

地球規模汚染物質としての水銀とその曝露評価および健康影響

坂本 峰至¹, 中村 政明¹, 村田 勝敬²

¹ 国立水俣病総合研究センター

² 秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座

Mercury as a Global Pollutant and Mercury Exposure Assessment and Health Effects

Mineshi SAKAMOTO¹, Masaaki NAKAMURA¹ and Katsuyuki MURATA²

¹National Institute for Minamata Disease

²Department of Environmental Health Sciences, Akita University Graduate School of Medicine

Abstract Mercury and its compounds are classified into three main groups: metallic mercury (Hg^0), inorganic mercury (Hg^{2+}), and organic mercury (methyl mercury: CH_3Hg^+ , etc.). Metallic mercury is the only metal that is liquid at ambient temperature and normal pressure, which readily forms an amalgam with other metals. Therefore, mercury has long been used for refining various metals, and mercury amalgam has been used for dental treatment. Mercury has also been used in measuring instruments such as thermometers, barometers and blood pressure monitors, as well as electric appliances such as lighting equipment and dry batteries. Large amounts of metallic mercury are still used in other countries as a catalyst in the production of caustic soda by electrolysis. In addition, mercury compounds have been used in various chemicals such as mercurochrome, agricultural chemicals, and mildew-proofing agents. However, the use of mercury has also caused health problems for people. Minamata disease in Japan is a typical example. Also, since mercury is highly volatile, it is discharged as a product of industrial activities or derived from volcanoes, and it has been concluded on the basis of the findings of the United Nations Environment Program (UNEP) that it is circulating globally. Therefore, with the aim of establishing an internationally legally binding treaty for the regulation of mercury use to reduce risk, an intergovernmental negotiating committee was established in 2009. Japan actively contributed to this negotiation owing to its experience with Minamata disease, which led to the Convention on the regulation of mercury use being discharged as the “Minamata Convention on Mercury” and the treaty came into force on August 16, 2017. In this review, we introduce 1) the Global Mercury Assessment by UNEP; 2) mercury kinetics, exposure assessment and toxicity of different chemical forms; 3) large-scale epidemics of methylmercury poisoning; 4) methylmercury exposure assessment and health survey in whale-eating populations; 5) elemental mercury exposure assessment and health survey of mercury mine workers in China.

Key words: methylmercury (メチル水銀), Minamata disease (水俣病), fetal-type Minamata disease (胎児性水俣病), Minamata Convention (水俣条約)

受付 2017 年 10 月 3 日, 受理 2017 年 10 月 12 日

Reprint requests to: Mineshi SAKAMOTO

Department of Environmental Science and Epidemiology, National Institute for Minamata Disease, 4058-18 Hama, Minamata, Kumamoto 867-0008, Japan

TEL: +81(966)63-3111, FAX: +81(966)61-1145

E-mail: sakamoto@nimd.go.jp

はじめに

水銀およびその化合物は、金属水銀 (Hg^0)、無機水銀 (Hg^{2+})、有機水銀 (メチル水銀: CH_3Hg^+ 等) に分類される。金属水銀は常温・常圧で液体である唯一の金属で、他の金属と容易にアマルガムを形成することから、古く

から各種金属の精錬に使われた歴史があり、水銀アマルガムは歯科治療にも用いられてきた。また、水銀は体温計・気圧計・血圧計などの計測機器および照明器具や乾電池などの電気製品にも使われてきた。金属水銀は、電気分解による苛性ソーダの生産における触媒として、今でも海外では多量に使われている。その他、水銀化合物は消毒薬の赤チン（マーキクロム）、農薬や防カビ剤等のさまざまな薬品としても利用されてきた。しかし、水銀の使用は人々に健康障害も引き起こした。日本における水俣病が、その最たるものであるといえる。また、水銀は揮発性が高く、火山からの自然由来に加え、人為的な産業活動からも排出されて、地球規模で循環し、その排出量は産業革命以降、増加していると国連環境計画（UNEP）は結論付けた。そこで、水銀によるリスク削減のための法的拘束力のある国際的な水銀規制に関する条約制定を目指し、UNEP を中心に、2009 年に政府間交渉委員会が設置され国際交渉が開始された。水俣病を経験したわが国は積極的にこの交渉に寄与し、水銀使用規制に関する条約の名称は、「水銀に関する水俣条約」に決定され、2017 年 8 月 16 日に発効となった。本総説では、1) UNEP による地球規模の水銀評価、2) 水銀の体内動態と毒性および曝露評価、3) 大規模なメチル水銀中毒事例、4) メチル水銀高濃度曝露集団における曝露評価と健康調査、5) 中国の水銀鉱山労働者における金属水銀曝露評価と健康調査、の順に紹介する。

1. 地球規模の水銀汚染評価

UNEP は地球規模の水銀評価 2013（Global Mercury Assessment 2013）を図 1 のようにまとめている (1)。2010 年現在、水銀の大気への排出量は人間の生産活動由来によるものが年間 1,960 t と推定されており、年間

総水銀排出量（人間の生産活動と自然界からの排出及び環境からの再放出を含む）の約 30% に相当する。人間の生産活動由来の水銀排出量中で最大のものは小規模金採掘によるもので、人間の生産活動由来の年間総水銀排出量の約 62% 相当し、石炭燃焼、鉄・非鉄金属生産がこれに続く。

地域的にみると、人間の生産活動由来の水銀排出の 40% は東南アジアからで、そのうち中国からの排出が 75%（地球全体の総水銀排出量の 1/3 に相当）を占める。また、小規模金採掘からの水銀放出は増加傾向で、南米やサハラ砂漠以南のアフリカの占める割合が大きくなっていると推定されている。その結果、主要工業地帯の東・南アジア、ヨーロッパ、北米と南米の大気中水銀濃度は他の地域より高く、産業活動が活発な、北半球の大気中水銀濃度は南半球より高い。地球規模での水銀の排出は産業革命以降、増加してきたと推定されており、北極圏の水中の水銀濃度が高まってきていることが、Global Mercury Assessment 事業開始の主な切っ掛けの一つであった。

大気中に放出された金属水銀は、酸化されて二価の無機水銀になり、海洋中でその一部がメチル化して、生物に対して蓄積性の高いメチル水銀に変化する (2)。魚介類中に取り込まれたメチル水銀は食物連鎖で濃縮され、食物連鎖の上位にいるバンドウイルカやコビレゴンドウといった歯クジラ類、クロマグロ、メカジキ、サメなどの大型魚類、キンメダイなどの深海魚に比較的高濃度に蓄積される。大気から地表の水銀の沈着は、陸や海洋への水銀の重要な供給源となっている。環境中水銀濃度は産業革命前後を比較すると 2～3 倍と増加し、大西洋の海洋生物の水銀濃度は産業革命前に比べて現在では約 10～12 倍の高さであることから、海鳥、アザラシ類、歯クジラ類に蓄積している水銀のうち、平均で約 92% は人の生産活動由来とされる。その、増加時期は 19～

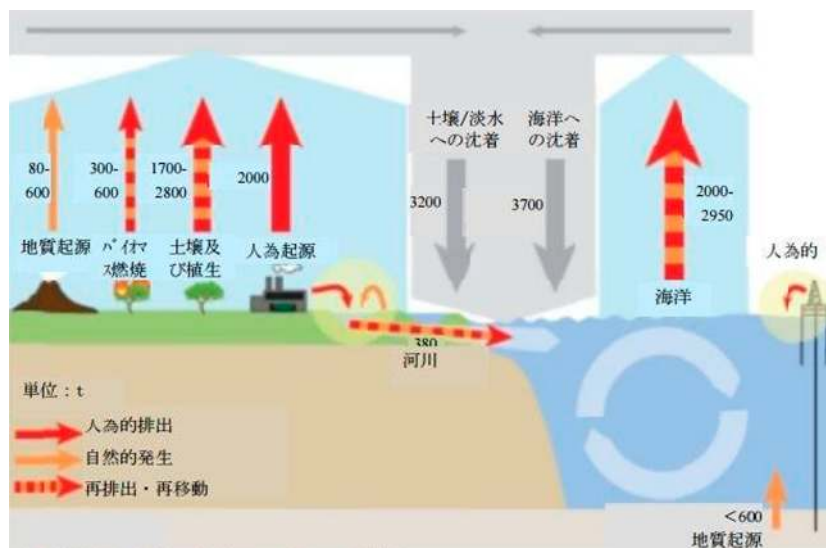


図 1 地球規模の水銀循環 (出典：UNEP. Global Mercury Assessment 2013)

20 世紀初頭で、ヨーロッパ、北米、ロシアに由来すると推定されている。大西洋地域に比べ、南シナ海における海鳥の水銀濃度の増加は最近のことで、東・南アジアの工業化と一致している。

海洋の上層 100 m の水銀濃度は一世紀前の 2 倍で、中・深層は上層より平均で 10～15% 高い濃度で、水銀の上層から下層へのゆっくりとした沈降を反映していると考えられる。結果として、海洋生物相における水銀濃度は 10～100 年単位での、ゆっくりとした増加が危惧される。また、大気からの水銀排出が制御されて大気中水銀濃度が低下しても、大気からの沈降や土壌からの再排出に起因する水銀の影響で、海水や淡水環境中水銀レベルはゆっくりとしか低下しないと考えられる。そこで、今後の更なる大気への水銀排出の増加は、長期に亘って商業漁業や海産・水産食品の消費者へ重大な影響を与える可能性がある。これらの推計をもって、UNEP は水銀の排出源に取り組むのは“今”であり、行動の遅れは次世代に汚染の“つけ”を残すと警告している (3)。

2. 水銀の体内動態と生体毒性および曝露評価

水銀およびその化合物は、その化学形態により生体内動態や毒性が異なる (4-6)。金属水銀は常温でも水銀蒸気となるが、加熱によって多量の水銀蒸気が発生する。水銀蒸気は経気道的に高率 (ヒトでは 80% 以上) で体内に吸収される。水銀蒸気は電荷がないため血液脳関門を容易に通過し脳へ蓄積するので、中枢神経系が主要な標的臓器となる。金属水銀の毒性は、赤血球や臓器中でカタラーゼによって 2 価水銀に酸化されることによって起こると考えられる。2 価水銀は腎臓に高い濃度で蓄積され、腎臓も標的臓器となる。金採掘に伴う水銀汚染は、金の抽出に使用される金属水銀が環境中に放出されることによる周辺地域や河川の水銀汚染であり、アマゾン川を中心とするブラジル、東南アジア、アフリカ、モンゴル等で大きな社会問題となりつつある。また、金アマルガムを加熱して金を得る作業工程で生じる高濃度の水銀蒸気への曝露が報告されている (7)。金属水銀蒸気の曝露量を推定するための生体指標としては、尿中水銀濃度がよく使われる。

2 価の無機水銀化合物 (例えば、昇汞) は、治療薬として用いられてきた歴史があるが、意図的・非意図的を問わず、高濃度の溶液を摂取すると、口腔・咽頭の疼痛や嘔吐等の急激な症状を呈する。無機水銀の消化管での吸収率は数 % 程度で、金属水銀と異なり中枢神経への分布は少なく、主な標的臓器は腎臓である。高濃度・多量の曝露では、重度の腎尿細管障害による乏尿、無尿、腎不全を起こす。無機水銀の曝露量を推定するための生体指標としては、金属水銀蒸気の曝露量と同様に、尿中水銀濃度がよく使われる。

水系環境汚染で、生態系やヒトへの曝露で最も問題になるのはメチル水銀であり、一般の日本人や魚介類多食

集団における水銀の取り込みの殆どが魚介類由来である。メチル水銀は消化管吸収率が高く、脳や胎児への高い移行が特徴である。その理由として、メチル水銀がシステインと結合して中性アミノ酸の輸送系を介して吸収・輸送されるためと考えられている (5)。メチル水銀は、ふん便への経路により約 90% が排泄され、メチル水銀の生物学的半減期は平均約 70 日 (全身および血液、毛髪) である。一定量のメチル水銀を、魚介類等を介して摂り続けると、摂取量に応じて体内の水銀濃度は一定状態になる (5)。メチル水銀は血液から毛髪に一定の割合で取り込まれる。体内のメチル水銀曝露量あるいは普段のメチル水銀摂取量を推定するための生体指標としては、血液や毛髪中の水銀濃度がよく用いられる (8)。

3. 大規模なメチル水銀中毒事件

水俣病は、アセトアルデヒド製造工程で触媒として用いられた無機水銀から、メチル水銀化合物が副生され、工場排水と共に水俣湾へ排出されて周辺海域を汚染し、高濃度にメチル水銀に汚染された魚介類を多量に摂取することによって起きたメチル水銀中毒症である。環境、ヒトの健康および生活への配慮を欠いた産業活動がもたらした健康被害で、様々な環境汚染と健康影響問題を考える上で重要な、公害の原点とされている (9)。水俣地域では水俣湾というきわめて閉鎖的で狭小な海域に、最高で年間約 100 kg のメチル水銀が流されたと推定されており、昭和 34 年発症の劇症患者 9 人は平均で 338 $\mu\text{g/g}$ (96.8～705 $\mu\text{g/g}$) という高濃度の毛髪中水銀濃度を示した (9)。同様のアセトアルデヒド生産工場からの排水による水俣病は、新潟県の阿賀野川流域でも発生しており、両地域で合計で、約 3,000 名の認定患者が発生した。また、水俣病では母親に症状が全くないかあっても軽度であるにもかかわらず、脳性麻痺様の症状を示す胎児性水俣病患者が発生し、メチル水銀の次世代を担う児への影響が世界の注目を集めた (10)。

また、1970 年代の初めにイラクにおいて大規模なメチル水銀中毒禍が発生した (11)。犠牲者の数は 6,000 人を超えると報告されている。この水銀中毒禍の原因は、メチル水銀で消毒された種用小麦であった。これは「種まき用」にと、当時飢饉状況のイラクに外国から援助されたものであったが、農民はそれを用いてパンを焼いて食べ、メチル水銀中毒になった。このとき、米国ロチェスター大学等によって詳細な研究が行われ、各所見の体内負荷量の閾値は、知覚異常で約 25 mg、運動失調で約 50 mg、構音障害で約 90 mg、難聴で約 180 mg、死亡に関しては約 200 mg 以上と報告されている (5)。妊娠中に汚染小麦を食べた母親から生まれた子供たちの中に、水俣病と同様な胎児性の患者が発生した。なお、この種用小麦の外袋には英語とスペイン語で危険性について表示されており、かつ“ドクロ”表示もあった。しかし、イラクはアラビア語圏であり、かつドクロが“急性毒性”

を表すことを住民が認識していなかった。これを踏まえて、国連は化学品の分類及び表示に関する世界調和システム (GHS) を勧告し、物理化学的危険性および有害性を世界共通の表示となるように各国に働きかけ、安全データシート (SDS) にも表示するようになった。

4. 中国の水銀鉱山における金属水銀曝露と健康調査

現在でも、多くの発展途上国の小規模金鉱山では多量の水銀が金採掘に使用され、水銀による環境汚染や採掘に携わる作業員やその周辺住民への健康被害が危惧されている。また、中国の南西に位置する貴州省には幾つかの小規模水銀鉱山が存在しており、水銀鉱山作業員の金属水銀蒸気への曝露と健康影響が懸念されている (図2)。水銀鉱山の採掘は中国地方政府により公的に禁止されているにも拘らず、水銀鉱山の採掘と石炭加熱による水銀の精錬が農閑期を中心に非合法的に行われている (2005 年調査当時)。ここでは、著者らが中国の研究者らと行った、水銀鉱山作業員における金属水銀への曝露評価と健康影響に関する疫学調査を紹介する (12-14)。

Sakamoto ら (12) は、11 名の水銀鉱夫と 16 名の水銀鉱石精錬作業員をおよび鉱山から 200 km 以上離れた同様に居住する 52 名をコントロール集団とし、金属水銀蒸気への曝露評価を実施した。一般に、水銀への曝露の無い一般人口集団における尿の水銀濃度は、4 $\mu\text{g/L}$ とされている (6) が、当地域の農業を中心とするコントロール集団 (48 名) における尿中水銀濃度の幾何平均値も 2.1 $\mu\text{g/L}$ と低かった。一方、図 3 に示すように、水銀鉱夫 (10 名) の尿中総水銀濃度の幾何平均値は 182 $\mu\text{g/L}$ (119 $\mu\text{g Hg/g creatinine}$) と高い値を示した。更に、水銀鉱石の精錬作業員 (18 名) の尿中水銀濃度の幾何平均値は 320 $\mu\text{g/L}$ (338 $\mu\text{g Hg/g creatinine}$) と非常に高い値であった。最も高い尿中水銀濃度は 3,662 $\mu\text{g/L}$ (4,577 $\mu\text{g Hg/g creatinine}$) に達し、この値は我々が知る限りでは最も高い尿中水銀濃度で、WHO の定めた神経症状が出現する可能性のある下限値とされる (50 $\mu\text{g Hg/g creatinine}$) (6) の 90 倍の高さであった。

我々の研究グループの Iwata ら (13) は、水銀蒸気曝露の神経・筋機能へ及ぼす影響に関する研究を実施した。表 1 に示すように、調査した 27 名の尿中総水銀濃度の高い鉱山作業員は、コントロール (52 名) に比べて手



図 2 中国貴州省の小規模水銀鉱山で働く水銀鉱石精錬作業員

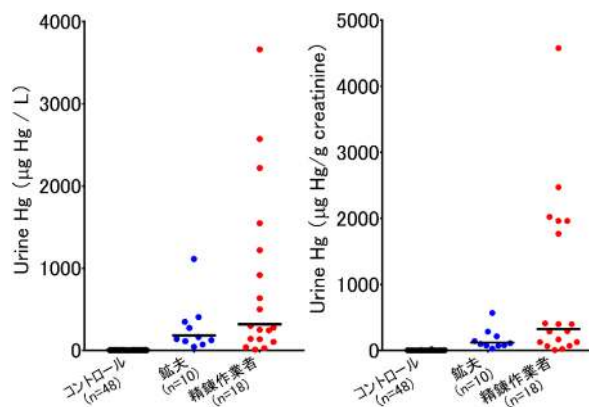


図 3 水銀鉱山鉱夫、水銀鉱石精錬作業員における尿中水銀濃度分布 (—: 幾何平均値)

のふるえが大きくなっていった。また、手のふるえは両手とも 1 ~ 6 Hz, 10 ~ 14 Hz で増加していた。加えて、鉱山労働者 27 名で尿中総水銀濃度と開眼時の左右方向動揺との間に弱い正の関連が認められた。Araki ら (15) の障害部位による身体動揺パターンによれば、前庭小脳の障害による可能性が考えられた。

さらに、共同研究者の Li らは同じ調査で、尿中水銀濃度の高い作業員 17 名の腎機能検査を実施し、尿中水銀濃度の高い作業員の尿中 β 2-ミクログロブリン濃度が高いことを報告した (14) (図 4)。この結果から、金属水銀を多量に吸引した水銀鉱山作業員は、腎臓への 2 価の無機水銀蓄積により、腎臓の尿細管再吸収能が低下していることが示唆された。

表 1 水銀鉱山作業員の手のふるえ (平均 \pm 標準偏差)

利き手のふるえ (Hz)	コントロール群 (n=52)	作業員群 (n=27)	P 値
Total	0.172 \pm 0.077	0.234 \pm 0.111	0.006
1-6	0.071 \pm 0.019	0.090 \pm 0.038	0.004
6-10	0.143 \pm 0.063	0.160 \pm 0.063	0.258
10-14	0.071 \pm 0.051	0.112 \pm 0.076	0.007



ふるえ検査

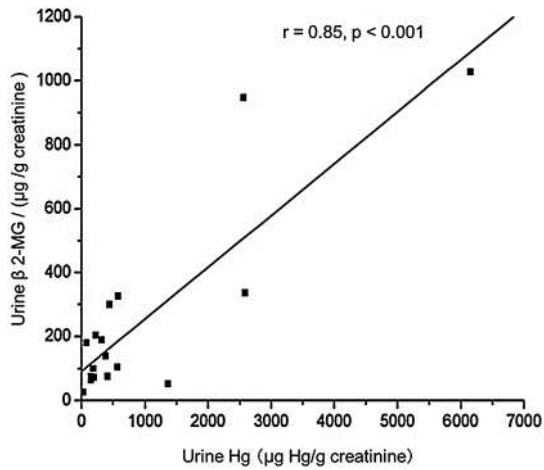


図 4 水銀鉱山作業者 (17 名) における尿中水銀濃度と β -2-ミクログロブリン濃度

5. メチル水銀高曝露集団における曝露評価と健康調査

マグロ、カジキなどの大型肉食魚、特に歯クジラやイルカなどの海洋哺乳動物は、水環境中のメチル水銀が食物連鎖によって体内に濃縮され、水銀濃度が高くなることが知られている (16)。伝統的な沿岸捕鯨が行われていて、歯クジラやイルカなどを摂食する食習慣のある和歌山県東牟婁郡太地町住民はメチル水銀高濃度曝露集団と考えられ、Nakamura ら (17) は、2009 年に太地町住民 724 名の毛髪水銀濃度調査と神経学的検査を実施した。図 5 に示すように調査対象住民の毛髪中水銀濃度の幾何平均は男性が $9.86 \mu\text{g/g}$ 、女性が $6.22 \mu\text{g/g}$ で、日本人の平均値 (男性 $2.42 \mu\text{g/g}$ 、女性 $1.37 \mu\text{g/g}$) よりかなり高く、WHO 基準 (5) で軽度の神経症状がでる恐れがあるとするとする $50 \mu\text{g/g}$ を 16 名が超えていた。

神経学的検査を実施した 194 名 (毛髪水銀濃度の幾何平均値 $14.9 \mu\text{g/g}$; $50 \mu\text{g/g}$ 以上 12 名, 最高値 $101.9 \mu\text{g/g}$) について、毛髪水銀値との関係を検討した結果、いくらかの神経症候 (難聴、ふるえ、失調、上下肢深部反射、痛覚、触覚、振動覚、二点識別覚など) は年齢と有意な相関を示した。しかし、毛髪水銀濃度と有意に相関する神経症候は認められなかった。セレンはメチル水銀毒性を防御することが知られている (18)。検診を受けた 23 名で血中水銀濃度とセレン濃度は有意な正の相関を示し、また血中のセレン/水銀のモル比は 1 以下であった。これらの結果から、太地町住民で明らかな健康影響が見られなかった理由の一つに、歯クジラ多食者はメチル水銀のみならずセレン摂取量も多いことから、同時に摂取しているセレンがメチル水銀の毒性発現に防御的に働いている可能性が示唆された。

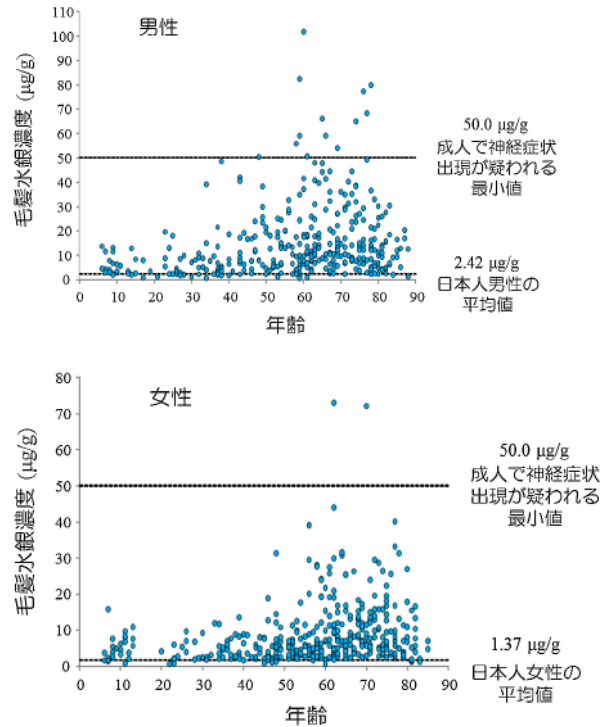


図 5 太地町住民 724 名の男女別毛髪水銀濃度分布

6. 最近のメチル水銀胎児影響調査の動向

胎児の脳神経は感受性が高い上に、臍帯血 (胎児血) は、母体血に比べて 1.5 ~ 2 倍高い水銀濃度 (臍帯血) である (19, 20) ことから、胎児はメチル水銀曝露に対するハイリスク集団と見なされている。水俣病やイラクのメチル水銀中毒禍ではメチル水銀の高濃度曝露による臨床症例が多数見られたが、普段我々が摂食しているレベルのメチル水銀曝露で健康影響が出てくるのか否か (換言すると、どのレベルのメチル水銀濃度で健康影響が現れるのか) については 1990 年代後半まで定かではなかった。この研究課題にいち早く取り組み、1986 年以降に出生コホート研究を立ち上げたのはデンマーク・オデンセ大学と米国ロチェスター大学の研究者達であり、舞台は各々フェロー諸島とセイシェルという島国であった (21, 22)。

北大西洋上にあるフェロー諸島では、住民が長年近海を回遊するゴンドウクジラを捕獲し、蛋白源として食していた。このクジラ肉の摂食は月当たり数回程度であったにも拘わらず、出生コホート研究対象者 1,022 名の臍帯血水銀濃度は中央値 $24.2 (0.5 \sim 351) \mu\text{g/L}$ (母親の毛髪水銀濃度で $0.2 \sim 39.1 \mu\text{g/g}$) であった。この対象者が 7 歳、14 歳、22 歳になった時点で神経発達検査 (神経内科学検査、神経心理行動検査、神経生理学的検査) が実施された。フェロー出生コホート研究では 7 歳児の調査結果が出た 1997 年以降、低濃度メチル水銀曝露による神経発達影響が観察されるとの研究成果が、一貫し

て報告されてきた (23-26)。

南インド洋に浮かぶセイシエル諸島は、教育水準が他のアフリカ諸国と比べて概して高く、かつ魚を多食する習慣を有する国であり、779 名を出生コホートとして 5.5 歳、9 歳、19 歳になった時点で神経心理学的検査 (様々な知能検査) が行われた。出産時の母親毛髪水銀濃度は平均 6.8 (0.5 ~ 26.7) $\mu\text{g/g}$ であったが、フェロー諸島のコホート研究とは異なり、セレン、多価不飽和脂肪酸 (EPA や DHA)、PCB などの測定は行われなかった。セイシエル諸島における小児発達研究では、胎児期メチル水銀曝露による神経発達影響は見られないと結論された (27, 28)。

これら、異なる見解に結論が出たのは、新たに行われたセイシエル小児発達栄養研究であり、産後の母体血から測定された多価不飽和脂肪酸濃度と母親毛髪水銀濃度を説明変数に入れた多変量解析結果が発表された 2008 年のことであった。すなわち、多価飽和脂肪酸濃度で調整すると、メチル水銀は小児の神経発達検査成績と有意な負の関連を示した (29)。これにより、低濃度メチル水銀の胎児期曝露によって小児の神経発達が影響を受ける場合があることが広く認められるようになった。メチル水銀の胎児期曝露による発達影響に関しては、わが国でも東北コホート研究が精力的に行っており、メチル水銀がブラゼルトン新生児行動、ベイリー乳幼児発達検査などと関連することを報告している (30, 31)。とは言え、低濃度曝露研究ではメチル水銀以外の有害化学物質 (鉛、PCB、セレンなど) や性・年齢の他、親の学歴・経済状態なども結果に大きく影響することから、これらの情報がないと正当な評価が難しくなっているのが現状である。

おわりに

「水銀に関する水俣条約」は 2017 年 8 月 16 日に発効となった。水俣病を経験した日本では、水銀の使用を他国に先んじて削減しており、水俣病のような惨事が繰り返されることはないと考えられる。ただし、UNEP が、国際的な取り組みを通じて地球規模の水銀問題に対して取り組む必要を訴えたのは、地球規模での水銀汚染を危惧してのことであり、発効後に人為的水銀の排出削減が順調に行われることを希望すると共に、条約の効果による今後期待される地球規模での水銀濃度の減少についても注目したい。

謝 辞

本稿は、第 87 回日本衛生学会総会 (2017 年 3 月 26 日、宮崎) のシンポジウム「有害金属研究の古今を訪ねる」における発表をとりまとめたものである。同シンポジウムを企画され、この執筆の機会をくださった原口浩二先生 (京都大学大学院 医学研究科) および鈴木武弘先生

(国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター) に感謝申し上げます。また、本総説に貴重なご助言をくださいました遠山千春先生 (健康環境科学技術 国際コンサルティング (HESTIC)) に感謝申し上げます。

本研究に係る利益相反はない。

文 献

- (1) UNEP. Global Mercury Assessment 2013: Sources, emission, releases and environmental transport. Geneva: UNEP Chemicals Branch, 2013.
- (2) NRC: National Research Council. Toxicological Effects of Methylmercury. Washington, DC.: Academic Press, 2000.
- (3) UNEP. Mercury—Time to act. Geneva: UNEP, 2013.
- (4) WHO. Mercury. Environmental Health Criteria 1. Geneva: World Health Organization, 1976.
- (5) WHO. Methylmercury. Environmental Health Criteria 101. Geneva: World Health Organization, 1990.
- (6) WHO. Inorganic mercury. Environmental Health Criteria 118. Geneva: World Health Organization, 1991.
- (7) UNIDO. Protocols for environmental and health assessment of mercury released by artisanal and small-scale gold miners; 2008.
- (8) WHO. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Geneva: World Health Organization, 2008.
- (9) Disease Study Group of Minamata Disease. Minamata Disease. Kumamoto: Kumamoto University, 2008.
- (10) Harada M. Congenital Minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology* 1978;18:285-288.
- (11) Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA, Clarkson TW, Doherty RA, Greenwood M. Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq. *Pediatrics* 1974;54:587-595.
- (12) Sakamoto M, Feng X, Li P, Qiu G, Jiang H, Yoshida M, Iwaia T, Liu XJ, Murata K. High exposure of Chinese mercury mine workers to elemental mercury vapor and increased methylmercury levels in their hair. *Environ Health Prev Med* 2007;12:66-70.
- (13) 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.
- (14) Li P, Feng X, Qiu G, Li Z, Fu X, Sakamoto M, Liu X, Wang D. Mercury exposures and symptoms in smelting workers of artisanal mercury mines in Wuchuan, Guizhou, China. *Environ Res* 2008;107:108-114.
- (15) Araki S, Sato H, Yokoyama K, Murata K. Subclinical neurophysiological effects of lead: A review on peripheral, central, and autonomic nervous system effects in lead workers. *Am J Ind Med* 2000;37:193-204.
- (16) Sakamoto M, Itai T, Yasutake A, Iwasaki T, Yasunaga G, Fujise Y, Nakamura M, Murata K, Chan HM, Domingo JL, Marumoto M. Mercury speciation and selenium in toothed-

- whale muscles. *Environ Res* 2015;143:55–61.
- (17) Nakamura M, Hachiya N, Murata KY, Nakanishi I, Kondo T, Yasutake A, Miyamoto K, Ser PH, Omi S, Furusawa H, et al. Methylmercury exposure and neurological outcomes in Taiji residents accustomed to consuming whale meat. *Environ Int* 2014;68:25–32.
- (18) Sakamoto M, Yasutake A, Kakita A, Ryufuku M, Chan HM, Yamamoto M, Oumi S, Kobayashi S, Watanabe C. Selenomethionine protects against neuronal degeneration by methylmercury in the developing rat cerebrum. *Environ Sci Technol* 2013;47:2862–2868.
- (19) 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 Technol* 2004;38:3860–3863.
- (20) Sakamoto M, Murata K, Domingo JL, Yamamoto M, Oliveira RB, Kawakami S, Nakamura M. Implications of mercury concentrations in umbilical cord tissue in relation to maternal hair segments as biomarkers for prenatal exposure to methylmercury. *Environ Res* 2016;149:282–287.
- (21) Grandjean P, Weihe P, Jørgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Viderø T. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch Environ Health* 1992;47:185–195.
- (22) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Shamlaye CF, Marsh DO, Tanner MA, Berlin M, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Choisy O, et al. Longitudinal neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. *Neurotoxicology* 1995;16:677–688.
- (23) 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.
- (24) Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr* 2004;144:169–176.
- (25) 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.
- (26) Debes F, Weihe P, Grandjean P. Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. *Cortex* 2016;74:358–369.
- (27) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, et al. 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.
- (28) 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.
- (29) Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, Duffy EM, Stokes-Riner A, Thurston SW, Wallace JM, Robson PJ, Shamlaye CF, Georger LA, et al. 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.
- (30) Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, et al. 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.
- (31) Tatsuta N, Murata K, Iwai-Shimada M, Yaginuma-Sakurai K, Satoh H, Nakai K. Psychomotor ability in children prenatally exposed to methylmercury: The 18-month follow-up of Tohoku Study of Child Development. *Tohoku J Exp Med* 2017;242:1–8.