

# DHAの水銀排出作用に関するケーススタディー

久保和弘<sup>1)</sup>、馬場貴司<sup>2)</sup>、熊井司<sup>3)</sup>、蓮池豊子<sup>4)</sup>、斎藤衛郎<sup>5)</sup>

1) 奈良文化女子短期大学、2) 株式会社マルハニチロホールディングス中央研究所、

3) 奈良県立医科大学、4) 奈良文化高等学校、5) 三基商事株式会社総合研究所

## Case study on mercury excretion effect of DHA

Kazuhiro Kubo, Takashi Baba, Tsukasa Kumai, Toyoko Hasuie, Morio Saito

### 【要約】

我々は最近、生体異物を体外へ排出するトランスポーターMRP(Multidrug Resistance Protein)の発現がドコサヘキサエン酸(DHA)の摂取によって増加することを見出した。本研究は、水銀を体外排出させる方法の開発の一環として、DHAの作用に着目し、血球中水銀濃度変化に及ぼすDHA摂取の影響について検討した事例研究である。DHAは、胎児の神経組織形成と小児の知能発達に寄与することが示唆されると共に、循環器疾患の予防に極めて有効であることがほぼ明らかである。DHAは魚介類に特異的に多く含まれているが、一方、魚介類はメチル水銀を含むものが多い。魚介類の摂取量の多い国では、特に胎児や乳児へのメチル水銀暴露のリスクが懸念されており、水銀を体外排出させる方法の開発は重要である。研究に参加した学校法人奈良学園の教職員および学生の血球中水銀濃度を測定し、参加者の平均値(1.4  $\mu\text{g}/\text{dl}$ )の3倍(4.3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ )を呈する被験者(50歳代女性)を選抜した。被験者の血球中水銀濃度は、我が国の一般正常人の範囲内(ただし、比較的高いレベル)にあったが、推定された毛髪中水銀濃度は胎児や乳幼児のメチル水銀中毒の発症閾値に近い値を呈した。被験者の血球中水銀濃度は、DHAの摂取に伴って経日的に減少し、35日後に3.9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ に、63日後には3.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ に低下した。本研究成果は、魚介類に特異的に多く含まれるDHAが、魚介類が主要な暴露源である水銀を体外排出させることを示唆した最初の報告である。

### 【背景】

ラットの学習能力は、ドコサヘキサエン酸(DHA)を摂取した母親から生まれた子どもで高く、逆に、DHA摂取量を低減させた母親から生まれた子どもでは低い<sup>[1,2]</sup>。ヒトでは、妊娠中に魚の摂取量が多いほど、生後6ヵ月時の子どもの認知能力が高くなるが、水銀摂取量が多ければ、逆に認知能力は下がる<sup>[3]</sup>。脳や神経の主要な構成成分であるDHAは、海洋微生物によって生産されるため、魚介類に特異的に多く含まれる。日本人の魚介類消費量は、国連食糧農業機関FAO(2006年)のデータによると、モ

ルディブ、アイスランドに次いで多く、EU15カ国の2.5倍、世界平均の4倍であり、魚食を中心とした日本型食生活の特徴を示している。従って、日本人の母乳中のDHA含量は欧米人のそれに比較して約2～3倍高い<sup>[4]</sup>。1989年、イギリス脳栄養化学研究所のマイケル・クロフォードらは、著書『原動力 The Driving Force』の中で、「日本の子どもが欧米の子どもに比べて知能が高いのは（中略）、日本人が魚を多く食べてきた歴史的な食習慣に起因しているかもしれない」と述べている。また、DHAはエイコサペンタエン酸（EPA）と共に脳梗塞や心筋梗塞などの循環器疾患の予防に極めて有効であることがほぼ明らかである<sup>[5-7]</sup>。近年、消費者のDHAに対する関心は急速に高まり、特定保健用食品をはじめ一般食品、栄養的サプリメントとしての消費が急増し、さらに乳幼児用の調製粉乳にもDHAが必ず強化されている。

一方、フェロー諸島<sup>[8-26]</sup> やセイシェル諸島<sup>[27-53]</sup> 等における魚介類を通じたメチル水銀の胎児期暴露に伴う子どもの神経発達に関する疫学研究の結果から、魚介類の摂取量の多い国では、妊娠中の母親にほとんど症状がないにもかかわらず胎児性水俣病患者が発生する可能性が危惧されている。地殻等から放出された無機水銀の一部は、水圏における生物濃縮過程で微生物によってメチル水銀に変換され、食物連鎖によって、人が食べる魚や海棲哺乳類に蓄積される。メチル水銀は、体内の解毒過程でメタロチオネインやグルタチオンによって抱合体化されるなど、SH基を有するシステインに結合する。システインに結合したメチル水銀は、その分子構造が必須アミノ酸のメチオニンに酷似していることから、血液脳関門および血液胎盤関門を通過し、脳や胎児に取り込まれる。従って、胎児のメチル水銀濃度は、母体の1.2～1.4倍ほど高い。水俣病やイラクにおける中毒事例で明らかのように、メチル水銀の標的臓器は中枢神経系であり、発達途中にある胎児の脳はより感受性が高いと考えられている。我が国では、2005年11月、厚生労働省から妊婦を対象とした魚介類の摂取に関する「注意事項」が公表された<sup>[54]</sup>。

水銀を体外に排出させる方法については、水俣病の初期治療にみられるように、①キレート剤投与、②SH製剤投与、③血液透析、④交換輸血などがある。我々は最近、組織の細胞膜に存在し、生体異物を体外へ排出するトランスポーターMRPの発現がDHAの摂取によって増加することを見出した<sup>[55]</sup>。本研究ではこれに着目し、水銀を体外排出させる方法の開発の一環としてDHAの効果を明らかにするために、血球中水銀濃度変化に及ぼすDHA摂取の影響について検討を行った。

## 【方法】

本研究は、ヘルシンキ宣言（世界医師会2004年修正）の趣旨を尊重し、社団法人日本栄養・食糧学会（日本医学会第14分科会）の倫理委員会において承認を得、その指針に従い医の倫理的配慮の下に、学校法人奈良学園奈良文化女子短期大学および奈良文化高等学校において実施された。研究の実施に際し、疾病・既往症・喫煙・妊娠等の有無、食習慣、運動習慣等を把握して安全対策を徹底した。教職員および学生の血球中水銀濃度を測定し、そのうち最も高い濃度の被験者（50歳代女性）の血球中水銀濃度の変化に及ぼすDHA摂取の影響について検討した。

DHAサプリメントは、ソフトカプセルとして、株式会社マルハニチロホールディングスから提供さ

れた。1粒当たり油脂250mgを含有し、油脂中のDHA割合は70.7%（EPAは3.6%）、水銀は検出されなかった。被験者は日常の食事に加え、DHAサプリメントを1日当たり14粒、63日間摂取した。18歳以上の日本人における食事由来のDHA等のn-3系脂肪酸摂取量の中央値は、女性で2.0~2.5g/日とされている。これとサプリメント分（計算式 $250\text{mg} \times 0.743 \times 14\text{粒} = 2.6\text{g}$ ）を合わせると、被験者の1日当たりのn-3系脂肪酸摂取量はおよそ4.6~5.1g/日と推定された。厚生労働省が策定した「日本人の食事摂取基準2005年版」によれば、50歳代女性の推定エネルギー必要量は身体活動レベルⅡの場合1,950kcal/日であるので、被験者が1日当たりに摂取したn-3系脂肪酸摂取量はエネルギー比で総食事摂取エネルギーの2.1~2.4%であった（計算式 $4.6\sim 5.1\text{g} \times 9\text{kcal} / 1,950\text{kcal} \times 100 = 2.1\sim 2.4\%$ ）。一方、n-3系脂肪酸摂取量の目標量（上限）については、日本人の研究報告が少ないため、「日本人の食事摂取基準2005年版」には未だ設定されていない。そこで先に、成人におけるDHAの摂取上限量について動物（ラット）を用いて検討したところ、組織の過酸化脂質を増加させないDHA摂取量はエネルギー比で3%であった<sup>[56]</sup>。従って、安全性の面からDHA摂取量はこれ以下、すなわち上記の2.1~2.4%に設定した。

試験開始日（DHA摂取前）、35日目、63日目の早朝（夕食から8時間以上の絶食後）に静脈採血を行った。血液を抗凝固剤入り密閉容器に移し、4℃下、3,000 rpm、10分間遠心分離を行い、血漿と血球（ほとんどが赤血球）に分けた。血球中水銀濃度の測定については三菱化学メディエンス株式会社に依頼した。

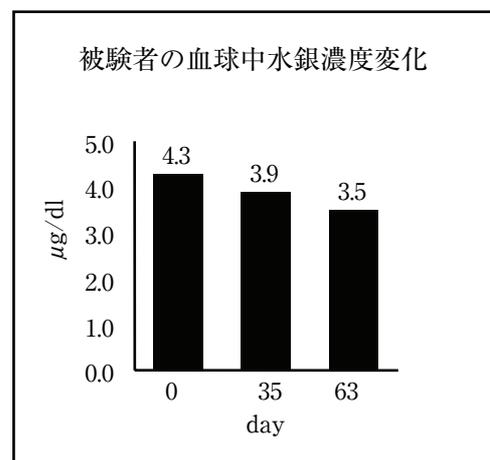
## 【結果と考察】

研究に参加した奈良学園の教職員および学生の平均血球中水銀濃度は1.4 μg/dlであった。この中から最も高い血球中水銀濃度を呈する被験者（50歳代女性）を選抜した。被験者の値は4.3 μg/dlであり、平均値の3倍を示していた。

食習慣に関するアンケート調査を行った結果、ここにデータを示さないが、被験者は食生活の改善に強い関心を持ち、日常的に魚介類を積極的に摂取していた。魚介類を多食している人々は、赤血球：血漿（血清）の水銀濃度比が10：1に近く、また、赤血球中水銀のほとんどはメチル水銀であることが知られている。従って、被験者の血球中水銀濃度（図）はメチル水銀濃度を示していたと考えられる。一般的に日本人の魚介類由来のメチル水銀摂取量は多い。

被験者の血球中水銀濃度は、一般成人が中毒症状を発症するレベルではなかった。血球の比重を1と仮定すると、被験者の血球中水銀濃度は43ng/gとなる。出産直後の日本

人女性の赤血球中水銀濃度8.4 ng/g（ただし、臍帯血は13.4 ng/g）<sup>[57]</sup>に比較すると、およそ5倍高かつ



た。さらに、ヘマトクリット値を40%と仮定すると血中水銀濃度は約17ng/gとなり、さらに、毛髪中水銀濃度は血中濃度に比べておよそ250倍高い濃度を示すことから、被験者の毛髪中水銀濃度は約4.3 µg/gと推定された。我が国における一般正常人の毛髪中水銀濃度<sup>[58,59]</sup>はおよそ1～5 µg/g範囲にあり、血中水銀濃度<sup>[60]</sup>は20ng/g以下と考えられることから、被験者の値は一般正常人の範囲内（ただし、比較的高いレベル）にあったと推察される。世界保健機関WHOが発表した最も感受性の高い成人に最初に神経症状が現れる値（成人におけるメチル水銀の毒性発現閾値）<sup>[61]</sup>は、毛髪中総水銀濃度50～125 µg/g、血中総水銀濃度20～50 µg/dlであり、被験者の値はその10分の1以下であった。

しかし、被験者の毛髪中水銀濃度は胎児や乳幼児のメチル水銀中毒の発症閾値に近い値を呈した。カナダの研究<sup>[62]</sup>では毛髪水銀濃度が2～15 µg/gの母親の子どもに腱反射異常が認められ、また、ニュージーランドの研究<sup>[63]</sup>では毛髪水銀濃度が5～15 µg/gの母親の子どもに知能低下が認められているが、被験者の推定値（4.3 µg/g）はこれにほぼ達していた。従って、日常的に魚介類を積極的に摂取している女性の場合は、毛髪中水銀濃度が胎児や乳幼児のメチル水銀中毒の発症閾値に達してしまう可能性が危惧される。

被験者の血球中水銀濃度はDHAの摂取に伴って減少した。すなわち、DHA摂取前の4.3 µg/dlに対して、35日後に3.9 µg/dl（0.4 µg/dl減）、63日後には3.5 µg/dl（0.8 µg/dl減）となり、63日間のDHA摂取によって18.6%減少した。メチル水銀の生物学的半減期は70日（全身）であるが、一般的に、一定量のメチル水銀をとり続けると体内の保持量（体内に入る量と出る量）は一定状態になる。被験者は日常的に魚介類を積極的に摂取し、かつ、DHA摂取前と摂取期間中における食習慣に変化はなかったことから、血球中水銀濃度の減少はDHAの摂取によって引き起こされた可能性がある。

生物界には、環境中の様々な有害物質（生体異物）から身を護るために、異物排出トランスポーター（ATP Binding Cassette (ABC) protein）とよばれる輸送タンパク質が広く分布していて、細胞レベルにおける最も基本的な生体防御機構となっている。このABCタンパク質関連遺伝子は、生物のもつ最大の遺伝子ファミリーを形成しており、現在までに500以上（ヒトでは40以上）の遺伝子が同定され、それぞれの遺伝子の異常が病気と関連している。ガン患者に見られる多剤耐性もこの遺伝子群の発現異常が原因である。水銀の体外排出には、この異物排出トランスポーターの一種である多剤耐性関連タンパク質MRP (Multidrug Resistance-associated Protein) が関与することが報告されている<sup>[64-69]</sup>。

我々は先に、DHAがMRP遺伝子とそのタンパク質の発現を増加させることを見出した<sup>[55]</sup>。これらの事実を考え合わせると、今回観察されたDHA摂取に伴う血球中水銀濃度の減少は、MRP発現を介した解毒排出メカニズムの亢進に起因していた可能性がある。赤血球中の水銀濃度とDHA濃度は正相関することが報告されているが<sup>[57]</sup>、これは魚介類に水銀とDHAの双方が含まれているためである。従って、水銀を含まないDHAサプリメントを有効に活用すれば体内の水銀濃度も改善できる可能性がある。DHAの水銀排出作用については、今後、魚介類摂取量の多い被験者集団を対象として、より詳細に検討することが必要であろう。また、MRPとその異物排出に関しては多くの不明な点が残されており、DHAによるMRP発現のメカニズムについても今後の検討課題である。

本研究成果は、魚介類に特異的に多く含まれるDHAが、魚介類が主要な暴露源である水銀を体外排出することを示唆した最初の報告である。

## 【謝辞】

本研究に被験者としてご参加頂きました学校法人奈良学園奈良文化女子短期大学ならびに奈良文化高等学校の教職員および学生の方々、採血等をご担当頂きました奈良文化高等学校の教員（看護師）の方々に衷心より謝意を表します。本研究は、文部科学省科学研究費補助金・基盤研究C、No.19500623の一環として実施されたものです。

## 【引用文献】

1. 米久保明得 (1991) 食の科学 161,47
2. 米久保明得 (1993) 水産脂質—その特性と生理活性 (藤本健四郎 編) p123,恒星社厚生閣.
3. Oken E.,Wright R.O.,Kleinman K.P.,Bellinger D.,Amarasiriwardena C.J.,Hu H.,Rich-Edwards J.W.,Gillman M.W. (2005) Environ Health Perspect 113 (10), 1376-1380.
4. 横田明重 (1993) 日産婦誌 45,15.
5. Bang H.O.,Dyerberg J.,Nielsen A. (1971) Lancet 1 (7710) ,1143-1145.
6. Dyerberg J.,Bang H. O.,Hjorne N. (1975) Am.J.Clin.Nutr.28 (9) ,958-966.
7. Iso H.,Kobayashi M.,Ishihara J.,Sasaki S.,Okada K.,Kita Y.,Kokubo Y.,Tsugane S. ; JPHC Study Group. (2006) Circulation 113 (2), 195–202.
8. 村田勝敬,嶽石美和子,岩田豊人 (2004) 環境科学会誌 17 (3) ,169-180.
9. Grandjean P.,Weihe P.,Jørgensen P. J.,Clarkson T.,Cernichiari E.,Vider? T. (1992) Archives of Environmental.Health 47 (3) ,185-195.
10. NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences) (1998) Workshop organized by Committee on Environmental and Natural Resources (CENR) ,Office of Science and Technology Policy (OSTP) ,The White House.November 18-20,Raleigh, NC.
11. Grandjean P.,Weihe P. (1993) Environmental Research 61 (1) ,176-183.
12. Julshamn K.,Andersen A.,Ringdal O.,Mørkøre J. (1987) The Science of Total Environment 65,53-62.
13. Weihe P.,Grandjean P. (1994) In Proceedings of the International Symposium on “Assessment of Environmental Pollution and Health Effects from Methylmercury” ,National Institute for Minamata Disease (Minamata) ,112-126.
14. Grandjean P.,Weihe P.,White R.F.,Debes F.,Araki S.,Yokoyama K.,Murata K.,Sørensen N.,Dahl R.,Jørgensen P.J. (1997) Neurotoxicol Teratol 19 (6) ,417-428.
15. Grandjean P.,Weihe P.,White R. F.,Debes F. (1998) Environmental Research 77 (2) ,165-172.
16. Grandjean P.,Weihe P.,Burse V. W.,et al. (2001) Neurotoxicology and Teratology 23 (4) ,305-317.
17. Sørensen N.,Murata K.,Budtz-Jørgensen E.,Weihe P.,Grandjean P.. (1999) Epidemiology Resources 10 (4) ,370-375.
18. Grandjean P.,Murata K.,Budtz-Jørgensen E.,Weihe P. (2004) The Journal of Pediatrics 144 (2) ,169-176.
19. Murata K.,Weihe P.,Budtz-Jørgensen E.,Jørgensen P. J.,Grandjean P. (2004) The Journal of Pediatrics 144 (2) ,177-183.
20. Grandjean P.,Jørgensen P.J.,Weihe P. (1994) Environmental Health Perspectives 102 (1) ,74-77.
21. Myers G.J.,Davidson P.W.,Shamlaye C.F.,Tanner M.A.,Marsh D.O.,Cernichiari E.,Lapham L.W.,Berlin

- M.,Clarkson T.W. (1995) *Neurotoxicology* 16 (4) ,711-716.
22. Grandjean P.,White R.F.,Debes F.,Weihe P.,Letz R. (2002) In:Abstract Book on 8th International symposium;Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health.Brescia,Italy 23-26.Institute of Occupational Health and Industrial Hygiene,University of Brescia,136.
  23. NRC CotTEoM. (2000) *Toxicological Effects of Methylmercury*.Washington, DC: National Academy Press.
  24. Budtz-Jørgensen E.,Keiding N.,Grandjean P.,Weihe P. (2002) *Environmental Health* 1 (1) ,2.
  25. Murata K.,Weihe P.,Araki S.,Budtz-Jørgensen E.,Grandjean P. (1999) *Neurotoxicology Teratology* 21 (4) ,471-472.
  26. 村田 勝敬・嶽石 美和子. (2002) 日衛誌 (Jpn J.Hyg.) 57 (3) ,564-570.
  27. Axtell C.D.,Myers G.J.,Davidson P.W.,Choi A.L.,Cernichiari E.,Sloane-Reeves J.,Cox C.,Shamlaye C.,Clarkson T.W. (1998) *Environmental Health Perspectives* 106 (9) ,559-563.
  28. Axtell C.D.,Cox C.,Myers G.j.,Davidson P.W.,Choi A.L.,Cernichiari E.,Sloane-Reeves J.,Shamlaye C.F.,Clarkson T.W. (2000) *Environmental Research Section A* 84 (2) ,71-80.
  29. Cernichiari E,Toribara T.Y.,Liang L.,Marsh D.O.,Berlin M.W.,Myers G.J.,Cox C.,Shamlaye C.F.,Choisy O.,Davidson P.,et al. (1995) *NeuroToxicology* 16 (4) ,613-628.
  30. Clarkson T.,Cox C.,Davidson P.W.,Myers G.J. (1998) *Science* 279 (5350) ,461.
  31. Crump K.S.,Van Landingham C.,Shamlaye C.,Cox C.,Davidson P.W.,Myers G.J.,Clarkson T.W. (2000) *Environmental Health Perspectives* 108 (3) ,257-263.
  32. Davidson P.W.,Myers G.J.,Cox C.,Shamlaye C.F.,Marsh D.O.,Tanner M.A.,Berlin M.,Sloane-Reeves J.,Cernichiari E.,Choisy O.,et al. (1995) *NeuroToxicology* 16 (4) ,677-688.
  33. Davidson P.W.,Myers G.J.,Cox C.,Shamlaye C.,Choisy O.,Sloane-Reeves J.,Cernichiari E.,Marsh D.O.,Berlin M.,Tanner M.,et al. (1995) *NeuroToxicology* 16 (4) ,665-676.
  34. Davidson P.W.,Myers G.J.,Cox C.,Axtell C.,Shamlaye C.,Sloane-Reeves J.,Cernichiari E.,Needham L.,Choi A.,Wang Y.,Berlin M.,Clarkson T.W. (1998) *JAMA* 280 (8) ,701-707.
  35. Davidson P.W.,Myer G.J.,Shamlaye C.,Cox C.,Gao P.,Axtell C.,Morris D.,Sloane-Reeves J.,Cernichiari E.,Choi A.,Palumbo D.,Clarkson T.W. (1999) *NeuroToxicology* 20 (5) ,833-841.
  36. Davidson P.W.,Palumbo D.,Myers G.J.,Cox C.,Shamlaye C.F.,Sloane-Reeves J.,Cernichiari E.,Wilding G.E.,Clarkson T.W. (2000) *Environmental Research Section A* 84 (1) , 1-11.
  37. Davidson P.W.,Kost J.,Myers G.J.,Cox C.,Clarkson T.W.,Shamlaye C.F. (2001) *JAMA* 285 (10) ,1291-1293.
  38. Huang L-S.,Cox C.,Wilding G.E.,Myers G.J.,Davidson P.W.,Shamlaye C.F.,Cernichiari E.,Sloane-Reeves J.,Clarkson T.W. (2003) *Environmental Research* 93 (2) ,115-122.
  39. Keiding N.,Budtz-Jørgensen E.,Grandjean P. (2003) *Lancet* 362 (9384) ,664-665.
  40. Landrigan P.J.,Goldman L. (2003) *Lancet* 362 (9384) ,664-665.
  41. Lapham L.W.,Cernichiari E.,Cox C.,Myers G.J.,Baggs R.B.,Brewer R.,Shamlaye C.F.,Davidson P.W.,Clarkson T.W. (1995) *NeuroToxicology* 16 (4) ,689-704.
  42. Lyketsos C.G. (2003) *Lancet* 361 (9370) ,1667-1668.
  43. Marsh D.O.,Clarkson T.W.,Myers G.J.,Davidson P.W.,Cox C.,Cernichiari E.,Tanner M.A.,Lednar W.,Shamlaye C.,Choisy O.,et al. (1995) *NeuroToxicology* 16 (4) ,583-596.
  44. Matthews A.D. (1983) *Environmental Research* 30 (2) ,305-312.

45. Myers G.J.,Marsh D.O.,Davidson P.W.,Cox C.,Shamlaye C.F.,Tanner M.,Choi A.,Cernichiari E.,Choisy O.,Clarkson T.W. (1995) *NeuroToxicology* 16 (4) ,653-664.
46. Myers G.J.,Davidson P.W.,Cox C.,Shamlaye C.F.,Tanner M.A.,Choisy O.,Sloane-Reeves J.,Marsh D.,Cernichiari E.,Choi A.,et al. (1995) *NeuroToxicology* 16 (4) ,639-652.
47. Myers G.J.,Marsh D.O.,Cox C.,Davidson P.W.,Shamlaye C.F.,Tanner M.A.,Choi A.,Cernichiari E.,Choisy O.,Clarkson T.W. (1995) *NeuroToxicology* 16 (4) ,629-638.
48. Myers G.J.,Davidson P.W.,Shamlaye C.F.,Axtell C.D.,Cernichiari E.,Choisy O.,Choi A.,Cox C.,Clarkson T.W. (1997) *NeuroToxicology* 18 (3) ,819-829.
49. Myers G.J.,Davidson P.W.,Palumbo D.,et al. (2000) Secondary Analysis from the Seychelles Child Development Study: The Child Behavior Checklist.*Environmental Research Section A* 84 (1) ,12-19.
50. Myers G.J.,Davidson P.W.,Cox C.,Shamlaye C.F.,Palumbo D.,Cernichiari E.,Sloane-Reeves J.,Wilding G.E.,Kost J.,Huang L.S.,Clarkson T.W. (2003) *Lancet* 361 (9370) ,1686-1692.
51. Palumbo D.R.,Cox C.,Davidson P.W.,Myers G.J.,Choi A.,Shamlaye C.,Sloane-Reeves J.,Cernichiari E.,Clarkson T.W. (2000) *Environmental Research* 84 (2) ,81-88.
52. Shamlaye C.F.,Marsh D.O.,Myers G.J.,Cox C.,Davidson P.W.,Choisy O.,Cernichiari E.,Choi A.,Tanner M.A.,Clarkson T.W. (1995) *NeuroToxicology* 16 (4) ,597-612.
53. Weihe P. (2003) *Lancet* 362 (9384) ,666-667.
54. [<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/suigin/051102-1.html>].
55. Kubo K,Sekine S,Saito M. (2006) *Biosci Biotechnol Biochem* 70 (7) ,1672-1680.
56. Saito M,Kubo K (2002) *Ann Nutr Metab* 46 (5) ,176-181.
57. Sakamoto M,Kubota M,Liu XJ,et al. (2004) *Environ Sci Technol* 38 (14) ,3860-3863.
58. Yasutake A,Matsumoto M,Yamaguchi M,Hachiya N. (2003) *Tohoku J Exp Med* 199 (3) ,161-169.
59. Dakeishi M,Nakai K,Sakamoto M,Iwata T.,Suzuku K.,Liu X.,et al. (2005) *Environ Health Prev Med* 10 (4) ,208-212.
60. Sakamoto M,Kaneoka T,Murata K,Nakai K,Satoh H,Akagi H (2007) *Environmental Research* 103 (1) ,106-111.
61. WHO (1990) *Methylmercury Environmental Health Criteria 101* World Health Organization,Geneva
62. McKeown-Eyssen G.E.,Ruedy J.,Neims A. (1983) *Am J Epidemiol* 118 (4) ,470-479.
63. Crump KS,Kjellström T,Shipp AM,Silvers A,Stewart A. (1998) *Risk Anal* 18 (6) ,701-713.
64. Choi CH,Bark H,Chung JM,Park EK,Kim SH. (2006) *Immunopharmacol Immunotoxicol* 28 (3) ,545-555.
65. Aleo MF,Morandini F,Bettoni F,Giuliani R,Rovetta F,Steimberg N,Apostoli P,Parrinello G,Mazzoleni G. (2005) *Toxicology* 206 (1) ,137-151.
66. Kim SH,Bark H,Choi CH. (2005) *Toxicol Lett* 155 (1) ,143-150.
67. Liu J,Lei D,Waalkes MP,Beliles RP,Morgan DL. (2003) *Toxicol Sci*,74 (1) ,174-181.
68. Vernhet L,Allain N,Bardiau C,Anger JP,Fardel O. (2000) *Toxicology* 142 (2) ,127-134.
69. Sugawara N,Lai YR,Sugawara C,Arizono K. (1998) *Toxicology* 126 (1) ,23-31.

