

表 3 出生体重に関連した指標

	偏回帰係数	標準偏回帰係数	p
出産時年齢	0.001	0.062	0.207
母親魚摂取量(g/yr)	0.011	0.110	0.016
妊娠前 BMI(kg/m ²)	0.170	0.199	<0.001
在胎週数(weeks)	0.030	0.330	<0.001
臍帯血 PCB(ng/g-fat)	-0.024	-0.126	0.009
母親毛髪総水銀(μg/g)	-0.017	-0.089	0.051
児の性(男児)	0.014	0.139	0.001
出生順位(第2子以降)	0.012	0.058	0.244
妊娠中の喫煙習慣(非喫煙)	0.006	0.033	0.461
妊娠中の飲酒習慣(飲酒なし)	-0.005	-0.036	0.411

重回帰分析による。n=438.

は PCB 曝露について負の影響が示されたが、曝露の影響は統計学的に有意であるものの、その影響は絶対量としてはかならずしも大きいものではなく、リスク評価に際しては慎重に結論すべきと考えられた。すくなくとも児の成長と発達を待つて総合的な解釈が必要と考えられた。

PCB やメチル水銀は魚摂取を介して曝露を受けることを述べた。このため PCB や毛髪総水銀は魚摂取量と正に相関する傾向が観察されるものの、新生児行動評価や出生体重に対する影響は曝露指標と魚摂取量では逆の影響が示された。PCB およびメチル水銀の曝露を軽減するのは魚摂取量の制限が有効であるものの¹⁶⁾、魚にはω-3系不飽和脂肪酸など子どもの発達に寄与する栄養素が含まれており、魚摂取量の機械的な抑制は不飽和脂肪酸の欠乏というリスクのトレードオフが懸念される。魚介類摂取のリスク評価には不飽和脂肪酸摂取量の把握など栄養学的な解析を同時に行うことが必須と考えられた。

おわりに

海外におけるメチル水銀の先行研究では7歳ごろの調査から重要な知見が得られている。TSCDも現在7歳の追跡調査を進めているところであり、知能検査に加え、他覚的な測定法である脳波検査、心拍変動測定など総合的に解析する計画である。出生コホート調査は長い時間を要する疫学調査であるが、今後も児の成長と発達を見守りながら着実な進展をめざしたい。

文献

- 1) Nakai, K. and Satoh, H. : *Tohoku J. Exp. Med.*, **196** : 89-98, 2002.
- 2) 仲井邦彦, 佐藤 洋 : 医学のあゆみ, **228** : 769-775, 2009.
- 3) Nakai, K. et al. : *Tohoku J. Exp. Med.*, **202** : 227-237, 2004.
- 4) Satoh, H. : *Tohoku J. Exp. Med.*, **201** : 1-9, 2003.
- 5) 佐藤 洋 : 日本衛生学雑誌, **64** : 176-179, 2009.
- 6) 岡 知子・他 : 医学のあゆみ, **212** : 259-262, 2005.
- 7) 龍田 希・他 : 日本衛生学雑誌, **65** : 516-523, 2010.
- 8) 龍田 希・他 : 医学のあゆみ, **234** : 1137-1138, 2010.
- 9) Nakamura, T. et al. : *Sci. Total Environ.* **394** : 39-51, 2008.
- 10) 仲井邦彦・他 : 日本衛生学雑誌, **64** : 749-758, 2009.
- 11) Kurokawa, N. et al. : *Organohalogen Compounds*, **70** : 2256-2259, 2008.
- 12) Suzuki, K. et al. : *Environ. Res.*, **110** : 699-704, 2010.
- 13) Nakai, K. et al. : POPs Research in Asia(ed. by Morita, M.). Isebu, Tokyo, 2008, pp.405-408.
- 14) Suzuki, K. et al. : *Psychol. Reports*, **99** : 97-106, 2006.
- 15) Suzuki, K. et al. : Research Focus on Smoking and Women's Health(ed. by Tolson, K. and Veksler, E.). Nova Science Publ., New York, 2008, pp.183-198.
- 16) Yaginuma-Sakurai, K. et al. : *Public Health Nutr.*, **12** : 2352-2358, 2009.
- 17) 村田勝敬, 嶽石美和子 : 日本衛生学雑誌, **60** : 4-14, 2005.
- 18) Fångström, B. et al. : *Environ. Health*, **4** : 12, 2005.
- 19) Barr, D. B. et al. : *Chemosphere*, **62** : 1167-1182, 2006.
- 20) Weihe, P. et al. : *Environ. Sci. Technol.*, **42** : 6291-6295, 2008.
- 21) Davidson, P. W. et al. : *Neurotoxicology*, **16** : 665-676, 1995.
- 22) Davidson, P. W. et al. : *JAMA*, **280** : 701-707, 1998.

世界における先行出生コホート研究の教訓

Lessons from preceding birth cohort studies carried out in the world

村田勝敬 間正理恵

Katsuyuki MURATA¹ and Rie MASHO²

秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座¹, 環境情報科学センター²

◎出生コホート研究は、妊娠中や授乳中に曝露する有害環境因子による健康障害を子どもが成長する過程で検証するために、世界各地で行われている。本稿では、有害環境因子としてメチル水銀、PCBとダイオキシン類、鉛を、また健康影響として神経系を扱った出生コホート研究を中心に概説する。そのなかで、環境省“子どもの健康と環境に関する全国調査”(エコチル調査)を遂行するにあたって重要と考えられる教訓を抽出する。



出生コホート研究, 有害環境因子, 神経影響, 交絡因子, 測定バイアス

水俣病患者の多発地域で脳性麻痺に酷似した子どもたちが増えてきていることに気づいたのはその母親たちであった。成人や小児の水俣病患者との症状の類似から、それが水俣病と関係あるのではないかと思いつきながら、彼女たちにはそれを証明する方法がないまま時間が経過していった。水俣病研究班の疫学調査の結果、それらの患児の発生頻度が脳性麻痺よりはるかに高いことが明らかになったが、これらが胎児期に母親の胎内で胎盤を介して有機水銀を取り込んだ中毒だということが認められたのは、2人の患児が死亡して解剖され、その中枢神経系の病理組織所見が水俣病と近似していることがわかってからであった¹⁾。

出生コホート研究とは

地理気候的条件、社会経済、文化・習慣の違いにより研究仮説の視点は異なるものの、出生コホート研究は世界各地で行われている。この研究の主要な目的は、妊娠中や授乳中に曝露する有害環境因子による健康障害を子どもが成長するなかで観察を通して検証することにある。実際の研究

では周産期曝露を抑制することにより、生まれてくる子どもたちが機能障害、能力障害、社会的不利を将来こうむることのないようにできる疾患や健康問題が取り扱われる。すなわち、健康障害が将来にわたって持続する、または後遺症として残りうる疾患、たとえば中枢神経障害などがしばしば検討されてきた。

知能や精神神経発達障害は小児が5~7歳になるまで、その影響を評価できないことが多い。一方、その評価時期に至るまでに養育者の社会階層や知的レベルなどを含む生活環境が複雑に交絡することが指摘されている²⁻⁴⁾。しかも軽度の健康影響では小児が自覚症状を発することも少なく、臨床医学に馴染まないという理由で医学的関心が向けられないこともある。これは、医師が神経生理学的検査で神経伝導遅延を認めても患者自身の無愁訴を理由に健康障害の存在を見ず、あるいは糖尿病や高血圧の患者が合併症の出現するまで病気を過小評価するのと似ている。にもかかわらず、小児が抱える知的障害や精神神経発達障害は成人するにつれ社会的不参加につながる可能性

もあり、社会負担増(保健医療費の増大や経済的損失など)を招きうる⁵⁾。

生後の子どもの曝露影響のみを観察するのであれば、“出生”を冠する必要はない。また、胎児期の有害環境因子の影響が生後治癒可能な疾患であるならば、莫大な費用をかけて長期間追跡する意義は薄れる。生後の介入により回復する疾患は、その介入を開始した時点で新規の研究となる。たとえば、有害環境因子によって先天奇形が生じた場合、確定診断後、ふさわしい時期を選んで外科的手術などが施される。疫学研究として当該環境因子の因果関係の検証や臨界曝露濃度の推定は行われるものの、治療後の追跡は“介入研究”であり、コホート研究の目的からは外れるのである。

出生コホート研究の意義

小児が生活環境のなかで将来の生活習慣病に直結する有害環境因子にさらされることはありうる。小児保健研究の多くは生前に異常が認められなかったという仮定の下で行われているが、それはみかけ上の“健康”でしかない。出生時に有害環境因子の曝露がなかったことを保証するには、出生コホート研究が実施されねばならない。また、これまで先天性疾患と称されてきた病気も有害環境因子の胎児期曝露に起因していたかもしれない。要約すると出生コホート研究を行う意義は大きく3つある。すなわち、①有害環境因子の胎児期曝露による健康影響を明らかにする、②胎児期に有害環境因子の曝露を(測定しうる範囲で)受けていなかったことを確認する、③生後の有害環境因子を測定することによって小児疾患の発症要因を解明する、である。

数多い出生コホート研究をすべて概説することは不可能なので、本稿では神経系影響を扱った研究に絞る。そのうえ、有害環境因子も列挙すると際限ないので、代表的なメチル水銀、ポリ塩化ビフェニール(PCB)およびダイオキシン類、鉛に限定する。これら先行研究の検討から、今後のエコチル調査に有用と考えられる教訓を抽出する。

メチル水銀に関する出生コホート研究

イラクのメチル水銀中毒禍(1971年)では、メチ

ル水銀殺菌剤で処理された種子小麦を原料としたパンを食した農民を中心に、多数の犠牲者(死者約500人)が出た。調査を行ったアメリカ・ロチェスター大学研究グループは、メチル水銀による神経障害に関する量-反応関係を世界に向けて発信した⁶⁾。イラクにおける中毒禍(および水俣病)は通常の食生活と大きく乖離した高濃度のメチル水銀曝露で発生したが、世界の研究者の関心事は低濃度メチル水銀曝露による健康影響がどのレベルで起こりはじめるかである。この間に答えるために、魚多食集団のいるニュージーランド、デンマーク自治領フェロー諸島、セイシェル共和国を舞台として出生コホート研究が実施された。そして、それぞれの研究成果が出揃った1998年以降、低濃度メチル水銀曝露が小児神経発達に影響するかどうかについて後二者の間で論争がはじまった^{2,3)}。

比較の際、争点が噛み合わない主たる理由は両グループで測定した曝露指標や影響指標に共通性が少ないことであった⁷⁾。曝露指標として使用された生体試料は、セイシェルでは出産後数カ月の間に母親から採取した毛根部9cm長の毛髪であり、フェロー諸島では出産後の母親毛根部3~9cm長の毛髪のほかに臍帯血であった。その後、両グループで似通った神経発達検査もいくつか行われたが、結論は平行線のままであった。フェロー諸島の研究グループは数理モデルを駆使してセイシェル小児発達研究における過小評価を問題視した⁸⁾。これに対しメチル水銀は小児の神経発達(あるいは血圧)に、あるときは正の、あるときは負の関連を示し、結果に一貫性がないことをセイシエルの研究グループは強調し、メチル水銀の影響と称するものは“偶然以外の何物でもない”と主張した⁹⁾。

伝統的にクジラ肉を蛋白源としてきたフェロー諸島で出生コホート研究(母子1,022組)が行われ、曝露指標の母親毛髪水銀濃度は中央値4.5(範囲0.2~39.1) $\mu\text{g/g}$ 、臍帯血水銀濃度は中央値24.2 $\mu\text{g/l}$ であった⁷⁾。7歳児と14歳児で神経系の検査が行われ、神経心理・行動検査では記憶、注意、言語などの能力が出生時のメチル水銀の増加に伴って低下した^{2,10)}。同様に、出生時メチル水銀の増加に比例して聴性脳幹誘発電位潜時の延長や自律神経機能の低下が起こることを明らかにし

た^{11,12)}。もっともセレンのメチル水銀神経毒性に保護作用を示す証拠はみつからなかった¹³⁾。

1人当りの魚摂食量が世界有数のセイシエル共和国で行われた研究(母子779組)では、母親の毛髪水銀濃度は平均6.8(0.5~26.7)μg/gであり、子どもの発達影響は5.5歳と9歳のときに調べられた^{3,14)}。この小児発達研究ではメチル水銀と神経発達影響との関係に一貫性がみられず、わずかに9歳児の毛髪水銀濃度と注意欠陥-多動性障害指標の間に有意な関連が認められるのみであった¹⁵⁾。

論争に終止符を打ったのは皮肉にも、あらたに行われたセイシエル小児発達栄養研究であった¹⁶⁾。母子229組からなるこの研究は、魚由来の母体血漿多価不飽和脂肪酸(PUFA)が神経発達に有益な影響をもたらすことを示したが、その有益な影響も出産時の母親毛髪水銀の影響を考慮すると消失した。さらに、PUFA値を調整後の毛髪水銀と神経発達の間に関連も観察された。この論文が示唆的であるのは、魚摂食に伴い母親の血漿PUFAと毛髪水銀が並行して高くなったことである(ドコサヘキサエン酸とω-3PUFAの毛髪水銀との相関係数はそれぞれ $r=0.32$ と 0.31 , $p<0.001$)。フェロー諸島の研究では説明変数に毛髪水銀と臍帯水銀のほかに魚摂取量を使っていたが、セイシエル小児発達研究では毛髪水銀のみであり、ω-3PUFAに相当する説明変数がなかった。このため、毛髪水銀濃度が、あるときは毛髪水銀そのものを指し、別のときにはω-3PUFAを反映して一貫性のない結果を出したと考えると辻褄があう。実際、後発の東北コホート研究では、魚摂取量と臍帯血PCBを調整後、メチル水銀の増加がブラゼルトン新生児行動評価の運動機能低下と関連したと報告されている⁴⁾。

PCBおよびダイオキシン類の神経影響

PCBおよびダイオキシン類の健康影響に関する出生コホート研究はオランダ、ドイツ、スペイン、アメリカ、メキシコなどで行われている。オランダでは1990~1992年に出生コホート(418名)を立ち上げた。臍帯および母体の血漿中PCBや母乳中PCBのほか、ダイオキシン類(PCDDおよびPCDF)を測定し、その後の神経毒性影響を調

べた。結果として母乳中のPCB、PCDDおよびPCDF濃度は新生児の神経学的適性検査の低下と関連したが¹⁷⁾、18カ月児の神経学的状態は経胎盤PCB曝露指標と負の関連を認め¹⁸⁾、42カ月児の神経学的状態にはいずれの曝露指標も関連しなかった¹⁹⁾。その後、PCBやダイオキシン類の遊戯行動における“女らしさ”や認知機能を反映するP300潜時を検討したが^{20,21)}、母乳からの曝露というよりも胎児期曝露の重要性が強調された。

ドイツの出生コホート研究は1993~1995年に集めた母子ペア171組からなり、臍帯血および母乳中のPCBを測定し、ベイリー乳幼児発達検査(BSID, 30カ月児まで)や子どものためのカウフマン評価バッテリー(42カ月児)を用いて精神運動発達への影響を検討した²²⁾。この研究では、周産期以後のPCB曝露が42カ月児までの精神運動発達を抑制することが報告された。

一方、スペインで実施された出生コホート研究(475名)は、臍帯血のPCB、ヘキサクロロベンゼン(HCB)、ジクロロジフェニルジクロロエチレン(DDE)などを測定し、DDEが1歳および4歳児の発達指標(BSIDなど)の低下と関連することを示した^{23,24)}。また、HCBが学童前児童の注意欠陥-多動性障害の増加リスクとなりうると報告した²⁵⁾。アメリカ・ノースカロライナのコホート研究(912名)では母乳中のPCBやDDEが新生児および2歳児までの発達影響に抑制的に関連することを示したが²⁶⁾、3~5歳児になると曝露と発達影響との間の関連性は有意でなくなった²⁷⁾。

このように、PCBやダイオキシン類の神経系影響は研究者間で異なり、しかも同一出生コホートのなかですら経時的に変化した。また、フェロー諸島の住民はクジラの脂身を食べるので、臍帯血PCB濃度は高かった²⁸⁾。PCB単独の相関分析では神経行動学的成績と有意な負の相関もみられたが、メチル水銀影響を考慮するとPCBの有意な関連は消失し、メチル水銀の有害影響のみが残った。以上のことから、①交絡する重要な環境化学物質が測定されていなかった、②当の神経影響が可逆的であった、③曝露指標の測定時期と当該環境物質による影響の発現時期が大幅にズレていた、などが混乱の原因として推測される。

鉛影響に関するコホート研究

南オーストラリアのポートピーリーには鉛精錬所があり、この地と周辺地域の小児 723 名が追跡された。生後の平均血中鉛濃度 $12.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ の小児は、平均 $4.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ の小児と比較して知能検査 GCI 得点が 7.2 点低かった²⁹⁾。また、7 歳児 494 名で出生時および生後の血中鉛濃度と WISC-R の IQ 得点との間に有意な相関がみられ、交絡因子の調整後でも生後の血中鉛濃度と有意な関連を示した³⁰⁾。その後、ロチェスターにおけるコホート研究では、さらに低い血中鉛濃度(通算平均 $5\sim 9.9 \mu\text{g}/\text{dl}$)の小児と $5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 未満の小児の間で IQ 総得点および IQ パフォーマンス得点に有意な差を認め、血中鉛濃度が $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下であっても 6 歳児の知能低下をもたらすという証拠が提示された³¹⁾。

メチル水銀の出生コホート研究では、血中鉛濃度が低かった($< 11 \mu\text{g}/\text{dl}$)という理由で、説明変数から臍帯血中鉛濃度が除外されていた^{2,3)}。しかし、鉛のリスク評価に関する最近の知見によると臨界濃度がかかなり低値($5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下)であると推定されており、今後の研究においては鉛の神経影響を無視できない³²⁾。

その他の有害化学物質による神経影響

1955 年に森永ヒ素ミルク中毒が中国地方を中心に起こり、ヒ素混入粉乳を飲用した乳児に皮膚色素沈着、肝腫、貧血などの症状が出た。その後の追跡調査で知的発達障害のほか、肢体障害、精神障害、癲癇などの重複神経系障害を抱える被害者が今日なお生存している³³⁾。また、神経毒性や知能に影響するヒ素に関する論文がバングラデシュや中国などから報告されている。中国で行われた横断的研究(8~12 歳児 524 名)によると、水道水のヒ素濃度が測定され、高濃度ヒ素群、中等度ヒ素群、対照群の 3 群に分けられた。対象者にラベン知能検査が行われ、高濃度ヒ素群の IQ 得点が対照群と比べ有意に低かった³⁴⁾。このほか、バングラデシュでは飲料水のマンガン濃度が高くなるにつれて、知能やパフォーマンス検査成績が有意に悪くなると報告されている³⁵⁾。

先行研究からの教訓

出生コホート研究の目的が有害環境因子による疾患の発症を明らかにすることであるならば、発症率の低い疾患を網羅するために出生コホートのサイズを大きくする必要がある。一方、サンプルサイズを大きくすると、多くの有害環境因子の測定やコホートの追跡に莫大な資金が必要となるし、個々の対象者の診断確定の精度が問題となる。さらなる問題は有害環境因子の範囲(レンジ)である。均一な集団であればあるほど、そのレンジは狭くなる傾向がある。このため、本来発症するとは考えられない低濃度で、あたかも健康影響が現れるがごとき結論を導くことになる³⁶⁾。すなわち、疫学研究において一定レベルの検出力が確保できる最小限のサンプルサイズは要求される。しかし、追加調査で病態生理学的解明を行うとき、曝露レンジが広がるような集団を選択するとともに、サンプルサイズを必要以上に大きくしないことも考慮すべきかもしれない。

科学的事実とはだれが試行しても同じ結果となることを指し、反証されるまで事実であり続ける。すなわち、科学には外的一貫性が求められる。解析結果が研究者間で一致しない場合、以下の 6 点を吟味すべきである。

- ① 重要な交絡因子がすべて含まれているか。出生時のメチル水銀、 ω -3PUFA などを説明変数に加えると解析結果の安定性が得られるかもしれない。
- ② 量-反応関係が U 字曲線をとる曝露指標や交絡因子が含まれていないか。マンガンはヒトにとって必須金属であるが、曝露濃度が高くなると小児の IQ 低下を起こす³⁵⁾。また、睡眠時間は短すぎても長すぎても虚血性心疾患の発症リスクを高め³⁷⁾、小児の自律神経機能や血圧に影響する^{38,39)}。同様に、肥満指数 BMI を共変数に加えると線形性が保たれなくなるかもしれない。
- ③ 複数の検査者による測定バイアスが混入していないか。フェロー諸島出生コホートでは 7 歳児の類似性問題検査を臨床神経心理士が行っていたが、訓練された検査技師が時間制約のため一時代行した⁴⁰⁾。データを検査者別

に解析すると、臨床神経心理士が行った子どもの検査得点と水銀曝露指標との間には有意な関連性は認められたが、検査技師が行った得点では有意な関連はみられず、その結果、子ども全員で解析すると有意な量-影響関係は観察されなかった。

- ④ 検査者は曝露指標に関する情報を事前に知っていたか。曝露指標に関する情報をユニットセンター内で検査前に共有すると検査成績に測定バイアスが混入するおそれがある⁴⁰⁾。
- ⑤ 遺伝形質あるいは遺伝的素因が極端に異なる対象者が含まれていないか。Down 症などの遺伝性疾患が確定した対象者は出生コホートの分母から除外しないと精神神経発達の評価結果を歪めてしまう。もちろん、性ホルモンが関与する疾患は男女別に解析すべきである。
- ⑥ 曝露指標の測定時期と有害環境因子による影響の発現時期がズレていないか。

ここでの結論は、胎児期に曝露したメチル水銀、PCB、ダイオキシン類、鉛、ヒ素、セレン、 ω -3PUFA などがすべて測定されないと正確な評価ができなくなる、に尽きる。なぜなら職業性曝露と異なり、生活環境レベルの低濃度曝露による精神神経発達への影響は“軽微”であることが多いからである。

おわりに

出生コホート研究の重要性は胎児性水俣病を思い浮かべるならば容易に想像できよう。すなわち、子宮内で高濃度のメチル水銀曝露を受けて生まれた子どもは、その後の発育や運動機能の発達遅延のほかに脳性麻痺に酷似した症状をもち、小児期以降は知能、神経機能の両面の発達の遅れが著明であった。そのような症状は 50 年以上経た今日も患者に残っている。母親が妊娠してから出産に至るまでの 40 週間にとどのような有害環境因子の曝露をどの程度受けていたのかを正確に把握し、その後の小児発達史を詳細に観察することは、かならずしも当該集団に直接的な利益をもたらすものでないが、わが国の今後の子育てや少子化に対処

する叡智を提供するであろう。

文献

- 1) 土井陸雄：水俣病。Toxicology Today(佐藤 洋編)。金芳堂，1994，pp.93-108。
- 2) Grandjean, P. et al. : *Neurotoxicol. Teratol.*, **19** : 417-428, 1997.
- 3) Davidson, P. W. et al. : *JAMA*, **280** : 701-707, 1998.
- 4) Suzuki, K. et al. : *Environ. Res.*, **110** : 699-704, 2010.
- 5) Landrigan, P. J. et al. : *Environ. Health Perspect.*, **110** : 721-728, 2002.
- 6) Marsh, D. O. et al. : *Arch. Neurol.*, **44** : 1017-1022, 1987.
- 7) 村田勝敬, 巖石美和子：日本衛生学雑誌，**60** : 4-14, 2005.
- 8) Keiding, N. et al. : *Lancet*, **362** : 664-665, 2003.
- 9) Myers, G. et al. : *Lancet*, **362** : 665, 2003.
- 10) Debes, F. et al. : *Neurotoxicol. Teratol.*, **28** : 536-547, 2006.
- 11) Grandjean, P. et al. : *J. Pediatr.*, **144** : 169-176, 2004.
- 12) Murata, K. et al. : *J. Pediatr.*, **144** : 177-183, 2004.
- 13) Choi, A. L. et al. : *Environ. Res.*, **107** : 45-52, 2008.
- 14) Myers, G. J. et al. : *Lancet*, **361** : 1686-1692, 2003.
- 15) Myers, G. J. et al. : *Neurotoxicology*, **30** : 338-349, 2009.
- 16) Strain, J. J. et al. : *Neurotoxicology*, **29** : 776-782, 2008.
- 17) Huisman, M. et al. : *Early Hum. Dev.*, **41** : 111-127, 1995.
- 18) Huisman, M. et al. : *Early Hum. Dev.*, **43** : 165-176, 1995.
- 19) Lanting, C. I. et al. : *Early Hum. Dev.*, **50** : 283-292, 1998.
- 20) Vreugdenhil, H. J. I. et al. : *Health Perspect.*, **110** : A593-A598, 2002.
- 21) Vreugdenhil, H. J. I. et al. : *Dev. Med. Child Neurol.*, **46** : 398-405, 2004.
- 22) Wakowiak, J. et al. : *Lancet*, **358** : 1602-1607, 2001.
- 23) Ribas-Fito, N. et al. : *Pediatrics*, **111** : e580-e585, 2003.
- 24) Ribas-Fito, N. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, **164** : 955-962, 2006.
- 25) Ribas-Fito, N. et al. : *Environ. Health Perspect.*, **115** : 447-450, 2007.
- 26) Rogan, W. J. and Gladen, B. C. : *Health Perspect.*, **60** : 215-221, 1985.
- 27) Gladen, B. C. and Rogan, W. J. : *J. Pediatr.*, **119** : 58-63, 1991.
- 28) Grandjean, P. et al. : *Neurotoxicol. Teratol.*, **23** : 305-317, 2001.
- 29) McMichael, A. J. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **319** : 468-475, 1988.
- 30) Baghurst, P. A. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **316** : 1279-1284, 1992.
- 31) Jusko, T. A. et al. : *Environ. Health Perspect.*, **116** : 243-248, 2008.
- 32) Yorifuji, T. et al. : *Neurotoxicol. Teratol.*, 2010, doi : 10.1016/j.ntt.2010.09.004
- 33) Dakeishi, M. et al. : *Environ. Health*, **5** : 31, 2006.
- 34) Wang, S-X. et al. : *Environ. Health Perspect.*, **115** :

643-647, 2006.
 35) Wasserman, G. A. et al. : *Environ. Health Perspect.*, **114** : 124-129, 2006.
 36) Menke, A. et al. : *Circulation*, **114** : 1388-1394, 2006.
 37) Shankar, A. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, **168** : 1367-1373, 2008.

38) Sampei, M. et al. : *Tohoku J. Exp. Med.*, **208** : 235-242, 2006.
 39) Sampei, M. et al. : *Biomed. Res.*, **27** : 111-115, 2006.
 40) 村田勝敬, 嶽石美和子 : 日本衛生学雑誌, **57** : 564-570, 2002.

* * *

次号の特集予告(235巻12・13号)

◆自己炎症性疾患——発熱性疾患における認知

(企画：平家俊男／京都大学大学院医学研究科発達小児科学)

自己炎症性疾患とは、全身性炎症を持続あるいは繰り返す疾患で、多くは発熱を認め、皮膚・関節・眼などの部位の炎症を伴う。その原因として、多くは自然免疫系の機能異常により発症する。自己抗体や自己反応性 T 細胞は検出されないため、獲得免疫系の異常に起因する自己免疫疾患と対比される。現在、まだ、あらたな疾患概念が形作られつつある変遷期にあるため、どのような疾患まで自己炎症性疾患の範疇に含めるか、意見が分かれる。本特集では新しい疾患概念としての自己炎症性疾患について、各専門家の方々に解説いただく。



Mercury and heavy metal profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population

Mineshi Sakamoto^{a,*}, Katsuyuki Murata^b, Machi Kubota^c, Kunihiko Nakai^d, Hiroshi Satoh^d

^a Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease, 4058-18 Hama, Minamata, Kumamoto 867-0008, Japan

^b Department of Environmental Health Sciences, Akita University School of Medicine, Akita 010-8543, Japan

^c Department of Obstetrics and Gynecology, Chikushi Clinic, 3-1-30 Shimecho Shin-Kasuya, Fukuoka 811-2244, Japan

^d Department of Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8575, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 May 2009

Received in revised form

9 September 2009

Accepted 10 September 2009

Available online 12 October 2009

Keywords:

Methylmercury

Lead

Cadmium

Arsenic

Selenium

Mother

Umbilical cord blood

Red blood cells

Placental transfer

ABSTRACT

Mercury (Hg) and other heavy metal profiles, namely, lead (Pb), arsenic (As), cadmium (Cd), and selenium (Se) were investigated in maternal and umbilical cord (cord) red blood cells (RBCs) at parturition in Japanese population. Correlation coefficients of Hg, Pb, As, Cd, and Se between maternal and cord RBCs were 0.91, 0.79, 0.89, 0.31, and 0.76, respectively, and the respective means of cord/maternal RBCs ratios were 1.63, 0.52, 0.62, 0.12, and 1.18. These results indicate that fetal exposure to these metals (excluding Cd) strongly reflected each maternal exposure level. Among these metals, the placental transfer of methylmercury (MeHg) seemed to be extremely high but that of Cd to be limited. Hg showed positive correlations with Se in maternal RBCs but not in cord RBCs, and the Se/Hg molar ratio was lower in the latter, suggesting that the protective effects of Se against MeHg are less expected in fetuses than in mothers.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Humans have experienced many environmental pollutant-related health problems caused by heavy metals, such as mercury (Hg), lead (Pb), cadmium (Cd), and arsenic (As) during the relatively recent period of rapid industrial and economic development. Such severe pollution may not occur in the developed countries where stringent measures and controls have been introduced during the last few decades. However, these pollutants persist in the environment since such metals mainly originate from nature. Consequently, we cannot avoid chronic exposure to these metals although the levels are low. Accordingly, the studies on health effects have shifted from high and acute to low and chronic exposure to these metals (Akeson et al., 2006; Chen et al., 2007; NRC, 2000; Tsuji et al., 2004). The target populations of these studies have also shifted from adults to fetuses, who are at a high risk of exposure to metals. In addition, we have to focus on the combined effects of these metals. Therefore, it is important to

investigate the placental transfer of these metals and the correlations of these metals in mother and fetal circulation.

Among these metals, methylmercury (MeHg) has especially attracted considerable attention because several human-caused pollution and animal studies have indicated that the developing brain in its prenatal stages is at high risk to the exposure. In the epidemics in Minamata and Niigata, Japan (Harada, 1978), and Iraq (Amin-Zaki et al., 1974), many infants were congenitally affected by MeHg, and the infants in Minamata showed severe cerebral palsy-like syndrome, whereas their mothers had mild or no manifestations of poisoning. Historically, the occurrence of the fetal-type Minamata disease patients in Minamata was the landmark epidemic that brought worldwide attention to their high risk. In the natural course of events, most human exposure to MeHg is through consumption of fish and sea mammals. Therefore, the effect of MeHg exposure on pregnant women, especially who frequently consume sea foods, remains to be elucidated (Grandjean et al., 1997; NRC, 2000).

Hg in serum or plasma is a good biomarker of elementary or mercuric Hg exposure (WHO, 1991), while Hg in RBCs is the best biomarker of MeHg exposure (Kershaw et al., 1980; Svensson et al., 1992; WHO, 1990). Additionally, more than 90% of Hg in RBCs is known to be in the methyl form in high fish-consuming

* Corresponding author. Fax: +81 966 64 4115.

E-mail address: sakamoto@nimd.go.jp (M. Sakamoto).

populations (Kershaw et al., 1980). Further, hematocrit values differ between mother and her fetus at parturition. Therefore, we used total Hg (THg) concentrations not in whole blood but in RBCs to reveal the MeHg levels in mothers and fetuses in the present study.

The neurobehavioral effects of Pb, especially in children, have also been well studied (Canfield et al., 2003; Lanphear et al., 2005). The inorganic form of As has potent developmental neurotoxicity (Calderon et al., 2001; Rocha-Amador et al., 2007). Cd is also considered as a potent neurotoxicant (Viaene et al., 2000; Wright et al., 2006). Therefore, co-contamination of Pb, Cd, or inorganic As with MeHg in fetus may accelerate the neurotoxic effects of MeHg.

Se is an essential nutrient and plays a role as a component of antioxidative enzymes such as glutathione peroxidase and thioredoxin reductase (Tapiero et al., 2003). It is also well-known

that Se counteracts the toxicity of several heavy metals in animal studies, especially divalent Hg and MeHg (Beyrouthy and Chan, 2006; El-Begearmi et al., 1982; Fredriksson et al., 1993; Ganther et al., 1972; Satoh et al., 1985). Se is known to coexist with MeHg in fish and sea mammals (Burger and Gochfeld, 2007; Burger et al., 2007; Cabanero et al., 2005; Kaneko and Raiston, 2007), suggesting that Se functions to protect them from MeHg toxicity. Therefore, if Se co-exists with MeHg in human fetus, Se may be expected to function protectively against the neurotoxic effects of MeHg.

This study was performed to investigate the placental transfer of Hg, Pb, As, Cd, and Se by comparing heavy metal concentrations in maternal and umbilical cord (cord) RBCs at parturition in 81 pairs of Japanese mothers and fetuses. The correlations between Hg and other metals in their RBCs were also assessed to evaluate the potential risks or benefits of metals to MeHg toxicity.

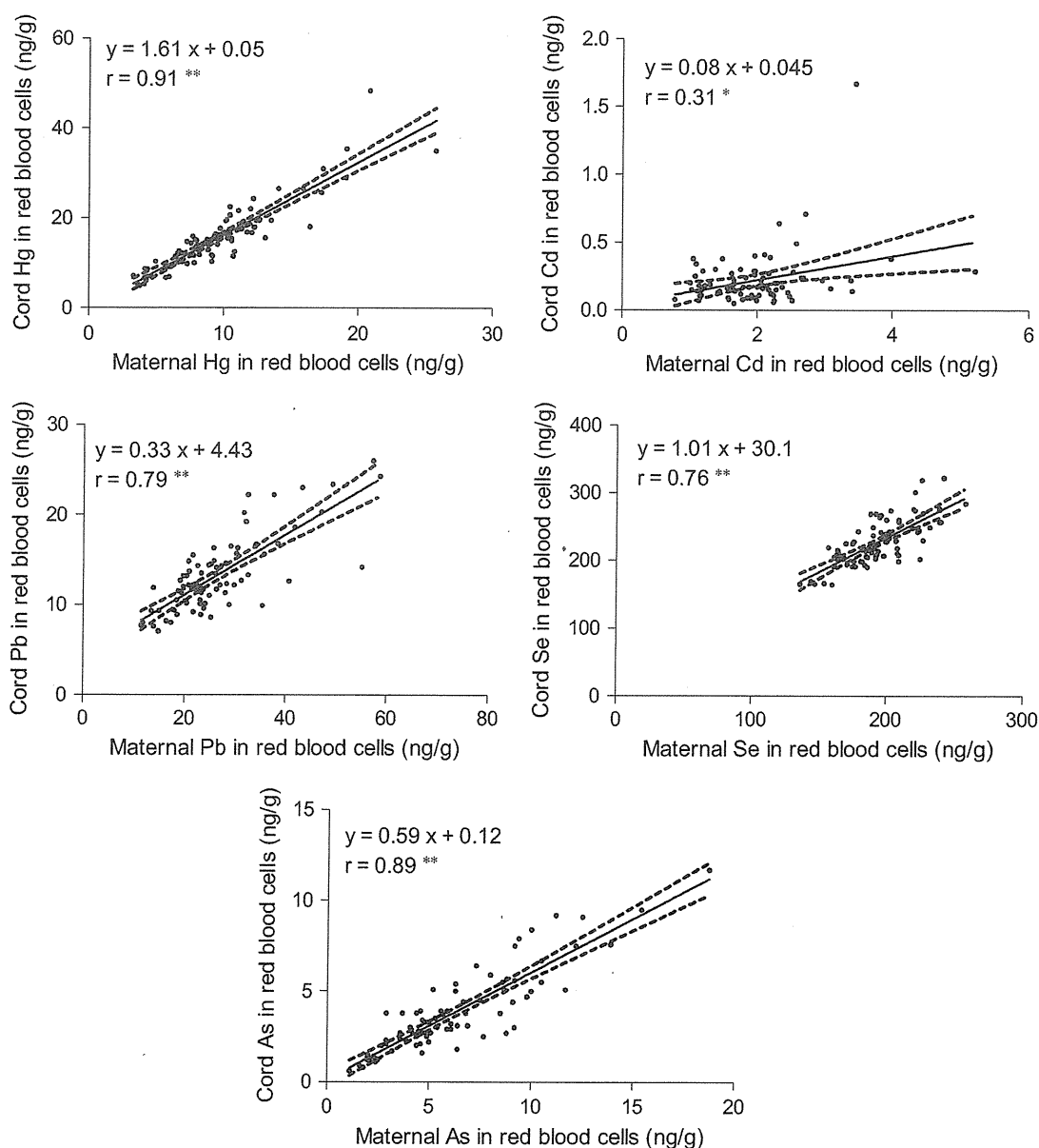


Fig. 1. Correlations between maternal and cord concentrations of Hg, Pb, Cd, As, and Se in RBCs. $n=81$, $^{**}P < 0.01$, $^*P < 0.05$. Dotted lines denote 95% confidence intervals for regression line. The correlation of Cd without an outlier, $y=0.04x \pm 0.12$, $r=0.02^*$.

2. Subjects and methods

2.1. Subjects

Eighty-one healthy Japanese pregnant women without any particular exposure to Hg provided informed consent to participate in this trial, approximately 1 week before parturition. The age of these women ranged from 21 to 39 years (average age 29.5 ± 4.1 years), and they resided in Munakata City, Fukuoka, Japan. Blood samples from the cord were collected immediately after birth and maternal blood 1 day after parturition. Both blood samples were obtained by venipuncture and using a small amount of heparin–sodium; these samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 min for separation into the RBCs and plasma. The buffy layer was removed, and RBCs samples were stored at -80°C until metal analysis. This study was approved by the Ethics Committee of the National Institute for Minamata Disease (NIMD).

2.2. Total Hg analysis

THg in 0.5 g of RBCs was determined by cold vapor atomic absorption spectrophotometry (CVAAS) according to the method of Akagi et al. (2000). This method involves sample digestion with HNO_3 , HClO_4 , and H_2SO_4 followed by reduction to Hg^0 by SnCl_2 . The detection limit was 0.01 ng/g. The accuracy of THg was ensured by using reference blood material Level 2, MR9067 (Nycomed Co., Oslo, Norway): the determined THg averaged $7.5 \mu\text{g/L}$ as compared to the recommended range of 6.8–8.5 $\mu\text{g/L}$ by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). The precision of the method, expressed as a coefficient of variation, was 0.8%.

2.3. Metal analysis

Metal analysis in RBCs was performed by IDEA Consultants, Inc. (Shizuoka, Japan). The RBCs samples were weighed about 100 mg precisely. After the addition of the internal standard (100 μL) containing 40 ng each of scandium, germanium, yttrium, rhodium, indium, and thallium, the samples were diluted up to 2 mL with the matrix solution containing 0.05 mL concentrated ammonia, 1 mL of 0.01 M disodium ethylenediaminetetraacetate, 0.7 mL Triton X-100, and 20 mL butanol per liter. These dilutions were analyzed using a 7500c ICP-MS (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). The detection limits per sample were 0.04 ng/g for As, 0.34 ng/g for Se, 0.06 ng/g for Cd, and 0.5 ng/g for Pb. The accuracy of the values was ensured by using reference blood material Level 1, MR4206 (Nycomed Co., Oslo, Norway). The determined average and the reference values were 1.96 and $1.8 \pm 0.4 \mu\text{g/L}$ for As, 78.4 $\mu\text{g/L}$ and $79.8 \pm 5.4 \mu\text{g/L}$ for Se, 0.76 $\mu\text{g/L}$ and $0.74 \pm 0.06 \mu\text{g/L}$ for Cd, and 29.0 $\mu\text{g/L}$ and $27.6 \pm 1.4 \mu\text{g/L}$ for Pb.

2.4. Statistics

The differences in the metal concentrations of the paired RBCs samples were analyzed by a paired *t*-test. The correlations between the metal concentrations among the samples were studied by the Pearson's correlation analysis. *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Correlations of metals between maternal and cord RBCs and their cord/mother ratios

Fig. 1 shows the correlations between maternal and cord concentrations of Hg, Pb, Cd, As, and Se in RBCs. Statistically positive correlations of Hg, Pb, As, Se, and Cd were found between maternal and cord RBCs ($P \leq 0.01$ for Hg, Pb, As, and Se; $P \leq 0.05$ for Cd). The correlations were strong for Hg, Pb, Cd, and As, but

weak for Cd. Table 1 shows the means of Hg, Pb, As, Cd, and Se in maternal and cord RBCs, and cord/maternal ratios of the metals. The means of the Hg and Se concentrations in cord RBCs were significantly higher ($P \leq 0.01$) than those in maternal RBCs. The means of cord/maternal RBCs ratios of Hg and Se were 1.63 and 1.18, respectively. The means of Pb, As, and Cd concentrations in cord RBCs were significantly lower ($P \leq 0.01$) than those in maternal RBCs. The means of cord/maternal RBCs ratios of Pb, As, and Cd were 0.52, 0.62, and 0.12, respectively.

3.2. Correlations between Hg and other metals in maternal RBCs

Fig. 2 illustrates the correlation between Hg and Se, and between Hg and As molar concentrations in maternal RBCs. Hg showed significant ($P \leq 0.05$) correlation with Se as well as with As in maternal RBCs. The correlation coefficients were not significant between Hg and Pb, and between Hg and Cd, respectively.

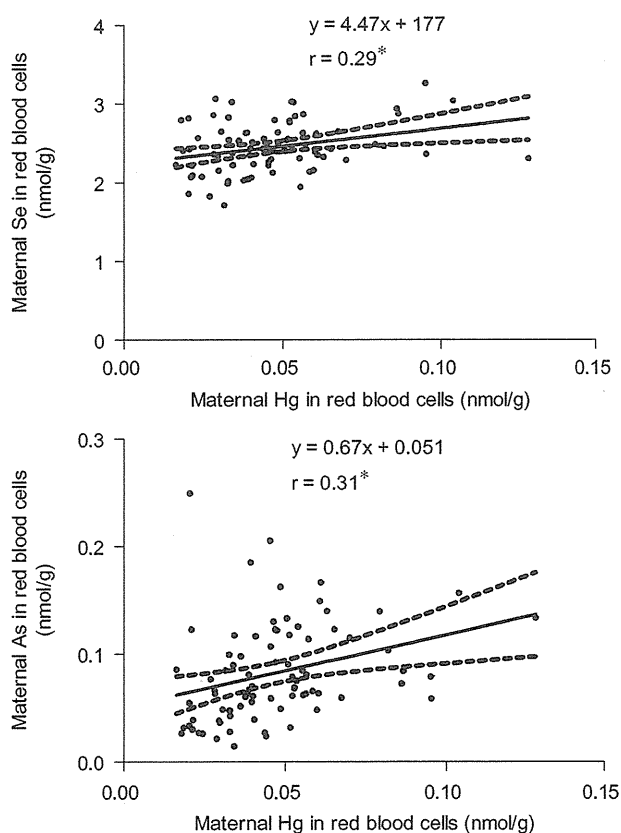


Fig. 2. Correlation between Hg and Se, and between Hg and As molar concentrations in maternal RBCs. $n=81$, $*P \leq 0.05$. Dotted lines denote 95% confidence intervals for regression line. Hg showed no significant correlation with Pb ($r=-0.02$) and Cd ($r=0.21$).

Table 1

Means \pm SD (ng/g) of Hg, Pb, As, Cd, and Se in maternal and cord RBCs, and the cord/maternal ratios.

$n=81$	Hg	Pb	As	Cd	Se
Maternal RBCs	9.41 ± 4.19	26.4 ± 9.74	6.16 ± 3.40	1.97 ± 0.72	192 ± 25.1
Cord RBCs*	15.3 ± 7.43	13.2 ± 4.12	3.76 ± 2.27	0.22 ± 0.20	227 ± 33.9
Cord/maternal RBCs ratio	1.63 ± 0.28	0.52 ± 0.11	0.62 ± 0.17	0.12 ± 0.08	1.18 ± 0.11

* All the metal concentrations in cord RBCs were significantly different from those in maternal RBCs ($P < 0.01$) by paired *t*-test.

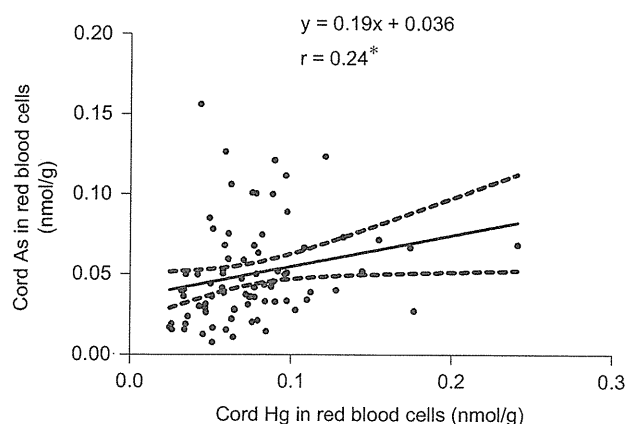


Fig. 3. Correlation between Hg and As molar concentrations in cord RBCs. Dotted lines denote 95% confidence intervals for regression line. $n=81$, $*P<0.05$. Hg showed no significant correlations with Pb ($r=0.045$), Cd ($r=-0.039$), and Se ($r=-0.028$).

Table 2

Means \pm SD of molar concentrations (nmol/g) of Hg and Se, and the Se/Hg molar ratios in maternal and cord RBCs.

$n=81$	Hg	Se	Se/Hg molar ratio
Maternal RBCs	0.053 ± 0.021	2.46 ± 0.32	62.0 ± 27.4
Cord RBCs	0.077 ± 0.037	2.83 ± 0.43	46.8 ± 25.0

All the concentrations and ratio in cord RBCs were significantly higher than those in maternal RBCs ($P \leq 0.01$ by paired t -test).

3.3. Correlations between Hg and other metals in cord RBCs

Fig. 3 illustrates the correlation between Hg and As molar concentrations in cord RBCs. Hg showed significant ($P \leq 0.05$) correlation with As. Hg did not show significant correlations with Pb, Cd, and Se.

3.4. Molar concentrations of Hg, Se, and Se/Hg molar ratios in maternal and cord RBCs

Table 2 shows the means of molar concentrations of Hg and Se, and the Se/Hg molar ratios in maternal and cord RBCs. Both the molar concentrations of Hg and Se in cord RBCs were significantly higher than those in maternal RBCs, while the Se/Hg molar ratio in cord RBCs was significantly ($P \leq 0.01$) lower than that in maternal RBCs.

4. Discussion

Pb, As, and Se in cord RBCs, except Cd, showed strong associations with those in maternal RBCs, indicating that fetal exposure to these metals strongly reflected each maternal exposure level, although the cord/maternal ratios among the metals were between 0.52 and 1.63. This means that mothers should pay attention to avoid exposure to these metals during the gestation period. Hg, in particular, showed higher accumulations (approximately 1.6-fold) in cord RBCs than in maternal RBCs. This higher MeHg accumulation in fetuses than in mothers during the gestation when the fetal brain is most vulnerable (Choi, 1989; Murata et al., 2007; Pan et al., 2004; Sakamoto et al., 2002a, 2002b, 2004a, 2004b; Stern and Smith, 2003; WHO, 1990) has become an important public health issue, especially in Japanese and other populations whose diet includes fish and sea mammals.

The higher MeHg accumulation in fetuses than in mothers may be explained by the active MeHg transfer to the fetus across the placenta through a neutral amino acid carrier, as demonstrated by previous studies (Aschner and Clarkson, 1988; Kajiwara et al., 1996). A slightly higher Se level in cord RBCs than in maternal RBCs was observed in this study. However, that tendency differed among the studies; for example, a finding similar to ours was reported in a Finnish population (Kantola et al., 2004), whereas some other studies indicated a lower Se in cord blood than in maternal blood (Al-Saleh et al., 2004; Osman et al., 2000).

Pb, As, and Cd were lower in cord RBCs than in maternal RBCs, implying the passive exchange of these metals between the mother and her fetus. However, the Pb and As levels in cord RBCs retained 55% and 60% of those in maternal RBCs, respectively, suggesting that the placental barrier protects fetus to a limited level. Many studies have reported that Pb, As, and Cd levels were lower in cord blood than in maternal blood (Baranowska, 1995; Iyengar and Rapp, 2001; Korpela et al., 1986; Osman et al., 2000; Plockinger et al., 1993; Soong et al., 1991; Tsuchiya et al., 1984). Among these metals, the cord/maternal ratio of Cd was extremely low, suggesting that the placenta effectively acts as a barrier against Cd. High Cd accumulation in the placenta in comparison with that in maternal or cord blood has been reported by some other studies (Baranowska, 1995; Breen et al., 1994; Tsuchiya et al., 1984). Metallothionein in the placenta may play a role in restricting the transfer of Cd (Breen et al., 1994; Goyer et al., 1992). This high ratio of Cd trap in the placenta will also explain the comparatively low association of Cd between maternal and cord RBCs (Fig. 1).

In this study, Hg and As showed a significant positive correlation in maternal RBCs; therefore, As in maternal RBCs was thought to be an organic form, which was derived from fish or shellfish as mentioned in a previous study (Mandal et al., 2004). As exposure to humans originate from consumption of marine products by general population who consume fish or shell fish (Uneyama et al., 2007; Yeh and Jiang, 2005). As in fish and shellfish exists predominantly in an organic form such as arsenobetaine, which is practically nontoxic (Meltzer et al., 2002; Sakurai et al., 2004). Therefore, although a significant positive correlation was observed between Hg and As even in cord RBCs in the present study, As would not appear to play a role in accelerating MeHg toxicity in fetuses.

In maternal RBCs, Hg showed a significant positive correlation with Se. This finding is consistent with those in some other studies (Barany et al., 2003; Bates et al., 2006; Svensson et al., 1992), suggesting that both metals originated through fish or shellfish consumption (Karita and Suzuki, 2002; Svensson et al., 1995; Svensson et al., 1992). If pregnant women consume more fish, both the Hg and Se concentrations simultaneously become higher in maternal RBCs. The positive correlation between Hg and Se in maternal RBCs implies that Se potentially can work to moderate the toxicity of MeHg in mothers, because Se is an essential element and is known to be a constituent of antioxidant enzymes such as glutathione peroxidase and thioredoxin reductase (Tapiero et al., 2003). Se is also known to reduce the toxicity of MeHg and Hg compounds (Beyrouy and Chan, 2006; El-Begearmi et al., 1982; Fredriksson et al., 1993; Ganther et al., 1972; Satoh et al., 1985).

A positive correlation between Hg and Se was not found in cord RBCs in the present study. In addition, the average Se/Hg molar ratio was significantly lower in cord RBCs than in maternal RBCs. These findings imply that the protective effects of Se cannot be expected in fetuses as expected in mothers. In fact, a Faroes birth cohort study could find no protective effect of Se against MeHg neurotoxicity (Choi et al., 2007), while a significant positive correlation has been demonstrated between Hg and Se concentrations in cord blood (Choi et al., 2007; Grandjean et al., 1992).

Recently, we demonstrated that Hg and docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n-3) which antagonistically affect brain function and development, showed a positive correlation in cord RBCs (Sakamoto et al., 2004b). In light of low exposure levels to MeHg, further research will be necessary to clarify the combined effects on child development of MeHg and other potential risks and benefits originating from fish consumption.

5. Conclusion

Our research showed that fetal exposure to some metals (excluding Cd) strongly reflected the maternal exposure levels, where the placental transfer of MeHg was especially high and the transfer of Cd seemed to be limited. These findings indicate that pregnant women should pay attention to avoid exposure to these metals, especially MeHg. Hg showed significant correlations with Se as well as with As in maternal RBCs, indicating that these two metals are derived through fish consumption. However, no significant correlation was found between Hg and Se in cord RBCs, and the Se/Hg molar ratio was significantly lower in cord RBCs than in maternal RBCs, suggesting that the protective effects of Se against MeHg are less expected in fetuses than in mothers.

References

- Akagi, H., Castillo, E.S., Cortes-Maramba, N., Francisco-Rivera, A.T., Timbang, T.D., 2000. Health assessment for mercury exposure among schoolchildren residing near a gold processing and refining plant in Apokon, Tagum, Davao del Norte, Philippines. *Sci. Total Environ.* 259, 31–43.
- Akesson, A., Bjellerup, P., Lundh, T., Lidfeldt, J., Nerbrand, C., Samsioe, G., Skerfving, S., Vahter, M., 2006. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ. Health Perspect.* 114, 830–834.
- Al-Saleh, E., Nandakumaran, M., Al-Shammari, M., Al-Falah, F., Al-Harouny, A., 2004. Assessment of maternal-fetal status of some essential trace elements in pregnant women in late gestation: relationship with birth weight and placental weight. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 16, 9–14.
- Amin-Zaki, L., Elhassani, S., Majeed, M.A., Clarkson, T.W., Doherty, R.A., Greenwood, M., 1974. Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq. *Pediatrics* 54, 587–595.
- Aschner, M., Clarkson, T.W., 1988. Distribution of mercury 203 in pregnant rats and their fetuses following systemic infusions with thiol-containing amino acids and glutathione during late gestation. *Teratology* 38, 145–155.
- Baranowska, I., 1995. Lead and cadmium in human placentas and maternal and neonatal blood (in a heavily polluted area) measured by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Occup. Environ. Med.* 52, 229–232.
- Barany, E., Bergdahl, I.A., Bratteby, L.E., Lundh, T., Samuelson, G., Skerfving, S., Oskarsson, A., 2003. Mercury and selenium in whole blood and serum in relation to fish consumption and amalgam fillings in adolescents. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 17, 165–170.
- Bates, C.J., Prentice, A., Birch, M.C., Delves, H.T., Sinclair, K.A., 2006. Blood indices of selenium and mercury, and their correlations with fish intake, in young people living in Britain. *Br. J. Nutr.* 96, 523–531.
- Beyrouthy, P., Chan, H.M., 2006. Co-consumption of selenium and vitamin E altered the reproductive and developmental toxicity of methylmercury in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 28, 49–58.
- Breen, J.G., Eisenmann, C., Horowitz, S., Miller, R.K., 1994. Cell-specific increases in metallothionein expression in the human placenta perfused with cadmium. *Reprod. Toxicol.* 8, 297–306.
- Burger, J., Gochfeld, M., 2007. Risk to consumers from mercury in Pacific cod (*Gadus macrocephalus*) from the Aleutians: fish age and size effects. *Environ. Res.* 105, 276–284.
- Burger, J., Gochfeld, M., Shukla, T., Jeitner, C., Burke, S., Donio, M., Shukla, S., Snigaroff, R., Snigaroff, D., Stamm, T., Volz, C., 2007. Heavy metals in Pacific cod (*Gadus macrocephalus*) from the Aleutians: location, age, size, and risk. *J. Toxicol. Environ. Health A* 70, 1897–1911.
- Cabanero, A.I., Carvalho, C., Madrid, Y., Batoreu, C., Camara, C., 2005. Quantification and speciation of mercury and selenium in fish samples of high consumption in Spain and Portugal. *Biol. Trace Elem. Res.* 103, 17–35.
- Calderon, J., Navarro, M.E., Jimenez-Capdeville, M.E., Santos-Diaz, M.A., Golden, A., Rodriguez-Leyva, I., Borja-Aburto, V., Diaz-Barriga, F., 2001. Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environ. Res.* 85, 69–76.
- Canfield, R.L., Henderson Jr., C.R., Cory-Slechta, D.A., Cox, C., Jusko, T.A., Lanphear, B.P., 2003. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N. Engl. J. Med.* 348, 1517–1526.
- Chen, A., Cai, B., Dietrich, K.N., Radcliffe, J., Rogan, W.J., 2007. Lead exposure, IQ, and behavior in urban 5- to 7-year-olds: does lead affect behavior only by lowering IQ? *Pediatrics* 119, e650–e658.
- Choi, A.L., Budtz-Jorgensen, E., Jorgensen, P.J., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P., Grandjean, P., 2007. Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ. Res.*
- Choi, B.H., 1989. The effects of methylmercury on the developing brain. *Prog. Neurobiol.* 32, 447–470.
- El-Begearmi, M.M., Ganther, H.E., Sunde, M.L., 1982. Dietary interaction between methylmercury, selenium, arsenic, and sulfur amino acids in Japanese quail. *Poult. Sci.* 61, 272–279.
- Fredriksson, A., Gardlund, A.T., Bergman, K., Oskarsson, A., Ohlin, B., Danielsson, B., Archer, T., 1993. Effects of maternal dietary supplementation with selenium on the postnatal development of rat offspring exposed to methyl mercury in utero. *Pharmacol. Toxicol.* 72, 377–382.
- Ganther, H.E., Goudie, C., Sunde, M.L., Kopecky, M.J., Wagner, P., 1972. Selenium: relation to decreased toxicity of methylmercury added to diets containing tuna. *Science* 175, 1122–1124.
- Goyer, R.A., Faust, M.D., Cherian, M.G., 1992. Cellular localization of metallothionein in human term placenta. *Placenta* 13, 349–355.
- Grandjean, P., Weihe, P., Jorgensen, P.J., Clarkson, T., Cernichiari, E., Videro, T., 1992. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch. Environ. Health* 47, 185–195.
- Grandjean, P., Weihe, P., White, R.F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., Murata, K., Sorensen, N., Dahl, R., Jorgensen, P.J., 1997. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol. Teratol.* 19, 417–428.
- Harada, M., 1978. Congenital Minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology* 18, 285–288.
- Iyengar, G.V., Rapp, A., 2001. Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 1: physiology, function and sampling of placenta for elemental characterisation. *Sci. Total Environ.* 280, 195–206.
- Kajiwara, Y., Yasutake, A., Adachi, T., Hirayama, K., 1996. Methylmercury transport across the placenta via neutral amino acid carrier. *Arch. Toxicol.* 70, 310–314.
- Kaneko, J.J., Ralston, N.V., 2007. Selenium and mercury in pelagic fish in the central north pacific near Hawaii. *Biol. Trace Elem. Res.* 119, 242–254.
- Kantola, M., Purkunen, R., Kroger, P., Tooming, A., Juravskaja, J., Pasanen, M., Seppanen, K., Saarikoski, S., Vartiainen, T., 2004. Selenium in pregnancy: is selenium an active defective ion against environmental chemical stress? *Environ. Res.* 96, 51–61.
- Karita, K., Suzuki, T., 2002. Fish eating and variations in selenium and mercury levels in plasma and erythrocytes in free-living healthy Japanese men. *Biol. Trace Elem. Res.* 90, 71–81.
- Kershaw, T.G., Clarkson, T.W., Dhahir, P.H., 1980. The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man. *Arch. Environ. Health* 35, 28–36.
- Korpela, H., Loueniva, R., Yrjanheikki, E., Kauppila, A., 1986. Lead and cadmium concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid, placenta, and amniotic membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155, 1086–1089.
- Lanphear, B.P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D.C., Canfield, R.L., Dietrich, K.N., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S.J., Needleman, H.L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J., Roberts, R., 2005. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ. Health Perspect.* 113, 894–899.
- Mandal, B.K., Ogra, Y., Anzai, K., Suzuki, K.T., 2004. Speciation of arsenic in biological samples. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 198, 307–318.
- Meltzer, H.M., Maage, A., Ydersbond, T.A., Haug, E., Glatte, E., Holm, H., 2002. Fish arsenic may influence human blood arsenic, selenium, and T4:T3 ratio. *Biol. Trace Elem. Res.* 90, 83–98.
- Murata, K., Dakeishi, M., Shimada, M., Satoh, H., 2007. Assessment of intrauterine methylmercury exposure affecting child development: messages from the newborn. *Tohoku J. Exp. Med.* 213, 187–202.
- NRC, 2000. National Research Council. *Toxicological Effects of Methylmercury*. Academic Press, Washington, DC.
- Osman, K., Akesson, A., Berglund, M., Bremme, K., Schutz, A., Ask, K., Vahter, M., 2000. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clin. Biochem.* 33, 131–138.
- Pan, H.S., Sakamoto, M., Oliveira, R.B., Liu, X.J., Kakita, A., Futatsuka, M., 2004. Changes in methylmercury accumulation in the brain of rat offspring throughout gestation and during suckling. *Toxicol. Environ. Chem.* 86, 161–168.
- Plockinger, B., Dadak, C., Meisinger, V., 1993. Lead, mercury and cadmium in newborn infants and their mothers. *Z. Geburtshilfe Perinatol.* 197, 104–107.
- Rocha-Amador, D., Navarro, M.E., Carrizales, L., Morales, R., Calderon, J., 2007. Decreased intelligence in children and exposure to fluoride and arsenic in drinking water. *Cad Saude Publica* 23 (Suppl 4), S579–S587.
- Sakamoto, M., Kakita, A., de Oliveira, R.B., Sheng Pan, H., Takahashi, H., 2004a. Dose-dependent effects of methylmercury administered during neonatal brain spurt in rats. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 152, 171–176.
- Sakamoto, M., Kakita, A., Wakabayashi, K., Takahashi, H., Nakano, A., Akagi, H., 2002a. Evaluation of changes in methylmercury accumulation in the developing rat brain and its effects: a study with consecutive and moderate dose exposure throughout gestation and lactation periods. *Brain Res.* 949, 51–59.

- Sakamoto, M., Kubota, M., Liu, X.J., Murata, K., Nakai, K., Satoh, H., 2004b. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environ. Sci. Technol.* 38, 3860–3863.
- Sakamoto, M., Kubota, M., Matsumoto, S., Nakano, A., Akagi, H., 2002b. Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environ. Res.* 90, 185–189.
- Sakurai, T., Kojima, C., Ochiai, M., Ohta, T., Fujiwara, K., 2004. Evaluation of in vivo acute immunotoxicity of a major organic arsenic compound arsenobetaine in seafood. *Int. Immunopharmacol.* 4, 179–184.
- Satoh, H., Yasuda, N., Shimai, S., 1985. Development of reflexes in neonatal mice prenatally exposed to methylmercury and selenite. *Toxicol. Lett.* 25, 199–203.
- Soong, Y.K., Tseng, R., Liu, C., Lin, P.W., 1991. Lead, cadmium, arsenic, and mercury levels in maternal and fetal cord blood. *J. Formos. Med. Assoc.* 90, 59–65.
- Stern, A.H., Smith, A.E., 2003. An assessment of the cord blood:maternal blood methylmercury ratio: implications for risk assessment. *Environ. Health Perspect.* 111, 1465–1470.
- Svensson, B.G., Nilsson, A., Jonsson, E., Schutz, A., Akesson, B., Hagmar, L., 1995. Fish consumption and exposure to persistent organochlorine compounds, mercury, selenium and methylamines among Swedish fishermen. *Scand. J. Work Environ. Health* 21, 96–105.
- Svensson, B.G., Schutz, A., Nilsson, A., Akesson, I., Akesson, B., Skerfving, S., 1992. Fish as a source of exposure to mercury and selenium. *Sci. Total Environ.* 126, 61–74.
- Tapiero, H., Townsend, D.M., Tew, K.D., 2003. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed. Pharmacother.* 57, 134–144.
- Tsuchiya, H., Mitani, K., Kodama, K., Nakata, T., 1984. Placental transfer of heavy metals in normal pregnant Japanese women. *Arch. Environ. Health* 39, 11–17.
- Tsuji, J.S., Benson, R., Schoof, R.A., Hook, G.C., 2004. Health effect levels for risk assessment of childhood exposure to arsenic. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 39, 99–110.
- Uneyama, C., Toda, M., Yamamoto, M., Morikawa, K., 2007. Arsenic in various foods: cumulative data. *Food Addit. Contam.* 24, 447–534.
- Viaene, M.K., Masschelein, R., Leenders, J., De Groof, M., Swerts, L.J., Roels, H.A., 2000. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup. Environ. Med.* 57, 19–27.
- WHO, 1990. Methylmercury Environmental Health Criteria, 101. World Health Organization, Geneva.
- WHO, 1991. Inorganic mercury. Environmental Health Criteria, 118. World Health Organization, Geneva.
- Wright, R.O., Amarasiriwardena, C., Woolf, A.D., Jim, R., Bellinger, D.C., 2006. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site. *Neurotoxicology* 27, 210–216.
- Yeh, C.F., Jiang, S.J., 2005. Speciation of arsenic compounds in fish and oyster tissues by capillary electrophoresis-inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Electrophoresis* 26, 1615–1621.

メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向

村田 勝敬^{*1}, 吉田 稔^{*2}, 坂本 峰至^{*3}, 岩井 美幸^{*4}, 柳沼 梢^{*4},
龍田 希^{*4}, 岩田 豊人^{*1}, 苅田 香苗^{*5}, 仲井 邦彦^{*4}

^{*1}秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座

^{*2}八戸大学人間健康学部

^{*3}国立水俣病総合研究センター

^{*4}東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野

^{*5}杏林大学医学部衛生学公衆衛生学教室

Recent Evidence from Epidemiological Studies on Methylmercury Toxicity

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

^{*1}Department of Environmental Health Sciences, Akita University Graduate School of Medicine

^{*2}Hachinohe University Faculty of Human Health

^{*3}Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease

^{*4}Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine

^{*5}Department of Hygiene and Public Health, Kyorin University School of Medicine

Abstract More than fifty years have passed since the outbreak of Minamata disease, and large-scale methylmercury poisoning due to industrial effluents or methylmercury-containing fungicide intoxication has scarcely happened in developed countries. On the other hand, widespread environmental mercury contamination has occurred in gold and mercury mining areas of developing countries. In this article, we provided an overview of recent studies addressing human health effects of methylmercury, which we searched using the PubMed of the US National Library of Medicine.

The following suggestions were obtained for low-level methylmercury exposure: (1) In recent years, the proportion of human studies addressing methylmercury has tended to decrease. (2) Prenatal exposure to methylmercury through fish intake, even at low levels, adversely affects child development after adjusting for polychlorinated biphenyls and maternal fish intake during pregnancy, whereas maternal seafood intake has some benefits. (3) Long-term methylmercury exposure through consumption of fish such as bigeye tuna and swordfish may pose a potential risk of cardiac events involving sympathovagal imbalance. (4) In measuring methylmercury levels in preserved umbilical cord collected from inhabitants born in Minamata areas between 1945 and 1989, the elevated concentrations ($\geq 1 \mu\text{g/g}$) were observed mainly in inhabitants born between 1947 and 1968, and the peak coincided with the peak of acetaldehyde production in Minamata. (5) Since some developing countries appear to be in similar situations to Japan in the past, attention should be directed toward early recognition of a risky agent and precautions should be taken against it.

Key words: methylmercury (メチル水銀), low-level exposure (低濃度曝露),
child development (小児発達), gold and mercury mining (金・水銀鉱山)

1. はじめに

受付 2011 年 6 月 13 日, 受理 2011 年 6 月 24 日
Reprint requests to: Katsuyuki MURATA
Department of Environmental Health Sciences, Akita University
Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
TEL: +81(18)884-6082, FAX: +81(18)836-2608
E-mail: winstem@med.akita-u.ac.jp

日本はメチル水銀汚染による広汎な健康被害を「水俣病」として経験し(1-3), そのメチル水銀に関する情報を世界に向けて発信してきた(4-11)。しかしながら, メチル水銀・水銀を巡る問題を地球規模で概観すると, 魚

介類等由来の食餌性メチル水銀曝露だけでなく(12)、発展途上国における金採掘(13, 14)や不法な水銀精錬(15, 16)に伴う水銀・メチル水銀汚染なども顕在化している。また、フェロー諸島とセイシェルで行われた出生コホート研究の胎児性メチル水銀曝露による小児発達影響に関する論争(17-25)の結末、あるいはNew England Journal of Medicine誌の中で激突した心血管系疾患に及ぼすメチル水銀影響(26-28)のその後の進展がどうなったのか、判断としないままである。日進月歩の科学の世界において、これらの結論を科学的根拠に基づいて整理していく必要がある。

これまでに国際誌を賑わせたメチル水銀の小児発達影響に関する疫学研究の争点やメチル水銀の曝露指標としての臍帯水銀濃度の有用性について、我々は本誌で既に概観した(24, 29)。今回は、主に2007年以降に提示された疫学的事実に照らして上述の議論がどのように帰結したのか検討し、これらの研究から見えてくるメチル水銀に関する今後の研究課題を探索した。

II. メチル水銀の疫学研究の推移

メチル水銀(methylmercury)がキーワードとなっている論文総数を2000年から2010年までPubMedで検索すると、1年間当たり124~298編(全言語)であった(Table 1)。このうち、ヒトを対象とした論文数は55~109編/年であった。ヒトを対象とした研究は、2000~2004年まで4割を維持していたが、2005年以降PubMedの登録雑誌数の増加とともに幾分低率になり、特に2008年以降メチル水銀関連論文に占めるヒト研究は総数および率ともに減少の一途を辿っている。同様に、水銀(mercury)をキーワードとする論文も、2005年以降ヒトを対象とした論文数の割合が減少傾向にある。

1998~2000年にメチル水銀を巡るフェロー諸島出生コホート研究とセイシェル小児発達研究の一大論争があり、それに伴いメチル水銀のヒト健康(特に、小児発達)影響に関する論文が多数発表された(17-25)。また、機を同じくして2002年に米合衆国の医学雑誌で冠動

脈疾患リスクに関連するメチル水銀の話題提供があり(27, 28)、メチル水銀が世間を騒がせた。その後の2008年にセイシェル小児発達栄養研究の成果が発表され(30, 31)、フェロー諸島とセイシェルを舞台としたメチル水銀論争に一定の方向性が見えてくるとともに、メチル水銀に関する疫学研究への関心が薄らいでいるように思われる。

III. 水俣病発生当時の曝露評価

水俣病は、化学工場から排出されたメチル水銀を高濃度に蓄積する魚介類の摂食によって起きたメチル水銀中毒であり、環境への配慮を欠いた産業活動がもたらした公害の原点である(1-3)。水俣病の歴史を描いた和書は多数あるが、英文で記した書は必ずしも多くない(4-11)。これらの文献によると、水俣病が発生していた当時の生体試料中の水銀測定法は十分に確立されていなかった。このため、メチル水銀の量-反応関係を評価する際に、世界の研究者はイラクで発生したメチル水銀中毒禍のデータを利用するもの(32-34)、曝露データを持たない水俣病の研究成果を殆ど引用しなかった。水俣病研究を世界に再認識させる契機となったのは保存「臍の緒」(臍帯組織)から測定されたメチル水銀濃度であり(5, 35, 36)、この歴史的意義を再評価したのは2010年のEnvironmental Health Perspectives誌に掲載されたGrandjeanら(9)の総説である。

1950年代を挟む歴史的時期に熊本県の水俣地域で集められた臍帯組織のメチル水銀濃度の大半は藤木、西垣、赤木らによって国立水俣病総合研究センターで測定され、その臍帯組織メチル水銀データは異なる機関から発表された(5, 35-38)。ここでは2010年に発表されたSakamotoら(38)の報告を紹介する。対象は水俣市および隣接する地域で1945~1989年に生まれた人々であり、集められた臍帯組織メチル水銀濃度の中央値(その25~75パーセンタイル値、臍帯数 n)は、1945-49年0.401 $\mu\text{g/g}$ (0.205~0.747 $\mu\text{g/g}$, $n=6$)、以下1950-54年0.166 $\mu\text{g/g}$ (0.082~0.539 $\mu\text{g/g}$, $n=43$)、1955-59年0.777

Table 1 Scientific papers addressing "methylmercury" or "mercury" published in the period of 2000-2010 on the basis of PubMed of the US National Library of Medicine

	Year										
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Number of scientific papers addressing "methylmercury"	148	145	124	143	159	201	227	298	294	249	267
Number of human studies in them	62	59	55	60	74	67	75	106	109	82	75
Proportion (%)	41.9	40.7	44.4	42.0	46.5	33.3	33.0	35.6	37.1	32.9	28.0
Number of scientific papers addressing "mercury"	820	834	931	897	980	1227	1320	1414	1479	1403	1464
Number of human studies in them	342	351	366	361	374	398	440	453	493	422	349
Proportion (%)	41.7	42.1	39.3	40.2	38.2	32.4	33.3	32.0	33.3	30.1	23.8

μg/g (0.346 ~ 1.680 μg/g, n=63), 1960-64年 0.350 μg/g (0.182 ~ 0.715 μg/g, n=88), 1965-69年 0.250 μg/g (0.188 ~ 0.400 μg/g, n=91), 1970-74年 0.170 μg/g (0.143 ~ 0.330 μg/g, n=21), 1975-89年 0.100 μg/g (0.056 ~ 0.190 μg/g, n=13) であった。このうち1955-59年のメチル水銀の臍帯組織濃度が最も高く、その後徐々に低下した。出生地が秋田, 東京, 鳥取, 福岡, 対馬 (長崎), 宮崎の対照群の臍帯組織中メチル水銀濃度の中央値は0.054 ~ 0.131 μg/g (中央値の加重平均値は0.077 μg/g) であり, 1955-59年に水俣市および隣接地域で生まれた人々は対照群の10倍くらい高い平均メチル水銀の曝露を受けていたことになる。ただ, この調査は無作為抽出ではないので, 高値を危惧する人達が多く含まれていた可能性は否定できない (典型的胎児性水俣病患者は1名のみ)。地域別に臍帯組織メチル水銀濃度を検討すると, 1 μg/g (≒毛髪換算水銀 25 μg/g) を超える濃度は水俣市, 出水地区 (鹿児島県) および津奈木地区 (熊本県) の出生児に見られたが, 芦北やその他不知火海沿岸では認められなかった。さらに, 1 μg/g を超える濃度は水俣市で1947-68年に, 出水地区で1953-67年に, 津奈木地区で1956-61年に観察された。これら時空間的な推移は水俣病の歴史に刻まれた事実 (11) を裏付けるものと考えられる。

IV. 胎児期メチル水銀曝露の小児発達影響

イラクで発生したメチル水銀中毒禍 (1971年) では, メチル水銀殺菌剤で処理した小麦から作られたパンを食した農家を中心に多くの犠牲者 (入院患者約6,000人, 死亡者約500人) が出た。米合衆国ロチェスター大学の研究グループはこの時ヒト健康影響調査を現地で行い, メチル水銀による神経障害に関する量-反応関係を世界に向けて発信した (32-34)。イラクのメチル水銀中毒禍や水俣病は通常の食事摂取量と乖離した高濃度曝露下で起こった。それゆえ, 健康影響が現れ始めるメチル水銀濃度 (臨界濃度) を決めるために, この量-反応データに外挿して推定することに一抹の不安が囁かれた。さらに, 感受性が高いとされる胎児期のメチル水銀曝露に関心が高まった。この問題を解決するために, 魚多食集団のいるデンマーク自治領フェロー諸島やセイシェル共和国などが出生コホート研究の対象地として選ばれたのである (前者は南デンマーク大学, 後者はロチェスター大学の研究グループが調査)。そして, 各々の研究成果がほぼ出揃った1998年に "Scientific Issues Relevant to Assessment of Health Effects from Exposure to Methylmercury" のワークショップを米合衆国 White House が主催し, 低濃度メチル水銀が小児神経発達に影響するの否かの論争の火蓋が切られた (20)。

これら2グループの研究成果は既報の総説 (24) に詳述されている。要約すると, フェロー諸島出生コホート研究 (母子1,022組) では7歳児と14歳児で神経系検査が行われ, 神経心理・行動学的検査では記憶, 注意, 言

語などの能力が母親毛髪メチル水銀 (平均値4.3 μg/g, 範囲0.2 ~ 39.1 μg/g) の増加に伴って低下することが示された (18, 25)。同様に, 聴性脳幹誘発電位の潜時延長や自律神経の機能低下も出生時のメチル水銀の増加により観察された (22, 23)。一方のセイシェル小児発達研究 (母子779組) も神経心理・行動学的検査を5.5歳と9歳児で行ったが, 母親毛髪メチル水銀 (平均6.8 μg/g, 0.5 ~ 26.7 μg/g) と神経発達影響との間に一貫性のある関係は見られず (19, 21), わずかに9歳児の毛髪メチル水銀濃度と注意欠陥多動性障害指標の間に有意な関連が認められるのみであった (39)。

両研究グループ間で齟齬をきたした理由は用いられたメチル水銀曝露の指標と影響指標に共通性が乏しかったことであった (24)。曝露指標に使用した生体試料は, セイシェルでは出産後数ヶ月の間に母親頭部から採取した毛根部より9cmの毛髪であり, フェロー諸島では出産後の母親毛根部3cmないし9cm長の毛髪と臍帯血であった。その後, 両者で似通った神経発達検査も幾つか実施されたが (21-25), ひとつの結論に到達することはなかった (40, 41)。フェロー諸島の研究グループはセイシェル小児発達研究の不確実性と過小評価について数理モデルを駆使して執拗に攻めた (42-46)。これに対し, セイシェルの研究グループは, 小児の神経発達に対しメチル水銀が, ある時は正の, ある時は負の関連を示し, 結果に一貫性のないことを強調し, メチル水銀の影響と称するものは "偶然" 以外の何物でもないと応戦した (39, 47-49)。

この論争に終止符を打ったのは, 新たに行われたセイシェル小児発達栄養研究 (30, 31) であった。母子ペア229組からなる第二段のセイシェルコホート研究では魚由来の母親血漿 n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) が小児神経発達に有益な影響を及ぼすことを立証したが, 母親の出産時毛髪メチル水銀濃度影響を調整すると, その有益影響は消失することを明かした。その上, n-3 PUFA 値で数理統計学的に調整すると, 毛髪メチル水銀濃度と神経発達との間に有意な負の関連が見られた。この論文が示唆的であったのは, 魚摂食量の増加によりセイシェルの母親の血漿 n-3 PUFA および毛髪メチル水銀は並行して高くなり, 有意な相関 (ドコサヘキサエン酸, ドコサヘキサエン酸+エイコサペンタエン酸, n-3 PUFA とメチル水銀との相関係数は各々+0.32, +0.31, +0.31で, $P < 0.001$) を読者に示したことである。

さらなる証拠は, 2001年より開始した東北コホート調査の結果である (50)。母子約500組が調査に参加し, 出産直後の毛根部3cm長の母親毛髪メチル水銀濃度 (中央値1.96, 0.29 ~ 9.35 μg/g) の他, 臍帯血全血ポリ塩化ビフェニル (PCB) 量, 妊娠期間中の魚摂取量なども測定され, Brazelton 新生児行動評価が生後3日目に行われた。新生児行動評価の中の運動機能はメチル水銀やPCBの増加に伴い低下し, また魚摂取量が増えるとともに良好になるように思えた。これらの曝露指標と交絡因子を説

明変数とし、新生児の運動機能を目的変数とする重回帰分析を行うと、メチル水銀は有害影響を、また魚摂取量は有益影響を示したが、PCBの有意な影響は見られなかった。この研究では、魚摂取量はn-3 PUFA量を反映したと推測される。同様に、フェロー諸島出生コホート研究グループは2002年以降の論文で共分散構造分析の中に曝露指標として出産時母親毛髪水銀と臍帯血水銀濃度を、また幾つかの交絡因子の中にクジラ（や魚類）摂食回数を加えて解析し(42,46)、結果としてn-3 PUFA量を調整していた。フェロー諸島の研究では、臍帯組織中PCB濃度は神経心理・行動学的検査成績と負の相関があるようにみえたが(0.05<P<0.1)、メチル水銀の影響を考慮した重回帰分析を行うと、有意なPCB影響はないと判断された(51)。すなわち、PCBの健康影響を検討した報告は幾つか存在するものの、交絡する化学物質（例えば、メチル水銀濃度）の測定を怠ると異なる結論を導いてしまうことが示唆される。

これまでセイシェル小児発達研究で一貫性のない結果が示されたのは、メチル水銀の重要な交絡因子であるn-3 PUFAやPCB指標が個々の母子ペアで測定されておらず(19,21,47-49)、このため重回帰モデルの説明変数にこれらの交絡因子を含まない解析を続けてきたためと推測される。毛髪水銀濃度とn-3 PUFAは有意な正の相関を示したことから(31)、メチル水銀曝露量を表す褥婦の毛髪9cm中の総水銀濃度は、妊娠期間中のメチル水銀曝露濃度とともに、妊娠中の魚摂取量ないしn-3 PUFAを反映したと考えられる。すなわち、セイシェルの母親毛髪メチル水銀濃度は、メチル水銀値とともに魚摂取量やn-3 PUFA値を反映するので、n-3 PUFAを代表する時には小児神経発達指標に良好な影響（≒正の関連）を示し、メチル水銀を代表する時には悪影響（≒負の関連）を及ぼしたと想像するに難くない。

V. メチル水銀の心血管系疾患リスク

メチル水銀の冠動脈疾患リスクに関して、フェロー諸島出生コホート研究およびセイシェル小児発達研究の論

争と同様の構図が見られた (Table 2)。その発端は東部フィンランドに住む男性で「魚多食ないし高い毛髪水銀濃度の人には冠動脈疾患のリスクが高い」という論文(26)が循環器系学術誌に掲載されたことによる。そして、爪水銀濃度を用いた2つの症例対照研究が2002年のNew England Journal of Medicine誌の中で対立した。主たる対象が欧州人である研究は冠動脈疾患リスクと水銀曝露との関連を支持し(27)、米合衆国男性医療従事者を対象とした研究ではこの仮説を立証できなかった(28)。その後いくつかの追跡研究が発表されたが、冠動脈疾患の発症リスクを減ずるn-3 PUFAの効用を強調する多くの論文が学界を席卷し(53-56)、メチル水銀の冠動脈疾患発症リスクや血清セレンの心血管系疾患に対する保護的作用(57)などに研究者の関心が向けられなくなってしまった。

胎児性水俣病患者において副交感神経機能が低下していた(58,59)。フェロー諸島出生コホート研究によると、低濃度メチル水銀曝露は血圧や自律神経機能に影響した(22,60)。同様に、臍帯組織メチル水銀濃度を曝露指標とした後向きコホート研究でも、低濃度メチル水銀が7歳児の副交感神経機能の低下と関連していた(61)。このようなメチル水銀の心血管系影響は、胎児期曝露だけでなく、成人の曝露でも観察されている(62-64)。

2006～2010年末までに発表された疫学論文の中で、介入研究は1編しかない(65)。介入研究では、メチル水銀の体内動態がこれまで検討されていたが(66-69)、メチル水銀摂取によるヒト健康影響まで検討した報告は殆どない。日本の厚生省より出されていた暫定的耐容週間摂取量 (PTWI, 3.4 µg/kg 体重/週)のメチル水銀量)相当のメバチマグロおよびメカジキ (体重60kgの人で約200g/週)を14週間摂食してもらい、食べ続けた介入群で2.30 µg/g から8.76 µg/g まで平均毛髪水銀濃度が上昇し (Fig. 1)、しかも心臓性交感神経機能が日常食群 (平均毛髪水銀濃度は2.1 µg/g) と比べて優位状態となった。その後マグロの摂食を止めて15週後に再調査すると平均濃度は4.90 µg/g となり、両群の自律神経機能に有意差は観察されなかった。なお、この介入研究では、研究開

Table 2 Risk ratios and the 95% confidence intervals (CI) of mercury exposure to coronary events

Authors	Year	Specimen	Outcome	Odds ratio	95% CI
Salonen et al. (26)	1995	Hair	MI*1	2.0	1.2-3.1
			CHD*2	2.9	1.2-6.6
Gualler et al. (27)	2002	Toe nail	MI*1	2.16	1.09-4.29
Yoshizawa et al. (28)	2002	Toe nail	CHD*2	0.97	0.63-1.50
Virtanen et al. (55)	2005	Hair	ACE*3	1.66	1.20-2.29
Mozaffarian et al. (70)	2011	Toe nail	CHD*2	0.85	0.69-1.04
			Stroke	0.84	0.62-1.14
Wennberg et al. (71)	2011	Erythrocyte	MI*1	0.61	0.86-1.21

*1 Myocardial infarction

*2 Coronary heart disease

*3 Acute coronary event

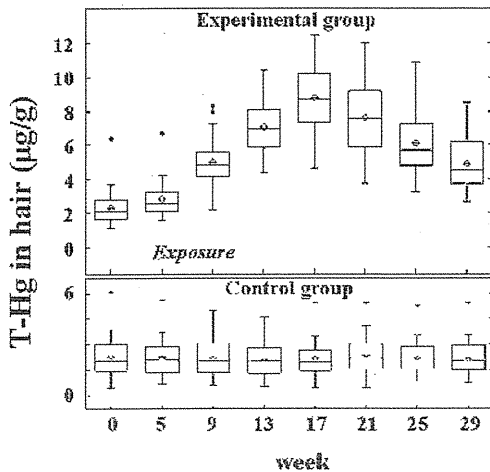


Fig. 1 Temporal changes of hair total mercury (T-Hg) concentrations (box plots) in experimental and control groups ($n=27$ for each group) (65). Exposure indicates the period when determined amount of bigeye tuna or swordfish were consumed in the experimental group.

始 15 週目に測定した交感神経活動レベルは介入群と日常食群を合わせた 54 名で毛髪水銀と有意な用量依存関係を示した。

2011 年になって、水銀曝露と冠動脈疾患に関する nested case-control study の 2 つの研究結果が報告された (Table 2)。ひとつは米合衆国 (70) からであり、足爪をコホート研究の開始時に採取し、その水銀濃度が測定された (爪/毛髪濃度比 0.37 を用いた毛髪換算水銀濃度の中央値は患者群で 0.62 $\mu\text{g/g}$ 、対照群で 0.68 $\mu\text{g/g}$)。もうひとつはスウェーデン北部 (71) で行われた介入研究とコホート研究の際に得られた保存赤血球の水銀濃度が測定され (Wennberg らの記した大雑把な赤血球/毛髪濃度換算式によると、中央値は患者-対照群ともに 0.6 $\mu\text{g/g}$ 近傍と推定)、冠動脈疾患群と対照群の間でオッズ比が算出された。いずれの結果も、水銀曝露による冠動脈疾患発症に対する交絡因子調整済リスク比は 1 以下であり、その 95% 信頼区間は 1 を挟んでいた。これらの研究は、前述の Yaginuma-Sakurai ら (65) の結果と比べ、かなり低レベルの曝露と考えられ、しかも臨床症状がアウトカムであったことから、メチル水銀の心血管系毒性作用を否定する証拠とはなり得ない。

要約すると、高濃度メチル水銀を含有する魚を長期間多量に摂食し続けると、自律神経機能に影響が現れる可能性が示唆される。一方で「副交感神経機能低下や交感神経優位状態が心筋梗塞や突然死のリスクとなり得る」という仮説に対する反証はこれまでない。今後、メチル水銀曝露による上述の自律神経機能の変化から心疾患発症に至る病態生理学的機序を説明する研究が必要となる。

VI. 途上国の水銀汚染による健康被害

1. 小規模金鉱山における水銀による環境汚染と健康影響

アマゾン川流域には小規模金鉱山が多数あり、その中で働く鉱夫で水銀蒸気曝露による視覚機能障害が報告されている。金鉱山鉱夫に及ぼす影響を電気生理学的に調べると、網膜電位の低振幅や視覚誘発電位の潜時遅延が認められ、水銀蒸気曝露による視覚神経系影響が示唆された (72)。視覚への影響は職業的に水銀蒸気曝露した労働者でも認められている。また、この地域の小規模金鉱山からの水銀放出は流域住民に水銀蒸気のみならず魚介類からのメチル水銀の曝露リスクを増加させる (73)。アマゾン川流域のコミュニティでは平均毛髪水銀が 15 $\mu\text{g/g}$ を超え、広範囲に曝露を受けている。食事からの水銀摂取量も 1-2 $\mu\text{g/kg/day}$ であり、米合衆国環境保護庁のリファレンス・ドーズ (RfD) 0.1 $\mu\text{g/kg/day}$ (74) や FAO/WHO (JECFA) が勧告した 0.23 $\mu\text{g/kg/day}$ (75) よりかなり高い。この水銀曝露による健康影響に関しては、成人や小児の神経行動学的異常や臨床所見も報告されている (73)。魚介類は非常に栄養価の高い食物であることから、伝統的な食習慣を維持しながら、曝露や中毒リスクを低減する現実的かつ実行可能な解決策を見つけることが緊急の課題である。

タンザニアの小規模金鉱山地区の作業者を対象に国連工業開発機構 (UNIDO) の健康評価が行われた (13)。水銀曝露 Rwamagasa 地区で水銀を取扱わない作業員 52 名、水銀を取扱うが水銀アマルガム燃焼作業を行わない作業員 34 名、アマルガム燃焼作業員 104 名、これに対照 Katoro 地区の住民 31 名 (対照群) を加えて、神経学的、神経心理学的検査が実施された。アマルガム燃焼作業員の血中水銀濃度は平均 4.62 (0.73 ~ 6.06) $\mu\text{g/l}$ 、尿中水銀濃度 (クレアチニン補正值, Cr) は平均 3.55 (0.12 ~ 36.8) $\mu\text{g/g Cr}$ であった。対照群の血中水銀濃度は平均 1.05 (0.22 ~ 2.29) $\mu\text{g/l}$ 、尿中水銀濃度は平均 0.24 (0.04 ~ 0.92) $\mu\text{g/g Cr}$ であり、アマルガム燃焼作業員の方が高値であった。アマルガム燃焼作業員の 25 名 (約 24%) に慢性水銀中毒症状である振戦、流唾過多、運動失調、歯肉の色素沈着、感覚障害が認められた。自覚症状として、食欲不振、記憶力減退、倦怠感等を有す割合が対照群に比べて高く、しかも鉛筆タッピングやマッチ箱検査成績も対照群に比べ悪かった ($P < 0.05$)。タンザニアの小規模金鉱山におけるアマルガム燃焼者の水銀蒸気による健康影響は深刻であり、さらなる悪化を防止するために水銀曝露の軽減が必要である。

インドネシアの中央 Kalimantan 地区と北 Sulawesi 地区の 2 小規模金鉱山で作業員の健康評価が行われた (14)。水銀曝露を受けている地域住民 84 名、水銀による金抽出を行う作業員 47 名、アマルガム燃焼作業員 129 名、これに対照群として Sulawesi 地区住民 21 名を加えて、神経学的、神経心理学的検査を行った。両地区のアマルガム燃焼作業員の血中および尿中水銀濃度の平均は

Kalimantan 地区で 38.9 $\mu\text{g/l}$ と 69.3 $\mu\text{g/g Cr}$, Sulawesi 地区で 27.4 $\mu\text{g/l}$ と 31.9 $\mu\text{g/g Cr}$ であり, 対照群の平均値は 4.92 (範囲, 2.36 ~ 10.1) $\mu\text{g/l}$ と 0.43 (0.09 ~ 1.35) $\mu\text{g/g Cr}$ であり, アマルガム燃焼作業で高かった。これら作業には運動失調, 振戦, 拮抗運動反復不全などの典型的な水銀中毒症状が見られ, Kalimantan 地区では 62%, Sulawesi 地区では 55% のアマルガム燃焼作業が慢性水銀中毒に罹患していた。神経心理学的検査の記憶検査, Frostig 視知覚発達検査, マッチ箱検査, 鉛筆タッピング成績のいずれも対照群と比べ, アマルガム燃焼者で有意に劣っていた。アマルガム燃焼作業以外にも鉱山周辺の一般住民にも高い割合 (Kalimantan 地区で 31.8%, Sulawesi 地区で 16.7%) で中毒症状があったことから, 一般住民の中毒予防にはアマルガム燃焼による水銀の大気中放出量を減少させることが重要と考えられた。

ガーナでは小規模金鉱山が全国に点在し, 約 200,000 人が従事している。Talensi-Nabdam 地区の金鉱山作業を対象として健康評価が行われた (76)。作業員 120 名中の 1/5 以上に尿中水銀値 10 $\mu\text{g/l}$ 以上が認められ, 5% の作業員が WHO ガイドラインである 50 $\mu\text{g/l}$ を上回っていた。特に, アマルガム燃焼作業員 5 名の尿中水銀値は中央値 43.8 $\mu\text{g/l}$, 平均 171.1 (± 296.5) $\mu\text{g/l}$ であり, 機械操作作業員 4 名 (中央値 11.6 $\mu\text{g/l}$) や管理者 11 名 (中央値 5.6 $\mu\text{g/l}$) と比べてかなり高値であった。

米合衆国 Nevada 州にある 2 つの露天掘り金鉱 (Cortez-Pipeline 鉱山と Twin Creeks 鉱山) には高濃度の水銀を含む鉱物があり, 金採掘活動に伴い水銀が放出される。Eckley ら (77) は 2 つの金鉱からの水銀放出量を算出した。捨石 (ズリ) 集積 (0.6 ~ 3.5 $\mu\text{g Hg/g}$) からの水銀流出量は <1,500 $\text{ng/m}^2/\text{day}$ であり, 尾鉱 (2.8 ~ 58 $\mu\text{g Hg/g}$) からは 684,000 $\text{ng/m}^2/\text{day}$ であり, しかも水銀流出量は鉱物中の水銀濃度, 表面の粒径, 含水量と関連していた。最も高い水銀放出は金抽出を行う際のシアン浸出中の鉱物や加工処理した高純度鉱物を含む尾鉱を貯めている水からであった。これらの結果から鉱山敷地の埋め立てや捨石の利用中止などは水銀の放出減少に繋がった。また, 2 つの金鉱山で表面から放出される水銀量は, 鉱物や環境条件を基に計算すると, 年間 19 kg と 190 kg と推定された (78)。これらは各々の鉱山から放出される水銀の 56% と 14% に相当し, 浸出する堆積や尾鉱を貯める水にある鉱物が主な放出源であり, 水銀放出を軽減するためには採掘操作を中断するしかないと考えられた。

2. 小規模水銀鉱山における水銀による環境汚染と健康影響

中国貴州省には幾つか小規模の水銀鉱山が偏在しており, 周辺の環境汚染と作業員の健康影響が危惧されている。Li ら (15) は, 手掘り水銀鉱山作業員の水銀曝露を調査するために, 貴州銅仁市の濫木廠および垢溪地区で尿および毛髪水銀を測定した。垢溪地区の住民 13 名の尿中水銀濃度の幾何平均が 30.6 $\mu\text{g/g Cr}$ であるのに対し, 作

業者 25 名では 216 $\mu\text{g/g Cr}$ であり, また濫木廠の住民 12 名は 39.2 $\mu\text{g/g Cr}$, 作業員 2 名は 560 $\mu\text{g/g Cr}$ であった。いずれの地区でも作業員の尿中水銀は高値であり, 臨床症状の手指振戦が 3 名の作業員 (垢溪地区 2 名, 濫木廠地区 1 名) で認められた。次に, 水銀鉱山周辺では食物の水銀汚染が問題視されている (79)。濫木廠の水銀鉱山地区では土壌中の水銀汚染により穀物や野菜の水銀汚染が発生している。特に, 米の中にもメチル水銀が含まれており, この地区の住民は魚介類摂取ではなく米飯によりメチル水銀曝露を受けていた。垢溪と濫木廠の両地区住民の毛髪中メチル水銀濃度は垢溪地区で平均 4.26 (1.87 ~ 10.6) $\mu\text{g/g}$, 濫木廠地区で 4.55 (2.29 ~ 9.55) $\mu\text{g/g}$ であり, しかも毛髪メチル水銀濃度は米のメチル水銀摂取量との間に有意な相関 ($r=0.73$) も認められた。すなわち, 手掘り水銀採掘に伴う水銀汚染は, 作業員だけでなく, 住民にも水銀蒸気やメチル水銀の複合曝露により健康リスクの増加が示された。なお, 水銀鉱山周辺で収穫された米のメチル水銀の化学形態を高速液体クロマトグラフィー/誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) 装置で解析すると, 生米のメチル水銀の化学形態は血液脳関門や胎盤関門を通過する $\text{CH}_3\text{Hg-L-cysteine}$ 型として存在した (80)。しかし, 調理後の米では $\text{CH}_3\text{Hg-L-cysteine}$ が検出されず, 他の化学形態に変化すると考えられた。

メキシコには多くの水銀鉱山があり, Guerrero 州の北部地帯には 4 つの水銀鉱山がある。de Lourdes Soto-Rios ら (81) は, これら水銀鉱山地域に住む 12 歳以上の女性 122 名を対象に尿中水銀レベルとその変動を調査し, 汚染された土壌からの健康影響の評価を行った。土壌中水銀濃度が 625 ppb 以上の汚染地域に住む 30 歳以上の女性の尿中水銀は汚染が少ない地域の女性より 212% も高く, 歯科アマルガム充填者よりも 120% 高かった。この地域の女性の尿中水銀は 50 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上が 5%, 35 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上が 7%, 5 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上が 54% であった。この汚染地区の女性の平均尿中クレアチニンは 0.7 (0.1 ~ 3.8) g/l であり, 汚染が少ない地域の女性の平均 0.4 (0.1 ~ 2.4) g/l より 41% も高値であった。汚染地区の女性の水銀曝露には歯科アマルガム充填材, 雨水, 井戸水で洗浄した食物も寄与することが明らかであり, 鉱山周辺住民の健康維持・保護のために採掘廃棄物の管理を考慮しなければならない。

500 年以上にわたり年間 1,200 万トンの水銀鉱石を産出した旧 Idrija 水銀鉱山のあるスロベニア Idrija 地方で, 大気中水銀の発生源, 空間分布そして堆積に関する環境モニタリング調査が行われた (82)。大気中の水銀濃度は大半が 10 ng/m^3 以下であったが, 旧鉱山の精錬所周辺では 5,000 ng/m^3 を超えていた。大気中の水銀蒸気, ガス状無機水銀, 粒子状水銀を形態別に分析すると, ガス状無機水銀と粒子状水銀の割合は 1% 以下であった。大気中の粒子状水銀は降水量により変動するが, 降水中の水銀の大半は粒子性水銀であった。走査型電子顕微鏡検査を行うと, 降水中や降下物中に辰砂が存在したので, 地表

面の辰砂が風の侵食作用によって飛散したと考えられた。

スペイン Asturias 地方には世界最大規模の Almaden 水銀鉱山など幾つかの水銀鉱山があった。この地方の Mieres と Poll de Lena 地区の水銀鉱山から廃棄された水銀鉱石の表層水のモニタリングが Caudal 川集水域で実施された (83)。水銀が鉱化された地域ではヒ素の豊富な黄鉄鉱、鶏冠石、少量の硫砒鉄鉱などを含有しており、捨石集積からの鉱山排水や浸出液には酸性条件下で高濃度のヒ素を含み、Caudal 川支流に流れ込んでいた。一方、水銀鉱山地区の川上や川下の表層水中の水銀濃度は常に $0.5 \mu\text{g/l}$ 以下であり、過去の水銀採掘や廃鉱石の風化にも拘わらず、河川は水銀によってあまり汚染されていない。

Ⅶ. 考 察

重化学工業化政策期に排出された水銀、鉛、カドミウム、ヒ素などの重金属の環境汚染により、人類は様々な健康問題に遭遇した (20, 84-86)。今日、先進諸国ではこれらの化学物質に対して厳しい規制を行い、また 2009 年にナイロビで開催された第 25 回国連環境計画 (UNEP) 管理理事会では水銀によるリスク削減のための法的拘束力のある「水銀条約」制定に向けた議論が交わされ、2013 年にその条約の採択・署名を目指している。にもかかわらず、水銀は自然界からの地殻ガスや化石燃料の燃焼を通して発生するので、汚染が皆無になるということはない。その結果、先進諸国では魚介類摂取による低濃度メチル水銀曝露の小児発達影響が危惧されているのである。一方の途上国では、小規模金鉱山や水銀鉱山から放出される水銀問題 (13-16, 72, 73, 76-83) の他に、昭和 30 年代のわが国のように高度経済成長という国家が掲げる政策下で大規模な環境汚染が発生する可能性も否定できない (11)。中国の液晶ディスプレイ製造工場労働者で神経障害が発生したと NHK ニュースが 2011 年 2 月に報道し、これを聞いて液晶ディスプレイ背面に使用している水銀蒸気吸入による中毒ではないかと疑ったが、その続報は途絶えている。発展途上の国において胎児性水俣病のような惨禍を避けるために、かかる危険性を早期に認知するとともに、その予防対策を講じることに注意が向けられるべきである。

現在のメチル水銀の曝露レベルは、中毒が発生した当時の水俣地域と比べて、著しく低い (38)。その曝露レベルをさらに低減するためには魚介類摂取を止めるか低濃度魚のみ選択的に食べるしかなく、我々の食生活そのものを負相にしてしまう。今回の研究を通してメチル水銀のヒトへの影響を概観すると、マグロや歯クジラなど高濃度のメチル水銀を含む魚介類を多食し続ける集団で様々な神経発達影響が見え隠れする (22, 23, 62, 65)。先進諸国でメチル水銀曝露による臨床症状が観察されたとする報告は近年見られないが (18, 19, 87)、メチル水銀以外の要因を考慮すると、軽微な無症候性影響は現れる

(25, 31, 50, 60)。そのような軽微な影響は臨床医にとって殆ど意味を持たないが、有害影響が現れ始める曝露濃度 (臨界濃度) の解析や当該物質の発症リスクに関する情報の収集・蓄積は予防医学にとって不可欠である。今後の研究はまさに低濃度曝露による健康影響であり、その検出は一層の困難を窮めることが予想されよう (すなわち、相関係数が統計的に有意であっても、一次回帰式の回帰係数値は極めて小さい)。にもかかわらず、有害性が疑われている化学物質においては、曝露評価とともに、ヒト生体に起こっている些細な影響評価を地道に実施していかねばならない。

2000 年前後より、わが国でも出生コホート研究が行われるようになり、その先鞭をつけたのは「東北コホート調査」(52) と「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」(88-90) であった。北海道スタディは主に環境化学物質による次世代影響として、泌尿生殖器系の先天異常、神経行動発達、甲状腺機能への影響、免疫・アレルギー性疾患等に焦点を当てて実施しており、化学物質曝露としては主にダイオキシン類、PCB、有機フッ素化合物、水銀、妊婦の喫煙などを測定し、研究成果を発表している (91-96)。ただ、我々が見落としただけかもしれないが、メチル水銀影響に関する報告はない。東北コホート調査も様々な化学物質の曝露を検討しているが、常にメチル水銀や PCB 曝露による小児発達影響を睨んでおり、神経発達指標の測定を行える適齢期に合わせて検査を継続している。今回紹介した研究成果 (50) は発達段階にある一時期に測定された神経発達影響の解析結果であり、今後も徐々に研究成果が出てくるであろう。さらに、2011 年 2 月に入ってから環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」(97) の 15 地域ユニットセンターが出生コホートの対象者を本格的に募集し始めた。したがって、わが国でもエコチル調査で行われる環境曝露評価 (生体試料、食事調査、質問票調査、生活環境測定) と健康影響評価により、環境中の有害化学物質の小児に及ぼす影響の全国レベルの実態が明らかにされよう。ただ、2011 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災 (大津波) とそれに付随して発生した東京電力福島第一原子力発電所崩壊からの放射能汚染の影響が被災地を対象とする 2 ユニットセンターの活動に大きく波及しないことを祈るのみである。

出産時に採取した母体血は原則的には母親の曝露指標用であり、出生児の曝露状況を反映するかどうかは別問題である (98)。母体血と臍帯血の胎盤経路の各種重金属の移行を調べた研究が最近報告された (99)。九州のある産婦人科医院に通院している出産前 1 週間の妊婦の血液と臍帯血 (81 ペア) が収集され、赤血球中の水銀、鉛、カドミウム、ヒ素、セレン濃度が測定された (Table 3)。これらの母子間の値はいずれも正の相関が見られ、母体赤血球濃度が高いほど臍帯血赤血球濃度も高くなることが示された。また、いずれの重金属も母子間で有意な濃度差が認められ、水銀とセレンは臍帯血赤血球濃度の