelsch F. Gesundheitsschädigungen durch organische Quecksilberverbindungen. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 1937; 8: 113-116.
67. Franke E, Lundgren KD. Gewerbehygienische Kontrolle bei Herstellung von Alkylquecksilberverbindungen. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 1956; 15: 186-202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13395401>
68. Hunter D, Russell DS. Focal cerebellar and cerebellar atrophy in a human subject due to organic mercury compounds. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1954; 17: 235-241.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13212411>
69. Engleson G, Herner T. Alkyl mercury poisoning. *Acta Paediatr* 1952; 41: 289-294.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12976117>
70. Eto K, Yasutake A, Korogi Y, Akima M, Shimozeiki T, Tokunaga H, Kuwana T, Kaneko Y. Methylmercury poisoning in common marmosets – MRI findings and peripheral nerve lesions. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 723-734. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12512874>
71. Jensen S, Jernelöv A. Biosynthesis of methylmercury. *Nordforsk Biocidinformatio* 1967; 10: 4-5.
72. Borg K. Kvicksiverproblematikken inom vår terrestriske fauna, dess upptäckt och vidareutveckling. *Nord Hyg Tidskr* 1969; 50: 9-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5807034>
73. Spyker JM, Sparber SB, Goldberg AM. Subtle consequences of methylmercury exposure: behavioral deviations in offspring of treated mothers. *Science* 1972; 177: 621-623.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5049306>
74. Kjellström T, Kennedy P, Wallis S, Mantell C. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage 1: Preliminary Tests at Age 4. Report 3080. Solna: National Swedish Environmental Protection Board, 1986.
75. 石原信夫. 水俣病の原因究明における反省点を今後の教訓とするための一考察. *日衛誌* 2002; 56: 649-654. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11868395>
76. 石原信夫. 有機水銀化合物の毒性はいつ頃から明らかになったのか? –水俣病原因確定の遅れと文献検索–. *日衛誌* 2011; 66: 746-749. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996777>
77. Harada M. Congenital Minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology* 1978; 18: 285-288. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/362594>
78. Yorifuji T, Tsuda T, Inoue S, Tako S, Harada M. Long-term exposure to methylmercury and psychiatric symptoms in residents of Minamata, Japan. *Environ Int* 2011; 37: 907-913.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470684>
79. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jørgensen PJ, Nielsen F, Patterson DG Jr, Sjödin A, Turner WE, Weihe P. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environ Sci Technol* 2011; 45: 1121-1126. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166449>
80. Sakamoto M, Murata K, Kubota M, Nakai K, Satoh H. Mercury and heavy metal profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population. *Ecotoxicol Environ Saf* 2010; 73: 1-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819550>
81. Aschner M, Clarkson TW. Distribution of mercury 203 in pregnant rats and their fetuses following systemic infusions with thiol-containing amino acids and glutathione during late gestation. *Teratology* 1988; 38: 145-155. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3175948>
82. Kajiwara Y, Yasutake A, Adachi T, Hirayama K. Methylmercury transport across the placenta via neutral amino acid carrier. *Arch Toxicol* 1996; 70: 310-314.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8852703>
83. Murata K, Dakeishi M, Shimada M, Satoh H. Assessment of intrauterine methylmercury exposure affecting child development: messages from the new born. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213: 187-202.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984616>
84. Kantola M, Purkunen R, Kröger P, Tooming A, Juravskaja J, Pasanen M, Seppanen K, Saarikoski S, Vartiainen T. Selenium in pregnancy: is selenium an active defective ion against environmental chemical stress? *Environ Res* 2004; 96: 51-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15261784>
  85. Osman K, Åkesson A, Berglund M, Bremme K, Schütz A, Ask K, Vahter M. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clin Biochem* 2000; 33: 131-138.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751591>
  86. Al-Saleh E, Nandakumaran M, Al-Shammari M, Al-Harouny A. Assessment of maternal-fetal status of some essential trace elements in pregnant women in late gestation: relationship with birth weight and placental weight. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 9-14.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15370076>
  87. Tsuchiya H, Mitani K, Kodama K, Nakata T. Placental transfer of heavy metals in normal pregnant Japanese women. *Arch Environ Health* 1984; 39: 11-17.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712281>
  88. Korpela H, Loueniva R, Yrjanheikki E, Kauppila A. Lead and cadmium concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid, placenta, and amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1086-1089. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3777054>
  89. Soong YK, Tseng R, Liu C, Lin PW. Lead, cadmium, arsenic, and mercury levels in maternal and fetal cord blood. *J Formos Med Assoc* 1991; 90: 59-65.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1679111>
  90. Plöckinger B, Dadak C, Meisinger V. Lead, mercury and cadmium in newborn infants and their mothers. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1993; 197: 104-107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8328167>
  91. Baranowska I. Lead and cadmium in human placentas and maternal and neonatal blood (in a heavily polluted area) measured by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Occup Environ Med* 1995; 52: 229-232. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7795737>
  92. Iyengar GV, Rapp A. Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements.. *Sci Total Environ* 2001; 280: 221-238.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11763269>
  93. Breen JG, Eisenmann C, Horowitz S, Miller RK. Cell-specific increases in metallothionein expression in the human placenta perfused with cadmium. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 297-306.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7949755>
  94. Itoh N, Fujita Y, Nakanishi H, Kawai Y, Mayumi T, Hwang GS, Min K, Onosaka S, Muto N, Tanaka K. Binding of Cd to metallothionein in the placenta of Cd-treated mouse. *J Toxicol Sci* 1996; 21: 19-27.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8852285>
  95. Ronco AM, Arguello G, Suazo M, Llanos MN. Increased levels of metallothionein in placenta of smokers. *Toxicology* 2005; 208: 133-139. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15664440>
  96. Kippler M, Hoque AMW, Raqib R, Öhrvik H, Ekström EC, Vahter M. Accumulation of cadmium in

- human placenta interacts with the transport of micronutrients to the fetus. *Toxicol Lett* 2010; 192: 162-168. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854248>
97. Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Kishi R. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res* 2009; 109: 906-913. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683226>
98. Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr* 2004; 144: 169-176. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760255>
99. Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Dakishi M, Iwata T, Liu XJ, Satoh H. Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 379-386. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365750>
100. Kershaw TG, Clarkson TW, Dhahir PH. The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man. *Arch Environ health* 1980; 35: 28-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7189107>
101. Sherlock J, Hislop J, Newton D, Topping G, Whittle K. Elevation of mercury in human blood from controlled chronic ingestion of methylmercury in fish. *Hum Toxicol* 1984; 3: 117-131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6724592>
102. Al-Shahristani H, Shihab KM. Variation of biological half-life of methylmercury in man. *Arch Environ Health* 1974; 28: 342-344. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4829091>
103. Birke G, Johnels AG, Plantin LO, Sjöstrand B, Skerfving S, Westermark T. Studies on humans exposed to methyl mercury through fish consumption. *Arch Environ Health* 1972; 25: 77-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5045067>
104. Budtz-Jørgensen E, Grandjean P, Jørgensen PJ, Weihe P, Keiding N. Association between mercury concentrations in blood and hair in methylmercury-exposed subjects at different ages. *Environ Res* 2004; 95: 385-393. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220072>
105. Berglund M, Lind B, Björberg KA, Palm B, Einarsson Ö, Vahter M. Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: a cross-sectional assessment. *Environ Health* 2005; 4: 20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16202128>
106. Sakamoto M, Kaneoka T, Murata K, Nakai K, Satoh H, Akagi H. Correlations between mercury concentrations in umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environ Res* 2007; 103: 106-111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650842>

## **A review of health effects of methylmercury exposure in humans**

Katsuyuki Murata<sup>1</sup>, Minoru Yoshida<sup>2</sup>, Mineshi Sakamoto<sup>3</sup>, Kanae Karita<sup>4</sup>, Toyoto Iwata<sup>1</sup>,  
Kozue Yaginuma-Sakurai<sup>5</sup>, Miyuki Iwai-Shimada<sup>5</sup>, Nozomi Tatsuta<sup>5</sup>, Kunihiro Nakai<sup>5</sup>

<sup>1</sup> *Department of Environmental Health Sciences, Akita University Graduate School of Medicine*

<sup>2</sup> *Hachinohe University Faculty of Human Health*

<sup>3</sup> *Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease*

<sup>4</sup> *Department of Hygiene and Public Health, Kyorin University School of Medicine*

<sup>5</sup> *Department of Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine*

### *Abstract*

More than fifty years have passed since the outbreak of Minamata disease and methylmercury poisoning disasters like the Minamata disease due to industrial effluents or methylmercury-containing fungicide intoxication have scarcely happened in developed countries. Nevertheless, health issues of low-level exposure to methylmercury in humans can exist and environmental and health issues of widespread mercury contamination have occurred in gold and mercury mining areas of developing countries. In this article, we provide an overview of studies addressing these health effects of methylmercury and mercury, by using the PubMed of the US National Library of Medicine.

The following suggestions were obtained concerning low-level methylmercury exposure: (1) In recent years, the proportion of human studies among methylmercury- or mercury-related reports tends to decrease. (2) In reviewing birth cohort studies in the world, low-level exposure to lead and *n*-3 polyunsaturated fatty acids, as well as methylmercury exposure, seem to affect child development. Therefore, a research model with concomitant exposures is necessary for the risk assessment of methylmercury. (3) Daily mercury intake estimated using a food frequency questionnaire can explain approximately 30% of the exposure level determined from hair/blood samples and seems to overestimate the actual level. (4) Selenium has been suggested to modify the adverse effect of methylmercury since 1970s, but such protective effects of selenium on coronary heart diseases were not observed in recent studies. (5) Recent mining is converting primary forest at a non-linear rate alongside increasing gold prices. As the result, there seem to be both environmental impacts such as deforestation and many small-scale gold miners with signs/symptoms involved in chronic mercury poisoning in developing countries.

*Keywords:* Methylmercury; Selenium; Child development; Gold and mercury mining