メチル水銀, 水銀およびセレンに関する研究動向 —疫学研究を中心に—

荻田 香苗^{*1}, 坂本 峰至^{*2}, 吉田 稔^{*3}, 龍田 希^{*4}, 仲井 邦彦^{*4}, 岩井 美幸^{*5},
岩田 豊人^{*6}, 前田 恵理^{*6}, 柳沼 梢^{*7}, 佐藤 洋^{*8}, 村田 勝敬^{*6}

^{*1} 杏林大学医学部衛生学公衆衛生学教室

^{*2} 国立水俣病総合研究センター

^{*3} 八戸学院大学健康医療学部

^{*4} 東北大学大学院医学系研究科発達環境医学分野

^{*5} 国立環境研究所環境リスク・健康研究センター

^{*6} 秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座

^{*7} 尚絅学院大学総合人間科学部

^{*8} 東北大学名誉教授

Recent Epidemiological Studies on Methylmercury, Mercury and Selenium

Kanae KARITA^{*1}, Mineshi SAKAMOTO^{*2}, Minoru YOSHIDA^{*3}, Nozomi TATSUTA^{*4},
Kunihiko NAKAI^{*4}, Miyuki IWAI-SHIMADA^{*5}, Toyoto IWATA^{*6}, Eri MAEDA^{*6},
Kozue YAGINUMA-SAKURAI^{*7}, Hiroshi SATOH^{*8} and Katsuyuki MURATA^{*6}

^{*1} Department of Hygiene and Public Health, Kyorin University School of Medicine

^{*2} Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease

^{*3} Hachinohe Gakuin University Faculty of Health and Medical Care

^{*4} Development and Environmental Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

^{*5} Centre for Health and Environmental Risk Research, National Institute for Environmental Studies

^{*6} Department of Environmental Health Sciences, Akita University Graduate School of Medicine

^{*7} Shokei Gakuin University Faculty of Comprehensive Human Sciences

^{*8} Tohoku University Graduate School of Medicine

Abstract More than sixty years has passed since the outbreak of Minamata disease, and high-level methylmercury contaminations now seem nonexistent in Japan. However, mercury has been continuously discharged from natural sources and industrial activities, and the health effects on children susceptible to methylmercury exposure at low levels, in addition to mercury contamination from mercury or gold mining areas in developing countries, become a worldwide concern. In this article, we provide a recent overview of epidemiological studies regarding methylmercury and mercury. The following findings were obtained. (1) Many papers on exposure assessment of methylmercury/mercury have been published since the Minamata Convention on Mercury was adopted in 2013. (2) The most crucial problem is child developmental neurotoxicity resulting from prenatal exposure to methylmercury, but its precise assessment seems to be difficult because most of such effects are neither severe nor specific. (3) Several problems raised in birth cohort studies (e.g., whether IQ deficits due to prenatal methylmercury exposure remain when the children become adults, or whether the postnatal exposure at low levels also causes such adverse effects in children) remain unsolved. (4) Concurrent exposure models of methylmercury, lead, polychlorinated biphenyls, arsenic, and organochlorine pesticides, as well as possible antagonists such as polyunsaturated fatty acids and selenium, should be considered in the study design because the exposure levels of methylmercury are extremely low in developed countries. (5) Further animal experiments and molecular biological studies, in addition to human studies, are required to clarify the mechanism of methylmercury toxicity.

Key words: methylmercury (メチル水銀), elemental mercury (金属水銀), selenium (セレン),
child development (小児発達), gold and mercury mining (金・水銀鉱山)

1. はじめに

水俣病の発生から早 60 年が経過し (1-5), 日本で水俣病のような重大な健康影響が危惧されるような高濃度のメチル水銀汚染は起こらないであろう。しかしながら, 世界に目を向けると, 自然界に加え産業活動からの水銀排出はむしろ増加傾向にあると考えられており (6), 火力発電所からの化石燃料の燃焼に伴う水銀蒸気の大気への放出および湖沼への蓄積や, 中国, ブラジル, 東南アジア, アフリカなどにおける小規模水銀鉱山や金採掘での水銀汚染およびそのメチル化の問題が現存する。また, 胎児や小児における低濃度メチル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。このような観点から, 低濃度曝露を含めたメチル水銀 (および金属水銀) 曝露による健康影響 (症候, 症状, 各種検査結果) に関する最新情報を逐次収集・整理していくことが重要となる。

2013 年 10 月に熊本で「水銀に関する水俣条約 (Minamata Convention on Mercury)」が採択・署名された (6, 7)。これは, 2009 年にナイロビで開催された第 25 回国連環境計画 (UNEP) 管理理事会で交わされた水銀によるリスク削減のための法的拘束力のある「水俣条約」制定に向けた議論を受けてのことであった。条約では, 1) 水銀のリスクに対する認識や国際的な水銀対策の推進と必要性, 水銀対策を進める際の基本的な考え方を記載し, 2) 水俣病の教訓として水銀汚染による人の健康および環境への深刻な影響, 水銀の適切な管理の確保の必要性および同様の公害の再発防止を謳い, 3) 汚染者負担原則および「予防的アプローチ」(8) を宣言したリオ原則が記されている。この意義は, i) 先進国と途上国が協力して水銀の供給, 使用, 排出, 廃棄等の各段階で総合的な対策に取り組むことにより, 水銀の人為的排出を削減し, 越境汚染をはじめとする地球規模の水銀汚染の防止を目指し, ii) 世界最大の水銀利用・排出国である中国や, 化学物質や廃棄物に関する条約をこれまで批准していない米国を含め, 多くの国の積極的な参加を確保しつつ, その中で水銀のリスクを最大限低減できる内容の条約に合意し, iii) “Minamata” を冠したのは「水俣病」と同様の健康被害や環境破壊を繰り返してはならないという決意と, こうした問題に直面している国々が対策に取り組む意志を世界で共有したことであった。

低濃度メチル水銀曝露に関する用量-反応 (影響) 関係については, セイシエル小児発達栄養研究に携わっている Strain ら (9) が, *n-3* 多価不飽和脂肪酸 (*n-3* polyunsaturated fatty acids, PUFA) の影響を調整すると,

胎児期メチル水銀曝露と小児神経発達の低下との間に関連があったと 2008 年に報告し, 多くの研究者が低濃度のメチル水銀であっても神経毒性があると考えられるようになった。しかし, この胎児期神経影響の可逆性 / 非可逆性, 毒性機序, 個別臓器への影響など未解決の問題は山積している。その上, 先進国においては水銀を含む多くの有害物質のヒトへの曝露濃度が低下しており, 出生コホート調査などでメチル水銀 / 水銀の単独曝露モデルを用いて解析することに研究デザイン上の問題が投げかけられている。事実, 神経毒性や発達影響はメチル水銀だけでなく, 鉛, ヒ素, ポリ塩化ビフェニル (polychlorinated biphenyls, PCB) などでも報告があり (10-15), 一方, 前述の PUFA だけでなくセレンもメチル水銀毒性に対し拮抗的に作用する可能性が指摘されている (16, 17)。

本稿では, 既報の総説 (4) 以降のメチル水銀 / 水銀を扱った論文を文献データベース Medline (PubMed) を用いて検索し, ①メチル水銀の曝露評価および途上国での水銀汚染の実態, ②ヒトへの低濃度メチル水銀曝露による健康影響評価, ③メチル水銀毒性を修飾する因子の評価を要約し, 今後のメチル水銀研究に求められている課題が何なのか探った。

2. メチル水銀 / 水銀のヒト研究の推移

メチル水銀 (methylmercury) をキーワードとする総論文数を 2004 年から 2016 年 1 月末まで PubMed で検索すると, 1 年当たり 173 ~ 364 編 (全言語) であり, このうちヒトを扱った論文数は 77 ~ 127 編 / 年であった (Table 1)。メチル水銀を扱った総論文数は徐々に増加し, 2004 年と比べると倍増している。これは, オープン・アクセス誌の発刊が 2000 年以降急増 (200 ~ 300 / 年) しているためと考えられる (18)。2004 年まではヒトを対象とした研究は 4 割以上を維持していたが (4), 2005 年以降は 4 割に満たない。また, 2015 年はメチル水銀関連論文のうち疫学研究の割合が著しく減った。同様に, 水銀 (mercury) をキーワードとする論文数も 2 倍近くに増えた。このうちヒトを扱った水銀論文の割合は 4 割未満であり, 2011 年以降は 30% 前後となっている。

低濃度メチル水銀曝露が小児神経発達に影響を及ぼすか否かを巡るフェロー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 1998 ~ 2000 年にあり (19-24), これに伴い小児の神経発達影響に関する論文が多数報告された。また, 2002 年に New England Journal of Medicine 誌上で成人におけるメチル水銀の冠動脈疾患リスクに関する議論が再燃し (25-27), 世間を騒がせた。混迷の続く中, 2008 年にセイシエル小児発達栄養研究の成果が発表され (9, 28), フェロー諸島とセイシエルのメチル水銀論争に一旦終止符が打たれ, メチル水銀に関する関心も薄れてきたかのように思われる (4, 29)。一方, 環境省のエコチル調査 (30) を含め世界各地で種々の化学物質を対象とした大規模な出生コホート研究がお

受付 2016 年 4 月 16 日, 受理 2016 年 6 月 27 日

Reprint requests to: Katsuyuki MURATA

Department of Environmental Health Sciences, Akita University
Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 0101-8543, Japan
FAX: +81(18)836-2608

E-mail: winestem@med.akita-u.ac.jp

Table 1 Numbers of scientific papers addressing “methylmercury” or “mercury” published in the period of 2004–2015, by means of PubMed of the US National Library of Medicine (accessed on 6, June 2016)

	Year											
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Number of papers addressing “methylmercury”	173	227	241	313	317	274	303	354	349	306	364	341
Number of human studies in them	77	78	81	113	119	95	118	119	127	109	127	77
Proportion (%)	44.5	34.4	33.6	36.1	37.5	34.7	38.9	33.6	36.4	35.6	34.9	22.6
Number of papers addressing “mercury”	983	1,240	1,327	1,422	1,504	1,440	1,577	1,745	1,779	1,767	1,930	1,877
Number of human studies in them	374	398	440	456	505	435	511	535	532	551	584	414
Proportion (%)	38.0	32.1	33.2	32.1	33.6	30.2	32.4	30.7	29.9	31.2	30.3	22.1

こなわれている。各国が独自の研究目的を掲げて立ち上げたものの、実施を打ち切った国もあるが (31, 32), 今もって神経発達に影響するメチル水銀は見逃ごせない化学物質であり、暫くの間はメチル水銀のヒトへの影響等を扱った論文が報告されよう。また、2013 年の「水銀に関する水俣条約」の採択以後 (6, 7), ヒトへのメチル水銀 / 水銀の曝露評価に関心が高まっている。

3. メチル水銀 / 水銀の曝露評価

Sheehan らは 2014 年に “Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review” という論文を発表した (33)。同様のレビューは存在するが (34), これは「水銀に関する水俣条約」の採択を受け、これまでに報告された魚摂食集団のメチル水銀曝露レベルを地域枠で改めて要約したものである。同時に、各国にメチル水銀 / 水銀の曝露評価を促すことを目的とした。したがって、今後数年間はこの論文に沿う形で、各国 / 各地域の曝露濃度が測定され、JECFA (FAO/WHO 食品添加物専門家会議) の暫定耐容週間摂取量 (PTWI) や米国環境保護庁 (EPA) の参照値 (RfD) を超過する度合いについて発表されよう。ここでは、Sheehan らの論文に引用されていない最近報告された日本や中国をはじめとするアジア、米国、中南米およびアフリカにおけるメチル水銀 / 水銀の曝露評価に関する研究を中心に要約する。

日本では魚が比較的高頻度に摂食され、メチル水銀の主要曝露源は魚介類に限られる。Sakamoto らは胎児から乳幼児までのメチル水銀濃度の他に重金属、セレン、ドコサヘキサエン酸 (DHA) 等の濃度を臍帯組織、臍帯血、母親の出産時頭髪 (以下、毛髪)、出産時血液、母乳、手足爪などから測定した (35–38)。このうち、無機水銀、メチル水銀、カドミウムなどを測定した研究によると、カドミウムおよび無機水銀濃度は臍帯組織に比べ胎盤組織の方が各々 59 倍、2.4 倍高かったが、逆にメチル水銀濃度は胎盤より臍帯組織の方が 1.6 倍高かった (35)。つまり、カドミウムの胎児移行に胎盤が強力なバリアとして働いているのに対し、メチル水銀は胎盤で能動輸送されると考えた。また、臍帯血の赤血球中総水銀濃度は母

体血と比べて 1.5 倍高かったが、3 ヶ月の母乳摂取の間に乳児赤血球中濃度は出生時の約 60% に低下した (36)。出産後に母親毛髪を 1 cm 間隔で測定すると、臍帯血水銀は頭皮から最初の 1 cm の毛髪水銀濃度と、また出産時母体および臍帯血漿 DHA 濃度は根元から 4 ~ 6 cm の毛髪水銀濃度と最も高い相関を示した (37)。さらに、出産時母親の手足爪の水銀濃度は、臍帯血水銀濃度および出産時母親毛髪 (0 ~ 3 cm, 1 cm 刻み) の水銀濃度と高い相関があった (38)。これらより、胎児のメチル水銀は妊娠後期の母体のメチル水銀曝露を、また母体および胎児の血漿 DHA レベルは妊娠中期の魚摂取を反映し、その上臍帯血、臍帯組織だけでなく、出産直後の母親の手足爪も胎児期メチル水銀曝露の推定に有用であると報告した。Iwai-Shimada らは生後 1 ヶ月時の日本人母乳を測定し、総水銀に占めるメチル水銀割合は中央値で 54% と報じた (39)。これまで母乳中水銀の殆どが無機水銀と考えられていたが、メチル水銀の摂取が多い場合は、母乳中水銀の半分以上がメチル水銀であった。

中国の水銀鉱山周辺で大気、土壌、植物等の水銀汚染が報告され、大気や穀類を介したヒトへの健康影響が懸念されている (40)。中国湖南・広東・貴州省の水銀鉱山近辺から収穫期の稲を採取すると、総水銀濃度は根、軸と葉、外皮、玄米の順に高く、メチル水銀は根に次いで玄米で高く、玄米ではメチル水銀の総水銀に対する割合も 30.9% と最も高かった (41)。貴州省水銀鉱山地域の別報によると、米の総水銀およびメチル水銀濃度は各々 10 ~ 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と 3.2 ~ 39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、土壌中濃度は煨焼堆積物や尾鉱 (選鉱屑) の近くが最も高く、米のメチル水銀濃度と相関していた (42)。一方、中国の 3 水銀鉱山地域で収穫した水稻 26 品種の玄米中総水銀濃度は 1.5 ~ 58 ng/g であったが、栽培品種により中国の食品安全規格 (20 ng/g) 以下となり、栽培品種を適切に選択すれば水銀蓄積量を低減できると報告した (43)。中国から離れて、インドネシア Sulawesi 州 Palu 市近郊の Poboya (金採掘) 地域で 3 年間測定された 1 日平均水銀蒸気濃度は Poboya 金処理地域で最も高く (9,172 ng/m^3)、市内 4 カ所 3 日間の日中大気中水銀濃度も WHO 空気質ガイドライン値 (1,000 ng/m^3) を超える 2,096 ~ 3,299 ng/m^3 であった (44)。水銀によるハザード指数

(hazard quotient, HQ) は分析試料全体の 93% が 1 を超え、市民の大気曝露リスクが高いことが示唆された。

食品摂取によるリスク評価では、中国貴州省万山鉱山地域の米食圏住民の血中および毛髪中メチル水銀は米を介したメチル水銀の 1 日推定摂取量と高い正の相関を示し、毛髪 / 血液メチル水銀比は 361 ± 105 と、WHO が魚摂取モデルで算出した比率 250 より (34)、高い値を示した (45)。米国 Virginia 州でのアジア系が大多数を占める 2 教会区の住民調査では、魚介類摂取量と毛髪水銀濃度との間に正の相関が見られ、平均毛髪水銀濃度はベトナム系住民で $1.46 \mu\text{g/g}$ 、中国系住民 $0.52 \mu\text{g/g}$ であり、米国一般女性の $0.2 \mu\text{g/g}$ よりも高かった (46)。但し、モンテカルロ法で算出した年平均 1 日当たりのメチル水銀摂取量はいずれも EPA の RfD ($0.1 \mu\text{g/kg}$ 体重 / 日) よりも低かった。また、米国の国民健康栄養調査 (NHANES) に基づくアジア系住民の調査では、血中メチル水銀の個人間変動の 21 ~ 23% が魚摂取頻度により説明できた (47)。韓国で市販の海産物分析値から推計された 1 週間当たりの総水銀曝露は PTWI ($4 \mu\text{g/kg}$ 体重 / 週) の 2.59%、メチル水銀は PTWI ($1.6 \mu\text{g/kg}$ 体重 / 週) の 1.82%、EPA のメチル水銀 RfD ($0.7 \mu\text{g/kg}$ 体重 / 週) の 4.16% と、安全な範囲内にあった (48)。メキシコで市販の 23 海産物中の 7 種およびツナ缶 9 種類のうち 5 種が EPA ガイドライン値の $0.3 \mu\text{g/g}$ を超え、妊婦のツナ缶、新鮮魚、貝の月平均摂取回数から推計すると、 RfD を上回る母親が 29 ~ 39% もいた (49)。一方、上海市住民を対象に、水銀をはじめとする有害金属 (クロム、カドミウム、鉛、ヒ素)、有機塩素系殺虫剤、PCB、ポリ臭化ビフェニルエーテル、多環芳香族炭化水素類の 1 日当たりの取込量を調べると、EPA リスク評価法に従った潜在的な非癌性リスクは、調査物質の中でメチル水銀が最も高かったが、食品からの汚染物質摂取に対する複合 HQ は 1 以下となり、問題視されるレベルではなかった (50)。

水銀-金アマルガム法が用いられている南米小規模金採掘場では、作業員や周辺住民への直接的な水銀蒸気曝露に加え、メチル水銀を蓄積した魚介類の摂取による健康影響が問題となっている。ブラジル Amazon 流域の Pará 州の 2 つの金採掘地区における採掘作業員のリスク評価では、両地区で捕獲した魚類 66 検体のうち 22% 以上が WHO 魚介類摂取規制値の $0.5 \mu\text{g/g}$ を超えており、水銀曝露の HQ も 1.5 ~ 28.5 と高かった (51)。Amazon の Madeira 川流域は金採掘の他、森林伐採、水力発電所ダムが環境に影響を及ぼすため、川魚 84 種 3,182 検体の総水銀とメチル水銀濃度が分析された (52)。食物連鎖網の上位にいる魚食性・肉食性魚では総水銀濃度が平均 $51 \sim 1,242 \mu\text{g/kg}$ と最も高く、メチル水銀 / 総水銀比は 70 ~ 92% に達しており、この地域の魚介類を摂取することで水銀生物濃縮の顕著な影響を受けたと考えられる。また、ブラジル Pantanal 湿地の地元産魚 2 種の水銀濃度は、WHO の規制値 ($0.5 \mu\text{g/g}$) を上回ってはいなかったが、魚介類を 1 日 6 オンス (約 170 g) 以上摂食

する住民の食習慣から推計すると水銀摂取量は $0.49 \sim 1.08 \mu\text{g/kg/日}$ となり、川辺の住民では推奨制限量を超える状況にあった (53)。ブラジル以外では、コロンビアの San Martin de Loba 金採掘地区でリスク評価がおこなわれ、採掘地区住民の平均毛髪総水銀濃度は $2.12 \mu\text{g/g}$ (対照地区は $0.58 \mu\text{g/g}$) であり、金採掘地域の土壌蓄積性指標 (geoaccumulation index) は 6 を超え、極めて汚染度が高かった (54)。一方、コロンビア Mojana 地域で金採掘堆積物中の総水銀を 5 段階連続抽出法で調べた Pinedo-Hernández らは、その 48.4% が有機物と結合した水銀であり、水溶性や胃酸可溶性水銀などの交換性水銀の割合は 1.7 ~ 4.7% と低かったが、水中で生物濃縮されると高い健康リスクとなり得ると述べた (55)。エクアドルでは、水銀アマルガム法で金採掘されている Amazon 流域 Yacuambi 川の土壌中水銀濃度が測定され、バックグラウンド値より高濃度であるが、カナダ環境閣僚会議の土壌含有量基準値 6.6 mg/kg より低いことが確認された (56)。

アフリカのセネガルの小規模金採掘場のある Kedougou 地方では、水銀測定した地元産魚介類 8 種 32 検体中の濃度は WHO 規制値 ($0.5 \mu\text{g/g}$) 以下であったが、甲殻類 2 種 7 検体の全てが規制値以上 ($0.5 \sim 1.05 \mu\text{g/g}$) であった (57)。毛髪総水銀濃度は、周辺住民 111 人の約 3 割が EPA の参照用量 (RfD , $1 \mu\text{g/g}$) を超えており、川魚の摂取のみならず水銀蒸気の直接曝露による影響が示唆された。ナイジェリアの Nnewi にある病院でおこなわれた母親-新生児 95 組の横断研究では、3 割以上の母親が少なくとも日に 1 度は魚を食べ、かつ対象の 36% が RfD 相当 ($5.8 \mu\text{g/L}$) を超える臍帯血中水銀濃度を有し、その水銀濃度は出生時体重、身長、頭囲および胸囲と有意な正の相関を示した (58)。

4. メチル水銀の健康影響

4.1 神経発達影響

フェロー出生コホート研究では、メチル水銀の胎児期曝露が小児神経発達に影響することを報告してきた (19, 21-23, 59-61)。2014 年にはフェロー諸島の子ども 176 名の臍帯血水銀のほか新たに臍帯血漿リン脂質中の脂肪酸相対濃度を測定し、7 歳時の言語、運動、注意、空間、記憶に関する能力との関係性を評価した (62)。California 言語習得テストの短期間想起はメチル水銀曝露が高くなるにつれて低下することが観察され、脂肪酸濃度を調整するとこの関連性はさらに強固になった (% 変化 = -22.0 ; 95%CI, $-39.4 \sim -4.62$)。脂肪酸濃度を調整した構造分析モデルでも、記憶機能の低下はメチル水銀曝露の増加と関連した (% 変化 = -1.94 ; 95%CI, $-3.39 \sim -0.49$)。メチル水銀曝露影響を過小評価することのないよう、調査では PUFA を測定する必要性を説いた。また、1986 ~ 1987 年生まれのコホートでは出産時母親毛髪と臍帯血水銀濃度の他に 7 歳および 14 歳児の血液・

毛髪中水銀濃度も測定され、視覚空間記憶指標と 7 歳児血中水銀濃度の間に有意な負の関連が示された (63)。これらの結果より、異なる時点で得られる曝露情報を説明変数に組み込む回帰分析では誤差が生じやすく、胎児期の曝露影響が過小評価され易くなると注意喚起した。

メチル水銀曝露による認知機能低下が成長しても続くのか検討するため、フェロー出生コホート研究では 22 歳コホート 814 名に対し神経心理検査を実施した (64)。必要とされる共変量を全て調整すると、Boston 呼称検査および他の言語能力検査の低得点が臍帯水銀濃度の上昇と有意に関連し、個々の IQ 検査領域に対する共分散構造分析モデルではいずれも負の関連が認められた。特に言語性理解・知識とは関連が強く、呼称検査では臍帯水銀濃度が 10 倍になると、得点が 2.2 低下する結果となり、胎児期メチル水銀曝露は認知機能に長期間影響すると考えられた。台湾の母子 83 組を追跡した調査では、認知、言語、運動発達の Bayley 発達検査 (BSID-III) と、胎便中の総水銀、3 歳児の毛髪、手指爪、足指爪のメチル水銀濃度との関係を検討した (65)。各メチル水銀濃度は子どもの魚摂取量と正の相関があり、また BSID-III の表出コミュニケーション得点と負の相関を示し、かつ 3 歳児の 70% が EPA の許容基準 $1 \mu\text{g/g}$ を超える水銀量の魚を摂食していたことが表出コミュニケーション能力低下のリスクと考えられた。ブラジルでは錫鉱石採鉱地の Bom Futuro に住む子ども 294 名を調査し、その中の男子 105 名で 6 ヶ月の認知発達指標 (BSID-II の中の MDI 得点) が家族収入および出生体重と、また 2 歳時の MDI 得点が母親出産時毛髪水銀濃度と有意に関連した (66)。また男子では歩行開始年齢が毛髪水銀濃度および授乳期間と関係した。これより、胎児期低濃度メチル水銀曝露のある環境下では男児が認知発達の遅滞に対して鋭敏であると示唆した。

セイシェル共和国の小児コホート研究では一連のメチル水銀影響について報告してきたが、神経発達に有意な影響を及ぼすと結論したものはない。セイシェル小児発達研究の 19 歳コホート 533 名の調査では、検査時の毛髪水銀濃度は男女全体で簡易知能検査 (K-BIT) と負の関連を示したが、出産時母親毛髪水銀濃度は 19 歳コホートの各種神経発達指標と何も関連しなかった (67)。また心拍変動の低下が胎児期のメチル水銀曝露と関連することが報告されているが (59, 68)、セイシェル小児発達研究の 19 歳コホート 95 名では圧反射感受性、心拍変動指標、RR 間隔比、起立性低血圧のいずれも、出産時母親および 19 歳コホートの毛髪水銀濃度と有意な関連を示さなかった (69)。セイシェル小児発達栄養研究では、出産後の母親の毛髪水銀、血清アラキドン酸、DHA 値を測定したが、20 ヶ月児 1,256 名で調べた Bayley 発達検査 (BSID-II) や行動調査票による神経発達のいずれの指標とも直接的な関連は見られず、有意な交互作用がメチル水銀と PUFA の間で BSID-II の運動発達指標 (PDI 得点) に対して見られた (70)。さらに母親の DHA 値は

言語発達と正の関係を、また認知発達指標とは負の関係を示した。セイシェル小児発達栄養研究でのコホート 1,784 名に自閉症スクリーニング質問票 (SCQ) 調査がおこなわれたが (71)、子どもの性別や母子の年齢等を考慮しても、毛髪水銀濃度と自閉症スペクトラムとの間に有意な関連を認めなかった。また後者の 5 歳児コホート 236 名で金属水銀曝露指標として母親の歯アマルガム装着数を調べ、小児神経発達検査指標との関連を検討したが、出産時母親の毛髪水銀濃度と PUFA、社会経済指標、性・年齢等を調整しても有意な関連は見られなかった (72)。因みにセイシェルでは、新生児 230 名の出生時体重と妊娠 28 週および出産後の母体血 PUFA 濃度、出産時毛髪水銀濃度との関係についても調査したが、性・年齢や体格、生活習慣、社会経済状態、既往歴などを調整しても、メチル水銀および PUFA と出生時体重との関連は認められなかった (73)。

近年、メチル水銀の他に、PCB や有機塩素系殺虫剤などの神経毒性物質を加えた疫学研究が実施されつつある (14, 15, 74, 75)。Orenstein らは 1993 ~ 1998 年間に米国 Massachusetts 州 New Bedford の PCB 汚染度の高い港湾近くで生まれた学童 393 名の記憶・学習機能への影響を記憶検査 (Wide Range Assessment of Memory and Learning) により検討した (76)。母親の妊娠中の飲酒・喫煙習慣や PUFA 等を調整した重回帰分析の結果、毛髪水銀が $1 \mu\text{g/g}$ 増加する毎に視覚性記憶は 2.8 点 (95%CI, 0.6 ~ 5.0 点)、学習に関しては 2.2 点、言語性記憶は 1.7 点低下すると予測されたが、臍帯血中 PCB やジクロロジフェニルジクロロエチレン (DDE) とは有意な関係が見られなかった。

4.2 循環器系影響

メチル水銀の低濃度曝露が心筋梗塞や高血圧症と関連することが示唆されているが、その証拠は限られている。フェロー出生コホート研究で、Sorensen らは $1 \sim 10 \mu\text{g/L}$ の臍帯血中水銀濃度が 7 歳児の血圧と有意な正の関係を持つことを報告した (22)。過去にメチル水銀中毒の発生した水俣市において、1953 年から 1970 年までの粥状動脈硬化性心疾患の標準化死亡比 (SMR) を算出すると (77)、1953 ~ 1967 年は一定して低かったが、逆に 1963 ~ 1967 年の高血圧症 SMR は 1.38 と有意に高く (95%CI, 1.06 ~ 1.79)、その後低下した。これより Inoue らはメチル水銀曝露が高血圧を引き起こしたと述べた。これに対し、米国内のコホート調査では妊娠中期の血中水銀濃度と 3.2 歳および 7 歳児の収縮期血圧の間に有意な関係は見られなかった (78)。同様に、米国大規模コホート (男女 6,045 名) の足爪を収集後平均 14.9 年追跡した Mozaffarian らは、高血圧発症者 3,540 名の爪中水銀濃度は 5 分位の最高位集団で毛髪水銀換算値 $2.0 \mu\text{g/g}$ 以上に相当したが、交絡因子調整後の高血圧症に対する最高位集団のハザード比は 0.94 (95%CI, 0.84 ~ 1.06) と報告した (79)。また、魚や長鎖 $n-3$ PUFA、セレンの摂

取量, BMI, 年齢を層別化しても結果は変わらず, 水銀曝露の増加による高血圧のリスク上昇は認められなかった。ガーナ Upper East 州の小規模金採掘周辺の Kejetia 住民 (鉱山作業員と家族) と自耕自給農業を営む Gorogo 住民を検討した横断研究では, 採掘作業員の尿中および毛髪総水銀濃度 (各中央値 5.15 $\mu\text{g/L}$, 0.946 $\mu\text{g/g}$) は家族より高かったが, Kejetia および Gorogo 住民の高血圧有病率は各々 17.7% と 21.3% であり, 年齢や喫煙状況を調整した尿中および毛髪水銀濃度と収縮期 / 拡張期血圧との関連性は両住民とも有意でなかった (80)。

メチル水銀と心血管系疾患との関係については一貫性のある結果が得られていない。これは典型的な曝露が PUFA のような心血管保護作用のある因子と関連する魚摂食によってもたらされることが一因と考えられる。メチル水銀は蛋白質のスルフィド基を不活化する酸化促進剤であるため, この生化学的作用が動脈硬化防止の際に働く重要な抗酸化防御機構を弱化させると Ginsberg らは推測した。この防御機構の 1 つは paraoxonase-1 (PON1) であり, この酵素は有機リン化合物の解毒に重要であるだけでなく, 血中脂質の酸化と血管内皮沈着を抑制する。魚多食集団ではメチル水銀が血清 PON1 活性の低下と関連し, メチル水銀量 0.3 $\mu\text{g/kg/日}$ の集団で平均 PON1 レベルを 6.1% 減少させ, 急性心血管疾患発症リスクを 9.7% 上昇させると推計された (81)。動脈硬化進展を抑える PON1 は遺伝形質に依存するほか, 環境化学物質がその活性を修飾するという証拠も出されつつある。Laird らは, 健康なイヌイット 2,172 名から採取した血中の PON1 活性と水銀, カドミウム, 鉛, セレンなどの濃度を測定し, HDL コレステロール, PUFA 濃度, 年齢, 性別, BMI, 喫煙, 飲酒量等を調整した重回帰分析をおこなった (82)。PON1 活性は血中セレン濃度と正の関連があったが, 血中カドミウム濃度とは負の関連を示し, また血中水銀や鉛濃度との有意な関連はなかった。イヌイットの伝統食はセレン摂取量が多いことで PON1 活性を高め, 健康に供した可能性が示唆された。

4.3 その他の影響

メチル水銀の腎機能, 肥満, 出生サイズとの関連性も報告されている。中国貴州省の万山水銀鉱山においては, 周辺 7 地域中, 採鉱廃棄地域から 3 km 以内に住む 3 地区住民の尿中水銀濃度と血清クレアチンとの間に有意な相関が認められたが, 血清尿素窒素との間に関連は見られなかった。これら住民の水銀摂取は, 日々の経路別摂取量の計算より, 水銀蒸気由来でなく玄米, 野菜などからの無機水銀由来と推定された (83)。一方 Rothenberg らは, 動物実験では肥満が血中および組織中の高い水銀濃度と関連することは知られているが疫学研究でそのような証拠は見当たらないことから, 米国 NHANES (2007–2010 年) の成人と小児 (2–19 歳) で血液採取前 24 時間以内に魚介類を食べた参加者の二次データを用い, 血中水銀レベルが肥満に影響するか検討した。正常

体重者と比べ, 肥満成人の血中水銀濃度は平均 22% 低かったが, 肥満小児では血中水銀濃度に有意差は見られなかった。魚介類摂取由来のメチル水銀曝露や年齢, 人種, 飲酒・喫煙歴などの交絡因子を調整すると, 肥満成人ではメチル水銀の代謝や排出が増大する可能性が示された (84)。

5. メチル水銀毒性を修飾する因子

米国では, 胎児の神経発達に及ぼすメチル水銀影響を考慮して, 妊娠女性の魚介類の摂取量を週に 340 g 以下にすることを推奨している。しかし, 魚介類には必須栄養素の PUFA やセレン等も豊富であることから, リスク評価の際にはそれらの影響や交互作用を検討する必要がある。また, 遺伝的な感受性の違いが水銀毒性を修飾し得ると報告された。

5.1 多価不飽和脂肪酸 (PUFA)

日本の母子 367 組では, 妊娠期間に比べて小さい (small for gestational age, SGA) 新生児の発生頻度は 4.9% であり, 血中および毛髪水銀濃度と出生体重, 児身長, 胸囲, 頭囲との間に有意な関連はなかったが, 妊娠中および分娩時の母体血中 PUFA 値を調整すると体重の SGA リスクは毛髪水銀レベルの増加に伴い減少する関係が観察された (85)。Miyashita らは, 以上より, 魚介類に由来する PUFA やその他必須栄養素の影響を考慮しないと, 出生体格に及ぼすメチル水銀影響は攪乱される可能性がある」と述べた。一方, Wells らは Maryland 州 Baltimore 市で 2004 ~ 2005 年に生まれた単胎 271 児を対象とし, 臍帯血中の各種水銀と血清中セレン, PUFA 値を測定した。調整変数を在胎週数, 出生時体重, 母の年齢, 第一子か否か, 妊娠前 BMI, 喫煙歴, 高血圧症, 糖尿病, 血中セレン, PUFA および無機水銀とした重回帰分析の結果, 臍帯血中メチル水銀濃度の高い新生児では体格指数 (ponderal index) が低下し, またメチル水銀と PUFA 間に交互作用があり, メチル水銀と PUFA が高値の新生児では, 出生時身長および頭囲長が小さくなる傾向が示唆された (86)。

魚由来の PUFA を摂取することで心血管疾患の予防効果が期待できる一方, 魚に含まれるジベンゾ *-p-* ダイオキシンやジベンゾフラン (PCDD/Fs), PCB, メチル水銀などは逆に心血管疾患リスクを高める。そこで, フィンランド在住の男女 1,173 人 (Health2000 調査の参加者, 45 ~ 74 歳) と魚を多食する漁師の男女 225 人の魚摂取量, 血清 PUFA (総脂肪酸中の相対値), 血清 PCDD/Fs + PCB および血中メチル水銀濃度が調べられた (87)。全対象者で PUFA 摂取量の増加に伴い, 中性脂肪が有意に減少する傾向があり, Health2000 参加男女で腫瘍壊死因子 (TNF) α とインターロイキン 6 が, また同女性でインシュリン抵抗性と C 反応性タンパクが有意に減少する傾向が認められた。これに対し, PUFA 摂取量の増

加により、血管の硬さ (stiffness) は Health2000 参加男性で減少し、逆に男性漁師で増加した。男性漁師では、血中メチル水銀濃度が高いほど血管の硬さが増し、内頸動脈プラーク発症率は減少する傾向が見られ、メチル水銀などの環境汚染物質の曝露影響は PUFA の摂取効果により打ち消される可能性があるとして Turunen らは述べた。

5.2 セレン

近年、メチル水銀毒性拮抗作用を有するセレン化学形態についての分析が進み、Yamashita らは魚の血中の主な有機セレン化合物が抗酸化物質のセレノネインであることを発見した (88)。これはマグロ血合肉から抽出した有機セレン化合物を高分解能質量分析と NMR 解析で構造分析して見出したもので、エルゴチオネインのチオケトン基がセレノケトン基に置換した新規化合物であった。同グループは、ゼブラフィッシュ胚を用いて実験を行い、セレノネインがメチル水銀の脱メチル化を促進し、酸化ストレス条件下でもラジカル生成を抑制すると報告した (89)。さらに、鹿児島県の離島住民 167 人の調査で、赤血球中セレノネインとセレン濃度が魚摂取頻度や赤血球中メチル水銀濃度と相関することを示し、セレノネインがメチル水銀の毒性低減に貢献しているのではないかと推測した (90)。また、Zayas らはカマイルカの肝組織中のメチル水銀全体の 60% が高分子蛋白質の水溶性分画に存在することを見出し、メチル水銀の主な結合部位は Hb β 鎖上のシステイン残基であり、セレン化学形態の大部分を占めるセレノネインが水銀毒性の軽減に関与すると考察した (91)。

セレンの水銀毒性への作用機序を検討するため、*in vitro* 系における亜セレン酸添加実験が繰り返しておこなわれている。ヒト肝癌由来細胞株である HepG2 細胞に 2 価の無機水銀を添加すると、抗酸化酵素である thioredoxin-1 (Trx1) の発現が高まり、亜セレン酸の同時投与でさらに Trx1 発現が高まったが、メチル水銀と亜セレン酸の同時投与では逆に発現が低下した (92)。水銀毒性修飾の機序に thioredoxin 系、すなわちミトコンドリア内酸化還元酵素・抗酸化蛋白質が関与することが示唆された。一方、硫酸還元菌の培地に硫化物、亜セレン酸、水銀イオンを添加した実験では、細胞内セレンの蓄積量が最大でも添加セレン量の 49% にとどまり、培養上清中にセレンが増加していたことから、水銀毒性防御メカニズムの 1 つとして揮発性の高い亜セレン酸ジメチルの形成が考えられると Truong らは述べた (93)。また、2 価水銀イオンと亜セレン酸を同時添加して培養した場合には、無機水銀のメチル化に必要なタンパク質-グルタミン酸-O-メチル転移酵素 (Dde_1198) が完全に抑制され、細胞膜には X 線吸収分光分析で不活性型のセレン化水銀 (HgSe) 体が確認された (94)。

in vivo 系の実験研究では水生生物へセレンとメチル水銀を同時経口投与した報告が多い。Penglase らはゼブラフィッシュ雌にセレノメチオニンとメチル水銀を各々低

投与量 (Se, 0.7; Hg, 0.05 mg/kg) および高投与量 (Se, 10; Hg, 12 mg/kg) で混餌投与する実験を行い、投与後に各実験群の雌魚に無処置の雄を交配し、卵と魚の水銀、セレン濃度を分析した (95)。その結果、高投与量セレン群で成魚と卵の水銀濃度がともに低下し、高投与量水銀群では雌魚の生存と成長が阻害されて生殖毒性影響が見られたが、セレンを高投与量で同時投与するとその影響は軽減された。ゼブラフィッシュ成魚を用いた別の混餌投与実験では (96)、セレン添加群ではメチル水銀の肝や脳への蓄積量が低減し、単独投与群に比べ同時投与群で筋肉中メチル水銀濃度は明らかに低下した。一方 Mailman らは、湖のメソコス装置 (水域の一部をシートで仕切った隔離水界) に亜セレン酸を濃度 1.6 μ g/L とするよう加えた上で、安定同位体 ^{198}Hg を用いた水銀スパイク試験をおこなった (97)。セレンの添加は、魚 (yellow perch) 筋肉組織中のスパイク水銀濃度や肝臓中総水銀濃度およびプランクトンのメチル水銀濃度を低下させ、魚の生殖腺中セレン濃度を上昇させた。シロチウザメにセレノメチオニンとメチル水銀を経口投与した実験では、血中セレノシステイン / セレノメチオニン比とセレン代謝産物が同時投与 48 時間後まで緩やかに増加し、一方肝臓ではセレン単独投与時に比べセレノメチオニン濃度が 1/8 まで低下した (98)。肝臓で生理活性の高いセレン形態への *de novo* 合成が観察されるため、メチル水銀の脱メチル化にセレンが利用されたと推測された。国内では、高濃度の水銀を蓄積する歯クジラ類 4 種 (各種 29~31 匹) の背部筋肉組織が分析され、セレン / 無機水銀モル比は無機水銀レベルが高くなるにつれて低下し、最終的にはどの種でもほぼ 1 になり、また、メチル水銀が一定濃度 (3~8 ppm) を超えると無機化が進み、HgSe となることが X 線吸収微細構造分析結果で示された (99)。その他、雌マウスの飲水にメチル水銀 0.01 mM を添加した実験では、リンパ組織の増殖と NK 細胞機能が抑制され、その際セレンを混餌すると、活性酸素種 (ROS) の産生や抗酸化作用のある酵素・物質濃度の低下が抑えられた (100)。セレンが複数の抗酸化物質の活性を維持したり高めたりすることで、メチル水銀の免疫細胞毒性を緩和すると考えられた。

セレンと水銀に関するヒト研究は少ないが、2003~2006 年にかけて実施された米国の NHANES 大規模疫学研究の一環として、Park らは 40 歳以上 2,201 名の血・尿中水銀濃度と 2,117 名の血清セレン濃度を分析するとともに、食事調査 (24 時間思出し法) により PUFA の平均摂取量を算出した (101)。高血圧を有する対象者は 32.2% であり、年齢、性、人種、学歴、BMI、飲酒習慣、血中コチニン濃度を調整した高血圧のオッズ比は、血中水銀濃度が 2 倍になると 0.94 (95%CI, 0.87~1.01)、尿中水銀が 2 倍になると 0.87 (同, 0.78~0.99) となり、セレンや PUFA の調整の有無に拘わらず、尿中水銀濃度と高血圧罹患には負の関係があることが示された。また、魚へのメチル水銀投与で腓ランゲルハンス島 β 細胞が障

害されるという報告があることから、He らは糖尿病発症リスクに関する前向きコホート調査を実施した (102)。20 ～ 32 歳の 3,875 名の米国人を 18 年間追跡し、288 名に糖尿病が発症した。特性や生活習慣、糖尿病家族歴、PUFA およびマグネシウム摂取量を調整すると、爪中の水銀とセレン濃度は糖尿発症率と正に相関した。爪中水銀濃度より 4 群に分けて比較すると、最高位群の最低位群に対する糖尿病発症のハザード比は 1.65 (同, 1.07 ～ 2.56) であり、元々水銀曝露の高かった者ではインスリン分泌指数 (β 細胞機能の恒常性評価) が低下することが示された。

5.3 アポリポタンパク遺伝子

アポリポタンパク E (ApoE) の $\epsilon 4$ 対立遺伝子は神経修復力が弱いことと関連し、アルツハイマー病の危険因子とも言われている。Ng らは ApoE の遺伝子多型を調べ、それが子どもの水銀毒性影響の修飾因子となるか否か検討した。すなわち、2 歳児 168 名で実施した Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers (CDIIT) と臍帯血水銀濃度との関連を調べると、ApoE が $\epsilon 4$ 対立遺伝子の場合、認知、言語、微細運動 (fine motor) と負の関連を示した (103)。また、2 歳児 166 名の臍帯血水銀と子どもの行動チェックリスト (Child Behavior Checklist, CBCL) の関係を検討すると、 $\epsilon 4$ 対立遺伝子の場合に CBCL 得点が高く行動上の問題が多く見られた (104)。特に内向尺度、情緒反応や不安抑うつ尺度との関連が認められた。以上より、胎児期の水銀曝露影響を評価する際、遺伝的な感受性の違いを考慮することが必要であると指摘した。

6. 考 察

2013 年の 10 月に熊本県水俣市で開かれた UNEP 外交会議において「水銀に関する水俣条約」が採択され (6, 7)、2016 年 2 月に日本も本条約の 23 番目の批准国となった。この条約の第一段階は自国の環境やヒトへのメチル水銀 / 水銀曝露レベルを把握することであり、この曝露評価をおこなった後に自国に合った削減方法を定めていくことになる。このように、世界的にも水銀による環境汚染や健康被害防止に関心が高まっているので、メチル水銀や水銀に関する論文数は増加し続けると考えられる。したがって、メチル水銀の曝露評価に関して新しい知見を継続的に集積し、適切に整理していくことが重要と考えられる。但し、得られた結果が当該集団にしか当て嵌まらない (= 一般化できない) 論文の中にはある。

本稿は最近のメチル水銀 / 水銀に関する重要な論文を概観したが、魚介類摂取とメチル水銀曝露の利害相反が依然としてトピックスとなっている (62, 85)。魚の水銀濃度が JECFA の規制値以下でも、妊娠可能年齢の女性や子どもではメチル水銀曝露リスクが魚摂取による健康有益性を上回る場合もあるので、魚介類摂取量の推奨や

指導は、地域 / 人種を考慮しておこなわれるべきである。例えば、アジア系米国人の妊娠可能年齢女性では、魚の多食によりその胎児もリスクを背負うため、高リスク群のスクリーニングと指導が必須となる (46)。また、開発途上国の鉱山周辺での環境汚染は、土壌や水生生態系への悪影響に加え、魚や米を介して地域住民に健康被害を引き起こす恐れがあることから、健康管理や保健指導などの早急な対策が求められる。実際、水田土壌中のメチル水銀濃度が 0.0091 mg/kg 以上では米の総水銀濃度も許容限度を超え、ヒトに健康リスクを与えると警戒している (45)。その上、メチル水銀曝露のリスク評価モデルは魚摂取をベースに想定されており、米を主食とする鉱山採掘地域住民にその毒物動態モデルをあてはめると、毛髪水銀濃度は低く見積もられてしまう。つまり、環境中水銀濃度の高い地域では、従来のリスク評価モデルとは別の考え方を取り入れる必要があろう。さらに、推定 1 日水銀摂取量と HQ を用いて健康リスクを評価するようになってきたが、メチル水銀汚染魚の摂食と水銀蒸気曝露の両方が HQ を高めるリスク要因となるので (51)、今後も監視を続け、曝露データを積み上げていくことが求められる。事実、yellowfin tuna の水銀濃度は毎年 3.8% の割合で高くなっていると推定されている (105)。なお、わが国でも有機水銀系農薬を使用していた頃は米から水銀が検出されたが、この農薬が使用中止された 1973 年以降は低下し (106)、わが国の玄米に含まれる水銀量は検出限界 (0.03 ng/mL) 以下と報告されている (107, 108)。

近年のメチル水銀のヒトへの有害性に関する報告は、主に小児の神経発達に焦点をあてた研究が目立つ。胎児期の母体血を介したメチル水銀曝露が神経発達に影響することは認められたが、出生後のメチル水銀曝露も看過できない (60, 65)。さらに低濃度曝露の場合には、曝露指標としてメチル水銀の他、鉛 (109)、ヒ素 (11)、PCB (15) などの毒性物質も考慮して神経発達段階に即した影響評価を行い、どの曝露物質が神経発達に影響したのかを明らかにする必要がある。特に、先進諸国では環境レベルが著しく低下している現状を鑑み、メチル水銀 / 水銀の単独曝露モデルでは特異的な神経発達影響を十分に説明できなくなっている。すなわち、他の有害化学物質を含む同時曝露モデルで検討することが推奨され、PUFA やセレンなどの毒性修飾作用物質の測定も不可欠である。可能性のある化学物質を全て測定する、ないし各々の測定時点で生体試料の一部を保存しておくことが求められよう。なお、セシエル小児発達研究をおこなった Myers らは、出産時の母親毛髪水銀濃度とともに母体血清 PUFA (DHA やアラキドン酸など) 濃度を測定したセシエル小児発達栄養研究の成果 (9) を 2008 年に発表した後にも、出産時母親毛髪水銀濃度のみを用いた追跡調査を続け、低濃度の胎児期メチル水銀曝露では神経発達影響のないことを主張し続けている (67, 69, 70, 110)。これは魚を多食しているセシエル国

Table 2 WISC-III (IQ) scores after adjusting for possible covariates in predisaster and postdisaster groups: results of analysis of covariance[†]

Wechsler Intelligence Scale for Children—Third Edition (WISC-III)	Predisaster group (N=123)	Postdisaster group (N=289)	P value	Covariates			
				Mental processing score <i>t</i> value	Achievement processing score <i>t</i> value	Tester 1 <i>t</i> value	Tester 2 <i>t</i> value
Verbal IQ	103.9±12.2	99.8±9.5	0.001	3.84**	8.70**	2.90**	0.00
Information	10.5±2.9	9.5±2.5	0.002	2.28*	7.35**	1.15	-0.86
Similarities	10.6±2.9	10.2±2.6	0.217	1.86	5.74**	1.90	0.91
Arithmetic	11.2±2.5	10.2±2.4	0.001	3.19**	4.30**	1.69	0.17
Vocabulary	10.9±2.7	10.1±2.3	0.012	3.25**	5.51**	3.81**	0.79
Comprehension	10.0±2.9	9.9±2.5	0.666	1.61	4.93**	0.86	-1.02
Digit span	9.6±1.8	9.0±2.2	0.010	5.23**	2.06*	1.65	3.30**
Performance IQ	101.1±11.2	101.4±10.6	0.814	6.22**	1.00	0.26	-1.72
Picture completion	10.8±2.8	11.1±2.2	0.349	3.25**	0.93	-0.47	-5.30**
Coding	9.1±2.4	9.5±2.3	0.225	4.15**	-0.69	1.14	-0.89
Picture arrangement	10.8±2.6	10.3±2.6	0.070	4.23**	0.52	-0.07	-2.17*
Block design	9.9±2.4	10.1±2.6	0.686	4.21**	1.43	-0.06	0.50
Object assembly	10.0±3.2	10.1±2.8	0.954	3.15**	0.75	0.33	2.02*
Symbol search	10.5±2.4	10.3±2.3	0.458	3.66**	1.78	3.80**	2.38*
Total IQ	102.8±10.6	100.6±9.2	0.053	5.99**	6.11**	2.02	-1.01

* $P<0.05$, ** $P<0.001$.[†] Covariates are Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) scores (*i.e.*, mental and achievement processing scores after adjusting for maternal drinking habit during pregnancy and testers of K-ABC) and testers of WISC-III. Data of these covariates were newly added in Table III of Ref #117.

民向けのメッセージ以上のものではないと解釈すべきであらう。

フェロー出生コホート研究グループは胎児期メチル水銀曝露による高次神経影響が 22 歳になったコホートで観察されたと報告した (111)。胎児性水俣病や森永ヒ素ミルク事件の報告では神経中毒症状が非可逆的と考えられる症例が多数あり (1, 3, 11, 112), このような神経発達影響を時系列的に捉えることが重要である。そのヒントは 2011 年に発生した東日本大震災前後の 7 歳児の IQ 結果にある (Table 2)。IQ は生まれつきの能力であり, 両親の遺伝形質, すなわち親の IQ が交絡すると考えられているが (113), 人為的に考案された IQ 検査法は素質を評価するものもあれば, 生後の教育・生活環境を反映した能力を表すものもあり, それらを一纏めにして IQ と称している。例えば, Kaufman 心理・教育アセスメントバッテリー (K-ABC) は認知処理過程尺度と習得度尺度に大別され (114), 前者は学業等に影響されない生まれつきの能力, 後者は文化・教育環境によって変わりうる能力と考えられている (115)。また, Wechsler 知能検査 (WISC-III) には言語性 IQ と動作性 IQ の 2 種類がある (116)。Tatsuta らはこれまであまり明らかでなかった WISC-III の IQ と K-ABC 検査得点との関係を検討し (117), 動作性 IQ は認知処理過程尺度と関連するが, 言語性 IQ は認知処理過程尺度だけでなく習得度尺度とも関連することを示した。したがって, 今後の知能検査を用いる研究では, 神経毒性物質 (例えば, メチル水銀,

鉛, ヒ素など) がどのような IQ に影響するのか (118), IQ 低下は胎児期曝露と生後曝露のどちらによってもたらされるのかを明確にする必要がある。尤も, 注意欠如 / 多動性障害や自閉症の患者では IQ 検査細目の選択的障害が観察されており (119, 120), IQ 検査の再定義 / 再編も必要となるかもしれない。

20 世紀後半に妊婦の魚介類由来のメチル水銀曝露と出生体重の関係が議論されたが (121, 122), その結論は相反するものであった。2015 年に同様の関係を検討した報告は 3 編あった。Obi らの報告では 1.2 ~ 10.6 (平均 5.1) $\mu\text{g/L}$ の臍帯血水銀濃度が出生体重 (平均 3.4 kg) と有意な正の関連を示した (58)。Miyashita らは, PUFA 等を調整すると, 母親毛髪水銀濃度の増加に伴い平均出生体重 3,073g の集団の SGA リスクが減少すると報告した (85)。一方, Wells らは, 臍帯血のメチル水銀および PUFA が高いと, 出生時 (平均体重 3,212 g) の身長と頭囲長が短くなる可能性を示唆した (86)。すなわち, 交絡因子に何を使用したかによって出生時体格に及ぼすメチル水銀影響が変わり, 一定の結論に到達していない。このようなことは測定した有害化学物質の曝露濃度が低くかつその曝露レンジが小さい場合に起こり易い。したがって, 出生時体格の異常頻度に関わる因子の個々の寄与率を重回帰分析の重相関係数 R^2 の差分から計算し, 有意であってもその寄与率が極端に小さいか “ありそうにない” 場合は「考察」の中で正当化しない (= コメントするに値しないと考える) ことも選択肢の一つとなる

(123)。少なくとも、SGA 児や低体重出生児の研究において妊娠中の詳細な喫煙情報(妊娠期間中の総喫煙本数、受動喫煙の程度と頻度など)を欠くならば(124)、本質から乖離した議論となる。

神経発達に及ぼす有害化学物質の影響には性差があり、6 ヶ月男児の MDI 得点 (BSID-II) が毛髪水銀濃度と、また 6 ヶ月女児の MDI 得点が有機フッ素化合物のパーフルオロオクタン酸 (PFOA) と各々負に関連することが報告された (66, 75)。また男児の K-ABC 得点は女児よりも低下し、かつ臍帯血中 PCB の 9 塩素体 (9CB) と関連することも示された (15)。このように性差を意識して解析することは新たな発見に結びつくが、研究デザインの段階で性差を検出できるサンプルサイズを確保しているかどうかは鍵となる。

低濃度メチル水銀曝露がヒトの心血管系に悪影響を及ぼすか否かについては (25–27)、傍証は存在するものの (59, 68, 81, 82, 125)、未だ決着がついていない。低濃度メチル水銀 (あるいは無機水銀) 曝露による小規模鉱山周辺住民の心血管系への影響評価に関する研究では、高血圧の有病率は鉱山従業員および家族と対照地域住民との間で差異はなく、しかも尿中および毛髪中水銀濃度と収縮期および拡張期血圧との間に性、年齢、喫煙状況を調整しても有意な相関は認められなかった (80)。胎児期と生後のメチル水銀曝露で心血管系影響が同じか否かについては、特に PUFA やセレン濃度を考慮しつつ検討しなくてはならない (81, 82)。

水銀毒性を生体内で修飾する微量栄養素として、セレン等の役割や機序が調べられている (126–129)。ヒトにおいてセレンがメチル水銀の神経毒性に直接的な拮抗作用を示す証拠は未だないものの (130)、これまでの動物実験でセレンがメチル水銀の毒性を減弱させることは実証されており (89, 131)、ヒト胎児期のメチル水銀曝露影響を考える上で、セレンの潜在的重要性を軽視することはできない。生体内組織でのセレンと水銀の複合体形成に関する解析が進んでおり、海棲哺乳動物組織内の総水銀濃度が高くなるにつれて無毒化された HgSe が出現することが示され、セレンが水銀毒性の軽減に一役買っていることが裏づけられた (17, 99)。臍帯血のメチル水銀濃度は母体血の 2 倍程度高いにもかかわらず母子間のセレン濃度に差がないことから (132)、今後水銀とセレン濃度との関連性が見られなかった胎児などでの検討が必要となる。セレンと水銀の相互作用を他の物質との相互作用から切り離して評価するのは困難であり、栄養素の PUFA や環境汚染物質の PCB 等の修飾影響についても、併せて研究が推進されることを期待したい。なお、PUFA の濃度表示には絶対値が使用されるべきであり、血清脂肪酸値に対する相対値 (%) を用いると得られた結果の解釈に混乱を生じ易い (62, 87)。

最後に、小規模金採掘場で金抽出に水銀一金アマルガム法を使用すると、周辺の土壌のみならず動植物に対しても水銀汚染が発生する (133)。しかも金採掘周辺の河

川や河口堆積物にまで水銀汚染は及び、さらに農業・漁業資源を経由することで地域住民への健康被害が懸念される (41–44)。水銀一金アマルガム法と異なる金抽出法としてシアン化法もあるが、これも河川にシアン化合物を大量に放出することになり、水生微小動物の減少などの生物多様性に悪影響を与える (134)。このように金抽出に水銀一金アマルガム法やシアン化法を用いることはいずれも環境汚染や地域住民に健康被害を惹起する可能性が高い。近年、この金抽出に水銀やシアンを用いない礫砂による新たな抽出技術が開発され (135, 136)、今後の水銀汚染防止策に期待が寄せられる。

7. 結 語

水俣会議での水銀条約の採択以後、各国でメチル水銀の曝露評価に関心が高まっており、メチル水銀/水銀に関する論文総数は増加している。疫学研究で依然として注目されているのはメチル水銀の神経毒性に最も感受性の高い胎児期の曝露影響である。これは環境汚染に由来する低濃度曝露による小児発達影響という環境保健学的にも究明すべき最重要課題の一つであるが、軽度でかつ特異性も乏しい影響をより精確に把握する必要がある、この困難を克服する方策を新たに開発していかなければならない。また、出生コホートが成長する中で IQ 低下や機能低下が持続するのか、生後の低濃度メチル水銀曝露によって悪影響がもたらされるのか、今後の課題は尽きない。さらに、検出しようとする影響を攪乱する PCB や殺虫剤系毒性物質など、低濃度での同時曝露による影響の評価も益々重視される。このために検査法や相互作用の見直しを踏まえた研究デザインの立案が求められる。メチル水銀毒性の修飾作用機序については未だ不明な点も多く、ヒトでのデータの蓄積が重要であることは言うまでもないが、さらに実験的および分子毒性学的研究を組み合わせた双方向のアプローチによって毒性機序の解明が一層進展することに期待したい。

謝 辞

本研究は環境省受託研究「重金属等の健康影響に関する総合研究 (平成 25, 26, 27 年度)」の研究費補助 (日本エヌ・ユー・エス株式会社) を受けた。

本研究に係る利益相反はない。

文 献

- (1) 西村 肇, 岡本達明. 水俣病の科学 (増補版). 東京: 日本評論社, 2006.
- (2) Grandjean P, Satoh H, Murata K, Eto K. Adverse effects of methylmercury: environmental health research implications. *Environ Health Perspect* 2010;118:1137–1145.

- (3) Murata K, Sakamoto M. Minamata disease. In: Nriagu JO (ed). *Encyclopedia of Environmental Health*, Volume 3. Burlington: Elsevier, 2011;774–780.
- (4) 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. メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向. *日本衛生学雑誌* 2011;66:682–695.
- (5) Satoh H. Mercury. In: Weiss B (ed). *Aging and Vulnerability to Environmental Chemicals: Age-related Disorders and their Origins in Environmental Exposures*. Cambridge: RSC Publishing, 2013;125–149.
- (6) <http://www.unep.org/PDF/PressReleases/GlobalMercuryAssessment2013.pdf#search=UNEP+mercury> (2016.6.7)
- (7) <http://www.unep.org/chemicalsandwaste/Portals/9/Mercury/Documents/Publications/Mercury%20Acting%20Now.pdf> (2016.6.7)
- (8) 村田勝敬. 意味の異なる 2 つの “予防”. *日本衛生学雑誌* 2008;63:662.
- (9) 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.
- (10) Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter. *N Engl J Med* 2003;348:1517–1526.
- (11) Dakeishi M, Murata K, Grandjean P. Long-term consequences of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk powder. *Environ Health* 2006;5:31.
- (12) Surkan PJ, Zhang A, Tranchtenberg F, Daniel DB, McKinlay S, Bellinger DC. Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 µg/dl. *Neurotoxicology* 2007;28:1170–1177.
- (13) Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL. Blood lead concentrations <10 µg/dl and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect* 2008;116:243–248.
- (14) Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Yaginuma-Sakurai K, Kurokawa N, Nakamura T, Hosokawa T, Satoh H. Prenatal exposures to environmental chemicals and birth order as risk factor for child behavior problems. *Environ Res* 2012;114:47–52.
- (15) Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Kurokawa, Hosokawa T, Satoh H. Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. *Environ Res* 2014;133:321–326.
- (16) Karita K, Suzuki T. Fish eating and variations in selenium and mercury levels in plasma and erythrocytes in free-living healthy Japanese men. *Biol Trace Elem Res* 2002; 90:71–81.
- (17) Nakamura M, Hachiya N, Murata KY, Nakanishi I, Kondo T, Yasutake A, Miyamoto K, Ser PH, Omi S, Furusawa H, Watanabe C, Usuki F, Sakamoto M. Methylmercury exposure and neurological outcomes in Taiji residents accustomed to consuming whale meat. *Environ Int* 2014;68:25–32.
- (18) <http://edoc.mpg.de/478647> (2016.6.7)
- (19) 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.
- (20) 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.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) 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.
- (24) 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.
- (25) 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.
- (26) Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van der 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.
- (27) 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.
- (28) 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.
- (29) Grandjean P. Seven deadly sins of environmental epidemiology and the virtues of precaution. *Epidemiology* 2008; 19:158–162.
 - (30) Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Satoh H, Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental Health. Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health* 2014;14:25.
 - (31) Landrigan PJ, Baker DB. The National Children's Study—end or new beginning? *N Engl J Med* 2015;372:1486–1489.
 - (32) Pearson H. Wanted: 80,000 British babies for massive study: UK launches effort to track children from birth, months after US counterpart closes. *Nature* 2015;518:464–465.
 - (33) Sheehan MC, Burke TA, Navas-Acien A, Breyse PN, McGready J, Fox MA. Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2014;92:254–269.
 - (34) 村田勝敬, 嶽石美和子, 島田美幸, 佐藤 洋. メチル水銀の胎児期曝露の生体指標としての臍帯水銀濃度の有用性の検討. *日本衛生学雑誌* 2007;62:949–959.
 - (35) Sakamoto M, Yasutake A, Doming JD, Chan HM, Kubota M, Murata K. Relationships between trace element concentrations in chorionic tissue of placenta and umbilical cord tissue: potential use as indicators for prenatal exposure. *Environ Int* 2013;60:106–111.
 - (36) Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Kubota M, Murata K. Changes in body burden of mercury, lead, arsenic, cadmium and selenium in infants during early lactation in comparison with placental transfer. *Ecotoxicol Environ Saf* 2012;84:179–184.
 - (37) Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Kawakami S, Murata K. Mercury and docosahexaenoic acid levels in maternal and cord blood in relation to segmental maternal hair mercury concentrations at parturition. *Environ Int* 2012;44:112–117.
 - (38) Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Oliveira RB, Kawakami S, Murata K. Significance of fingernail and toenail mercury concentrations as biomarkers for prenatal methylmercury exposure in relation to segmental hair mercury concentrations. *Environ Res* 2015;136:289–294.
 - (39) Iwai-Shimada M, Satoh H, Nakai K, Tatsuta N, Murata K, Akagi H. Methylmercury in the breast milk of Japanese mothers and lactational exposure of their infants. *Chemosphere* 2015;126:67–72.
 - (40) Iwata T, Sakamoto M, Feng X, Yoshida M, Liu XJ, Dakeishi M, Li P, Qiu G, Jiang H, Nakamura M, Murata K. Effects of mercury vapor exposure on neuromotor function in Chinese miners and smelters. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80:381–387.
 - (41) Meng M, Li B, Shao JJ, Wang T, He B, Shi JB, Ye ZH, Jiang GB. Accumulation of total mercury and methylmercury in rice plants collected from different mining areas in China. *Environ Pollut* 2013;184:179–186.
 - (42) Qiu G, Feng X, Meng B, Zhang C, Gu C, Du B, Lin Y. Environmental geochemistry of an abandoned mercury mine in Yanwuping, Guizhou Province, China. *Environ Res* 2013;125:124–130.
 - (43) Li B, Shi JB, Wang X, Meng M, Huang L, Qi XL, He B, Ye ZH. Variations and constancy of mercury and methylmercury accumulation in rice grown at contaminated paddy field sites in three Provinces of China. *Environ Pollut* 2013;181:91–97.
 - (44) Nakazawa K, Nagafuchi O, Kawakami T, Inoue T, Yokota K, Serikawa Y, Cyio B, Elvince R. Human health risk assessment of mercury vapor around artisanal small-scale gold mining area, Palu city, Central Sulawesi, Indonesia. *Ecotoxicol Environ Saf* 2015;124:155–162.
 - (45) Li P, Feng X, Chan HM, Zhang X, Du B. Human body burden and dietary methylmercury intake: the relationship in a rice-consuming population. *Environ Sci Technol* 2015;49:9682–9689.
 - (46) Xu X, Newman MC. Mercury exposure as a function of fish consumption in two Asian communities in Coastal Virginia, USA. *Arch Environ Contam Toxicol* 2015;68: 462–475.
 - (47) Buchanan S, Anglen J, Turyk M. Methyl mercury exposure in populations at risk: analysis of NHANES 2011–2012. *Environ Res* 2015;140:56–64.
 - (48) Yang HR, Kim NY, Hwang LH, Park JS, Kim JH. Mercury contamination and exposure assessment of fishery products in Korea. *Food Addit Contam (Part B)* 2015;8: 44–49.
 - (49) Basu N, Tutino R, Zhang Z, Cantonwine DE, Goodrich JM, Somers EC, Rodriguez L, Schnaas L, Solano M, Mercado A, Peterson K, Sanchez BN, Hernandez-Avila M, Hu H, Tellez-Rojo MM. Mercury levels in pregnant women, children, and seafood from Mexico City. *Environ Res* 2014;135:53–69.
 - (50) Lei B, Zhang K, An J, Zhang X, Yu Y. Human health risk assessment of multiple contaminants due to consumption of animal-based foods available in the markets of Shanghai, China. *Environ Sci Pollut Res* 2015;22:4434–4446.
 - (51) Castilhos Z, Rodrigues-Filho S, Cesar R, Rodrigues AP, Villas-Bôas R, de Jesus I, Lima M, Faial K, Miranda A, Brabo E, Beinhoff C, Santos E. Human exposure and risk assessment associated with mercury contamination in artisanal gold mining areas in the Brazilian Amazon. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22:11255–11264.
 - (52) Bastos WR, Dórea JG, Bernardi JV, Lauthartte LC, Mussu MH, Lacerda LD, Malm O. Mercury in fish of the Madeira river (temporal and spatial assessment), Brazilian Amazon. *Environ Res* 2015;140:191–197.
 - (53) Ceccatto AP, Testoni MC, Ignácio AR, Santos-Filho M, Malm O, Díez S. Mercury distribution in organs of fish species and the associated risk in traditional subsistence

- villagers of the Pantanal wetland. *Environ Geochem Health* 2016;38:713–722.
- (54) Olivero-Verbel J, Caballero-Gallardo K, Turizo-Tapia A. Mercury in the gold mining district of San Martin de Loba, South of Bolivar (Colombia). *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22:5895–5907.
- (55) Pinedo-Hernández J, Marrugo-Negrete J, Díez S. Speciation and bioavailability of mercury in sediments impacted by gold mining in Colombia. *Chemosphere* 2015;119:1289–1295.
- (56) López-Blanco C, Collahuazo L, Torres S, Chinchay L, Ayala D, Benítez P. Mercury pollution in soils from the Yacuambi river (Ecuadorian Amazon) as a result of gold placer mining. *Bull Environ Contam Toxicol* 2015;95:311–316.
- (57) Niane B, Guédron S, Moritz R, Cosio C, Ngom PM, Deverajan N, Pfeifer HR, Poté J. Human exposure to mercury in artisanal small-scale gold mining areas of Kedougou region, Senegal, as a function of occupational activity and fish consumption. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22:7101–7111.
- (58) Obi E, Okafor C, Igwebe A, Ebenebe J, Afonne OJ, Ifediata F, Orisakwe OE, Nriagu JO, Basu N. Elevated prenatal methylmercury exposure in Nigeria: evidence from maternal and cord blood. *Chemosphere* 2015;119:485–489.
- (59) Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth. *J Pediatr* 2004;144:169–176.
- (60) Murata K, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* 2004;144:177–183.
- (61) Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neuro-behavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28:627–632.
- (62) Choi AL, Mogensén UB, Bjerve KS, Debes F, Weihe P, Grandjean P, Budtz-Jørgensen E. Negative confounding by essential fatty acids in methylmercury neurotoxicity associations. *Neurotoxicol Teratol* 2014;42:85–92.
- (63) Grandjean P, Weihe P, Debes F, Choi AL, Budtz-Jørgensen E. Neurotoxicity from prenatal and postnatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 2014;43:39–44.
- (64) Osuna CE, Grandjean P, Weihe P, El-Fawal HA. Autoantibodies associated with prenatal and childhood exposure to environmental chemicals in Faroese children. *Toxicol Sci* 2014;142:158–166.
- (65) Hsi HC, Jiang CB, Yang TH, Chien LC. The neurological effects of prenatal and postnatal mercury/methylmercury exposure on three-year-old children in Taiwan. *Chemosphere* 2014;100:71–76.
- (66) Marques RC, Bernardi JVE, Abreu L, Dorea JG. Neurodevelopment outcomes in children exposed to organic mercury from multiple sources in a tin-ore mine environment in Brazil. *Arch Environ Contam Toxicol* 2015;68:432–441.
- (67) van Wijngaarden E, Thurston SW, Myers GJ, Strain JJ, Weiss B, Zarcone T, Watson GE, Zareba G, McSorley EM, Mulhem MS, Yeates AJ, Henderson J, Gedeon J, Shamlaye CF, Davidson PW. Prenatal methylmercury exposure in relation to neurodevelopment and behavior at 19 years of age in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicol Teratol* 2013;39:19–25.
- (68) Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Dakeishi 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.
- (69) Periard D, Beqiraj B, Hayoz D, Viswanathan B, Evans K, Thurston SW, Davidson PW, Myers GJ, Bovet P. Associations of baroreflex sensitivity, heart rate variability, and initial orthostatic hypotension with prenatal and recent postnatal methylmercury exposure in the Seychelles child development study at age 19 years. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:3395–3405.
- (70) Strain JJ, Yeates AJ, van Wijngaarden E, Thurston SW, Mulhem MS, McSorley EM, Watson GE, Love TM, Smith TH, Yost K, Harrington D, Shamlaye CF, Henderson J, Myers GJ, Davidson PW. Prenatal exposure to methylmercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 months of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *Am J Clin Nutr* 2015;101:530–537.
- (71) van Wijngaarden E, Davidson PW, Smith TH, Evans K, Yost K, Love T, Thurston SW, Watson GE, Zareba G, Bums CM, Shamlaye CF, Myers GJ. Autism spectrum disorder phenotypes and prenatal exposure to methylmercury. *Epidemiology* 2013;24:651–659.
- (72) Watson GE, van Wijngaarden E, Love TM, McSorley EM, Bonham MP, Mulhem MS, Yeates AJ, Davidson PW, Shamlaye CF, Strain JJ, Thurston SW, Harrington D, Zareba G, Wallace JM, Myers GJ. Neurodevelopmental outcomes at 5 years in children exposed prenatally to maternal dental amalgam: The Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicol Teratol* 2013;39:57–62.
- (73) van Wijngaarden E, Harrington D, Kobrosly R, Thurston SW, O'Hara T, McSorley EM, Myers GJ, Watson GE, Shamlaye CF, Strain JJ, Davidson PW. Prenatal exposure to methylmercury and LCPUFA in relation to birth weight. *Ann Epidemiol* 2014;24:273–278.
- (74) 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.
- (75) Goudarzi H, Nakajima S, Ikeno T, Sasaki S, Kobayashi S, Miyashita C, Ito S, Araki A, Nakazawa H, Kishi R. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy: The Hokkaido Study. *Sci Total Environ* 2016;541:1002–1010.

- (76) Orenstein STC, Thurston SW, Bellinger DC, Schwartz JD, Amarasiwardena CJ, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine and methylmercury exposure and memory and learning in school-age children in communities near the New Bedford harbor superfund site, Massachusetts. *Environ Health Perspect* 2015;122:1253–1259.
- (77) Inoue S, Yorifuji T, Tsuda T, Doi H. Short-term effect of severe exposure to methylmercury on atherosclerotic heart disease and hypertension mortality in Minamata. *Sci Total Environ* 2012;417–418:291–293.
- (78) Kalish BT, Rifas-Shiman SL, Wright RO, Amarasiwardena CJ, Jayawardene I, Jayawardene I, Gillman MW, Lipshultz ST, Oken E. Associations of prenatal maternal blood mercury concentrations with early and mid-childhood blood pressure: a prospective study. *Environ Res* 2014;133:327–333.
- (79) Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, Grandjean P, Siscovick DS, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB, Curhan GC, Forman JP. Mercury exposure and risk of hypertension in US men and women in 2 prospective cohort. *Hypertension* 2012;60:645–652.
- (80) Rajaei M, Sánchez BN, Renne EP, Basu N. An investigation of organic and inorganic mercury exposure and blood pressure in a small-scale gold mining community in Ghana. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:10020–10038.
- (81) Ginsberg G, Sonawane B, Nath R, Lewandowski P. Methylmercury-induced inhibition of paraoxonase-1 (PON1)-implications for cardiovascular risk. *J Toxicol Environ Health* 2014;77:1004–1023.
- (82) Laird BD, Goncharov AB, Ayotte P, Chan HM. Relationship between the esterase paraoxonase-1 (PON1) and metal concentrations in the whole blood of Inuit in Canada. *Chemosphere* 2015;120:479–485.
- (83) Li P, Du B, Chan HM, Feng X. Human inorganic mercury exposure, renal effects and possible pathways in Wanshan mercury mining area, China. *Environ Res* 2015;140:198–204.
- (84) Rothenberg SE, Korrick SA, Fayad R. The influence of obesity on blood mercury levels for U.S. non-pregnant adults and children: NHANES 2007–2010. *Environ Res* 2015;138:173–180.
- (85) Miyashita C, Sasaki S, Ikeno T, Araki A, Ito S, Kajiwara J, Todaka T, Hachiya N, Yasutake A, Murata K, Nakajima T, Kishi R. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and polyunsaturated fatty acids on birth size. *Sci Total Environ* 2015;533:256–265.
- (86) Wells EM, Herbstman JB, Lin YH, Jarrett J, Verdon CP, Ward C, Caldwell KL, Hibbeln JR, Witter FR, Halden RU, Goldman LR. 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* 2016;124:373–379.
- (87) Turunen AW, Jula A, Suominen AL, Männistö S, Marniemi J, Kiviranta H, Tiittanen P, Karanko H, Moilanen L, Nieminen MS, Kesäniemi YA, Kähönen M, Verkasalo PK. Fish consumption, omega-3 fatty acids, and environmental contaminants in relation to low-grade inflammation and early atherosclerosis. *Environ Res* 2013;120:43–54.
- (88) Yamashita Y, Yamashita M. Identification of a novel selenium-containing compound, selenoneine, as the predominant chemical form of organic selenium in the blood of bluefin tuna. *J Biol Chem* 2010;285:18134–18138.
- (89) Yamashita M, Yamashita Y, Suzuki T, Kani Y, Mizusawa N, Imamura S, Takemoto K, Hara T, Hossain MA, Yabu T, Touhata K. Selenoneine, a novel selenium-containing compound, mediates detoxification mechanisms against methylmercury accumulation and toxicity in zebrafish embryo. *Mar Biotechnol* 2013;15:559–570.
- (90) Yamashita M, Yamashita Y, Ando T, Wakamiya J, Akiba S. Identification and determination of selenoneine, 2-selenyl-N α , N α , N α -trimethyl-L-histidine, as the major organic selenium in blood cells in a fish-eating population on remote Japanese Islands. *Biol Trace Elem Res* 2013;156:36–44.
- (91) Zayas ZP, Ouerdane L, Mounicou S, Lobinski R, Monperrus M, Amouroux D. Hemoglobin as a major binding protein for methylmercury in white-sided dolphin liver. *Anal Bioanal Chem* 2014;406:1121–1129.
- (92) Branco V, Godinho-Santos A, Gonçalves J, Lu J, Holmgren A, Carvalho C. Mitochondrial thioredoxin reductase inhibition, selenium status, and Nrf-2 activation are determinant factors modulating the toxicity of mercury compounds. *Free Radic Biol Med* 2014;73:95–105.
- (93) Truong HY, Chen YW, Belzile N. Effect of sulfide, selenite and mercuric mercury on the growth and methylation capacity of the sulfate reducing bacterium *Desulfovibrio desulfuricans*. *Sci Total Environ* 2013;449:373–384.
- (94) Truong HY, Chen YW, Saleh M, Nehzati S, George GN, Pickering IJ, Belzile N. Proteomics of *Desulfovibrio desulfuricans* and X-ray absorption spectroscopy to investigate mercury methylation in the presence of selenium. *Metallomics* 2014;6:465–475.
- (95) Penglase S, Hamre K, Ellingsen S. Selenium and mercury have a synergistic negative effect on fish reproduction. *Aquat Toxicol* 2014;149:16–24.
- (96) Amlund H, Lundebye AK, Boyle D, Ellingsen S. Dietary selenomethionine influences the accumulation and depuration of dietary methylmercury in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol* 2015;158:211–217.
- (97) Mailman M, Bodaly RA, Paterson MJ, Thompson S, Flett RJ. Low-level experimental selenite additions decrease mercury in aquatic food chains and fish muscle but increase selenium in fish gonads. *Arch Environ Contam Toxicol* 2014;66:32–40.
- (98) Huang SS, Hung SS, Chan HM. Maintaining tissue selenium species distribution as a potential defense mechanism against methylmercury toxicity in juvenile white sturgeon (*Acipenser transmontanus*). *Aquat Toxicol* 2014;156:88–95.
- (99) Sakamoto M, Itai T, Yasutake A, Iwasaki T, Yasunaga G, Fujise Y, Nakamura M, Murata K, Chan MH, Domingo JL, Marumoto M. Mercury speciation and selenium in

- toothed-whale muscles. *Environ Res* 2015;143:55–61.
- (100) Li X, Yin D, Yin J, Chen Q, Wang R. Dietary selenium protect against redox-mediated immune suppression induced by methylmercury exposure. *Food Chem Toxicol* 2014;72C:169–177.
- (101) Park SK, Lee S, Basu N, Franzblau A. Associations of blood and urinary mercury with hypertension in U.S. adults: the NHANES 2003–2006. *Environ Res* 2013;123:25–32.
- (102) He K, Xun P, Liu K, Morris S, Reis J, Guallar E. Mercury exposure in young adulthood and incidence of diabetes later in life: the CARDIA Trace Element Study. *Diabetes Care* 2013;36:1584–1589.
- (103) Ng S, Lin C-C, Hwang Y-H, Hsieh W-S, Liao H-F, Chen P-C. Mercury, APOE, and children's neurodevelopment. *Neurotoxicology* 2013;37:85–92.
- (104) Ng S, Lin C-C, Jeng S-F, Hwang Y-H, Hsieh W-S, Chen P-C. Mercury, APOE, and child behavior. *Chemosphere* 2015;120:123–130.
- (105) Drevnick PE, Lamborg CH, Horgan MJ. Increase in mercury in Pacific yellowfin tuna. *Environ Toxicol Chem* 2015;34:931–934.
- (106) Nakagawa R, Yumita Y. Change and behavior of residual mercury in paddy soils and rice of Japan. *Chemosphere* 1998;37:1483–1487.
- (107) 大島晴美, 上野英二, 斎藤 勲, 松本 浩. 玄米および魚介類中カドミウム, 鉛, 水銀, ヒ素, セレン, マンガン, 銅および亜鉛の分析における誘導結合プラズマ質量分析法と原子吸光光度法の比較. *食品衛生学雑誌* 2004;45:270–276.
- (108) Kido M, Yustiawati Syawal MS, Sulastri, Hosokawa T, Tanaka S, Saito T, Iwakuma T, Kurasaki M. Comparison of general water quality of rivers in Indonesia and Japan. *Environ Monit Assess* 2009;156:317–329.
- (109) 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.
- (110) Myers GJ, Davidson PW, Watson GE, van Wijngaarden E, Thurston SW, Strain JJ, Shamlaye CF, Bovet P. Methylmercury exposure and developmental neurotoxicity. *Bull World Health Organ* 2015;93:132–133.
- (111) Debes F, Weihe P, Grandjean P. Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. *Cortex* 2016;74:358–369.
- (112) Tanaka H, Tsukuma H, Oshima A. Long-term prospective study of 6104 survivors of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk powder in 1955. *J Epidemiol* 2010;20:439–445.
- (113) Jensen AR. *Genetics and Education*. New York: Harper & Row Publishers, 1972.
- (114) Kaufman AS, Kaufman NI. *Kaufman Assessment Battery for Children Interpretive Manual*. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1983.
- (115) Lange RT. *Performance IQ. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer, 2011;1907–1908.
- (116) Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children—Third Edition (WISC-III)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1991.
- (117) Tatsuta N, Nakai K, Satoh H, Murata K. Impact of the Great East Japan Earthquake on child's IQ. *J Pediatr* 2015;167:745–751.
- (118) Boucher O, Muckle G, Jacobson JL, Carter RC, Kaplan-Estrin M, Ayotte P, Dewailly É, Jacobson SW. Domain-specific effects of prenatal exposure to PCBs, mercury, and lead on infant cognition: results from the Environmental Contaminants and Child Development Study in Nunavik. *Environ Health Perspect* 2014;122:310–316.
- (119) Robin AL. *ADHD in Adolescents: Diagnosis and Treatment*. New York: Guilford Press, 1998.
- (120) 苗村育郎. 自殺の内景—若者の心と人生. 秋田: 無明舎出版, 2015.
- (121) Ramirez GB, Cruz MCV, Pagulayan O, Ostrea E, Dalisay C. The Tagum Study I: analysis and clinical correlates of mercury in maternal and cord blood, breast milk, meconium, and infants' hair. *Pediatrics* 2000;106:774–781.
- (122) Foldspang A, Hansen JC. Dietary intake of methylmercury as a correlate of gestational length and birth weight among newborns in Greenland. *Am J Epidemiol* 1990;132:310–317.
- (123) Rushton L. Reporting of occupational and environmental research: use and misuse of statistical and epidemiological method. *Occup Environ Med* 2000;57:1–9.
- (124) Herman HG, Mirembert H, Nini N, Feit H, Schreiber L, Bar J, Kovo M. The effects of maternal smoking on pregnancy outcome and placental histopathology lesions. *Reprod Toxicol* (DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.05.022).
- (125) Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. Intervention study on cardiac autonomic nervous effects of methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32:240–245.
- (126) Ruus A, Øverjordet IB, Braaten HF, Evensen A, Christensen G, Heimstad ES, Gabrielsen GW, Borgå K. Methylmercury biomagnification in an Arctic pelagic food web. *Environ Toxicol Chem* 2015;34:2636–2643.
- (127) Ralston NV, Ralston CR, Raymond LJ. Selenium health benefit values: updated criteria for mercury risk assessments. *Biol Trace Elem Res* 2016;171:262–269.
- (128) Gilman CL, Soon R, Sauvage L, Ralston NV, Berry MJ. Umbilical cord blood and placental mercury, selenium and selenoprotein expression in relation to maternal fish consumption. *J Trace Elem Med Biol* 2015;30:17–24.
- (129) Usuki F, Fujimura M. Decreased plasma thiol antioxidant barrier and selenoproteins as potential biomarkers for ongoing methylmercury intoxication and an individual protective capacity. *Arch Toxicol* 2016;90:917–926.
- (130) Choi AL, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Steuerwald U, Debes F, Weihe P, Grandjean P. Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ Res* 2008;107:45–52.
- (131) Sakamoto M, Yasutake A, Kakita A, Rhufuku 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;47:2862–2868.
- (132) Sakamoto M, Murata K, Kubota M, Nakai K, Satoh H. Mercury and heavy profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population. *Ecotoxicol Environ Saf* 2010;73:1–6.
- (133) Odumo BO, Carbonell G, Angeyo HK, Patel JP, Torrijos M, Rodriguez Martin JA. Impact of gold mining associated with mercury contamination in soil, biota sediments and tailings in Kenya. *Environ Sci Pollut Res* 2014;21:12426–12435.
- (134) Guimaraes JR, Betancourt O, Miranda MR, Barriga R, Cueva E, Betancourt S. Long-range effect of cyanide on mercury methylation in a gold mining area in southern Ecuador. *Sci Total Environ* 2011;409:5026–5033.
- (135) http://www.icohweb.org/site_new/multimedia/newsletter/pdf/icoh_newsletter_vol12_no1.pdf (2016.4.1)
- (136) Køster-Rasmussen R, Westergaard ML, Brasholt M, Gutierrez R, Jørs E, Thomsen JF. Mercury pollution from small-scale gold mining can be stopped by implementing the gravity-borax method: a two-year follow-up study from two mining communities in the Philippines. *New Solut* 2016;25:567–587.