

メチル水銀に係るハイリスクグループ

坂本 峰至

国立水俣病総合研究センター
疫学部調査室長



本日の発表内容

- **メチル水銀中毒事例**
- **メチル水銀の環境動態、体内代謝、毒性の特徴**
- **低濃度メチル胎児期暴露研究紹介、日本の女性でのメチル水銀暴露量実態**
- **胎児期 乳児期別リスク評価**
- **動物実験の結果**
- **ヒトでの実証**
- **胎児期、乳児期、小児期の曝露推定**
- **Dr. Grandjean論文の論旨**
- **イラクメチル水銀中毒事件での事実**
- **脳の発達に必要な脂肪酸と水銀との関連**
- **おわりに**

胎児以外のハイリスクグループ に関する知見（疑問点）

- 平成15年審議会、乳児を対象としなかった。
- 新生児のメチル水銀排泄能が低いからリスクは高い。
- 母乳はメチル水銀排泄経路の一つ。
- 母乳もメチル水銀を含む。
- 授乳中の母親のメチル水銀半減期は45日と短い。
- イラクでは母乳を介してメチル水銀曝露した子供に運動機能発達の遅れが見られた。
- イラク事例では胎児期曝露に比べ乳児期は危険性が少ないとしている。
- イラク事例に見られた濃度以下では母乳を介したメチル水銀影響の証拠は無い。
- 乳児の感受性の高さは無視出来ない。
- 小児ではどうか。
- 魚の多食は良いことか悪いことか。

メチル水銀中毒症事例

イギリス 1940年に論文報告。農薬工場の労働者がメチル水銀蒸気を吸い込み、劇症の中毒となった職業病。ハンター、ラッセル両医師らが四人の症状を報告。ハンター・ラッセル症候群と呼ばれ、のちに水俣病の原因物質解明の糸口になった。

日本（水俣病） 1956年（昭和31年）、水俣市で発生確認。チッソ水俣工場のアセトアルデヒド生産過程でメチル水銀を排出。魚介類に蓄積し、それを食べた住民に被害が出た。1965年、新潟県・阿賀野川流域でも発生。

アメリカ 1969年発生。メチル水銀消毒された種子用雑穀で豚を育て、その豚肉を食べたニューメキシコ州の一家族が発症した。

イラク 1971 - 72年冬、大規模に発生した。メチル水銀で消毒された小麦でパンを作って食べた農民ら約6500人が病院に収容され、うち約450人が死亡した。

カナダ 1969 - 79年ごろ、オンタリオ州の湖で水銀汚染が問題化。パルプの消毒にメチル水銀を使用、加えて、カセイソーダ工場の廃水が汚染源とみられる。

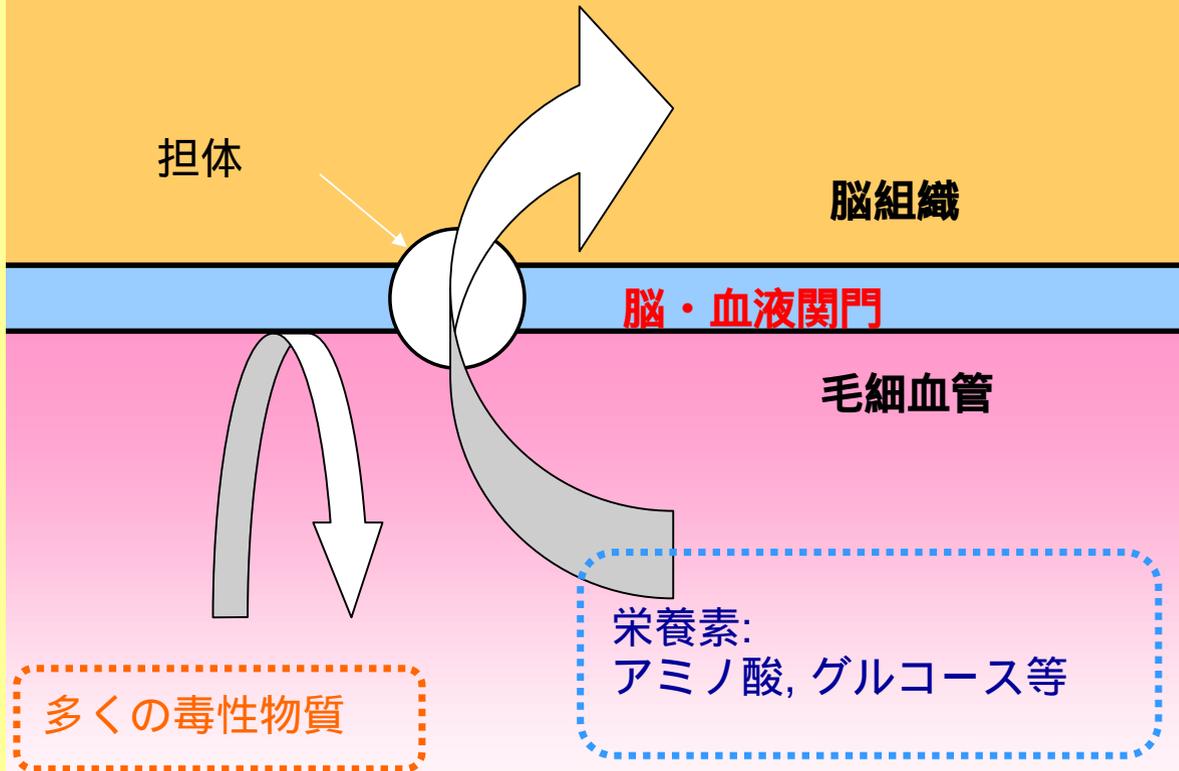
中国 吉林省のアセトアルデヒド工場が河川にメチル水銀を排出。下流の松花江で魚を食べた住民に1970年代初めに中毒症状が発生。

CH₃Hg⁺の特徴

- Hg⁰ ④ Hg⁺⁺ ④ CH₃Hg
- MeHg は水系で食物連鎖を通して生体濃縮される。
- MeHg 濃度は、食物連鎖の上位にある魚介類や鯨等で高い値を示す。
- ヒトへのメチル水銀の曝露はその殆どが魚介類や鯨等を介してである。

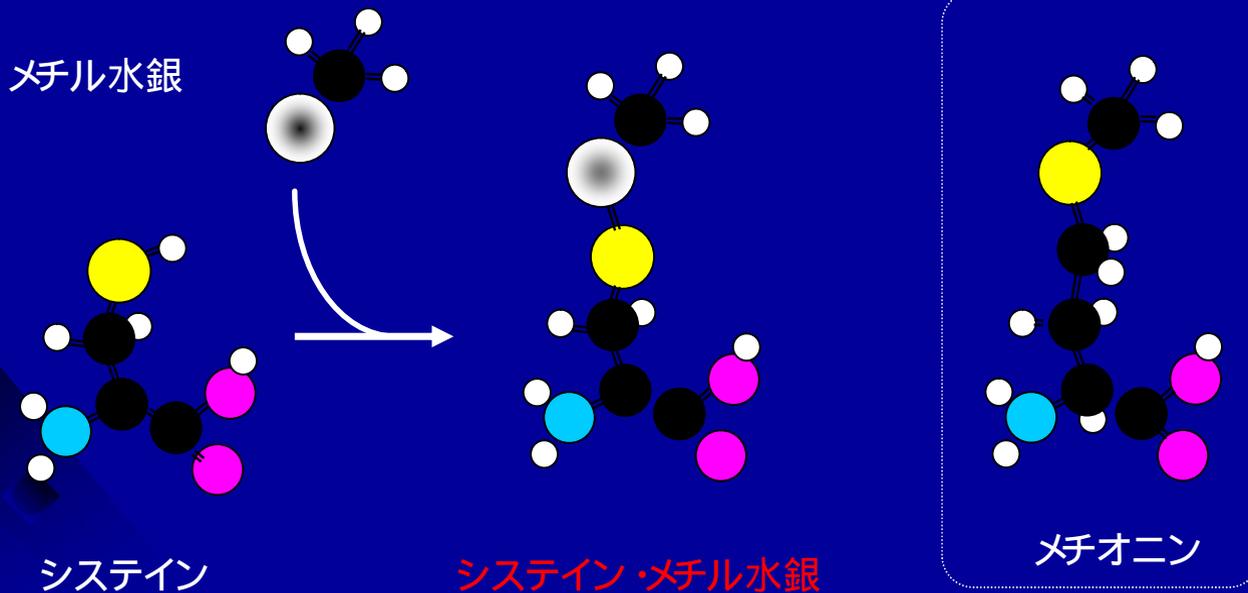
- メチル水銀は システインと結合し、一種のアミノ酸として消化管から吸収され、脳や胎児のアミノ酸要求に従って取り込まれ、大量の曝露では脳や胎児に障害を与える。
- 特に胎児はハイリスク・グループとして知られる。
- 毛髪や血液 (赤血球) 中水銀濃度によりメチル水銀曝露量評価が行われる。

脳・血液関門の役割



脳・血液関門は多くの毒性物質から脳を守っている

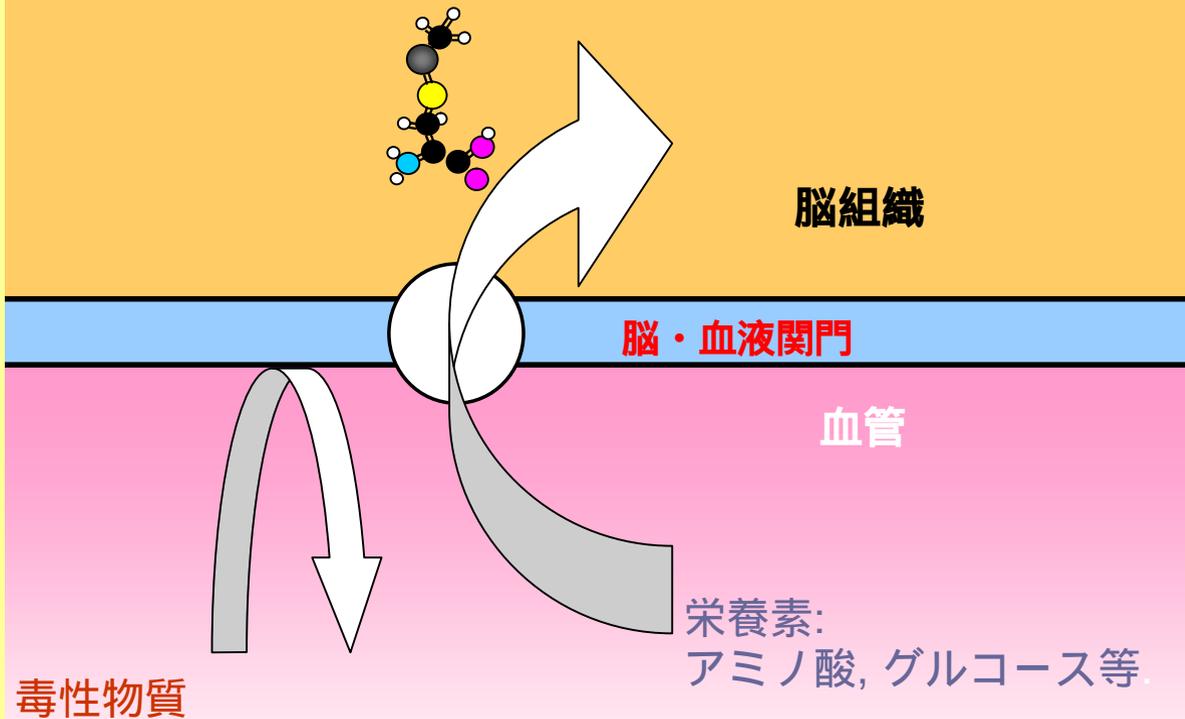
メチル水銀はシステインと結合する



メチル水銀-システインは必須アミノ酸と認識される

● 水銀 ● 炭素 ● 酸素 ● イオウ ● 窒素 ● 水素

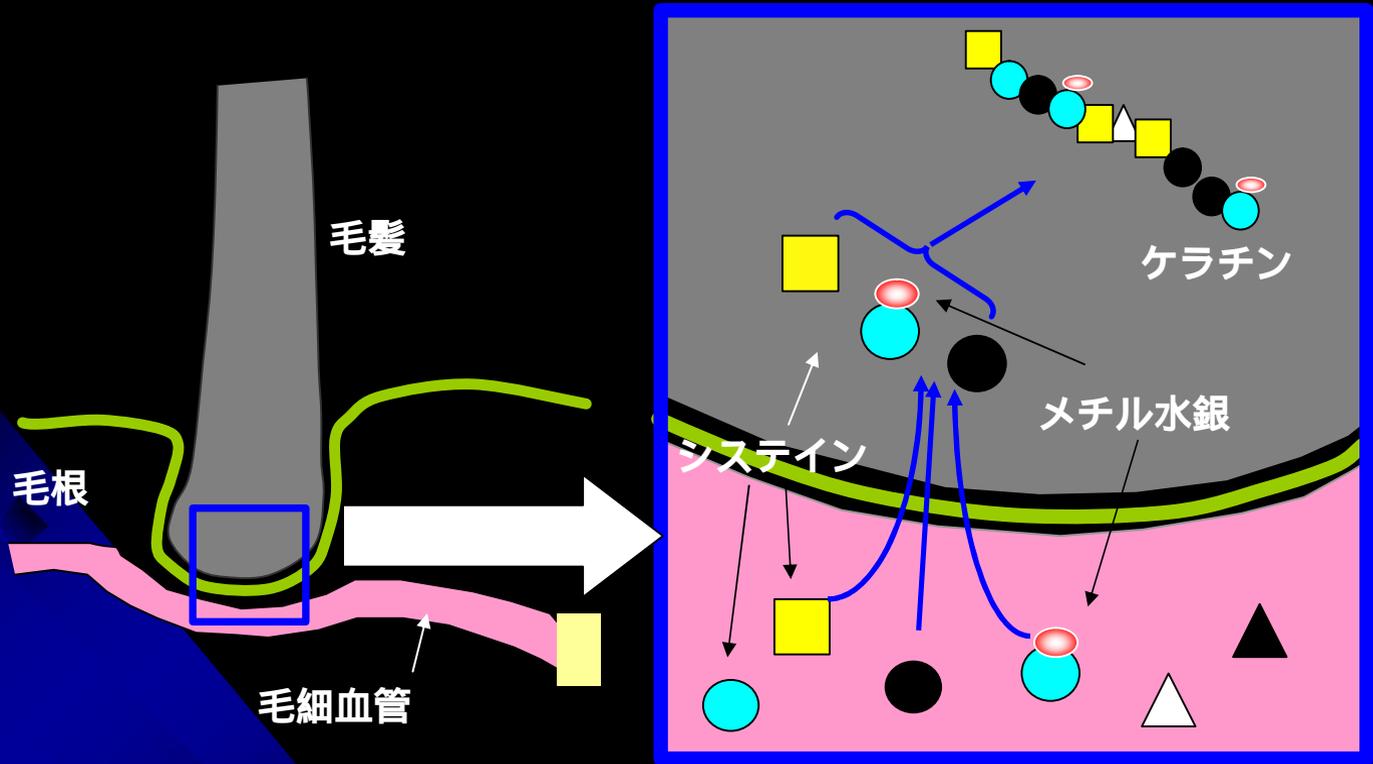
メチル水銀は脳へ取り込まれる



メチル水銀は脳・血液関門を通過する

A. Yasutake

メチル水銀の毛髪への取り込み



A. Yasutake

ヒトの曝露指標における水銀濃度比 とメチル水銀(%)

● 毛髪: 赤血球: 全血: 血清: 尿: 母乳
250 : 2 : 1 : 0.1 : 0.05 : 0.05

MeHg



MeHg(%)



98%

98%

95%

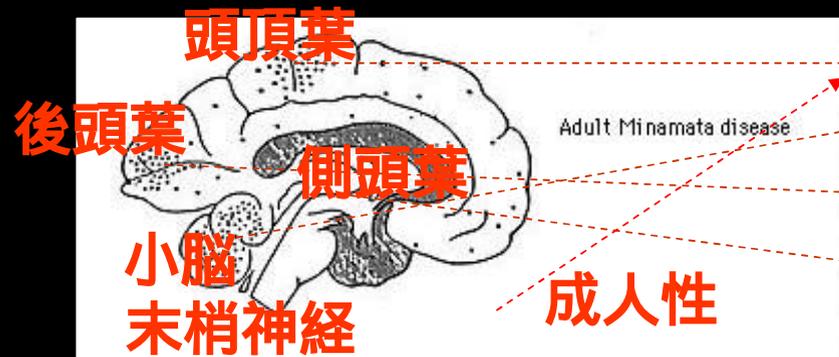
30%

1%

30%

脳の障害部位の分布

主症状



- 感覚障害
- 運動失調
- 視野狭窄
- 聴覚障害

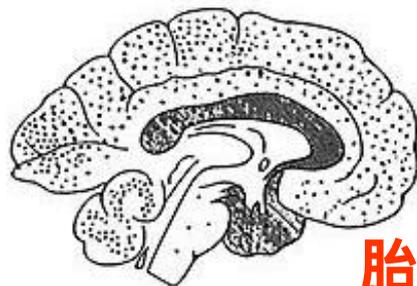
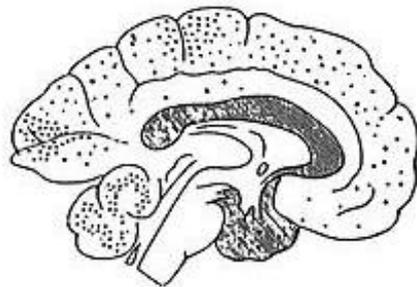


Fig. 1. Comparison of the distribution of lesions among the adult non-fetal infantile and congenital Minamata disease.

Children with Congenital Minamata Disease due to intrauterine methylmercury poisoning (Harada 1986).

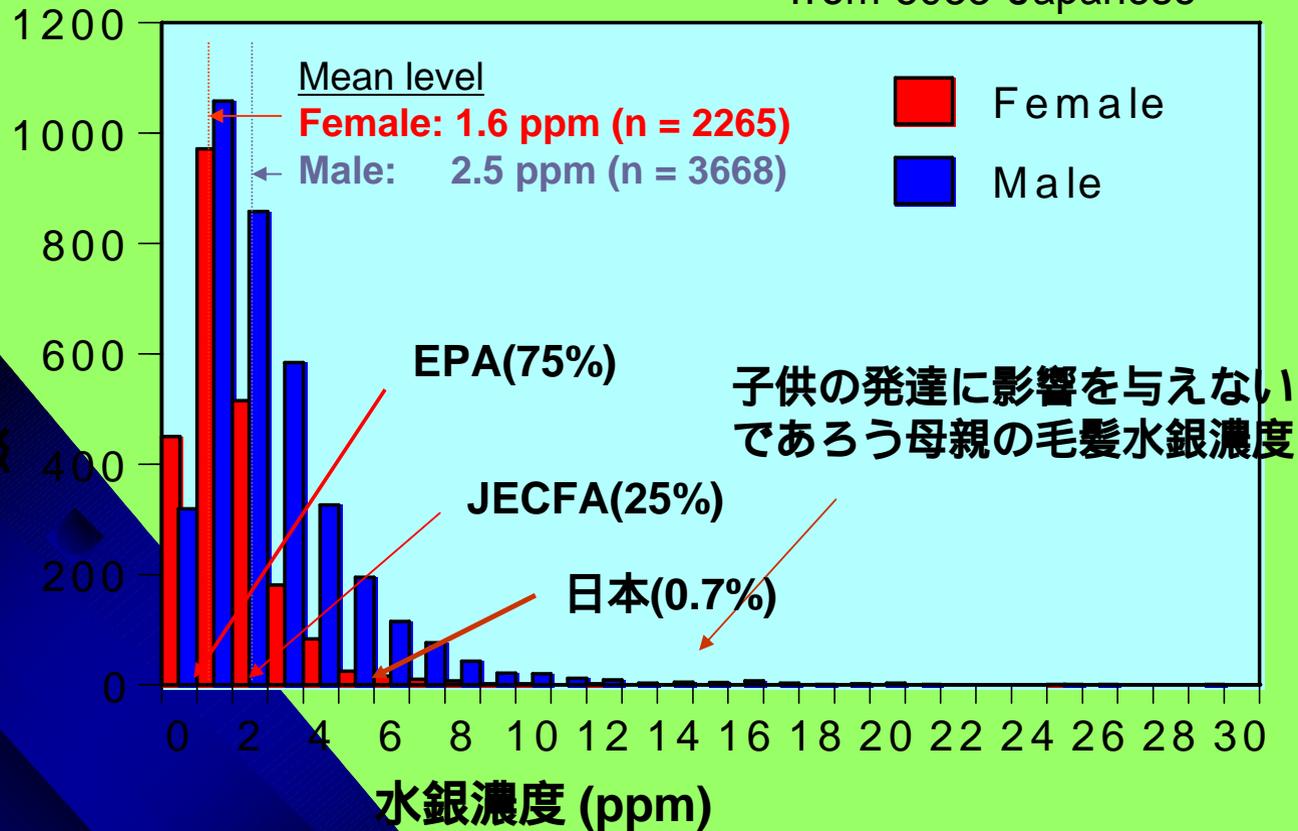
胎児期メチル水銀曝露の 主要コホート研究

- **セイシェル諸島研究**
- ロチェスター大学
- 1986-87
- 大型魚
- 母親毛髪
- 6.8 ppm
- 関連無し
- **フェロー諸島研究**
- オデンス大学
- 1989-90
- コビレゴンドウ鯨
- 臍帯血・母親毛髪
- 4.5 ppm
- 言語、注意力、記憶、聴性脳幹誘発電位と水銀値が
相関

日本人の毛髪中水銀濃度

(各基準値を超える15-59歳女性の%)

- from 5933 Japanese -



坂本の研究背景・目的

- 胎児期には胎児は母親から“胎盤”を介して胎児の成長に必要な栄養分や酸素を取りこむ。また、乳児期には乳児は“母乳”を介して栄養等を取り込む。ところが、厄介なことにメチル水銀を始めとする有害な物質の中には“胎盤”や“母乳”を介して胎児や乳児に移行するものもある。
- 動物実験やヒトのデータで、母親を介して取り込まれる児におけるメチル水銀濃度変化の実態を胎児期と乳児期で比較・検証する。

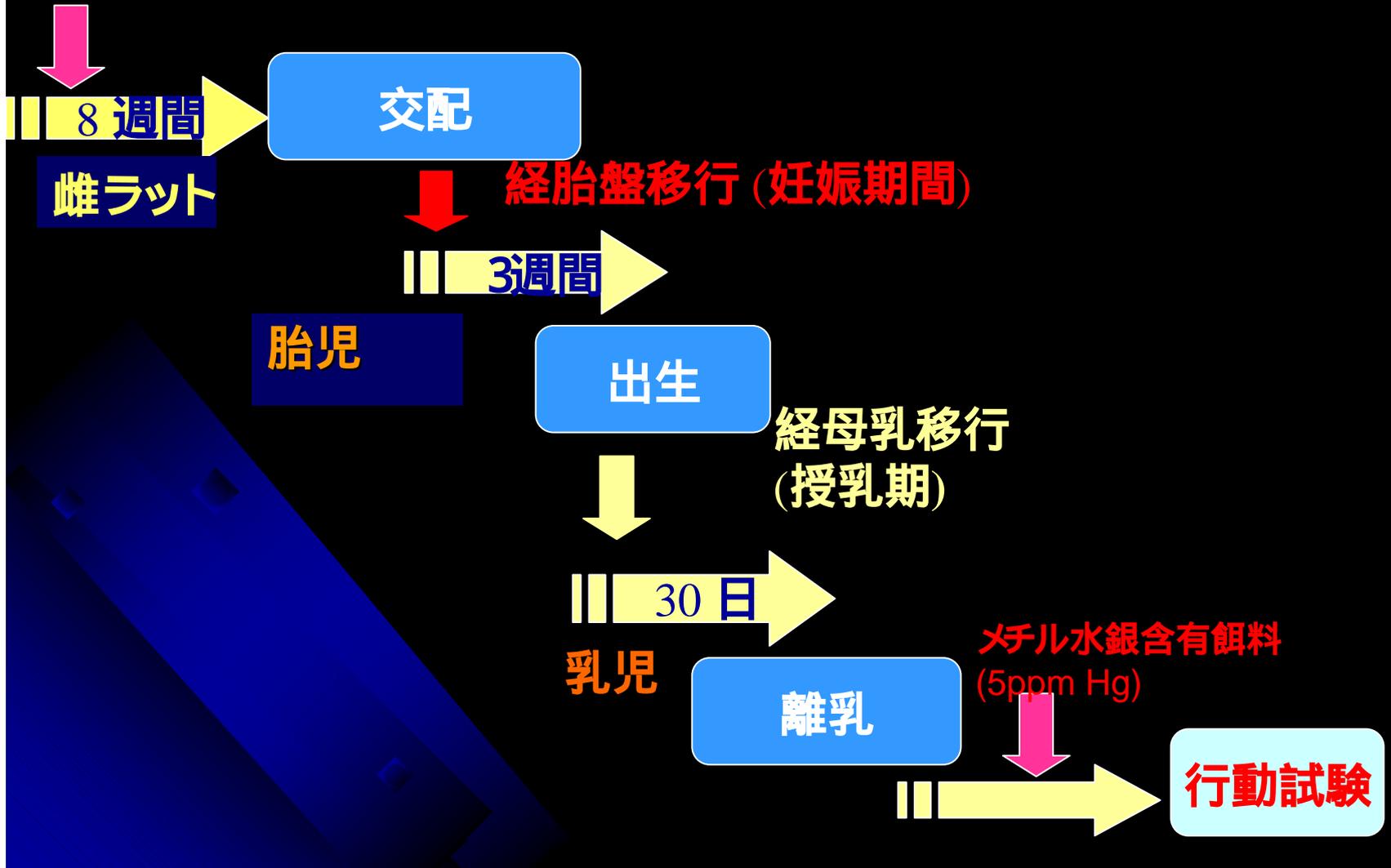
動物実験

- ラット成獣では健康影響が生じないレベルである水銀として5ppmのメチル水銀を含む飼料を雌ラットに与え、血液中の水銀濃度がほぼプラトーになった時点で交配させた。妊娠、授乳期も親ラットには5ppmのメチル水銀を含む飼料を与え続けた。仔は離乳後は同じ餌を食べた。

観察： 妊娠期間、授乳期及び離乳後の母親や仔のメチル水銀蓄積の変動。仔の行動科学的検索。脳の組織学的検索。 **Toxicol Environ Chem (in press) Brain Res 2002; 949: 51-59.**

ラットを使った動物実験

メチル水銀含有餌料 (5ppm Hg)



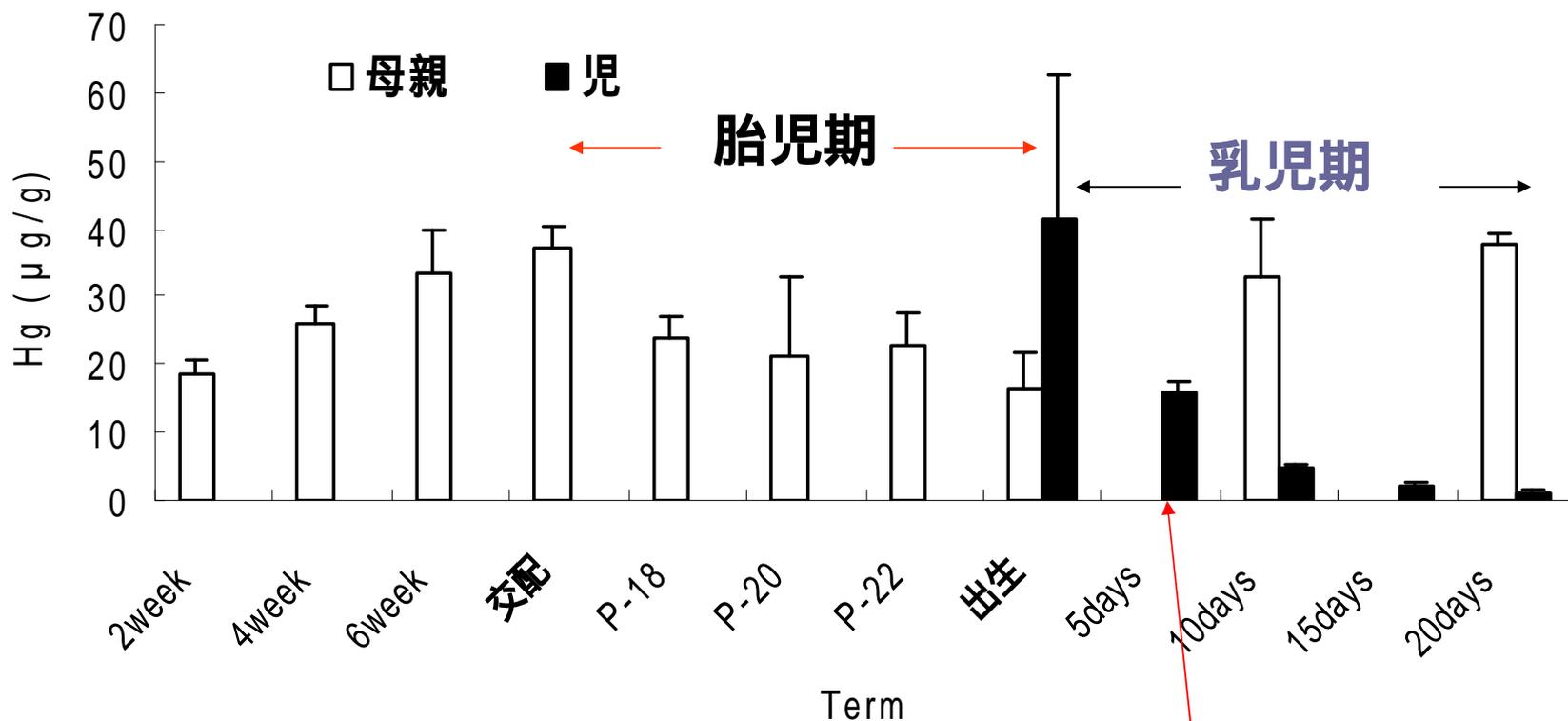


Figure 1

体重は出生時の約 2倍
ヒトで3ヶ月時点相当

ラット母親と児における血液中水銀濃度の変化

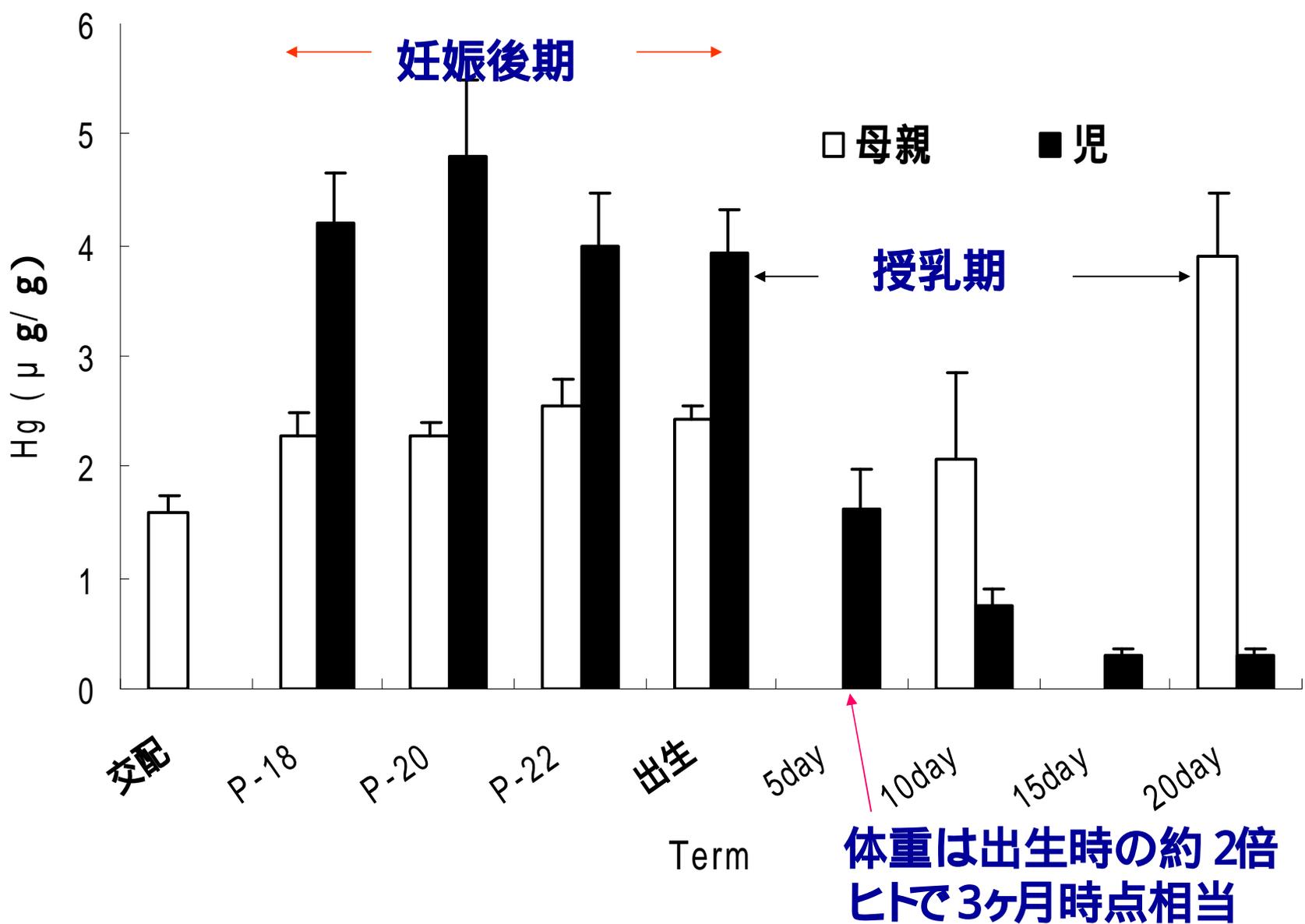
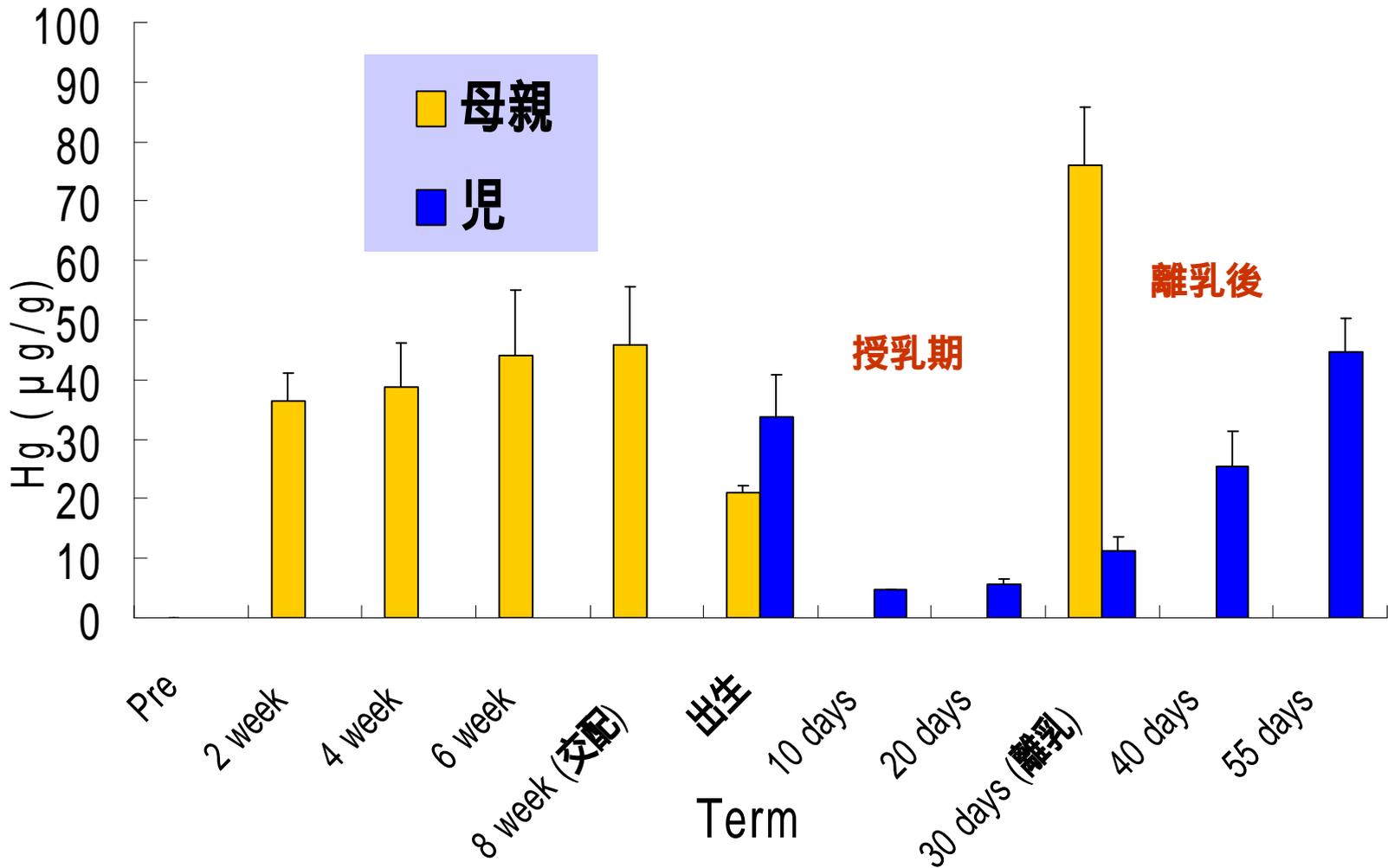


Figure 2

ラット母親と児における脳中水銀濃度の変化



ラット母親と児における血液中水銀濃度の変化

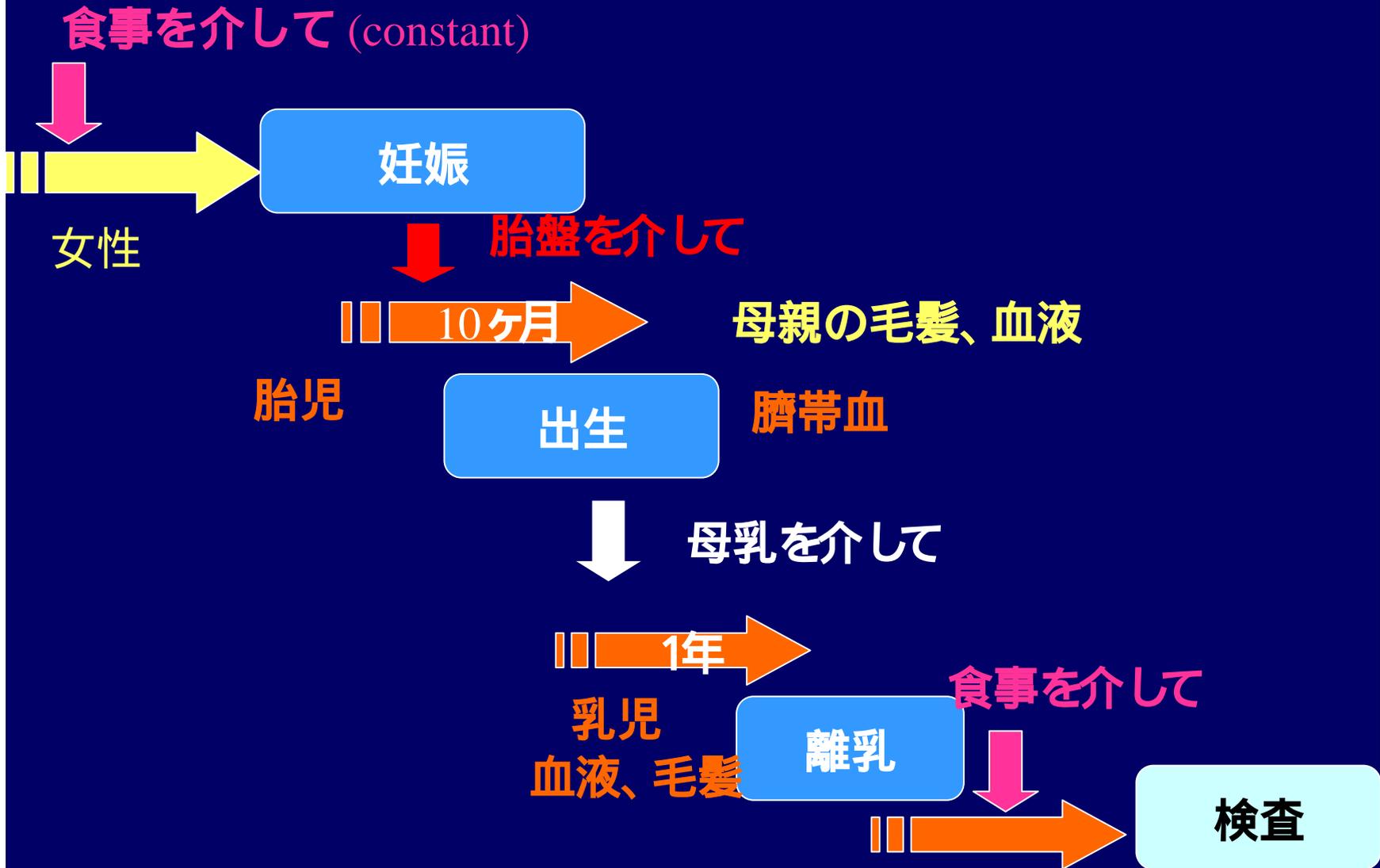
考察

- メチル水銀は胎児期は経胎盤、授乳期には経母乳で児に移行するが、ヒトで脳の感受性が高いと言われる妊娠後期に児の脳や血液水銀濃度は母親の2倍と高い。しかし、乳児期には急激に減少するであろうことが示唆され、胎児期にリスクは高いが乳児期に減少することが示唆された。
- 離乳後に餌からメチル水銀の曝露があると徐々に水銀濃度は上昇し、成獣とほぼ同じ濃度になることから、ヒト小児におけるリスクは、小児における脳の感受性の高さに依存するであろう。

ヒトのデータ

- 出産時の母体血と臍帯血の比較で、メチル水銀の胎児の曝露量評価。臍帯血と3ヵ月後の乳児血との比較で乳児期の曝露量評価。
Environ Res 2002; 90: 185-189.
- 出産時の母体血と臍帯血の比較で、脳の発達に必要な脂肪酸と水銀濃度との関連についての検討。
Environ Sci Tech 2004; 38: 3860-3863.
Environ Health Prev Med 2004; 9: 67-69.

人におけるメチル水銀曝露



母胎血

(53 組)

出生時

臍帯血

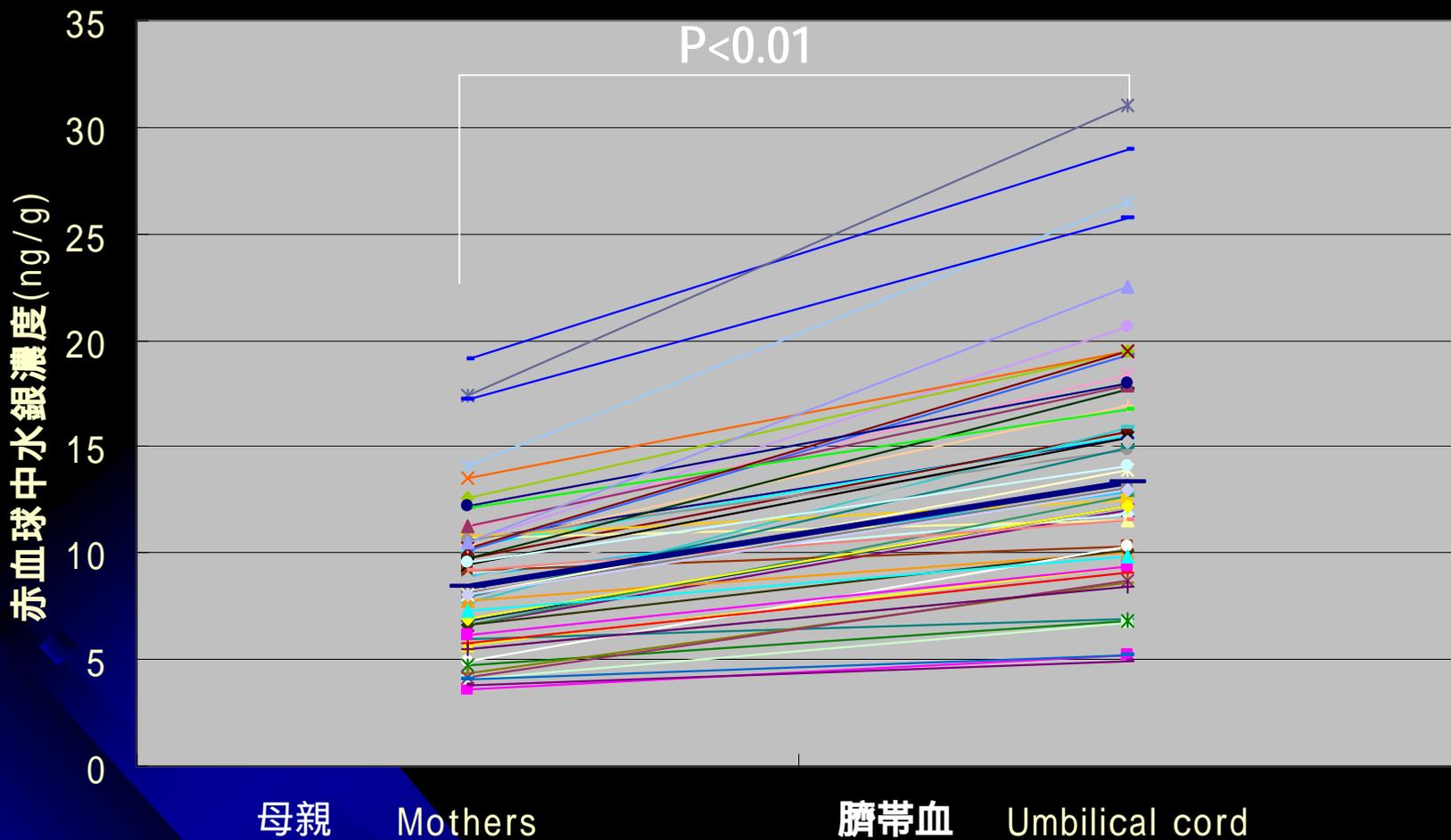
授乳期

(16 組)

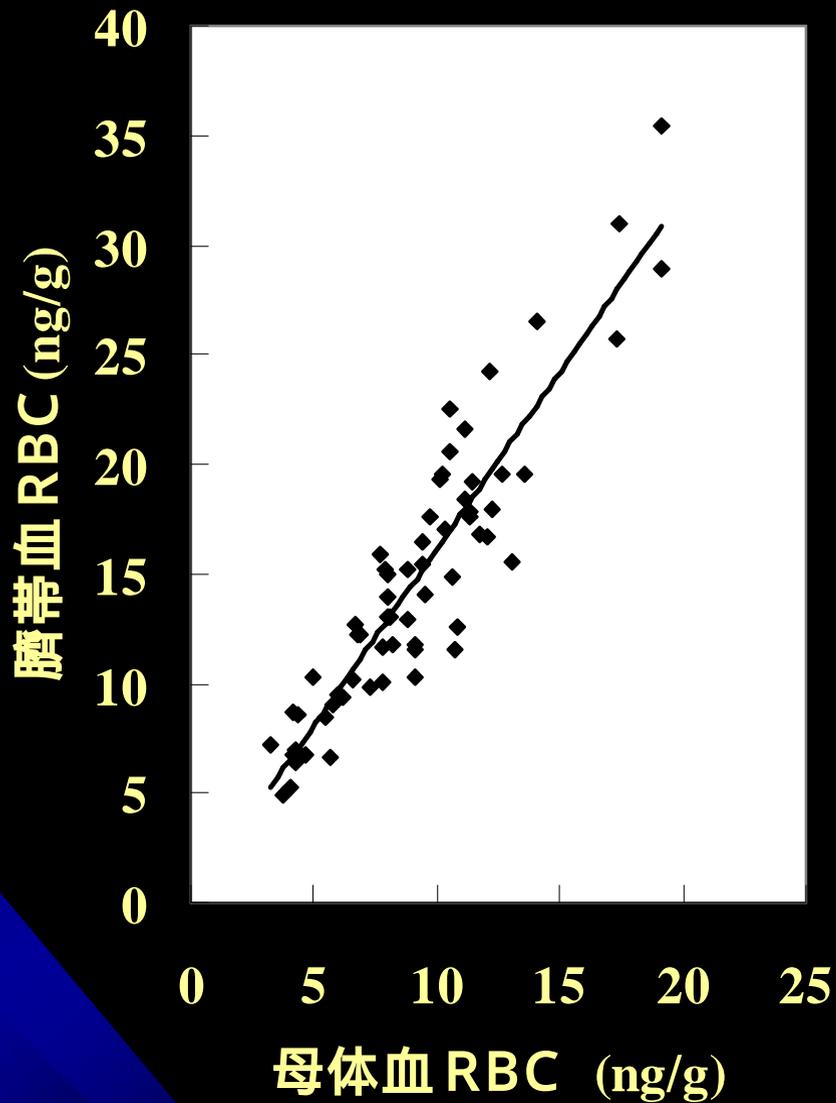
内母乳のデータが
あるもの 7 組

3ヶ月後

乳児血

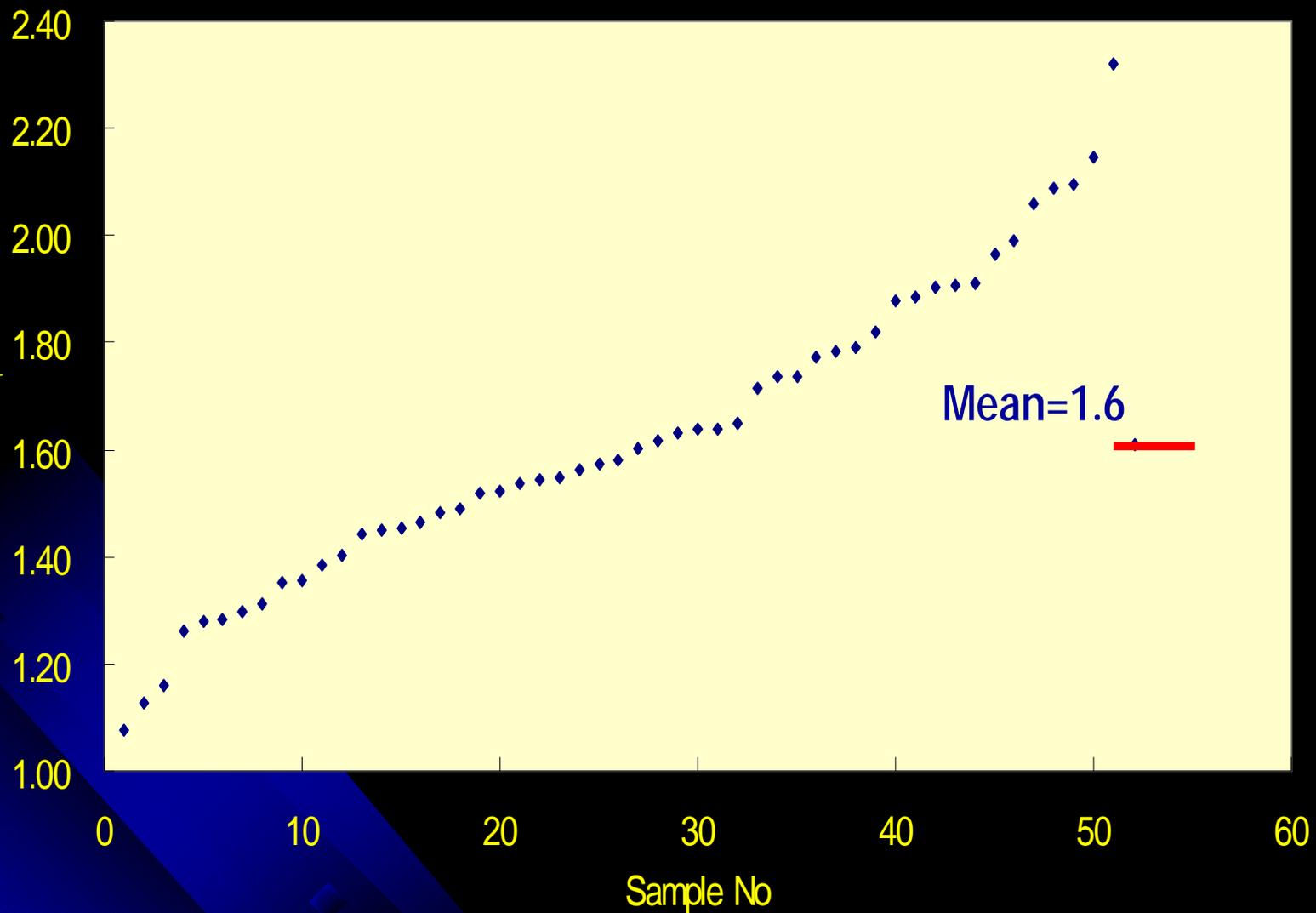


出生時における母親と児の水銀レベル



$y = 1.6139x$
 $r = 0.92$

63組の母親と臍帯 RBC水銀濃度の相関



臍帯/母親比 (赤血球濃度)の個人間変動

出生時におけるメチル水銀レベル

胎児のアミノ酸要求量に応じ、アミノ酸の能動輸送系によってメチル水銀は胎児に移行し、胎児のメチル水銀濃度は母親より高くなる。

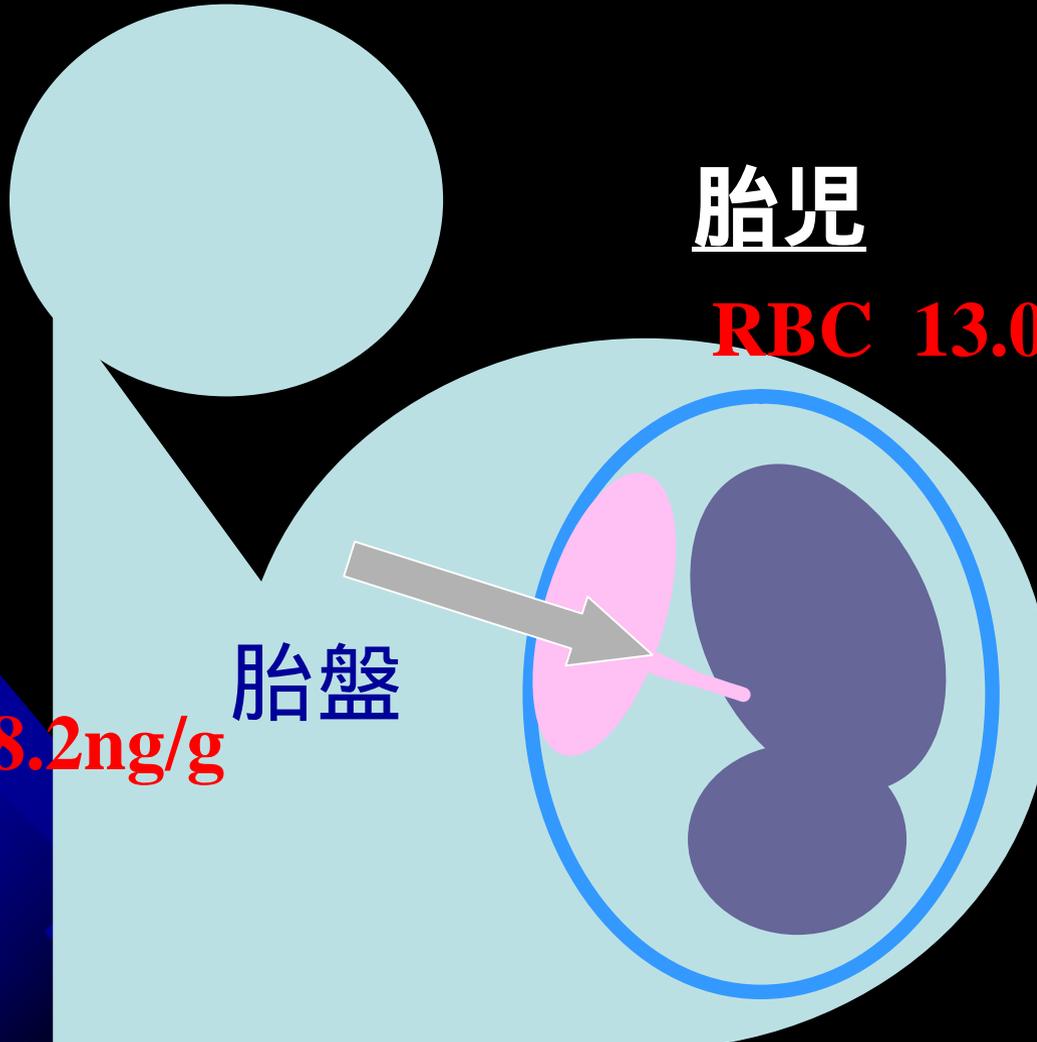
母親

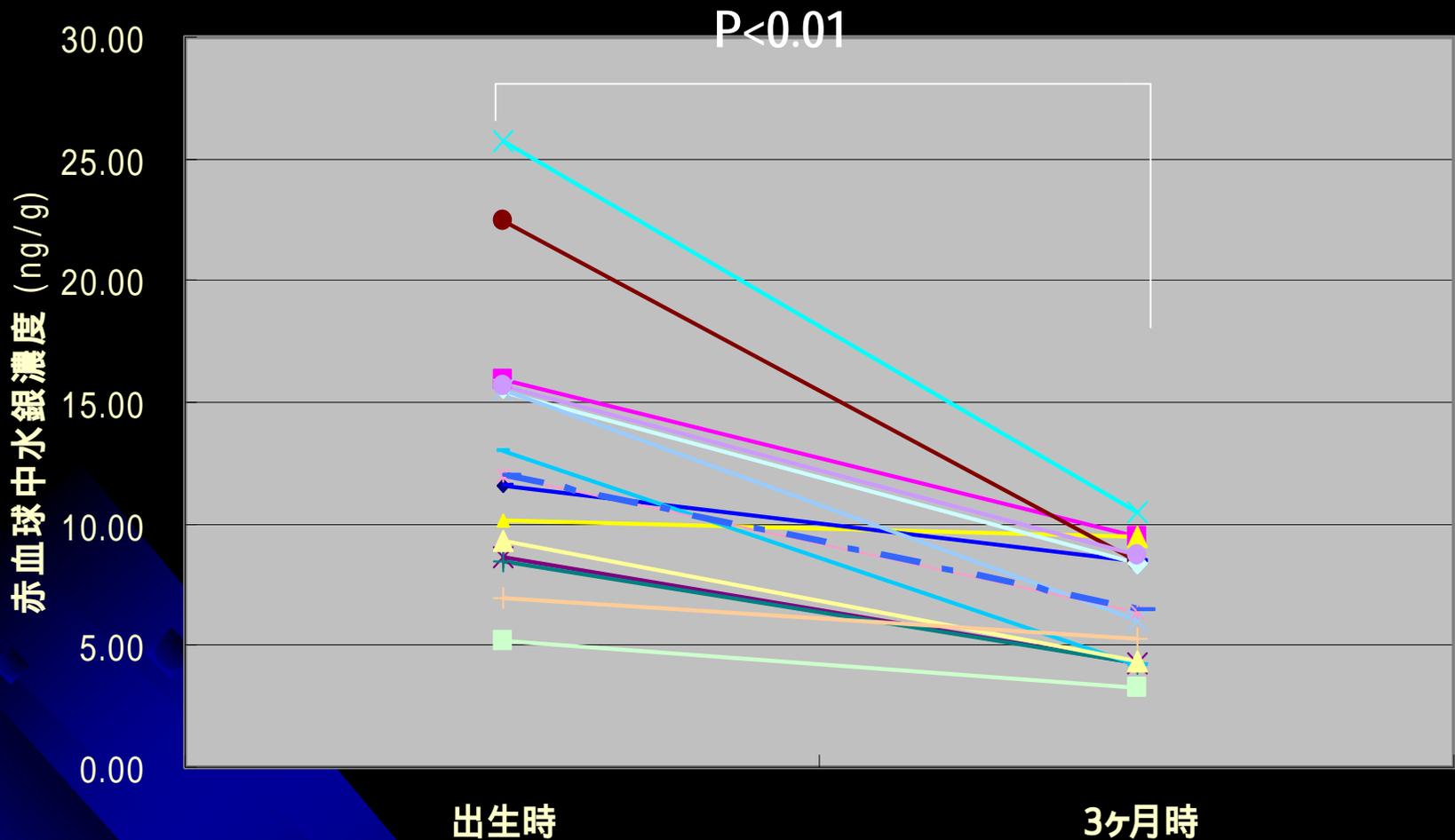
RBC 8.2ng/g

胎盤

胎児

RBC 13.0 ng/g



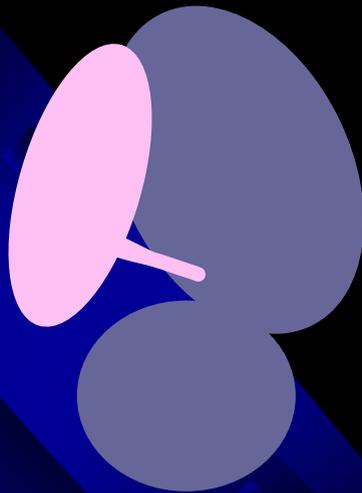


出生時と3ヶ月時点での水銀濃度の変化

乳児におけるメチル水銀濃度変化

胎児

RBC 13.0 ng/g



母乳
0.2 ng/g



3ヶ月時点

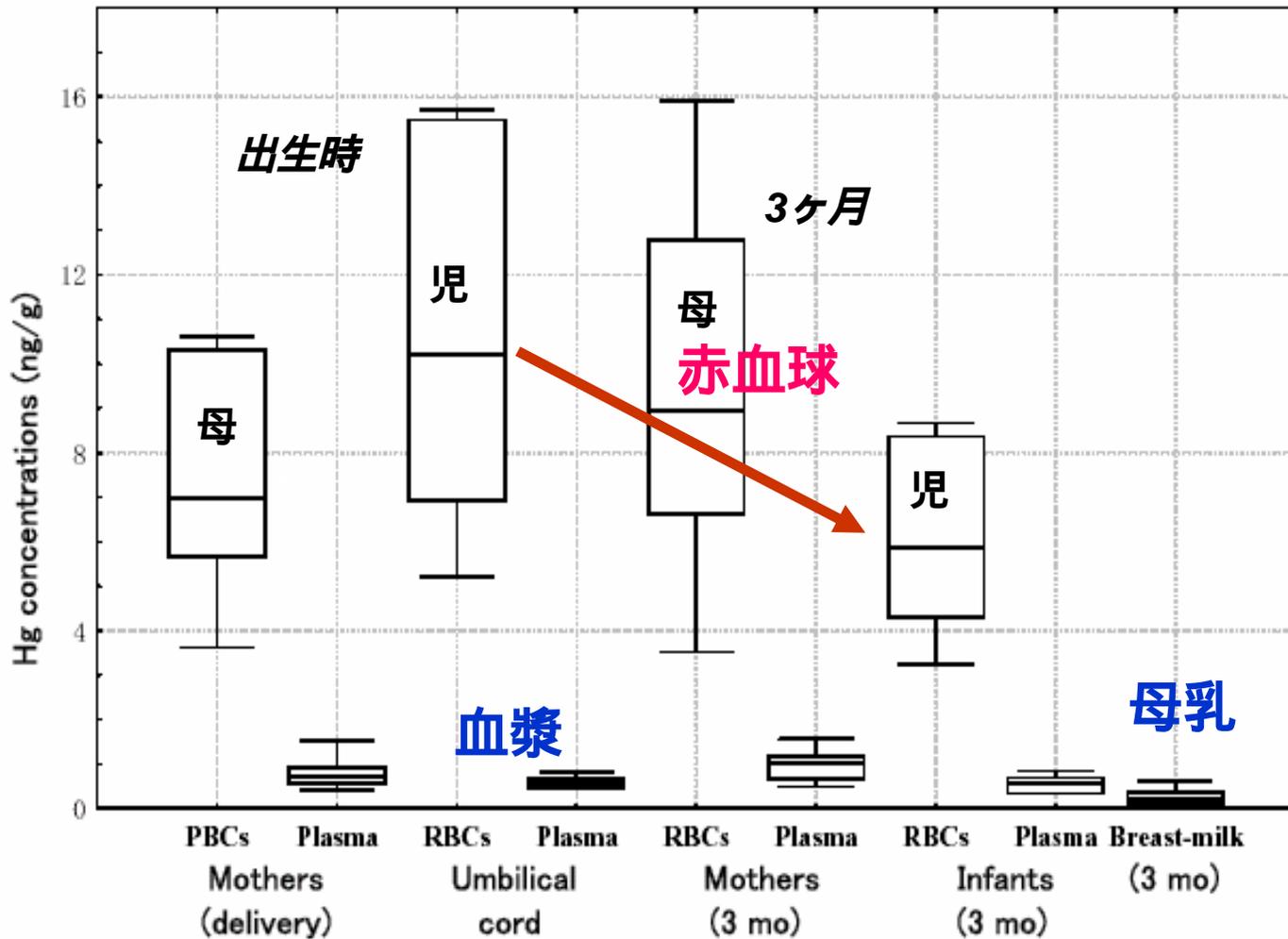
乳児

RBC 6.9 ng/g



胎児期の能動輸送系から切り離された児の水銀濃度は乳児期には急激に減少する。³⁰

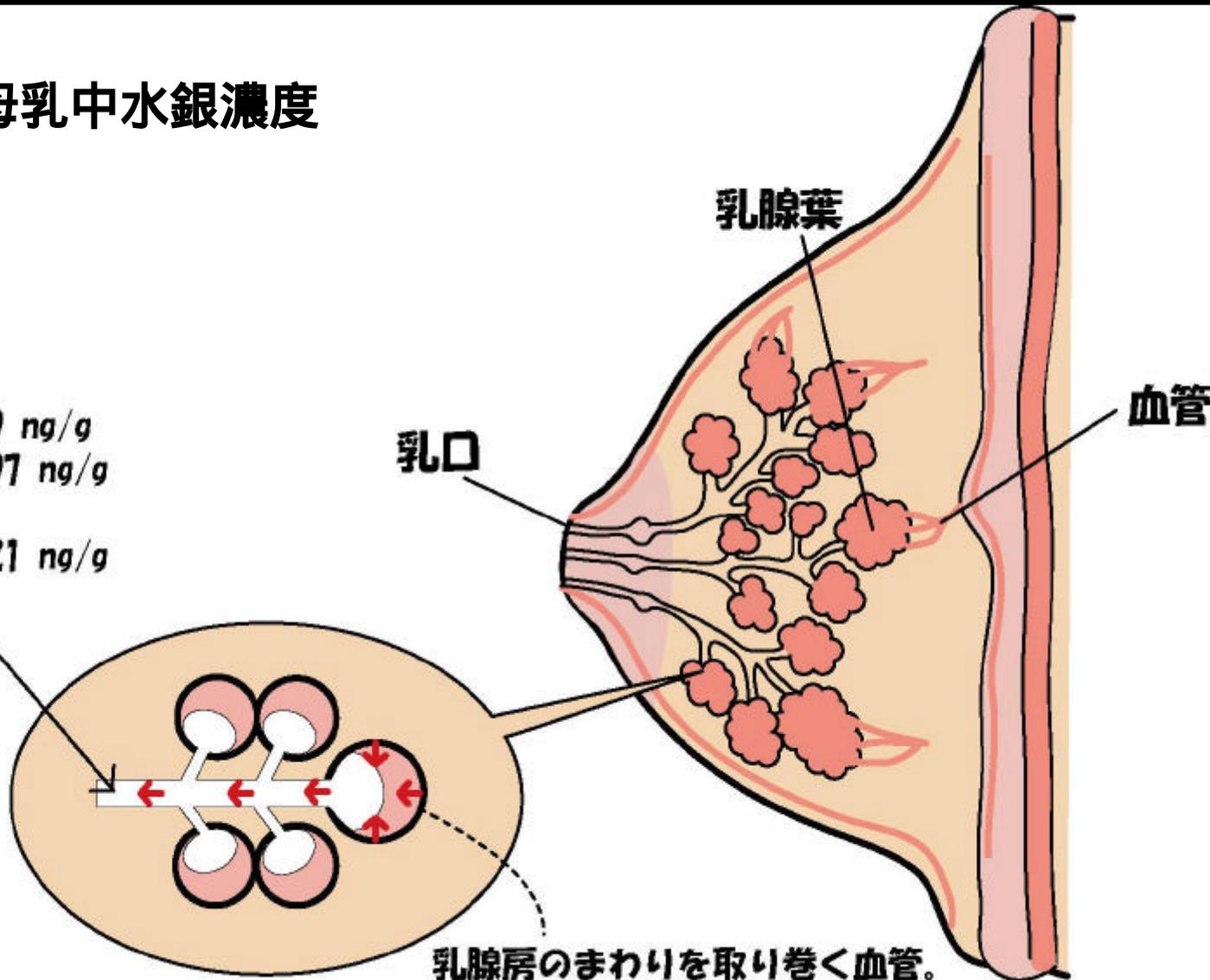
7組



出生時、3ヶ月時点における母親、児の赤血球、血漿、母乳の水銀濃度

母乳中水銀濃度

赤血球 : 8.9 ng/g
血 清 : 0.97 ng/g
↓
母 乳 : 0.21 ng/g



乳腺房のまわりを取り巻く血管。
この血液を原料に母乳が作られる。

水銀蓄積式

$$A = (a/b)BH/\ln 2 \cdot (1 - \exp(-\ln 2 / BH \cdot t))$$

a=日々の取り込み量; b:排出係数; A: 時間 t における毛髪水銀濃度 (t); H_0 =特定の日における毛髪水銀濃度; BH= 70 (生物学的半減期); t=時間.

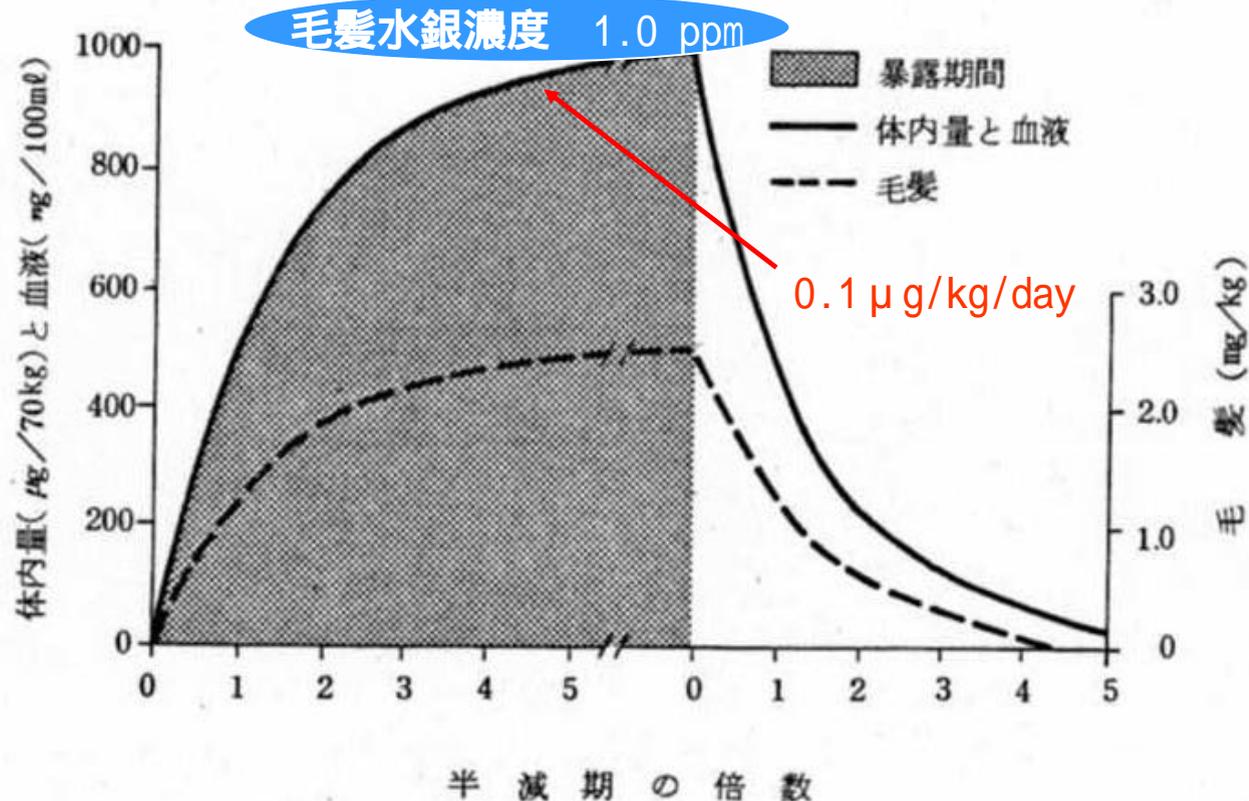


図1 一定の日の暴露と（影をつけた部分），と暴露後の体内量と毛髪と血液の濃度の変化。この計算は，暴露期間中でのメチル水銀 $10 \mu\text{g}$ の摂取と，排出半減期 6.9 日，及び毛髪対血液濃度比 250 に基づいている。

乳児期のメチル水銀取り込み推計 1)

通常時

- Factors: 出生時赤血球中水銀濃度: 10 ng/g
3ヶ月時母乳水銀濃度: 0.2 ng/g (総水銀)

出生時血液水銀濃度 = 5 ng/g \approx 毛髪 1.25 ppm
= 出生時水銀摂取 0.125 μ g (125ng)/kg/day

0.2ng/g \times 母乳 150ml/kg =
乳児期水銀摂取 0.03 μ g (30ng) /kg/day \approx 毛髪 0.3 ppm

Factors: 水銀の排泄無いか少ない
体重増加 (3ヶ月で2倍)

結果: 3ヶ月(90日) で水銀レベルは出生時の 1 / 2 に低下³⁵

乳児期のメチル水銀取り込み推計 2) 高濃度汚染時

血液水銀濃度 = 500 ng/g \approx 毛髪 125 ppm
= 出生時水銀摂取 12.5 μ g/kg/day

21ng/g \times 母乳 150ml/kg =

乳児期水銀摂取 3 μ g/kg/day \approx 毛髪 30 ppm

事故や高濃度汚染時による母親暴露は乳児のリスクを高める。

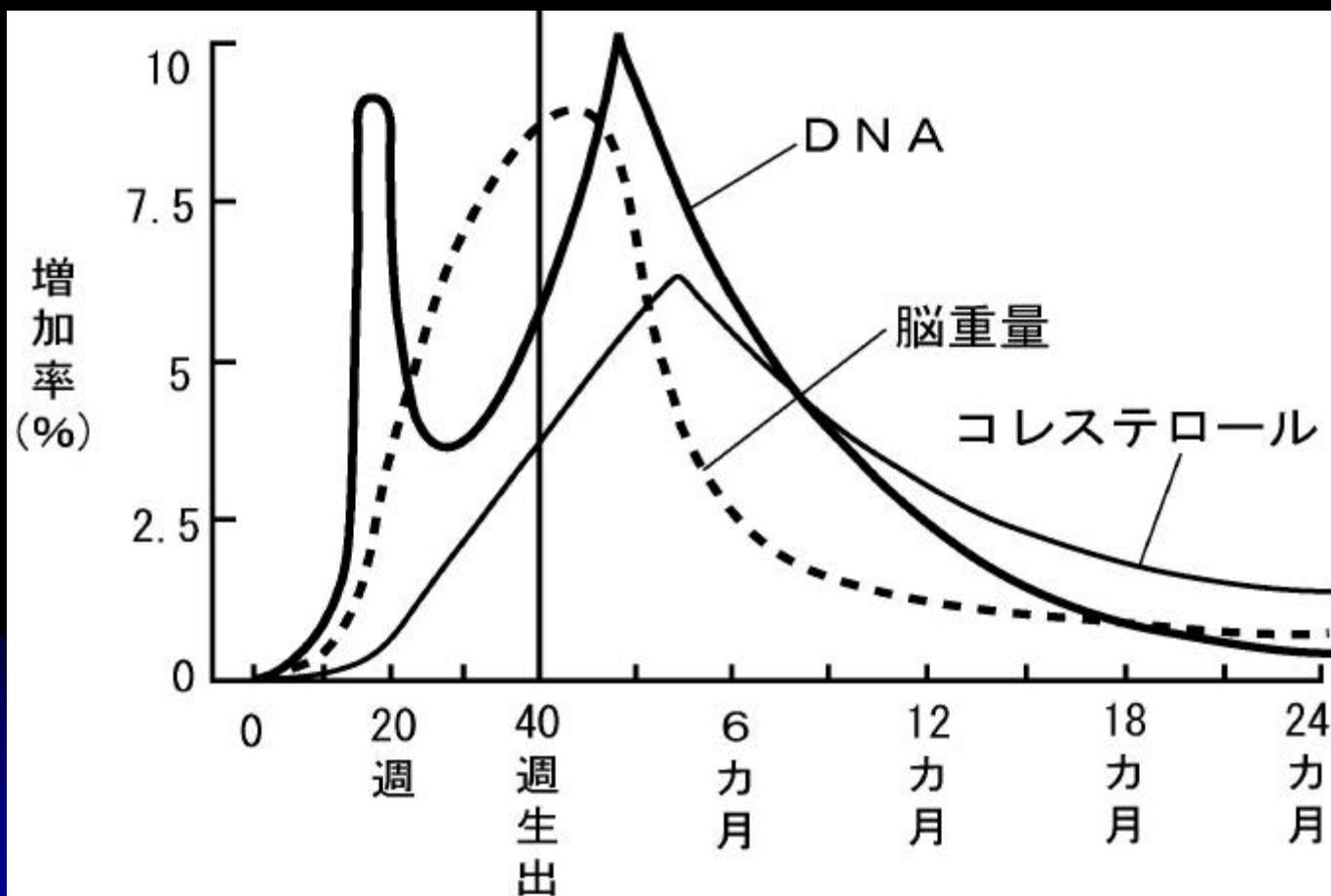
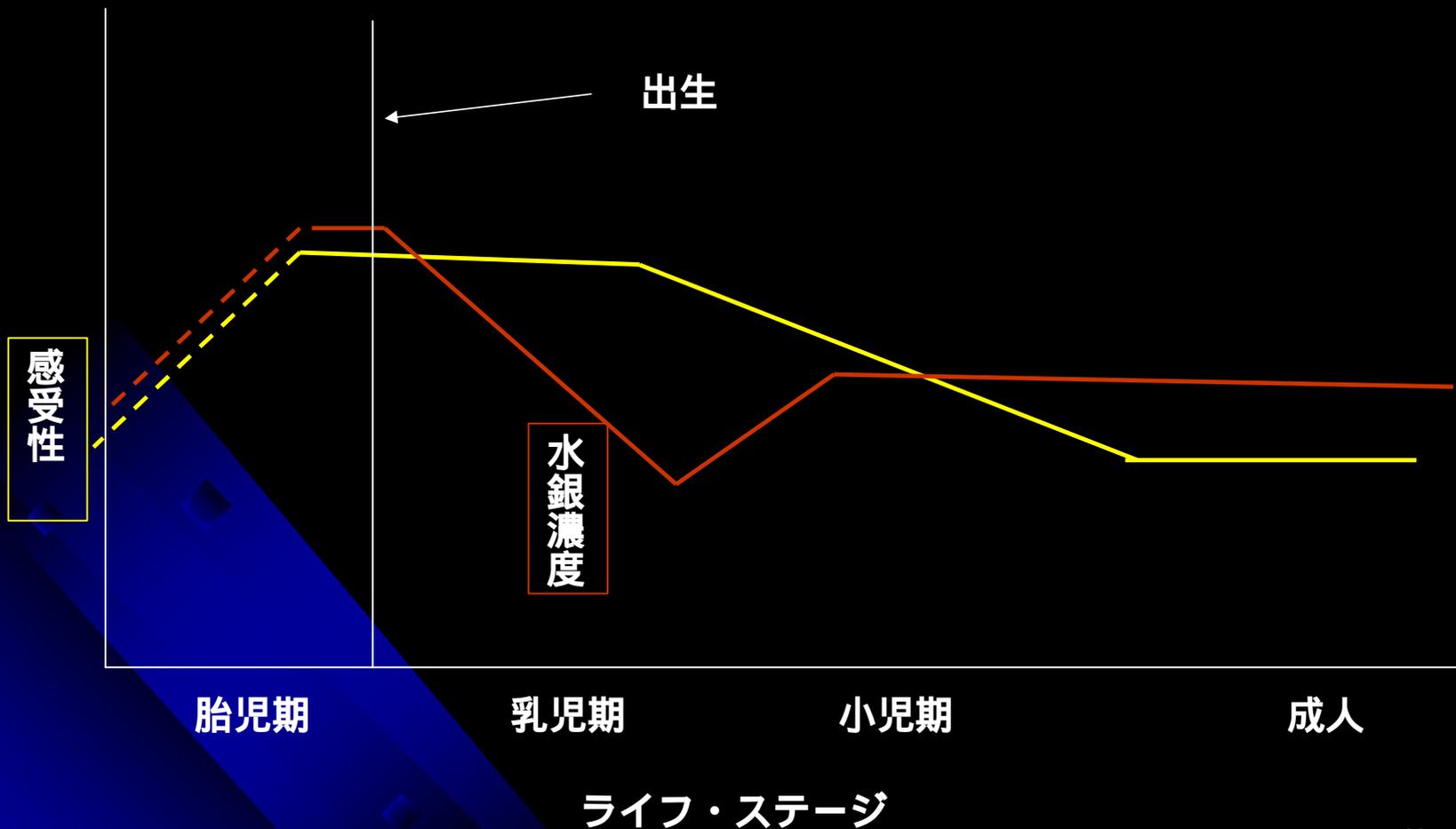


図 29 胎児期から生後24ヵ月までの脳重量、脳内DNAおよびコレステロールの増加率。コレステロールは髄鞘や神経細胞の膜を作る原料の一つである (Dobbing²⁵)。

ライフステージごとの脳の感受性と 通常の曝露により想定されるメチル水銀体内レベル



Dr. Grandjean:
Human milk as a source of methylmercury
exposure in infants. Env. Health Perspect 102
(1994)での論旨

- 1歳時点の毛髪の水銀濃度が母乳で育てられた期間と相関があり、授乳期間が長いほど1歳時点の毛髪水銀濃度が高い。
- 但し、その論文の中で1歳児における毛髪水銀濃度は出産時の母親の25%であったと述べている。

Human Milk as a Source of Methylmercury Exposure in Infants

Philippe Grandjean,¹ Poul J. Jørgensen,² and Pál Weihe³

¹Institute of Community Health, Odense University, Denmark; ²Department of Clinical Chemistry, Odense University Hospital, Denmark; ³Landssjúkrahúsið, Tórshavn, Faroe Islands

In this study, however, the concentration in the child's hair at 1 year of age was only about 25% (geometric mean) of that of the mother at the time of delivery.

Intra-uterine Methylmercury Poisoning in Iraq

Laman Amin-Zaki, M.D., Sami Elhassani, M.D., Mohamed A. Majeed, M.D., Thomas W. Clarkson, Ph.D., Richard A. Doherty, M.D., and Michael Greenwood, B.S.

From the University of Baghdad, Baghdad, Iraq, and the University of Rochester School of Medicine, Rochester, New York

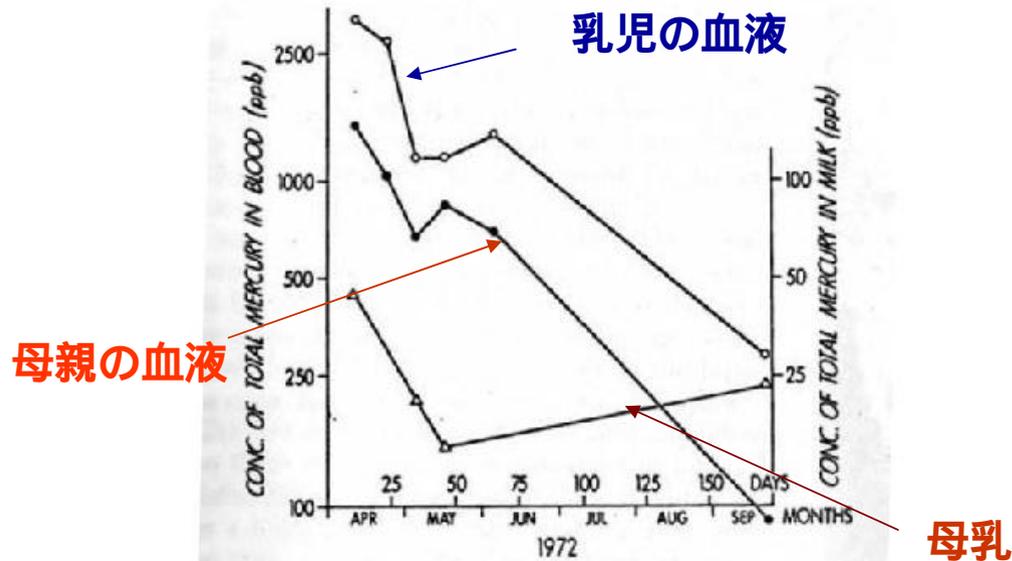


FIG. 2. The concentration of total mercury in infant blood (open circles) and in maternal blood (solid circles) and milk (triangles) over the period of April to September 1972. The date of birth was February 11, 1972 (approximately).

血液中水銀濃度の半減期は母児共に50日

結論

- 魚介類摂食による通常のメチル水銀曝露下においては、胎児のリスクは高いが乳児期には低下するものと考えられる。
- 魚介類摂食による通常メチル水銀曝露下においては、児への健康影響を考慮しての曝露評価は乳児期より胎児期に焦点を絞って行う必要が有るだろう。
- 但し、高濃度曝露や急性大量曝露は乳児でもリスクを上げる。
- 脳の感受性から考え、小児期には一般成人より高い注意が必要であろうが、フェロー、セイシエルの両研究でも小児期（5、7、14歳）の水銀濃度と小児発達との関連は見いだされていない。
- 他の環境汚染物質に関しても胎児期と乳児期に分けたリスク評価が必要であろう。

臍帯血における水銀と脂肪酸の関係

Environ Health Prev Med 2004;
9: 67-69.

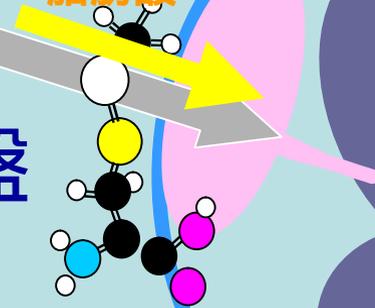
Environ Sci Tech 2004; 38:
3860-3863.

胎児

母親

胎盤

脂肪酸

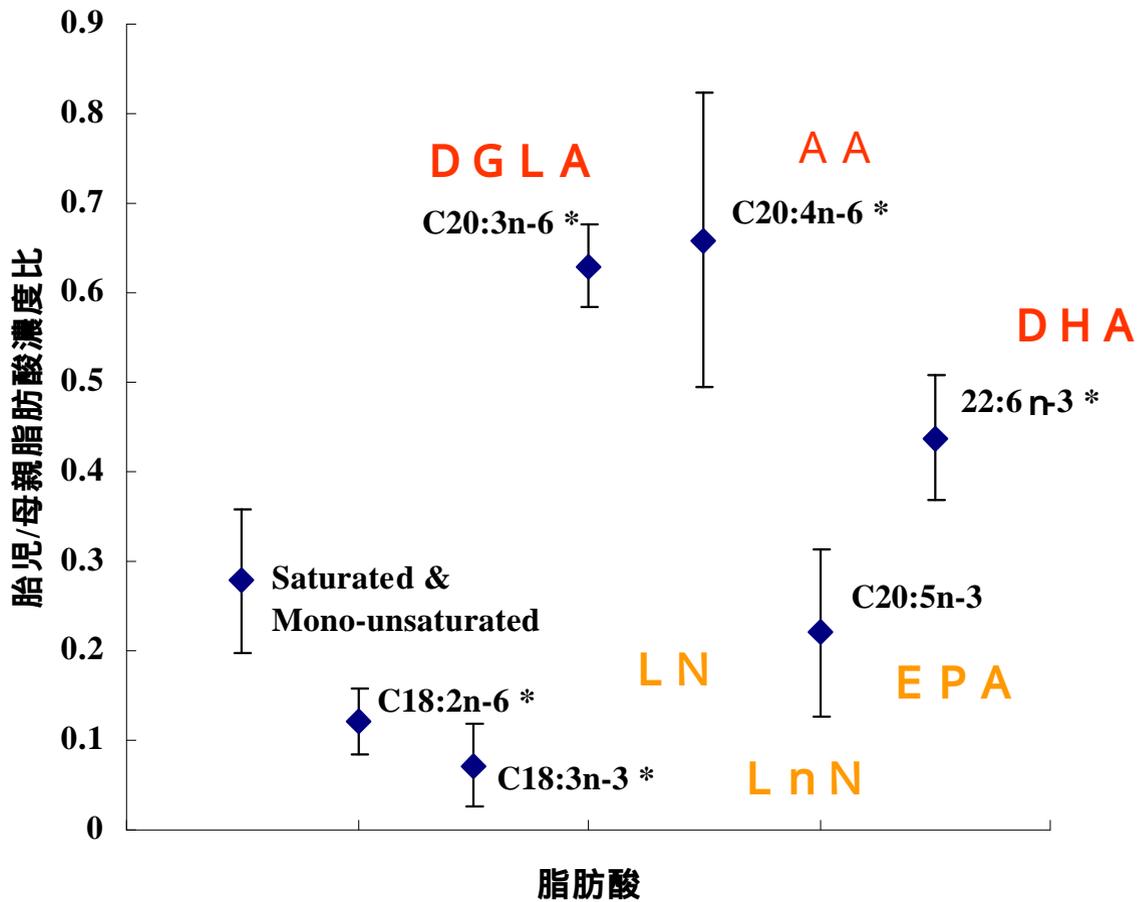


システイン・メチル水銀

目的

必須脂肪酸であるリノール酸(LN, 18:2-n6)やリノール酸(LnN, 18:3-n3) の長鎖の脂肪酸であるトコサヘキサエン酸 (DHA, 22:6-n3)やアラキドン酸(AA, 20:4-n6)AA が脳に豊富に存在し、正常な脳の発達や機能に必須であると考えられて注目を浴びている。しかしながら、児ではこれらの脂肪酸は容易には合成されず胎児や乳児に胎盤や母乳を介して供給されなければならない。

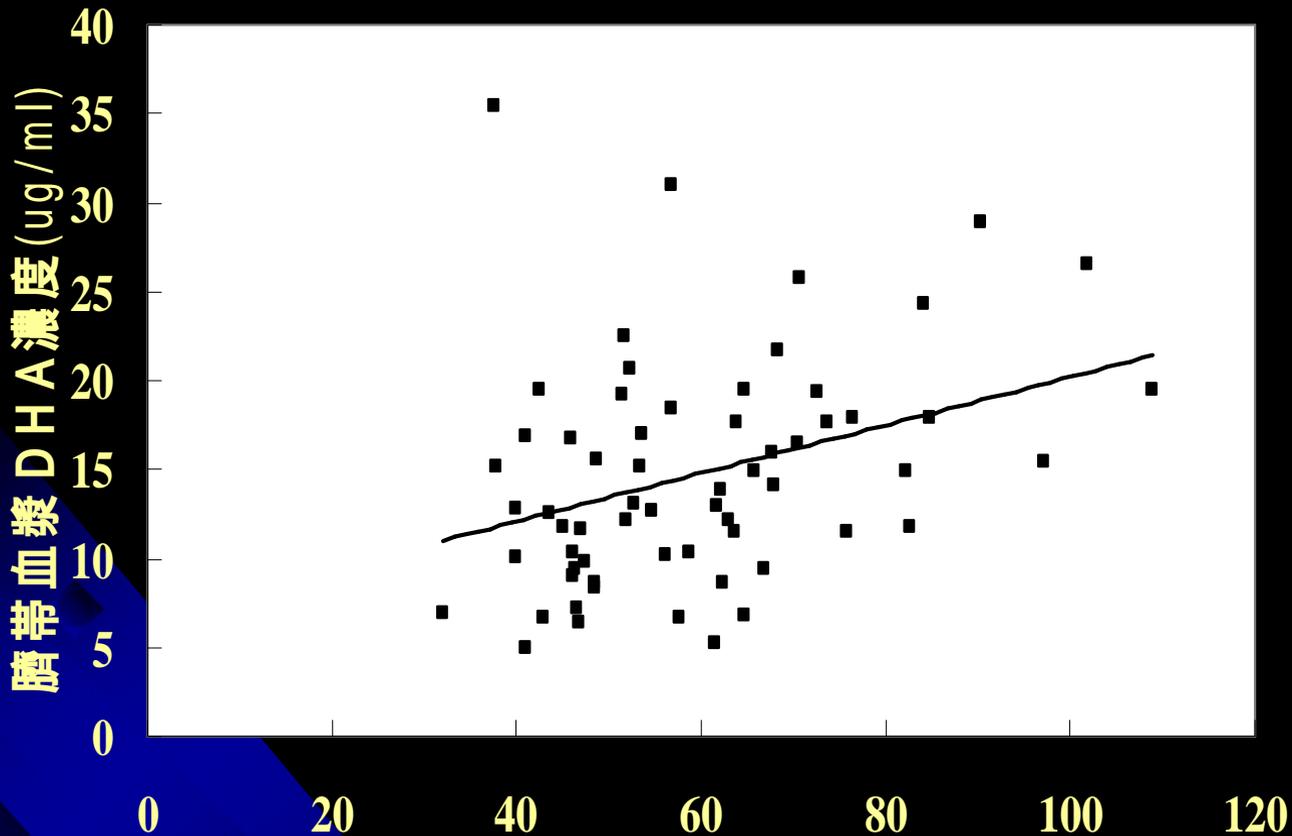
本研究ではこれら脂肪酸の胎児移行性と、魚介類由来であるDHAと水銀の胎児における関係を検討した。



n-3及び n-6 脂肪酸の胎児移行性

$$y = 0.135x + 6.66$$

$$r = 0.35$$



臍帯赤血球水銀濃度(ng/g)

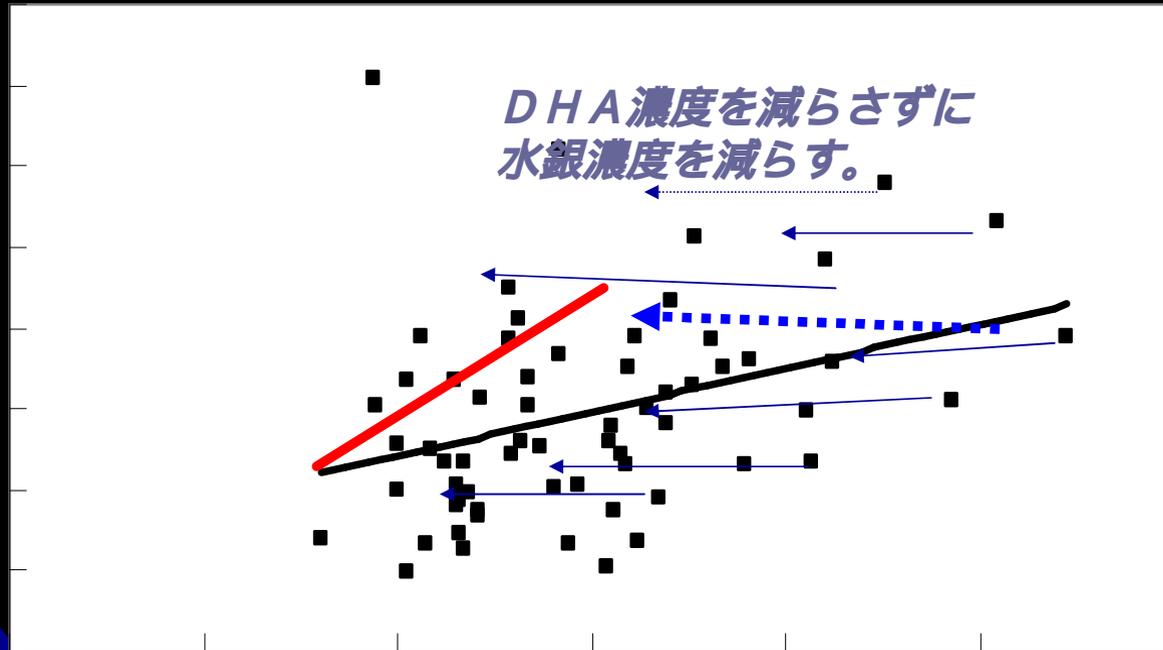
臍帯血漿DHA濃度と水銀濃度の相関

$$y = 0.135x + 6.66$$

$$r = 0.35$$

臍帯血漿 DHA濃度 (ug/ml)

40
35
30
25
20
15
10
5
0



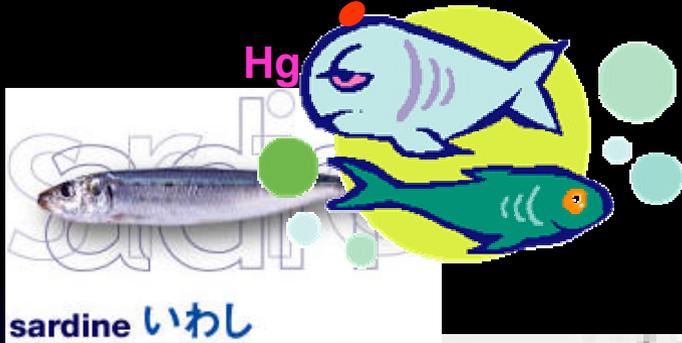
0 20 40 60 80 100 120

臍帯赤血球水銀濃度(ng/g)

臍帯血漿 DHA濃度と水銀濃度の相関

妊婦は魚の水銀を恐れて魚を食べるのを止める必要はなく、魚からのメリットを受けるために食べ続けた方がよい。但し、大きな魚からのメチル水銀のリスクを低下させるために、小さな魚を食べた方が良いでしょう。

DHA, EPA !



ゴンドウ(歯) くじら 1-40 ppm

ミンク(ひげ) クジラ 0.02 ppm

かじき 1.0 ppm

まぐろ 0.5 ppm

あじ

0.09 ppm

さば

0.04 ppm

0.02 ppm

いわし

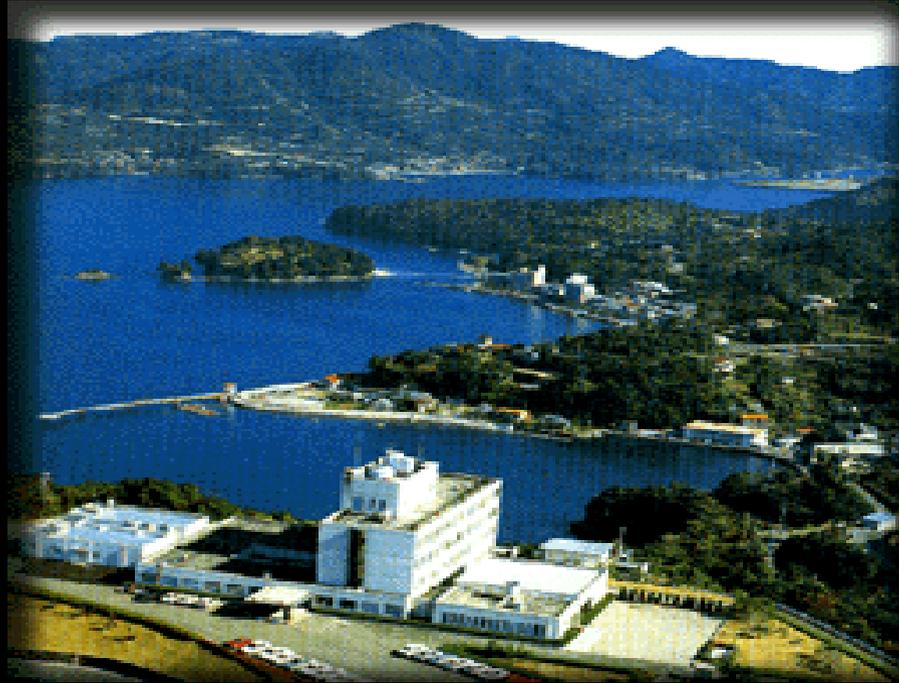
食物連鎖の
上位にいるものほど
水銀濃度が高い。

おわりに

- 習慣性の魚介類等の多食によるようなメチル水銀摂取条件下においては児の体内水銀濃度は胎児後期には母親より高くなる。また、メチル水銀は母乳を介して乳児にも移行するが、母乳中の水銀濃度はそれほど高いものではなく、母乳を与えていても乳児期には児の体重増加に伴い体内濃度は急激に減少する。故に、通常魚介類摂食に伴うメチル水銀曝露のリスクは胎児に最も高く、乳児期には減少すると考えられる。**通常魚介類摂食に伴うメチル水銀曝露のハイリスクグループは胎児で、胎児期に問題の無い水銀レベルであれば乳児期に心配する必要は無い。**

参考文献

1. Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA, Clarkson TW, Doherty RA, Greenwood M. Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq. *Pediatrics*. 1974 Nov;54(5):587-95.
2. Grandjean P, Jorgensen PJ, Weihe P. Human Milk as a Source of Methylmercury Exposure in Infants. *Environ Health Perspect*. 1994 Jan;102(1):74-7.
3. Sakamoto M, Kakita A, Wakabayashi K, et al. 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* 2002; 949: 51-59.
4. Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S, et al. Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environ Res* 2002; 90: 185-189.
5. Sakamoto M, Kubota M. Plasma fatty acid profiles in 38 pairs of maternal and umbilical cord blood samples. *Environ Health Prev Med* 2004; 9: 67-69.
6. Sakamoto M, Kubota M, Liu XJ, Murata K, Nakai K, Satoh H. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environ Sci Tech* 2004; 38: 3860-3863.
7. Pan H.S, Sakamoto M, Oliveira R.B. et al. Changes in methylmercury accumulation in the brain of rat offspring throughout gestation and during suckling. *Toxicol Environ Chem* 2004; 86: 163-170.



Thank you very much for your kind attention