

3.リスク評価グループ

Risk Assessment Group

メチル水銀曝露に対するハイリスクグループとして、高濃度の水銀に曝露した集団、及び水銀に対する高感受性のグループが挙げられる。リスク評価グループは、環境汚染に起因する水銀のヒトへの曝露評価及び健康影響を総合的に研究する。特にメチル水銀の高濃度曝露集団及び胎児・小児や疾病を持つ脆弱性の高い集団を対象とし、メチル水銀の曝露とリスク評価並びに健康影響の解明を、セレンを始めとする各種交絡因子を考慮に入れた疫学的研究と実験的研究の両面から実施する。

当グループの各研究に関する令和 3 年度研究概要は以下の通りである。

[研究課題名と研究概要]

[1]水俣病における水銀とセレンの共存及びメチル水銀の胎・乳児影響に関する研究(基盤研究)

坂本峰至(所長特任補佐)

(1) 水俣病の保存試料の新規分析による水銀と連動して増加するセレン濃度に関する研究:

①保存汚泥、猫 717 号の各臓器、汚染鯛筋肉、ヒバリガイモドキで水銀濃度に連動するセレン濃度上昇が実証された。一方、全試料で Hg/Se モル比は 1 を遙かに超えており、セレン濃度増加を上回るメチル水銀曝露があったと示唆された。

② 認定患者の脳を含む臓器で水銀濃度に連動するセレン濃度上昇が実証された。一方、患者の脳の Hg/Se モル比は全例で 1 以上であり、セレンの防御効果を超える高濃度のメチル水銀曝露があったと検証された。更に、患者におけるセレン濃度の増加は肝・腎臓では顕著であったが脳では低く、対照と比較した Hg/Se モル比は脳で肝・腎臓より高かった。これらの結果は、水俣病で脳が肝・腎臓よりメチル水銀による傷害を受け易かった要因の一端を示す可能性がある。

(2) 母体血と臍帯血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血漿分布に関する研究:臍帯血の赤血球のメチル水銀濃度は母体血中濃度より高く、

メチル水銀が胎盤を介して胎児に能動的に移動することを示した。更に、臍帯血の赤血球と血漿はメチル水銀の割合が高く、胎児の脳に移行し易いと考えられた。血漿セレン濃度は母体血より臍帯血で低かった。これらの母体血に対する臍帯血の特徴は、胎児脳におけるメチル水銀へのリスクを高める背景要因となると考えた。Environ Res. 2021 May;196.(IF: 6.498)に掲載。

(3) 母乳経路による児のメチル水銀負荷量に関する研究:本研究では、授乳期のラット仔の血液、脳、肝、腎の組織中水銀濃度への母乳の寄与度を、出生時の母仔交叉哺育(Cross fostering)で検討した。妊娠、授乳期を通して母親にメチル水銀含有飼料を与えた場合、仔の血液や脳の水銀濃度は授乳期に急激に低下した。また、母親に授乳中のみメチル水銀含有飼料を投与した仔の血液や脳の水銀濃度上昇は非常に低く、授乳によるメチル水銀移行が与える児の水銀負荷量は低いと考察された。Environ Res. 2022 Jan 18;(IF:6.498)に掲載。

[2]メチル水銀曝露に対するハイリスクグループの曝露評価システムの強化(基盤研究)

山元 恵(環境・保健研究部)

(1) 昨年度の検討において、12 週間の HFD 給餌及び糖代謝異常マーカー(HbA1c 等)評価による Diet-Induced Obesity (DIO) マウスモデルを得た。今年度、同条件下において DIO モデルマウスを作成し、交配・妊娠・出産条件に関する実験-1 を行った。しかしながら妊娠・出産率が低く、育児放棄等もあったため、解析に必要な検体が得られなかった。そこで実験-2 として再度作成した DIO モデルマウスにおいて膻内インピーダンス測定による性周期(交配適期)の推定を行った上で交配を行った。実験-1 より改善が見られたため、メチル水銀投与後に得られた母及び胎仔の各組織中の水銀濃度を測定中である。

(2) 糖代謝異常(妊娠糖尿病、糖尿病合併妊娠)の病態下における母児の各生体試料(毛髪、血液、胎盤組織、臍帯組織)における水銀に関する研究を産業医科大との共同研究で進めているが、COVID-19の蔓延により、試料採取が極めて困難であった。今年度は17検体を得た。得られた試料中の総水銀分析を行っている。

[3]開発途上国における水銀の曝露評価と技術移転(基礎研究)

山元 恵(環境・保健研究部)

- (1) ベトナム・ハノイの妊婦を対象とした調査に関して、2019年度末までにリクルートした48名のFFQについて整理を進めた。
- (2) 母親の毛髪(48名)を入手し、総水銀値を測定した。

[4]高濃度水銀蓄積動物種におけるメチル水銀及び必須微量元素の曝露実態と用量-反応関係に関する研究(基盤研究)

寶來佐和子(環境・保健研究部)

メチル水銀毒性に対する生体防御機構の解明を目的として、水銀高蓄積種であるフイリマングースを用いて、(1) 水銀及び必須微量元素の母仔間移行、(2) 水銀及び必須微量元素の濃度依存的な脳内分布とセレンタンパク質発現の変化、(3) マングースのほかに鯨類と太地町住民の血液を用いたセレン化合物(セレンタンパク、セレン含有酵素)濃度と水銀濃度の関係を解析し、メチル水銀耐性を有する種における水銀とセレン及びその他必須微量元素の用量-反応関係の特徴を明らかにする。

(1)に関して沖縄産フイリマングース母-胎仔9ペアから、母親:肝臓、腎臓、脳、血液、尿等、胎仔:肝臓、腎臓、脳、尾を採集した。総水銀およびメチル水銀濃度を母仔間で比較したところ、肝臓および腎臓の総水銀濃度は、母親で有意に高値であった一方、肝臓、腎臓、脳において、メチル水銀濃度に有意差はみられなかった。次にメチル水銀の母親から胎仔への分配比(胎仔臓器器官中濃度/母親血液中濃度)を解析すると、メチル水銀は、肝臓>腎臓>脳の順で高

かった。脳への分配比はおよそ5であり、この値は他の毒性の強い元素であるヒ素や鉛、カドミウムと比較してはるかに高い値であった。また、セレンの脳への分配比は、1を下回った。これらのことから、マングースにおいてもヒト同様、メチル水銀は胎盤を介して胎仔に移行することが示された。母親の血液と胎仔脳中メチル水銀濃度の関係を解析したところ、正の相関関係が示され($p < 0.001$)、母親の曝露レベルが胎仔に如実に反映することが明らかとなった。胎仔肝臓および脳内の水銀とセレンの関係を解析したところ、肝臓では正の相関を示した一方($p < 0.05$)、脳では相関がみられなかった。これらのことから、胎仔脳において、水銀毒性に対するセレンの保護作用はみられないことが推察された。

[5]コモンマーモセットにおけるメチル水銀による神経症状の評価及び毒性発現とセレン化合物の関連(基盤研究)

片岡知里・山元 恵(環境・保健研究部)

本研究は、非ヒト霊長類(マーモセット)の実験動物モデルを用いて、水俣病患者の運動機能改善に関する研究基盤を確立することを目的とする。

- (1) メチル水銀曝露マーモセットにおける神経行動障害の定量的評価系の確立: 先行研究(Yamamoto et.al., J. Toxicol. Sci. 2012)において確立した実験条件を基にメチル水銀を投与し(メチル水銀 1.5 mg Hg/kg BWを2週間投与後、2~3週間非投与条件下にて神経症状を観察)、ビデオ撮影による動画を解析して運動機能(自発運動及び歩行)を評価した。その結果、メチル水銀投与開始後2週間~3週間にかけてマーモセットの自発運動量の減少、歩行時の姿勢の変化が生じることを示す半定量的な予備データが得られた。
- (2) メチル水銀曝露に伴う神経行動障害の責任病巣の解明: 本実験条件下のマーモセットの脳について免疫組織化学による解析を行った結果、対照群に比してメチル水銀曝露群の脳では炎症マーカー(GFAP、Iba1)発現が活性化しており、末梢神経(坐骨神経)では神経線維の萎縮が観察された。

[6]毛髪水銀分析を介した情報提供(業務)

永野匡昭(基礎研究部)

本業務は、環境中の水銀に対する理解を深めていただくために、国水研及び附属施設である水俣病情報センターへの来訪者等に対して実施しているものである。

2021年は希望者55名に対して毛髪水銀測定を行い、測定結果について簡単な解説を付けた上で各個人に通知した。また、論文執筆と併せて関連文献の調査・収集、及び追加のデータ解析を行った。

■リスク評価グループ(基盤研究)

[1]水俣病における水銀とセレンの共存及びメチル水銀の胎・乳児影響に関する研究

(RS-21-05)

Studies on coexisting of mercury and selenium in Minamata disease and effects of methylmercury to fetus and breast-feeding infants

[主任研究者]

坂本峰至(所長特任補佐)

研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

丸本倍美(基礎研究部)、原口浩一(国際・総合研究部)、安武 章(元基礎研究部)、山元 恵(環境・保健研究部)、板井啓明(東京大学)

生体・環境試料の生化学・組織学的分析

中村政明(臨床部)

認定患者の臨床症状と病理所見確認

衛藤光明(介護老人保健施設樹心台)、竹屋元裕(熊本大学)、中野篤浩(元基礎研究部)、遠山千春(筑波大学)、Chan HM(カナダ・オタワ大)、Domingo JL(スペイン・ロビーラ・イ・ビルジリ大学)、Balogh SJ(米国・Moyau Consulting Engineering and Science)

病理検索および研究助言等

[区分]

基盤研究

[重点項目]

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への発展

[グループ]

リスク評価

[研究期間]

2020年度－2024年度(5ヶ年)

[キーワード]

水俣病(Minamata disease)、セレン(Selenium)、メチル水銀(Methylmercury)、胎児(Fetus)

[研究課題の概要]

1. 水俣病における水銀とセレン共存に関する研究:
水俣病発生当時の環境と患者臓器の歴史的試料を新規に分析することで水銀濃度と連動して上昇したセレン濃度の実証を行い、水俣病発症におけるセレンの役割を考察する。
2. メチル水銀の胎・乳児影響に関する研究:
感受性の高い脳の発達期である胎・乳児期における母親から児へのメチル水銀の移行とその健康リスクに関する研究を行い、児の脳をメチル水銀の影響から守るために必要な情報発信を行う。

[背景]

1. 水俣病の原因物質が水銀、後にメチル水銀であると究明される前に、発症した猫や患者の肝臓に高濃度のセレンが検出され、セレンが原因物質ではないかと疑われた時期があった。喜田村(当時:熊本大学)らは、猫の肝臓中のセレンは致死量を超える高濃度に相当すると熊本医学会雑誌に報告した。しかし、環境や患者臓器におけるセレン濃度の上昇は国際学術誌に発表されることはなく、セレン上昇は水俣病におけるエビデンスとして海外では認知されていない。
2. 水俣病では胎児性や小児性の患者が発生し、出生前後の発達期の脳はメチル水銀毒性に対する感受性が高いことを世界に知らしめた。そこで、胎・乳児期における胎盤・母乳経由のメチル水銀移行とその健康リスク評価を行い、児の脳をメチル水銀の影響から守るための情報提供が重要である。

[目的]

1. 水俣病発生当時の歴史的試料の新規分析による水銀濃度と連動して上昇したセレンの研究:

水俣病関連の歴史的保存試料を用いた総水銀とセレンの新規解析で、当時の環境試料と水俣病認定患者臓器におけるセレン濃度の上昇を実証する。更に、Hg/Se モル比を検討することで、水俣病発症におけるセレンの役割を考察する。

2. メチル水銀の胎・乳児影響に関する研究:

- (1) 大脳における高感受性の窓 (Vulnerable window) に関する研究; 胎児性水俣病の外挿研究として、大脳に特異的に病変を引き起こす新生仔ラットを用いた動物実験で、組織学的、生化学的、行動科学的検索を行う。
- (2) 母体血と臍帯血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血漿分布に関する研究; 母体血と臍帯血の比較で、胎児の脳の感受性を修飾する可能性のある背景要因としての赤血球や血漿のメチル水銀濃度およびセレンの栄養状態を示す血漿中セレン濃度を検討する。
- (3) 母乳が児のメチル水銀負荷量におよぼす影響に関する研究; 妊娠中にメチル水銀曝露したラットの母親から生まれた新生仔を非投与群と母仔交叉哺育 (Cross-fostering) し、仔の組織中水銀濃度へ及ぼす母乳の寄与度を検討する。

[期待される成果]

1. 水俣病当時の環境や患者臓器におけるメチル水銀曝露に連動して上昇したセレン濃度が実証される。更に、上昇したセレン濃度が水俣病発症に果たした役割が解明され、水俣病における未発表のエビデンスとして国際的に情報が発信される。
2. 胎・乳児における発達期の脳をメチル水銀の影響から守る為のリスクマネージメントに貢献する情報が発信される。

[年次計画概要]

1. 2020 年度

- (1) 水俣病発生当時の歴史的試料の新規分析による水銀濃度と連動して上昇したセレンの研究:
 - 1) 水俣病発生当時のジチゾン比色法と現在の原子吸光法で測定した総水銀濃度を比較する。
 - 2) 歴史的試料の解析により環境の各曝露パスイ

イにおける水銀とセレンの分析を行う。

(2) メチル水銀の胎・乳児影響に関する研究:

- 1) 大脳における高感受性の窓に関する研究; 胎児性水俣病の外挿研究を目的として、大脳に特異的に病変を引き起こす新生仔ラットを用いた動物実験で、組織学的、生化学的、行動科学的検索の実施で論文掲載を目指す。
- 2) 母体血と臍帯血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血漿分布に関する研究; 母体血と臍帯血の比較で、胎児の脳のメチル水銀に対する感受性を修飾する可能性のある背景要因としての赤血球や血漿のメチル水銀濃度およびセレンの栄養状態を示す血漿中セレン濃度を検討する。
- 3) 母乳が児のメチル水銀負荷量に及ぼす影響に関する研究; 授乳期のラット仔の血液、脳、肝、腎の組織中水銀濃度へ及ぼす母乳の寄与度を、出生時の母仔交叉哺育 (Cross-fostering) で検討する。

2. 2021 年度

- (1) 水俣病発生当時の歴史的試料の新規分析による水銀濃度と連動して上昇したセレンの研究: 水俣病患者 13 名の脳、小脳、肝臓、腎臓および対照 20 名の臓器の比較で、水俣病当時の患者臓器におけるメチル水銀曝露に連動して上昇したセレン濃度を実証する。更に、Hg/Se モル比の検討で上昇したセレン濃度が水俣病発症に果たした役割を考察する。加えて、ラットへの長期・高濃度のメチル水銀投与の予備実験で、血液や臓器におけるセレン濃度の分布を検討する。
- (2) 母体血と臍帯血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血漿分布に関する研究; 胎児の発達期の脳はメチル水銀曝露に対し高感受性である。更に、その感受性を修飾する可能性のある背景要因及びついて検討し、論文掲載を目指す。
- (3) 母乳が児のメチル水銀負荷量に及ぼす影響に関する研究; 母乳由来のメチル水銀移行と児におけるメチル水銀蓄積への寄与度を検討し、論文掲載を目指す。

3. 2022 年度

- (1) 水俣病発生当時の歴史的試料の新規分析によ

る水銀濃度と連動して上昇したセレンの研究；水俣病患者の脳、小脳、肝臓、腎臓における水銀、セレンおよび Hg/Se モル比に関して、患者の発症時期から解剖までの期間、および解剖年との関連を考慮に入れた解析を加える。また、水俣病でメチル水銀とセレンが同時曝露されたことを想定して、比較的長期に高濃度のメチル水銀またはセレンを単独、及び同時にラットに投与する実験を行い、血液、脳、肝、腎臓における水銀とセレン濃度の分布を検証する。更に、汚染魚と工場内で採取された底質と廃棄物残渣の数を増やして水銀とセレン濃度を分析する。以上の検討をまとめ水俣病患者におけるセレン濃度の上昇とその意義について国内外の学会発表し、論文掲載を目指す。

[2021 年度の研究実施成果の概要]

1. 水俣病発生当時の歴史的試料の新規分析による水銀濃度と連動して上昇したセレン濃度の研究：

(1)環境試料におけるセレン濃度上昇；

試料・方法：アセトアルデヒド精留塔ドレイン投与実験で発症させたネコ 717 号の臓器、水俣湾汚泥、汚染魚（真鯛）、ヒバリガイモドキ、水俣病患者の脳、小脳、肝臓、腎臓の貴重な歴史的試料（図 1）を用いて総水銀とセレン濃度を測定する。試料によってメチル水銀は無機化しており、総水銀濃度のみを示した。

図 2 に示したように全環境試料で、水銀濃度に連動するセレン濃度の上昇が実証された（昨年度報告済み）。更に、ヒバリガイモドキのセレン濃度は、湾の外、湾内の恋路島側、湾内の内陸側とメチル



図 1. セレン濃度分析に用いた歴史的環境及び患者臓器試料

水銀拡散と試料の水銀濃度に応じたセレン濃度の量・反応的な上昇が確認された（図 3）。

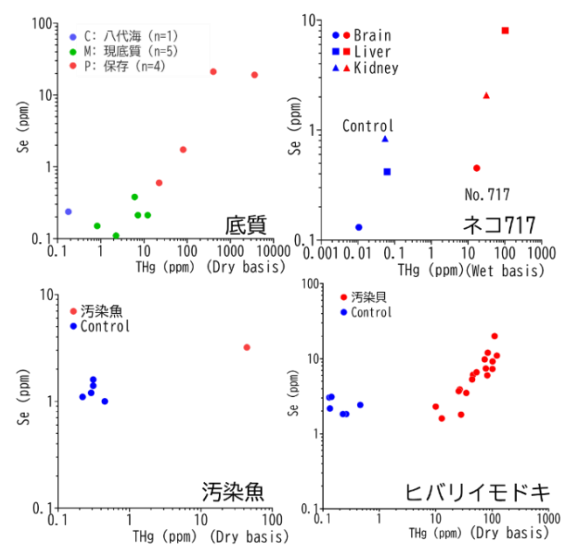


図 2. 環境試料における水銀とセレン濃度

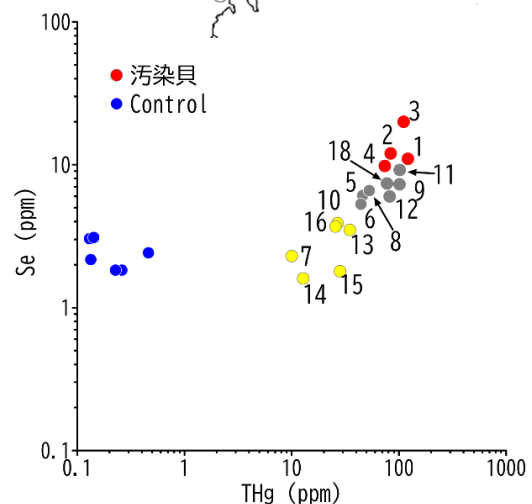
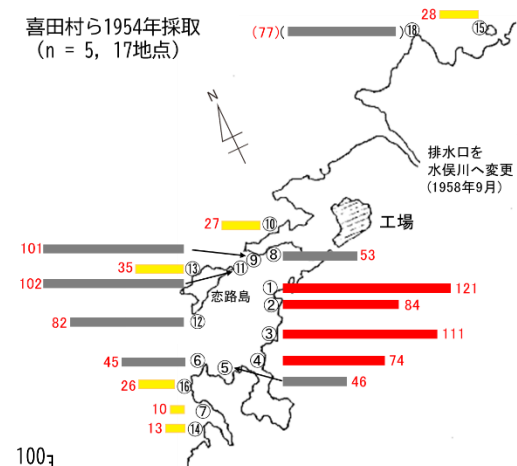


図 3. ヒバリガイモドキにおける水銀とセレン濃度

本年度は各試料の Hg/Se モル比を検討した。全保存試料で、Hg/Se モル比は 1 を超過し(図 4)、セレン濃度の増加を遥かに上回る高濃度のメチル水銀曝露があった実態が検証された。これらの結果は、水俣住民は魚介類の摂取を介して高濃度メチル水銀と比較的高いセレンの双方に曝露されていた可能性を示唆した。

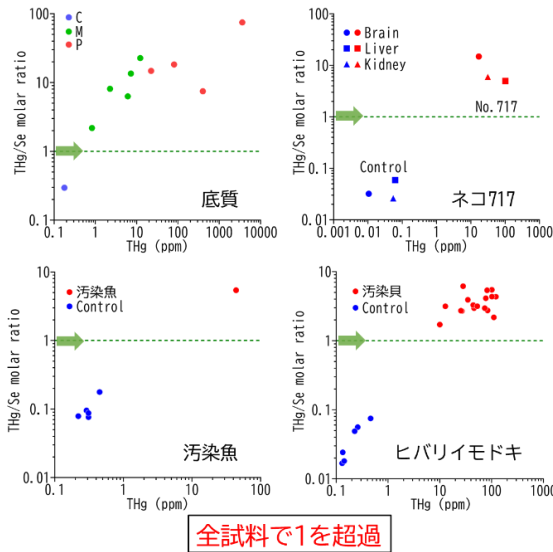


図 4. 環境試料における Hg/Se モル比

(2)水俣病患者臓器におけるセレン濃度上昇;

重度の脳病理所見を有する水俣病認定患者 13 名と病理所見が無く、認定を棄却された対照 20 名の脳、小脳、肝臓、腎臓の水銀とセレン濃度および Hg/Se モル比の比較検討を行った。

患者の水銀濃度は脳・小脳で対照の約 50 倍、肝・腎臓で対照の約 70 倍であった。患者のセレン濃度は脳・小脳で対照の約 5~7 倍、肝・腎臓で約 10 倍であり、患者における水銀濃度と量・反応的なセレン濃度上昇が実証された(図 5)。対照の脳、小脳はセレン濃度に差が無かったが、肝臓と腎臓ではセレン濃度上昇が確認された。

対照の脳と小脳の Hg/Se モル比は 1 以下で、患者では 1 を超えていた(図 6)。これは患者と対照を識別できる特筆すべき結果である。肝・腎臓では患者と対照のモル比が一部重複した。また、対照と比較した患者の Hg/Se モル比は、脳で約 9 倍と高いのに対し、肝・腎臓では 3~4 倍であった。

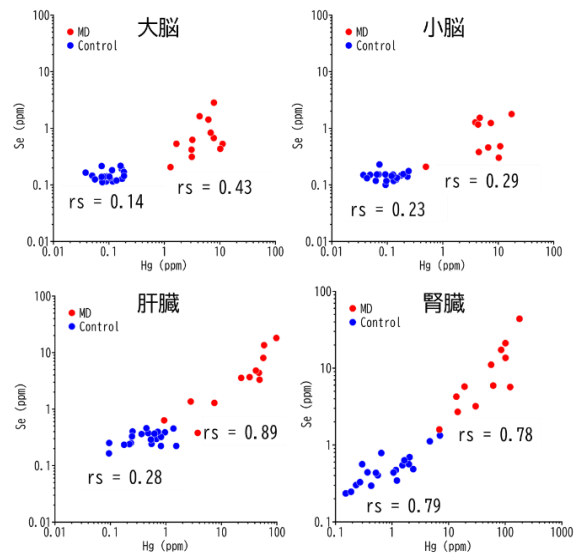


図 5. 患者臓器における水銀とセレン濃度

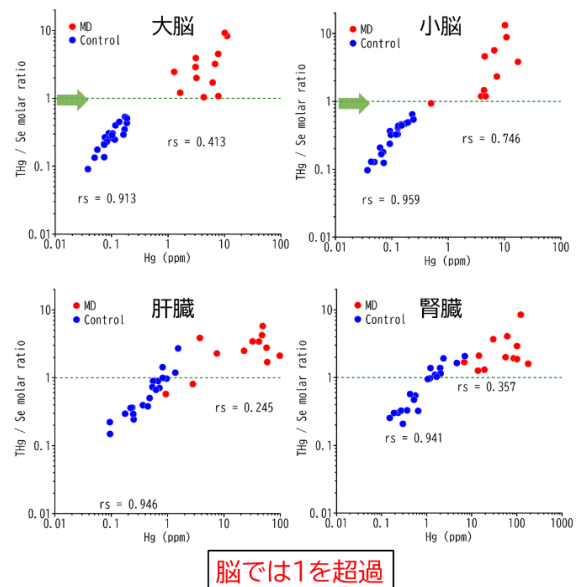


図 6. 患者臓器における Hg/Se モル比

水俣病は肝・腎臓に脳より高濃度の水銀が蓄積するが、中枢神経傷害が主体で、肝・腎臓に傷害などは報告されていない。この臓器特異性は、主に臓器自身のメチル水銀に対する感受性の違いに起因すると考えられる。一方で、患者の肝・腎臓では顕著なセレン増加が認められたが、脳でのセレン上昇は比較的低く、対照と比べた患者の脳の Hg/Se モル比が肝・腎臓より高かったという今回の結果は、水俣病で脳が肝・腎臓より傷害を受け易かった要因の一端を示す可能性があると考えた。

2. メチル水銀の胎・乳児影響に関する研究:

(1)母体血と臍帯血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血漿分布に関する研究;

臍帯血の赤血球のメチル水銀濃度は母体血中濃度よりも高く、メチル水銀が胎盤を介して胎児に能動的に移動されることを示唆した。更に、臍帯血の赤血球と血漿はメチル水銀の割合が高く、胎児の脳に移行し易いと考えられた。血漿セレン濃度は臍帯血で母体血より低かった(図 7)。これらの結果は、胎児の脳におけるメチル水銀へのリスクを高める背景要因となると考えた。 Environ Res. 2021 May; 196. (IF: 6.498)に掲載された。

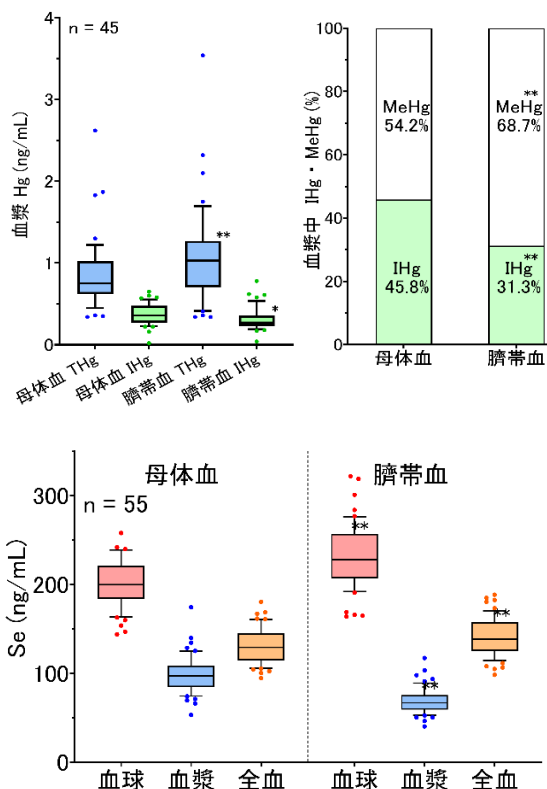


図7 母体と臍帯血の血漿のメチル水銀%とセレン濃度

(2)母体体経由の児へのメチル水銀負荷量の研究;

出生前後の発達中の脳はメチル水銀曝露に対して脆弱である。母乳に含まれるメチル水銀は母乳を介して児に移行する。本研究では、授乳期のラット仔の血液、脳、肝、腎の組織中水銀濃度への母乳の寄与度を、出生時の母仔交叉哺育(Cross-fostering)で検討した。妊娠期を通して母親にメチル水銀含有試料を与えることで生まれた仔の血液や脳の水銀濃度は、母体より高かった。しかし、授

乳期には急激に低下した。また、授乳中のみ母親にメチル水銀を投与したP仔の血液や脳の水銀濃度上昇は、経胎盤的にメチル水銀曝露があった新生仔と比較すると、血液で1.5%、脳で3.3%と低かった(図 8)。以上から、授乳によるメチル水銀移行は懸念されるような水銀の負荷を児に与えないと考察された。 Environ Res. 2022 Jan 18; 188 (IF:6.498)に掲載された。

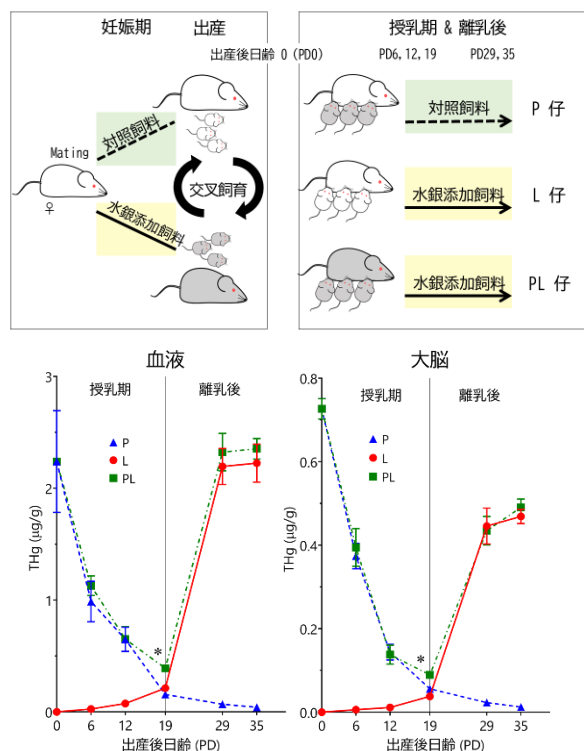


図8 交叉飼育と授乳中の血液と脳中水銀濃度低下

[備考]

本研究の一部は JSPS 科研費 JP19K12353 の助成を受けたものである。

[研究期間の論文発表]

- 1) Sakamoto M, Haraguchi K, Tatsuta N, Nakai K, Nakamura M, Murata K. Plasma and red blood cells distribution of total mercury, inorganic mercury, and selenium in maternal and cord blood from a group of Japanese women. Environ Res. 2021 May; 196: 110896.

- 2) Sakamoto M, Haraguchi K, Tatsuta N, Marumoto M, Yamamoto M, Nakamura M. Breast milk contribution to tissue mercury levels in rat pups examined by cross-fostering at birth. *Environ Res.* 2022 Jan 19; 208: 112772. Online first.
- 3) Marumoto M, Sakamoto M, Nakamura M, Marumoto K, Tsuruta S. Organ-specific accumulation of selenium and mercury in Indo-Pacific bottlenose dolphins (*Tursiops aduncus*). *Acta Vet Scand.* 2022 Jan 27; 64(1): 1.
- 4) Sakamoto M, Kakita A, Sakai K, Kameo S, Yamamoto M, Nakamura M. Methylmercury exposure during the vulnerable window of the cerebrum in postnatal developing rats. *Environ Res.* 2020 Sep; 188: 109776.
- 5) 坂本峰至, 柿田明美, 中村政明. 「メチル水銀」脳の発生とその異常—D.外的要因による異常. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 2020 Dec; 38(12): 1594-1597.
- 5) 坂本峰至, 丸本倍美, 板井啓明, 安武 章, 遠山千春, 中村政明: 高濃度メチル水銀曝露に連動して上昇するセレン: 水俣病関連試料と動物実験による検証. 第 6 回日本セレン研究会 生命金属に関する合同年会 (ConMetal 2020), Web meeting, 2020.11.
- 6) 坂本峰至, 丸本倍美, 原口浩一, 遠山千春, 板井啓明, 安武 章, 衛藤光明, 中村政明: 水俣病における濃度メチル水銀曝露に連動して上昇するセレン濃度: 水俣病関連保存試料による検証. 令和 2 年度メチル水銀研究ミーティング, Web meeting, 2021.1.
- 7) 坂本峰至, 安武 章, 原口浩一, 中村政明, 龍田希, 仲井邦彦, 村田勝敬: 日本人の母体血と臍帯血における総水銀、無機水銀、セレンの赤血球/血漿分布. 第 91 回日本衛生学会学術総会, Web meeting, 2021.3.

[研究期間の学会等発表]

- 1) 坂本峰至, 丸本倍美, 原口浩一, 遠山千春, 板井啓明, 安武 章, 衛藤光明, 中村政明: 水俣病患者臓器におけるセレン濃度上昇. 令和 3 年度メチル水銀研究ミーティング, Web meeting, 2022. 2.
- 2) 坂本峰至, 原口浩一, 龍田 希, 丸本倍美, 山元恵, 中村政明: 母乳のラット仔組織水銀濃度への寄与: 出生時の母仔交叉哺育研究. 第 92 回日本衛生学会学術総会, Web meeting, 2022.03.
- 3) 仲井邦彦, 荻田香苗, 荳田慎一, 村田勝敬, 岩田豊人, 岩井美幸, 龍田 希, 安里 要, 柳沼梢, 坂本峰至, 原口浩一, 篠田 陽, 秋山雅博, 外山喬士: メチル水銀曝露による健康影響に関するレビュー. 令和 3 年度 水俣病に関する総合的研究, Web meeting. 2022. 2.
- 4) Sakamoto M: Health hazard of mercury and its countermeasures. UNEP Online Training Programme #1: Role of monitoring laboratory for national mercury management, Web meeting, 2020.12. (基調講演)

■リスク評価グループ(基盤研究)

[2]メチル水銀曝露に対するハイリスクグループの曝露評価システムの強化(RS-21-06)

Strengthen of exposure assessment system for high-risk groups to methylmercury exposure

[主任研究者]

山元 恵(環境・保健研究部)
研究の総括、実験全般の実施

[共同研究者]

中村政明(臨床部)
研究デザインのサポート
坂本峰至(所長特任補佐)
研究デザインのサポート
片岡知里(環境・保健研究部)
実験全般
寶來佐和子(環境・保健研究部)
実験のサポート

堀内正久(鹿児島大学)

研究デザインのサポート

柳澤利枝(国立環境研究所)

動物実験のサポート

茂木正樹(愛媛大学)

動物実験のサポート

中野篤浩(元基礎研究部長)

水銀分析法、研究デザインのサポート

秋葉澄伯(鹿児島大学)

統計解析のサポート

郡山千早(鹿児島大学)

統計解析のサポート

柴田英治(産業医科大学)

ヒト試料収集

辻 真弓(産業医科大学)

ヒト試料収集、統計解析のサポート

周東 智(北海道大学)

動物実験のサポート

[区分]

基盤研究

[重点項目]

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

[グループ]

リスク評価

[研究期間]

2020年度-2024年度(5ヶ年)

[キーワード]

メチル水銀 (methylmercury)、感受性 (susceptibility)、病態 (disease state)、胎児・新生児 (fetus, newborn)、糖代謝異常 (disturbance of glucose metabolism)

[研究課題の概要]

病態下におけるメチル水銀の代謝・動態・毒性発現を明らかにする。特に糖代謝異常に関連するメチル水銀への感受性の変化や感受性要因の明確化を目的として、ヒトと実験動物を対象に研究を行う。

[背景]

1. メチル水銀への感受性の個人差を生じる要因の一つとして、疾患に伴う代謝異常が挙げられる¹⁾。世界の成人人口の約 5~6%が糖尿病に罹患しており、若年層や低・中所得国における有病率の急速な増加は公衆衛生上の大きな問題となっているが²⁾、糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の代謝・動態・毒性発現に関しては明らかになっていない。
2. Western Pacific 地域(日本、韓国、中国など)における糖代謝異常合併妊娠の頻度は約 12%と推定されているが³⁾、糖代謝異常の病態下の妊婦におけるメチル水銀の代謝・動態や母児移行については明らかになっておらず、リスク評価・管理についても行われていない。

3. 母親の糖代謝異常と水銀の関連については、・妊娠糖尿病の母親から出産した児の胎便中の水銀値は高い傾向を示した⁴⁾、・臍帯血中のメチル水銀と母親の糖代謝異常(妊娠糖尿病・糖尿病合併妊娠)には有意な相関はなかった⁵⁾、・母親の毛髪水銀値と妊娠糖尿病の罹患は負の相関を示した⁶⁾、・母親の血中水銀値と妊娠糖尿病のリスクは正の相関を示した⁷⁾など、様々な知見が報告されており、一致した見解は得られていない。
4. 「水銀に関する水俣条約」の有効性評価の一環として、様々な集団、特にハイリスクグループのリスク評価・管理に資する基礎データが求められている⁸⁾。
5. これまで糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の代謝・動態や毒性発現の解明を目的として、KK-Ay2型糖尿病モデルマウスとBL/6マウスへのメチル水銀の連続投与による比較実験を行い、2型糖尿病に特徴的な体組成(体脂肪率の上昇等)に伴うメチル水銀の組織への蓄積の促進や組織の脆弱性により、KK-Ayマウスは早期に毒性発現することを報告した^{9,10)}。

[目的]

1. 病態下におけるメチル水銀の代謝・動態・毒性発現を明らかにする。特に糖代謝異常に関連するメチル水銀への感受性の変化や感受性要因の明確化を目的として、ヒトと実験動物を対象に研究を行う。
2. 感受性要因(疾患由来の代謝異常)を考慮した妊娠期の母親及び新生児に対する精度の高いメチル水銀の曝露評価、リスク評価・管理の強化に資する基礎データを得る。

[期待される成果]

病態下、特に糖代謝異常がメチル水銀の代謝・動態や毒性発現へ及ぼす影響の一端が明らかになる。「水銀に関する水俣条約」の有効性評価の一環として、ハイリスクグループのリスク評価・管理に資する基礎データが得られる。

[年次計画概要]

1. 2020年度

- (1) 2型糖尿病マウスにおけるメチル水銀の体内動態に関するデータ解析を進め、論文化を行う。
- (2) 糖代謝異常の母マウス・新生仔マウスにおけるメチル水銀の代謝・動態に関して、雌の糖代謝異常モデルマウスの確立を行う。本モデルを用いて、妊娠・出産及びメチル水銀の投与条件に関する検討を行う。
- (3) 糖代謝異常(妊娠糖尿病、糖尿病合併妊娠)の病態下における母児の各生体試料(毛髪、血液、胎盤組織、臍帯組織)採取を進め、得られた検体の水銀分析を行う。

2. 2021年度

- (1) 雌の糖代謝異常モデルマウスの妊娠・出産とメチル水銀の曝露・評価系に関する条件を確立し、メチル水銀の母仔移行に関するデータを得る。
- (2) ヒト試料収集、食事アンケート調査、水銀分析、元素分析を進める。

3. 2022年度

- (1) 前年度までに得た糖代謝異常モデルマウスにおけるメチル水銀の母仔移行に関するデータを基に水銀の体内動態の解析を行い、論文化を行う。
- (2) 糖代謝異常モデルマウスにおいてメチル水銀の母仔移行に影響を及ぼす可能性のある物質に関する予試験を行う。
- (3) ヒト試料収集、食事アンケート調査、水銀分析、元素分析等を進める。

4. 2023年度

- (1) 糖代謝異常モデルマウスにおいてメチル水銀の母仔移行に影響を及ぼす可能性のある物質に関する本試験を行う。
- (2) ヒト試料に関して、食事アンケート調査、水銀値、元素データの相関解析を行い、論文化する。

5. 2024年度

糖代謝異常モデルマウスにおいてメチル水銀の母

仔移行に影響を及ぼす可能性のある物質に関する知見の論文化を行う。

[2021 年度の研究実施成果]

1. 昨年度の検討において、12 週間の HFD 給餌及び糖代謝異常マーカー (HbA1c 等) 評価による Diet-Induced Obesity (DIO) マウスモデルを得た。今年度、同条件下において DIO モデルマウスを作成し、交配・妊娠・出産条件に関する実験-1 を行った。しかしながら妊娠・出産率が低く、育児放棄等もあったため、解析に必要な検体が得られなかった。そこで実験-2 として再度作成した DIO モデルマウスにおいて臍内インピーダンス測定による性周期(交配適期)の推定を行った上で交配を行った。実験-1 より改善が見られたため、メチル水銀投与後に得られた母及び胎仔の各組織中の水銀濃度を測定中である。
2. 糖代謝異常(妊娠糖尿病、糖尿病合併妊娠)の病態下における母児の各生体試料(毛髪、血液、胎盤組織、臍帯組織)における水銀に関する研究を産業医科大との共同研究で進めているが、COVID-19 の蔓延により、試料採取が極めて困難であった。今年度は 17 検体を得た。得られた試料中の総水銀分析を行っている。

[備考]

本研究に関連する外部研究資金として、科研費：挑戦的萌芽研究(平成 23-25 年度)「疾患由来の代謝異常がメチル水銀の毒性発現に及ぼす影響」、基盤研究(C)(平成 28-31 年度)「糖尿病の病態におけるメチル水銀の動態・毒性発現の修飾機構」、及び基盤研究(C)(令和 3 年-令和 5 年度)「糖代謝異常の病態下におけるメチル水銀の母仔移行に関する研究」に採択されている。

[研究期間の論文発表]

- 1) Sakamoto M, Kakita A, Sakai K, Kameo S, Yamamoto M, Nakamura M. (2020): Methylmercury exposure during the vulnerable window of the

cerebrum in postnatal developing rats. *Environ. Res.* 188: 109776.

- 2) David J, Muniroh M, Nandakumar A, Tsuji M, Koriyama C, Yamamoto M. (2020): Inorganic mercury-induced MIP-2 expression is suppressed by N-acetyl-L-cysteine in RAW264.7 macrophages. *Biomed. Rep.* 12 (2):39-45.
- 3) Muniroh M, Gumay AR, Indraswari DA, Bahtiar Y, Hardian H, Bakri S, Maharani N, Karlowee V, Koriyama C, Yamamoto M. (2020): Activation of MIP-2 and MCP-5 expression in methylmercury-exposed mice and their suppression by N-Acetyl-L-Cysteine. *Neurotox. Res.* 37(4):827-834.
- 4) Yamamoto M, Yanagisawa R, Sakai A, Mogi M, Shuto S, Shudo M, Kashiwagi H, Kudo M, Nakamura M, Sakamoto M. (2021): Toxicokinetics of methylmercury in diabetic KK-Ay mice and C57BL/6 mice. *J. Appl. Toxicol.* 41(6):928-940.
- 5) Oguro A, Fujita K, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamazaki T. (2021): DHA and its metabolites have a protective role against methylmercury-induced neurotoxicity in mouse primary neuron and SH-SY5Y cells. *Int. J. Mol. Sci.* 22(6), 3213.
- 6) Sakamoto M, Haraguchi K, Tatsuta N, Marumoto M, Yamamoto M, Nakamura M. (2022): Breast milk contribution to tissue mercury levels in rat pups examined by cross-fostering at birth. *Environ Res.* Online ahead of print.

[研究期間の学会発表]

- 1) 山元 恵, 柳澤利枝, 酒井敦史, 茂木正樹, 周東智, 首藤正親, 柏木葉月, 工藤めぐみ, 中村政明, 坂本峰至:KK-Ay 糖尿病マウスと C57BL/6 マウスにおけるメチル水銀の体内動態. 第 91 回日本衛生学会学術総会, Web 会議, 2021. 3.
- 2) 大黒亜美, 藤田健太, 石原康宏, 山元 恵, 山崎岳:ドコサヘキサエン酸 (DHA) 代謝物のメチル水銀毒性に対する神経細胞保護作用の検討. 令和 2 年度メチル水銀研究ミーティング, Web 会議, 2021. 1.

- 3) 山元 恵:水銀の環境保健～実験研究・調査研究によるアプローチ～. 令和 3 年度日本衛生学会・若手研究者の会, 教育講演, Web 会議, 2021. 9.
- 4) 清野正子, 中村亮介, 大城有香, 浦口晋平, 白畑辰弥, 小西成樹, 岩井孝志, 小林義典, 田辺光男, 山元 恵, 高根沢康一:メチル水銀毒性に対するオレアノール酸 3-グルコシドの保護効果. *メタルバイオサイエンス研究*. 2021. 10.(横浜)
- 5) 大黒亜美, 藤田健太, 石原康宏, 山元 恵, 山崎岳:メチル水銀毒性軽減におけるドコサヘキサエン酸及びその代謝物の作用解明. *メタルバイオサイエンス研究会*. 2021. 10.(横浜)
- 6) 柳澤利枝, 小池英子, 鈴木武博, 嶋田 努, 山元 恵:メチル水銀およびポリ塩化ビフェニルの妊娠期低用量複合曝露による仔への影響. 第 92 回日本衛生学会学術総会, Web meeting, 2022. 3.(予定)
- [文献]
- 1) World Health Organization. (2008) Guidance for identifying population at risk from mercury exposure.
- 2) World Health Organization. (2016) Global report on diabetes.
- 3) 宮越 敬. (2020) アジア各国での妊娠糖尿病の現状. *産科と婦人科*. No.87(5), 505-509.
- 4) Peng S, Liu L, Zhang X, Heinrich J, Zhang J, Schramm KW, Huang Q, Tian M, Eqani SA, Shen H. (2015) A nested case-control study indicating heavy metal residues in meconium associate with maternal gestational diabetes mellitus risk. *Environ. Health*. 14: 19.
- 5) Wells EM, Herbstman JB, Lin YH, Jarrett J, Verdon CP, Ward C, Caldwell KL, Hibbeln JR, Witter FR, Halden RU, Goldman LR. (2016) Cord blood methylmercury and fetal growth outcomes in Baltimore newborns: Potential confounding and effect modification by omega-3 fatty acids, selenium, and sex. *Environ. Health Perspect*. 124: 373-379.
- 6) Valvi D, Oulhote, Y, Weihe P, Dalgård C, Bjerne KS, Steuerwald U, Grandjean P. (2017) Gestational diabetes and offspring birth size at elevated environmental pollutant exposures. *Environ. Int*. 107: 205-215.
- 7) Wang Y, Zhang P, Chen X, Wu W, Feng Y, Yang H, Li M, Xie B, Guo P, Warren JL, Shi X, Wang S, Zhang Y. (2019) Multiple metal concentrations and gestational diabetes mellitus in Taiyuan, China. *Chemosphere*. 237: 124412.
- 8) Basu N, Horvat M, Evers DC, Zastenskaya I, Weihe P, Tempowski J. (2018) A State-of-the-Science Review of Mercury Biomarkers in Human Populations Worldwide between 2000 and 2018. *Environ. Health Perspect*. 126: 106001.
- 9) Yamamoto M, Yanagisawa R, Motomura E, Nakamura M, Sakamoto M, Takeya M, Eto K. (2014) Increased methylmercury toxicity related to obesity in diabetic KK-Ay mice. *J. Appl. Toxicol*. 34: 914-923.
- 10) Yamamoto M, Motomura E, Yanagisawa R, Hoang VAT, Mogi M, Mori T, Nakamura M, Takeya M, Eto K. (2019) Evaluation of Neurobehavioral Impairment in Methylmercury-Treated KK-Ay Mice by Dynamic Weight-Bearing Test. *J. Appl. Toxicol*. 39: 221-230.

■リスク評価グループ(基盤研究)

[3]開発途上国における水銀の曝露評価と技術移転(RS-21-07)

Exposure assessment of mercury and technology transfer in developing countries

[主任研究者]

山元 恵(環境・保健研究部)
研究の総括、研究全般の実施

[重点項目]

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開
国際貢献

[共同研究者]

坂本峰至(所長特任補佐)
疫学研究デザインのサポート

[グループ]

リスク評価

片岡知里(環境・保健研究部)
水銀分析、データ解析

[研究期間]

2020年度-2024年度(5ヶ年)

寶來佐和子(環境・保健研究部)
微量元素分析

郡山千早(鹿児島大学)

[キーワード]

水銀曝露 (mercury exposure)、胎児 (fetus)、人力
小規模金採掘 (artisanal and small-scale gold
mining : ASGM)、開発途上国 (developing countries)、
メチル水銀分析 (methylmercury analysis)

疫学研究デザイン、サンプルの収集、統計解析
秋葉澄伯(鹿児島大学名誉教授)

疫学研究デザイン、統計解析のサポート

中野篤浩(元基礎研究部長)

水銀分析法の改良のサポート

田端正明(佐賀大学名誉教授)

水銀分析法の改良のサポート

Hung The Dang (Hanoi University of Public Health,
Vietnam)

サンプルの収集、食事調査

Hang Thi Minh Lai (National Institute of
Occupational and Environmental Health, Vietnam)

サンプルの収集、食事調査

Do Thi Thu Hien (National Hospital of Dermatology
and Venereology, Vietnam)

サンプルの収集、食事調査

Nha Ba Pham (Bach Mai Hospital, Vietnam)

サンプルの収集、食事調査

Muflihatul Muhiroh (Diponegoro University,
Indonesia)

サンプルの収集、食事調査

[研究課題の概要]

開発途上国(ベトナム、インドネシア等)における水
銀の曝露評価研究を行い、対象国における水銀の
バイオモニタリングシステム、水銀分析の技術移転を
行う。

ベトナム:妊娠期の母親及び新生児におけるメチ
ル水銀の曝露状況の把握を行う。出産可能年齢の女
性への魚介類摂取に関するガイダンスの策定に必要な
基礎資料を得る。

インドネシア:水銀汚染が懸念される地域(金採掘
等)に関する実態調査を行う。

[背景]

1. 「水銀に関する水俣条約」の有効性評価の一環と
して、様々な集団、特にハイリスクグループのリスク
評価・管理に資する基礎データが求められている¹⁾。
2. メチル水銀曝露に対して感受性の高い胎児へのリ
スク管理において、妊婦における魚介類摂取を通
じたメチル水銀の曝露評価は、世界共通の課題で

[区分]

基盤研究

あり、特に魚介類の摂取量の多い国や地域において重要な公衆衛生学的課題である。近年ベトナムにおいては魚食量が増加しているにも関わらず、妊娠可能年齢の女性を含む住民における食事（魚食）を通じたメチル水銀曝露状況はほとんど把握されていない。

3. これまでの研究において、生物試料中の総水銀・メチル水銀の簡易分析法を開発し^{2,3)}、本法の公衆衛生への応用の一環として、市販の魚介類（エビ）中の水銀及びセレンに関する実態調査を行った⁴⁾。また、ハノイの一般住民を対象とした毛髪水銀レベルと魚介類摂取の関連に関する疫学研究を行い、ベトナムにおける魚食とメチル水銀の曝露状況に関する初めての研究として発表した⁵⁾。
4. インドネシアにおいて、水銀汚染が懸念される地域（金採掘等）があるが、曝露評価や汚染に関する実態調査はほとんど行われていない。

[目的]

1. 「水銀に関する水俣条約」の有効性評価の一環として、様々な集団、特にハイリスクグループのリスク評価・管理に資する基礎データを得る。
2. ベトナムにおける住民、特に妊娠可能年齢の女性におけるメチル水銀曝露評価システムを確立し、リスク管理に必要な基礎的データを得る。
3. インドネシアにおいて、水銀汚染が懸念される地域（金採掘等）に関する実態を把握し、必要に応じて対策を講じる。

[方法]

1. ベトナムにおける妊娠可能年齢層を含む住民の毛髪、爪を採取する。併せて魚食を中心とした食事・栄養アンケート調査（food frequency questionnaire: FFQ）を実施する。
2. 採取した試料（毛髪・爪など）における水銀及びセレン等の元素分析を行う。
3. 居住地域、性、及び魚介類の摂取状況等ごとのメチル水銀の曝露評価を行う。毛髪の水銀濃度、その他の修飾因子（セレン等）の相関を調べ、日本での先行研究⁶⁾と比較解析する。

4. インドネシアの金採掘に伴う水銀汚染が懸念される地域において、先行研究^{5,6)}に準じてヒト試料収集を行い、水銀の曝露・リスク評価を行う。

[期待される成果]

1. ベトナムにおける住民、特に妊娠可能年齢の女性におけるメチル水銀曝露評価システムが確立され、リスク管理に必要な基礎的データが得られる。
2. インドネシアにおいて水銀汚染が懸念される地域（金採掘等）に関する実態が把握され、対策を講じることが可能になる。
3. 「水銀に関する水俣条約」の有効性評価の一環として、ハイリスクグループのリスク評価・管理に資する基礎データが得られる。

[年次計画概要]

1. 2020 年度

- (1) ベトナム・ハノイの妊婦を対象としたメチル水銀の曝露評価に関して、2019 年度末までにリクルートした検体（毛髪・爪・便）を入手し、水銀・元素の分析を行う。併せて FFQ について整理する。
- (2) インドネシアにおける水銀の曝露評価に関する調査候補地に関して、現地カウンターパートと予備情報を収集する。

2. 2021 年度

- (1) ベトナム・ハノイからサンプル（毛髪・爪・便）の運搬を行い、得られた試料の水銀及び元素の分析を行う。
- (2) インドネシアにおける水銀の曝露評価に関する調査候補地に関する情報収集を進める。併せて共同研究者と COVID-19 蔓延下における水銀の曝露評価に関する新規なプロトコルの確立を試みる。

3. 2022 年度

- (1) ベトナム・ハノイにおけるサンプル中の水銀とその他の各因子（元素、魚食量等）との相関を解析し、論文化を行う。

- (2) ベトナムの調査対象地域の候補として、魚介類の多食地域に関する予備調査を行う。
- (3) インドネシアにおいて、調査対象地域を決定し、カウンターパートとの共同研究締結、対象集団のリクルート、疫学研究手続を行う。

4. 2023 年度

- (1) ベトナムにおける魚介類の多食地域の調査に関して、カウンターパートとの共同研究締結、対象集団のリクルート、疫学研究手続を行う。
- (2) インドネシアにおいて、生体試料採取のセットアップ、生物試料収集、食事アンケートの実施を行う。

5. 2024 年度

- (1) ベトナムにおける魚介類の多食地域の調査に関して、生体試料(毛髪・血液等)採取のセットアップ、生物試料収集、食事アンケートを実施する。
- (2) インドネシアにおいて、サンプル中の水銀分析、元素分析、各因子間の相関解析、論文化を行う。

[2021年度の研究実施成果]

1. 今年度、ベトナムにおけるメチル水銀の胎児期曝露に関する調査研究について、バックマイ病院 (Bach Mai Hospital) より、2019 年度末までにリクルートした母親 48 名の FFQ について、ベトナムのカウンターパート研究者と、取りまとめ・翻訳を進めた。
2. 母親の毛髪を入手し、水銀分析を行った。

[備考]

なし

[研究期間の論文発表]

- 1) Haraguchi K, Sakamoto M, Matsuyama A, Yamamoto M, Hung DT, Nagasaka H, Uchida K, Ito Y, Kodamatani H, Horvat M, Chan HM, Rand M, Cirtiu CM, Kim BG, Nielsen F, Yamakawa A, Mashyanov N, Panichev N, Panova E, Watanabe T, Kaneko N, Yoshinaga J, Herwati RF, Suoth AE, Akagi H. (2020): Development of human hair

reference material supporting the biomonitoring of methylmercury. *Anal. Sci.* 36(5):561-567.

- 2) Yoshino K, Mori K, Kanaya G, Kojima S, Henmi Y, Matsuyama A, Yamamoto M. (2020): Food sources are more important than biomagnification on mercury bioaccumulation in marine fishes. *Environ. Pollut.* 262:113982.
- 3) Kataoka C, Yoshino K, Kashiwada S, Yamamoto M. (2021): Do polystyrene beads contribute to accumulation of methylmercury in oysters? *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 81:36-45.
- 4) Yoshino K, Yamada K, Tanaka M, Tada Y, Kanaya G, Henmi Y, Yamamoto M. (2022): Subtidal benthic communities in Minamata Bay, Japan, approximately 30 years after mercury pollution remediation involving dredging disturbance. *Ecol. Res.* 37:137-150.

[研究期間の総説・書籍]

山元 恵, 丸本幸治. (2021) 地域発の分析化学「水俣発の水銀分析法」ぶんせき. 日本分析化学会. No.1, 21-22.

[研究期間の学会発表]

- 1) 片岡知里, 吉野健児, 柏田祥策, 山元 恵: 牡蠣へのメチル水銀の取り込みに及ぼすマイクロプラスチックの影響. 令和 2 年度メチル水銀研究ミーティング, Web 会議, 2021. 1.

[文献]

- 1) Basu N, Horvat M, Evers DC, Zastenskaya I, Weihe P, Tempowski J. (2018) A State-of-the-Science Review of Mercury Biomarkers in Human Populations Worldwide between 2000 and 2018. *Environ. Health Perspect.* 126: 106001.
- 2) Miyamoto K, Kuwana T, Ando T, Yamamoto M, Nakano A (2010) Methylmercury analyses in biological materials by heating vaporization atomic absorption spectrometry. *J. Toxicol. Sci.* 35: 217-224.

- 3) Yoshimoto K, Anh HT, Yamamoto A, Koriyama C, Ishibashi Y, Tabata M, Nakano A, Yamamoto M. (2016) : Simple analysis of total mercury and methylmercury in seafood using heating vaporization atomic absorption spectrometry. J. Toxicol. Sci. 41: 489-500.
- 4) Hoang VAT, Sakamoto M, Yamamoto M. (2017): Mercury and selenium levels, and their molar ratios in several species of commercial shrimp in Japan regarding the health risk of methylmercury exposure. J. Toxicol. Sci. 42: 509-517.
- 5) Hoang VAT, Do HTT, Agusa T, Koriyama C, Akiba S, Ishibashi Y, Sakamoto M, Yamamoto M. (2017): Hair mercury levels in relation to fish consumption among Vietnamese in Hanoi. J. Toxicol. Sci. 42: 651-656.
- 6) Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Oliveira RB, Kawakami S, Murata K (2015) Significance of fingernail and toenail mercury concentrations as biomarkers for prenatal methylmercury exposure in relation to segmental hair mercury concentrations. Environ. Res. 136: 289-294.

■リスク評価グループ(基盤研究)

[4]高濃度水銀蓄積動物種におけるメチル水銀及び必須微量元素の曝露実態と用量
ー反応関係に関する研究 (RS-21-14)

Relationship between exposure level and dose-response of methylmercury and essential trace
elements in mammals with high mercury levels

[主任研究者]

寶來佐和子(環境・保健研究部)
研究の総括、実験全般の実施

[研究期間]

2021年度ー2024年度(4ヶ年)

[共同研究者]

山元 恵(環境・保健研究部)
研究全般のサポート
中村政明(臨床部)
研究デザインのサポート
坂本峰至(所長特任補佐)
研究デザインのサポート
藤村成剛(基礎研究部)
研究デザインのサポート
国末達也(愛媛大学)
海生哺乳類試料の提供
郡山千早(鹿児島大学)
統計解析のサポート
熊谷嘉人(筑波大学)
イオウ分子種測定 of サポート
安孫子ユミ(筑波大学)
イオウ分子種測定 of サポート
関澤央輝(SPring-8)
XRF イメージングによるデータ採取のサポート
中田勝士(やんばる野生生物保護センター)
沖縄でのマングース調査のサポート

[キーワード]

メチル水銀 (methylmercury)、母仔間移行 (transfer from dam to fetus)、環境モニタリング (environmental monitoring)、脳内分布 (distribution in brain)、セレン(selenium)

[研究課題の概要]

本研究はメチル水銀および必須微量元素の自然環境曝露下における体内レベルと用量ー反応の関係に着目し、濃度依存的なメチル水銀の胎盤を介した母仔間移行、脳内分布、血液中の水銀とセレンタンパク質との関係性に関する研究を水銀高蓄積野生陸上哺乳類であるファイマングースの臓器組織・胎仔試料及び数種の海生哺乳類の血液・筋肉試料を用いて遂行する。

本研究はメチル水銀毒性に対する生体防御機構の一端を解明することを目指す。

[背景]

魚食習慣のあるヒト集団において、血液中の水銀とセレンは正の相関を示す(村田ら, 2011)。セレンは抗酸化作用を示すことや、水銀毒性の減弱が報告されているものの、セレンのメチル水銀による神経毒性に対する保護効果に関しては未解明である(村田ら, 2011)。体内のセレンはセレノシステイン、セレノメチオニン、セレノプロテインなど様々な化学形態で存在し、メチル水銀の代謝や蓄積、輸送に関与する可能性が考えられている。哺乳類の血漿において、セレンはおもにセレノプロテイン P、GPx3、アルブミンの3種の分子に含まれる(Chen et al, 2006)。水銀高曝露集団と対照群の血漿中セレノプロテイン P、GPx3、アルブミンに結合するセレンと水銀濃度を比較した結果、

[区分]

基盤研究

[重点項目]

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

[グループ]

リスク評価

対照群のアルブミンに結合するセレンと水銀の割合は水銀高曝露群より高かった。一方、水銀高曝露集団のセレノプロテイン P と GPx3 に結合するセレンと水銀の割合は、対照群より約 2 倍高かったことが報告された (Chen et al., 2006)。このことから、彼らは水銀曝露レベルが低い状態ではアルブミンにセレンを貯蔵し、水銀曝露レベルが上昇することで、セレノプロテイン P と GPx3 の発現上昇により、セレンと水銀が両者に結合する割合が上昇することを示唆している。また、海生哺乳類を捕食するイヌイット成人の血液中セレノネイン、セレノプロテイン P、GPx3 が測定されており、赤血球中セレン濃度の上昇にセレノネインの寄与が大きいことが報告されている (Little et al., 2019)。これらのことから、メチル水銀曝露による血液中セレン分子種の分布変化が、水銀毒性軽減に寄与する可能性が推察される。

水銀を高蓄積する数種の海生哺乳類の肝臓や筋肉、脳などで HgSe 粒子の検出が報告されている (Nakazawa et al., 2011; Sakamoto et al., 2015; Gajdosechova et al., 2016)。このように水銀蓄積種では脳でも HgSe 粒子が観察されたことから、セレンによるメチル水銀毒性防御作用は脳にも存在する可能性が示唆された。

Sakamoto et al. (2018) は、総水銀の臍帯血/母親血液比は約 2 と胎児で高く、セレンのそれは 1.14 と、わずかに母親の比率が高かったことを報告している。水俣病発症以前 (1927-1935) と水俣病発症後 (1953-1959) の臍帯中セレンと水銀のモル濃度比 (Se/Hg) は、水俣病発症前は 60 前後と、セレンの存在比が高かったものの、発症後は 1 を下回り、水銀の存在比がセレンを上回ったことが報告されている (Nishigaki and Harada, 1975)。このように、胎児 (仔) にはセレンを貯蔵する主な臓器が存在しないため、母親からのセレン供給が滞るとセレン酵素活性阻害とそれに伴う障害が懸念される (Ralston and Raymond, 2018)。動物実験において、母親の高濃度のメチル水銀曝露は、胎児へのセレン供給 (Parizek et al., 1971) や脳内 GPx 活性 (Watanabe et al., 1999) を減少させることが報告されている。これらのことから、自然環境下でのメチル水銀曝露による、母親と胎児 (仔) 間の Se/Hg 比を調

査することは、胎児 (仔) のリスク評価にきわめて重要となる。

これまでの研究において、フイリマングースは海生哺乳類と同レベルの水銀を体内に保持していることが判明した (Horai et al., 2006)。本種は駆除対象動物であるため、比較的多くの母-胎仔ペアサンプルの入手が可能である。

自然環境曝露下での比較的高いメチル水銀曝露による野生動物の脳内水銀分布に関する報告例は極めて少ない。我々の先行研究において、本種脳内の水銀は、主に側脳室及び第三脳室、小脳第四脳室周辺にセレンと共局在し、その化学形態は HgSe に極めて類似していた。

[目的]

水銀高蓄積種であるフイリマングースを用いて、①フイリマングースを用いた水銀及び必須微量元素の母子間移行、②フイリマングースを用いた水銀及び必須微量元素の濃度依存的な脳内分布とセレンタンパク質発現の変化、③水銀高蓄積種の血液と筋肉試料を用いたセレン分子濃度と水銀濃度の関係を解析し、メチル水銀耐性を有する種における水銀とセレン及びその他必須微量元素の用量-反応関係の特徴を解明することを目的とする。

[期待される成果]

自然曝露下での母親の水銀曝露による胎児への曝露の態様を明らかにすることが可能となる。

母親の水銀曝露レベルの違いが、胎児の脳内水銀・セレン分布と、セレンタンパク質の発現に及ぼす影響を明らかにすることで、自然環境下での胎児に影響を及ぼしうる母親の水銀曝露レベルが明らかとなる。

マングースと鯨類の血液と筋肉における水銀、セレン濃度、及び両者に結合したセレノプロテイン P、GPx3、セリアルブミン濃度を測定し、比較解析することで、水銀耐性を獲得するためのセレン挙動の条件を明らかにすることが可能となる。

これらの結果は、水銀曝露レベルが高い動物種において、水銀の無毒化機構を明らかにするための基

礎的知見を得ることが可能となる。またこれらの知見は、実験動物では得られない貴重な情報になると期待している。

[年次計画概要]

1. 2022 年度

テーマ①と②のための沖縄サンプリングを実施する。XRF イメージングによる脳内分布測定のためのサンプルを抽出する。テーマ①、②、③のための ICP-MS 測定と解析を実施する。テーマ①のマンガース母仔間移行に関するデータの論文化を遂行する。

2. 2023 年度

テーマ②の XRF イメージングによる脳内分布測定とデータ解析を実施し、総括する。テーマ③の鯨類およびマンガース血液・筋肉中セレン分子種の測定とデータ解析を実施する。

3. 2024 年度

総括およびテーマ②と③に関する研究を論文化する。

[2021年度の研究実施成果]

1. 今年度、沖縄県においてマンガース母仔1ペア(胎仔は2匹)を採集した。これまで採集した母仔9ペアも併せて各種の解析を行った。PCR法による雌雄判別法の検討を進め、プロトコルを確立することができた。
2. 母仔9ペアにおいて、妊娠に伴う母親の体内必須微量元素(Se等)及び毒性の強い元素であるHg、Pb、As、Cdの挙動と、それら元素の胎仔への移行に関する解析を行った。妊娠に伴い、妊娠個体と非妊娠個体間の元素レベルの比較において、Mn、Cu、Zn、Se、Moの5種が有意に上昇する傾向が見られた。また、母親の血液中Cdと有機水銀濃度は、非妊娠個体で有意な減少がみられた。胎仔臓器におけるこれら元素のおもな集積部位は、Seは肝臓と腎臓、Seを除く必須微量元素は肝臓であった。Hg、As、Cd、Pbがおもに集積する胎仔臓器において、Hgは脳に集積し、As、Cd、Pbは肝臓や腎臓であった。母親の血中と胎仔脳内有機水銀濃度の関係を解析した結果、正の相関を示し、こ

のことから、母親の血中有機水銀濃度の上昇により、胎仔脳内有機水銀濃度も上昇することが示唆された。

3. 「マンガースにおける活性イオウ分子種の検出と水銀濃度との関係」に関する論文を投稿し、Chemosphereに受理された。

[備考]

本研究に関連する外部研究資金として、科研費：基盤研究(B)(平成30-令和3年度)「フイリマンガースにおける水銀およびその他微量元素の母子間移行と関連遺伝子の探索」、愛媛大学化学汚染・沿岸環境研究拠点(LaMer)2021年度共同利用・共同研究「鯨類における水銀汚染と経年変動」(課題番号：21-26)に採択されている。

[研究期間の論文発表]

- 1) Horai, S., Abiko, Y., Unoki, T., Shinkai, Y., Akiyama, M., Nakata, K., Kunisue, T., Kumagai, Y.: Concentrations of nucleophilic sulfur species in small Indian mongoose (*Herpestes auropunctatus*) in Okinawa, Japan. *Chemosphere*, 295, May, 2022O: 133833, Online first.
- 2) Abiko, Y., Katayama, Y., Zhao, W., Horai, S., Sakurai, K., Kumagai, Y.: The fate of methylmercury through formation of dimethylmercury sulfide as an intermediate in mice. *Scientific Reports*, 2021.

[研究期間の学会発表]

- 1) 竇來佐和子, 太田清, 加藤タケ子, 原田利恵, 坂本峰至, 中村政明: ヒトにおけるメチル水銀中毒とは何か? - 私が知らなかった水俣病 -, 5th International Chemical Hazard Symposium 北海道東北地区部会・中国四国地区部会 合同シンポジウム, オンライン開催, 2022年2月.(招待講演)
- 2) 河野七海, 関澤央輝, 中田勝士, 竇來佐和子: フイリマンガース (*Herpestes auropunctatus*) における脳内Hg分布とその化学形態, 第29回環境化学討論会, ハイブリッド開催, 大阪, 2021年6月1日-3日.

- 3) 吉田静梨奈, 中田勝士, 国末達也, 寶來佐和子: フイリマングース (*Herpestes auro punctatus*) における微量元素の母子間移行解明, 第29回環境化学討論会, ハイブリッド開催, 大阪, 2021年6月1日-3日.
- 4) 児玉芽依, 国末達也, 寶來佐和子: カズハゴンドウ (*Peponocephala electra*) の微量元素蓄積特性と経年変動解析, 第29回環境化学討論会, ハイブリッド開催, 大阪, 2021年6月1日-3日.
- [文献]
- 1) Chen C, Yu H, Zhao J, Li B, Qu L, Liu S, Zhang P, Chai Z (2006) The Roles of Serum Selenium and Selenoproteins on Mercury Toxicity in Environmental and Occupational Exposure. *Environ. Health Persp.*, 114, 297-301.
- 2) Gajdosechova Z, Lawan MM, Urgast DS, Raab A, Scheckel KG, Lombi E, Kopittke PM, Loeschner K, Larsen EH, Woods G, Brownlow A, Read FL, Feldmann J, Krupp EM (2016) In vivo formation of natural HgSe nanoparticles in the liver and brain of pilot whales. *Scientific Reports.*, 1-11.
- 3) Horai S, Minagawa M, Ozaki H, Watanabe I, Takeda Y, Yamada K, Ando T, Akiba S, Abe S, Kuno K (2006) Accumulation of Hg and other heavy metals in the Javan mongoose (*Herpestes javanicus*) captured on Amamioshima Island, Japan. *Chemosphere.*, 65, 657-665.
- 4) Little M, Achouba A, Dumas P, Ouellet N, Ayotte P, Lemire M (2019) Determinants of selenoneine concentration in red blood cells of Inuit from Nunavik (Northern Québec, Canada). *Environ. Int.*, 127, 243-252.
- 5) Nakazawa E, Ikemoto T, Hokura A, Terada Y, Kunito T, Tanabe S, Nakai I (2011) The presence of mercury selenide in various tissues of the striped dolphin: evidence from μ -XRF-XRD and XAFS analyses. *Metallomics*, 3, 719-725.
- 6) Nishigaki S and Harada M (1975) Methylmercury and selenium in umbilical cords of inhabitants of the Minamata area. *Nature.*, 258, 324-325.
- 7) Parizek J, Ostadalova I, Kalouskova J, Babicky A, Pavlik L, Bibr B (1971) Effect of mercuric compounds on the maternal transmission of selenium in the pregnant and lactating rat. *J. Reprod. Fert.*, 25, 157-170.
- 8) Ralston NVC, Raymond LJ (2018) Mercury's neurotoxicity is characterized by its disruption of selenium biochemistry. *BBA-General Subjects*, 1862, 2405-2416.
- 9) Sakamoto M, Chan HMC, Domingo JL, Koriyama C, Murata K (2018) Placental transfer and levels of mercury, selenium, vitamin E, and docosahexaenoic acid in maternal and umbilical cord blood. *Environ. Int.*, 111, 309-315.
- 10) Sakamoto M, Itai T, Yasutake A, Iwasaki T, Yasunaga G, Fujise Y, Nakamura M, Murata K, Chan HM, Domingo JL, Marumoto M (2015) Mercury speciation and selenium in toothed-whale muscles. *Environ. Res.*, 143, 55-61.
- 11) Watanabe C, Yin K, Kasanuma Y, Satoh H (1999) In utero exposure to methylmercury and Se deficiency converge on the neurobehavioral outcome in mice. *Neurotoxicol. Teratol.*, 21 (1), 83-88.
- 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, 荻田 香苗, 仲井 邦彦 (2011) メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向. *日衛誌*. 66, 682-695.

■リスク評価グループ(基盤研究)

[5]コモンマーモセットにおけるメチル水銀による神経症状の評価及び
毒性発現とセレン化合物の関連(RS-21-15)

Evaluation of neurological symptoms induced by methylmercury and association of selenium
compounds with toxicity in common marmosets

[主任研究者]

片岡知里(環境・保健研究部)
研究全般の実施

[グループ]

リスク評価

[共同研究者]

山元 恵(環境・保健研究部)
研究全般のサポート

寶來佐和子(環境・保健研究部)
実験のサポート

中村政明(臨床部)
研究デザインのサポート

坂本峰至(所長特任補佐)
研究デザインのサポート

衛藤光明(元国水研所長)
病理解析のサポート

菰原義弘(熊本大学)
病理解析のサポート

佐々木えりか(実験動物中央研究所)
マーモセットの病態解析のサポート

井上貴史(実験動物中央研究所)
マーモセットの病態解析のサポート

塚本晃海(実験動物中央研究所)
マーモセットの病態解析のサポート

郡山千早(鹿児島大学)
統計解析のサポート

Laurie Chan (University of Ottawa, Canada)
研究デザインのサポート

[研究期間]

2021年度-2024年度(4ヶ年)

[キーワード]

メチル水銀 (methylmercury)、脳 (brain)、神経毒性 (neurotoxicity)、セレン (selenium)、コモンマーモセット (common marmoset)

[研究課題の概要]

高濃度メチル水銀を曝露したコモンマーモセット(水俣病モデル)において、神経症状、脳の各部位における病変と細胞傷害マーカーの発現、水銀濃度、セレノプロテインの分布の関連を解析し、神経病変の局在性の解明に関する知見を得る。

さらにセレン化合物の投与による毒性軽減に関する検討を行う。

[背景]

1. 水俣病の発症機序の解明には、神経機能障害と病変部位との関連について詳細な解析が必要である。水俣病患者の脳における病変の出現部位には局在性が見られるが、組織中の水銀濃度と病変の程度は必ずしも一致しておらず、病変の局在性をもたらす要因の解明は、水俣病の発症機序の解明において残された課題の一つである。

2. コモンマーモセットは、脳高次機能に関してヒトと類似しており、これまで脳高次機能の研究や、神経変性疾患研究(パーキンソン病、脊髄損傷、多発性硬化症等)のモデル動物として用いられている。メチル水銀を投与したコモンマーモセットの大脳、小脳、末梢神経において、ヒトに類似する病

[区分]

基盤研究

[重点項目]

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

変が惹起されることから、コモンマーモセツは水俣病の発症機序の解析に適したモデル動物であることが報告されている¹⁾。

3. 成人の水俣病患者の脳病変では、神経病変の局在性(鳥距野、中心前回、中心後回、横側頭回等の選択的な組織傷害)が観察されている。脳における選択的な組織傷害の解明の一環として、高濃度メチル水銀を曝露したコモンマーモセツ(水俣病モデル)の脳において、急性期の脳浮腫発生に由来する脳溝周囲の皮質の圧迫と、局所の循環障害に依存したメチル水銀の毒性作用の増強、及び神経細胞の選択的な傷害が報告されている²⁾。同様の実験条件下のコモンマーモセツにおいて、軽度の運動失調や脳における病変が観察されている。また急性期の脳浮腫発生に水のチャンネルタンパク質:AQP4 発現が関与する可能性³⁾や、タンパク質の網羅的解析により、メチル水銀の脳神経毒性に関与し得るバイオマーカーが報告されている⁴⁻⁵⁾。
4. 必須微量元素であるセレンは、生体内で水銀と相互作用することにより、メチル水銀の生体影響を修飾・軽減することが報告されている。これまでメチル水銀を投与した新生仔ラット(胎児性水俣病モデル)にセレンメチオニン⁶⁾を投与することにより、脳神経毒性発現が抑制されることが報告されている⁶⁾。また、本モデルラットの脳においてセレン含有酵素である glutathione peroxidase や thioredoxin reductase の活性が抑制されることが報告されている⁷⁾。
5. 水俣病に関する歴史的試料(アセトアルデヒド精留塔ドレイン由来廃液の投与実験に供されたネコの臓器、水銀汚染魚(真鯛)、水銀汚染貝(ヒバリガイモドキ)、水俣湾の汚泥)における総水銀及びセレン濃度を測定した結果、それぞれの対照試料よりも水銀汚染試料において総水銀及びセレン濃度が高値を示したことが報告されている。また、水銀汚染ヒバリガイモドキにおける総水銀濃度とセレン濃度の関連を解析した結果、総水銀とセレンの濃度が高い相関($r=0.89$)を示すことが報告されている⁸⁾。

6. 霊長類の脳の各部位におけるセレン含有酵素及びセレノプロテインの分布とメチル水銀曝露に伴う神経病変との関連については明らかになっていない。

[目的]

1. メチル水銀中毒コモンマーモセツ(水俣病モデル)における神経症状の半定量的な評価を行い、神経病変との関連を明らかにする。
2. 上記モデルを用いてメチル水銀曝露に伴う神経病変と脳のセレノプロテインの分布との関連について解析を行い、神経病変の局在性の解明に寄与し得る知見を得る。
3. セレン化合物(セレン酵母)の投与によるメチル水銀曝露に伴う脳神経毒性発現の抑制を試みる。

[方法]

1. 先行研究³⁾において確立されたプロトコールに準じて、メチル水銀の急性曝露による水俣病モデルマーモセツを作製する。本モデルマーモセツにおける運動機能障害を、行動試験(歩行試験及び運動機能試験)により半定量的に評価する。
2. 方法1で作製したモデルマーモセツの脳の各部位における病変を、神経細胞、アストロサイト、及びミクログリアのマーカーを用いた免疫組織化学により評価する³⁾。
3. 脳の各部位における総水銀及びメチル水銀濃度を測定する⁹⁾。
4. 脳の各部位におけるセレン含有酵素及びセレノプロテインの発現を測定する。
5. 方法1に準じてメチル水銀を投与したコモンマーモセツにおける脳神経毒性発現(運動失調等)に対するセレン酵母による抑制効果を検討する。

[期待される成果]

1. メチル水銀中毒コモンマーモセツ(水俣病モデル)における神経症状と神経病変との関連が明らかになる。
2. マーモセツの脳の各部位におけるセレノプロテインの分布とメチル水銀曝露に伴う神経病変の解

析を通じて、ヒトにおけるメチル水銀曝露に伴う神経病変の局在性の解明に寄与し得る。

3. セレン化合物の投与によるメチル水銀曝露に伴う脳神経毒性発現の抑制が期待される。

[年次計画概要]

1. 2021 年度

- (1) コモンマーモセットを用いてメチル水銀の急性曝露による水俣病モデルを作製し、神経症状を半定量的に評価する。
- (2) 免疫組織化学的解析を中心に、神経細胞やミクログリア等のマーカーを用いた神経病変の評価を行う。
- (3) 脳の各部位における総水銀及びメチル水銀濃度を測定する⁹⁾。
- (4) 脳の各部位におけるセレン含有酵素及びセレノプロテインの発現を測定する。

2. 2022 年度

- (1) 2021 年度の結果を基に本試験を実施する。論文文化を行う。

3. 2023 年度

- (1) セレン化合物(セレン酵母)の投与によるメチル水銀の毒性軽減に関する予試験を行う。

4. 2024 年度

- (1) セレン化合物(セレン酵母)の投与試験の本試験を実施する。論文文化を行う。

[2021年度の研究実施成果]

1. メチル水銀曝露マーモセットにおける神経行動障害の定量的評価系の確立：先行研究(Yamamoto et.al., J. Toxicol. Sci. 2012)において確立した実験条件を基にメチル水銀を投与し(メチル水銀 1.5 mg Hg/kg BWを2週間投与後、2～3週間非投与条件下にて神経症状を観察)、ビデオ撮影による動画を解析して運動機能(自発運動及び歩行)を評価した。その結果、メチル水銀投与開始後2週間～3週間にかけてマーモ

セットの自発運動量の減少、歩行時の姿勢の変化が生じることを示す半定量的な予備データが得られた。

2. メチル水銀曝露に伴う神経行動障害の責任病巣の解明：本実験条件下のマーモセットの脳について免疫組織化学による解析を行った結果、対照群に比してメチル水銀曝露群の脳では炎症マーカー(GFAP、Iba1)発現が活性化しており、末梢神経(坐骨神経)では神経線維の萎縮が観察された。

[備考]

なし

[研究期間の論文発表]

なし

[研究期間の学会発表]

なし

[文献]

- 1) 衛藤光明、安武 章、澤田倍美、徳永英博、興梠征典「水俣病の病理 -メチル水銀毒性-」病理と臨床 (2007) 25(8): 776-779.
- 2) Eto K, Yasutake A, Kuwana T, Korogi Y, Akima M, Shimozeki T, Tokunaga H, Kaneko Y (2001) Methylmercury poisoning in common marmosets—a study of selective vulnerability within the cerebral cortex. Toxicol. Pathol. 29: 565-573.
- 3) Yamamoto M, Takeya M, Ikeshima-Kataoka H, Yasui M, Kawasaki Y, Shiraishi M, Majima E, Shiraishi S, Uezono Y, Sasaki M, Eto K. Increased expression of aquaporin-4 by methylmercury in the brain of common marmoset. J. Toxicol. Sci. 2012 Aug;37(4):749-763.
- 4) Shao Y, Yamamoto M, Figeys D, Ning Z, Chan HM. Proteomic analysis of cerebellum in common

marmoset exposed to methylmercury. *Toxicol. Sci.* 2015 Jul;146(1):43-51.

- 5) Shao Y, Yamamoto M, Figeys D, Ning Z, Chan HM. Proteome profiling reveals regional protein alteration in cerebrum of common marmoset (*Callithrix jacchus*) exposed to methylmercury. *Toxicology*. 2016 Mar;347-349:29-39.
- 6) Sakamoto M, Yasutake A, Kakita A, Ryufuku M, Chan HM, Yamamoto M, Oumi S, Kobayashi S, Watanabe C. Selenomethionine protects against neuronal degeneration by methylmercury in the developing rat cerebrum. *Environ. Sci. Technol.* 2013 Mar;47(6):2862-2868.
- 7) Sakamoto M, Kakita A, Sakai K, Kameo S, Yamamoto M, Nakamura M. Methylmercury exposure during the vulnerable window of the cerebrum in postnatal developing rats. *Environ Res.* 2020 Sep;188:109776.
- 8) 坂本峰至「水俣病における水銀とセレンの共存及びメチル水銀の胎・乳児影響に関する研究」2020年次報告書
- 9) Yoshimoto K, Anh HT, Yamamoto A, Koriyama C, Ishibashi Y, Tabata M, Nakano A, Yamamoto M. Simple analysis of total mercury and methylmercury in seafood using heating vaporization atomic absorption spectrometry. *J. Toxicol. Sci.* 2016;41(4):489-500.

■リスク評価グループ(業務)

[6]毛髪水銀分析を介した情報提供(CT-21-05)

Information service using hair mercury analysis

[主任担当者]

永野匡昭(基礎研究部)

業務の統括、業務全般の実施

[共同担当者]

蜂谷紀之(熊本大学)

データ解析、業務全般に対する助言

山元 恵(環境・保健研究部)

個票及びパワポ資料に対する助言

水俣病情報センター職員

来館者の毛髪採取

[背景]

ヒトは MeHg を微量ではあるが、主に魚食を通して絶えず摂取しており、その一部が毛髪にも取り込まれる。毛髪水銀分析は水銀を身近なものとして捉え、自身の MeHg の摂取状況を知る上で手軽で有用な手段である。国水研では、2011 年度より業務として来訪者や情報センター来館者のうち希望者に対して毛髪の水銀分析を行ってきた。一方、本業務は中期計画 2015「8. 広報活動と情報発信機能の強化及び社会貢献の推進 (3)水銀に関する情報発信の推進」に組み込まれ、本中期計画でも継続されている。

[区分]

業務

[目的]

本業務は、毛髪水銀分析の結果通知を通して微量の MeHg 摂取に関する情報発信を行い、MeHg を含む環境中の水銀について啓発を促すことを目的としている。

[重点項目]

メチル水銀曝露の健康影響評価と治療への展開

[期待される成果]

環境中の水銀に関して理解の普及に貢献できる。

[グループ]

リスク評価

[年次計画概要]

[業務期間]

2020 年度－2024 年度(5 ヶ年)

1. 2020 年度

国水研来訪者及び情報センター来館者のうち、希望者の毛髪水銀分析を行い、結果の通知を通して微量のメチル水銀摂取に関する情報発信を行う。これと並行して 2014–2019 年のデータを解析し、現代日本人における毛髪中水銀濃度に関する論文の作成・投稿を目指す。

[キーワード]

メチル水銀 (Methylmercury)、毛髪水銀 (Hair mercury)、情報提供 (Information service)

2. 2021 年度

引き続き、毛髪水銀分析を介して微量のメチル水銀摂取に関する情報発信を行う。更に、毛髪中水銀濃度の地域差に関する論文を作成し、投稿を目指す。

[業務課題の概要]

環境中の水銀について啓発を促すため、国立水俣病総合研究センター(国水研)来訪者及び付属施設である水俣病情報センター(情報センター)来館者のうち、希望者に対して毛髪水銀を分析し、魚介類由来のメチル水銀(MeHg)による健康影響に関する情報提供を行う。

3. 2022 年度

毛髪水銀分析を介して微量のメチル水銀摂取に関する情報発信を行うとともに、「日本人の毛髪中水

銀濃度と魚介類摂取量との関連性」に関する論文を完成し受理を目指す。

4. 2023-2024 年度

引き続き、毛髪水銀分析を介して微量のメチル水銀摂取に関する情報発信を行う。「毛髪中水銀濃度と地域差」に関する論文を作成し受理を目指す。

[2021 年の業務実施成果の概要]

1. 毛髪水銀分析

2021 年は、2020 年よりも新型コロナウイルス感染拡大の影響が大きかった。

2021 年の毛髪水銀測定希望者等は情報センターで 34 名、国水研では 21 名の計 55 名であり、測定結果について簡単な解説を付けた上で各個人に通知した。希望者等を所属機関等で分類すると、学校行事関係者が 36 名、総務課を通じて依頼を受けた地方自治体関係者が 19 名であった。

2. データ解析及び関連文献の調査・収集

論文執筆と併せて、2014-2019 年に得られた毛髪中水銀濃度と魚介類摂取に関するデータの解析及び関連文献の調査・収集を行った。

[業務期間の論文発表]

なし

[業務期間の学会発表]

なし