

軽微な異常(恐らく神経線維ないし神経組織内の変性ないし脱髄)を示唆しており^{20,30)}、軽視できない所見である。かかる意味で、神経生理学的検査は有害因子の神経影響を一検者の主観・経験不足あるいは被検者の協調性に依存しないで一評価できる方法であるので、もっと洗練された方法となるよう更なる測定手技の改良・確立に努めるべきであろう。

D. 結論

心理行動学的検査に対比させて、神経生理学的検査の有用性と特徴、ならびに限界を述べた。前者は主観的な評価に基づくものであり、そのような検査指標の意義を否定するものではないが、検査する側の主観にとらわれない、より客観的な検査法の採用も重要であることが強調される。本疫学は今後とも調査を継続し児の

発達を追跡する計画であり、児がある程度成長した段階ではこのような神経生理学的検査の応用も期待されよう。

E. 研究発表

村田勝敬, 嶽石美和子: 胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響—Faroe研究を中心に—. 日衛誌 57: 546-570, 2002

Murata K, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P: Benchmark dose calculation for methylmercury-associated delays on evoked potential latencies in two cohorts of children. Risk Anal 22: 465-474, 2002

村田勝敬: 環境有害因子の神経機能に及ぼす非顕性影響の評価. 秋田医学 29: 63-72, 2002

F. 知的所有権の取得状況

なし

臍帯血、胎盤、臍帯のPCB化学分析の検討

分担研究者 高橋正弘（宮城県保健環境センター環境衛生部 部長）

研究要旨

胎児期におけるPCBs曝露を解明するための分析法を検討するため、高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計（HRGC/HRMS）による分析を実施した。今回の検討では、1) 出産時に採取される臍帯血、胎盤、臍帯を試料としその総PCBsの相関を解析すると共に、2) 全異性体分析を想定したPCBs分析を意図した解析を実施した。さらに3) 生体試料保管時に危惧される容器等からのPCBsコンタミネーションの否定試験を実施した。この分析ではGC-ECD分析によった。その結果、臍帯血総PCBsと胎盤総PCBsの間に高い相関（ $r=0.744$ 、 $p<0.05$ ）が認められたものの、臍帯血と臍帯、臍帯と胎盤の間には相関は観察されなかった。疫学検体において出産時における事情で臍帯血が採取されないケースが稀に発生するが、胎盤は確実に回収される。欠損値の補填に胎盤試料の活用が示唆された。全異性体分析を想定した分析装置を用いてPCBs分析を行ったが、まだ解析プログラムは完成していない。今後の検討が期待された。最後に、保存容器からのコンタミネーションについては許容できる範囲にあるものと考えられた。

研究協力者

中村朋之（宮城県保健環境センター）

仲井邦彦（東北大学医学系研究科環境保健医学）

A. 研究目的

PCB分析に関しては、海外疫学では多くが総PCBもしくは3-4種の主要なPCBを分析し曝露指標として用いている。しかしながら、PCBsの毒性が総PCBで表されるPCB量そのものとの反映とは考えにくく、恐らくは一部のPCB異性体が原因物質と推定される。実際、Oswegoで行われた米国のコホートでは高度塩素化PCB（塩素数で7-9個）が行動指標と高い相関を示し、総PCBは相関が見られなかったことが報告されている。従って、PCBsの毒性を議論する場合、PCBsを総PCBsとしてではなく全異性体を分析し、どの異性体が毒性と強く関連するかを明らかにすることが必要である。しかしながら、現状ではPCBs分析は国内では公定法に基づくパックドカラムとECD検出による数値化法を介しての分析であり、総PCBしか算出で

きない。従って、全異性体分析を行うにはGC/MSの応用が必要であり、そのための分離法はまだ必ずしも普及していない。今回、HRGC/HRMSによる分離を行うものの、データ処理上では同族体分析に依る方法で解析を試みたので報告する。なお、試料保存容器からのコンタミネーションの有無を検証するため、容器ブランクについて公定法によるあわせて検討したので報告する。

B. 研究方法

1. 試料中PCBのHRGC/HRMS分析

臍帯、胎盤の前処理をFig. 1に、臍帯血前処理法をFig. 2に示した。分析には、HP6890シリーズ（Hewlett Packard社）を使用し、試料注入量10 μ L、分析カラムはSGE HT8（0.25 mm ID, 25 m, film thickness 0.33 μ m）、昇温条件は80 $^{\circ}$ C (2min) \rightarrow 20 $^{\circ}$ C/min \rightarrow 170 $^{\circ}$ C (5min) \rightarrow 4 $^{\circ}$ C/min \rightarrow 270 $^{\circ}$ C \rightarrow 20 $^{\circ}$ C/min \rightarrow 300 $^{\circ}$ Cとした。MS条件はAutoSpec Ultima (micromass)を用いてSIM法により、分解能 $M/\Delta M > 10,000$

(10%valley)、イオン加速電圧8 kV、EI法、電子加速電圧38 eV、電流600 μ A、イオン源温度280 $^{\circ}$ Cなどとした。モニターイオンはNative (m/z / m/z) および 13 C-Labeled (m/z / m/z) に対して、Mono-PCBs : 188.0393/190.0364、200.0795/202.0766。Di-PCBs : 222.0003/225.9949、234.0405/236.0376。Tri-PCBs : 255.9614/257.9584、268.0016/269.9986。Tetra-PCBs : 289.9224/291.9195、301.9629/303.9597。Penta-PCBs : 325.8805/327.8776、337.9207/339.9177。Hexa-PCBs : 359.8415/361.8386、371.8817/373.8788。Hepta-PCBs : 393.8025/395.7996、405.8428/407.8398。Octa-PCBs : 427.7635/

429.7606、439.8037/441.8008。Nona-PCBs : 463.7216/465.7186、475.7618/477.7588。Deca-PCB : 497.6826/499.6797、509.7228/511.7199であった。脂質重量測定法をFig. 3に示した。なお、試料保管に際しては、前年度までの研究報告書に記載したとおりであるが、臍帯血はケミカルチャンバー内にて加熱し揮発性化学物質を排除したガラス瓶を使用し、胎盤および臍帯の保管にはメタノール2000で3回洗浄した容器を使用した。

2. 容器 PCB 汚染検査

生物試料を冷凍保管する際の容器からの汚

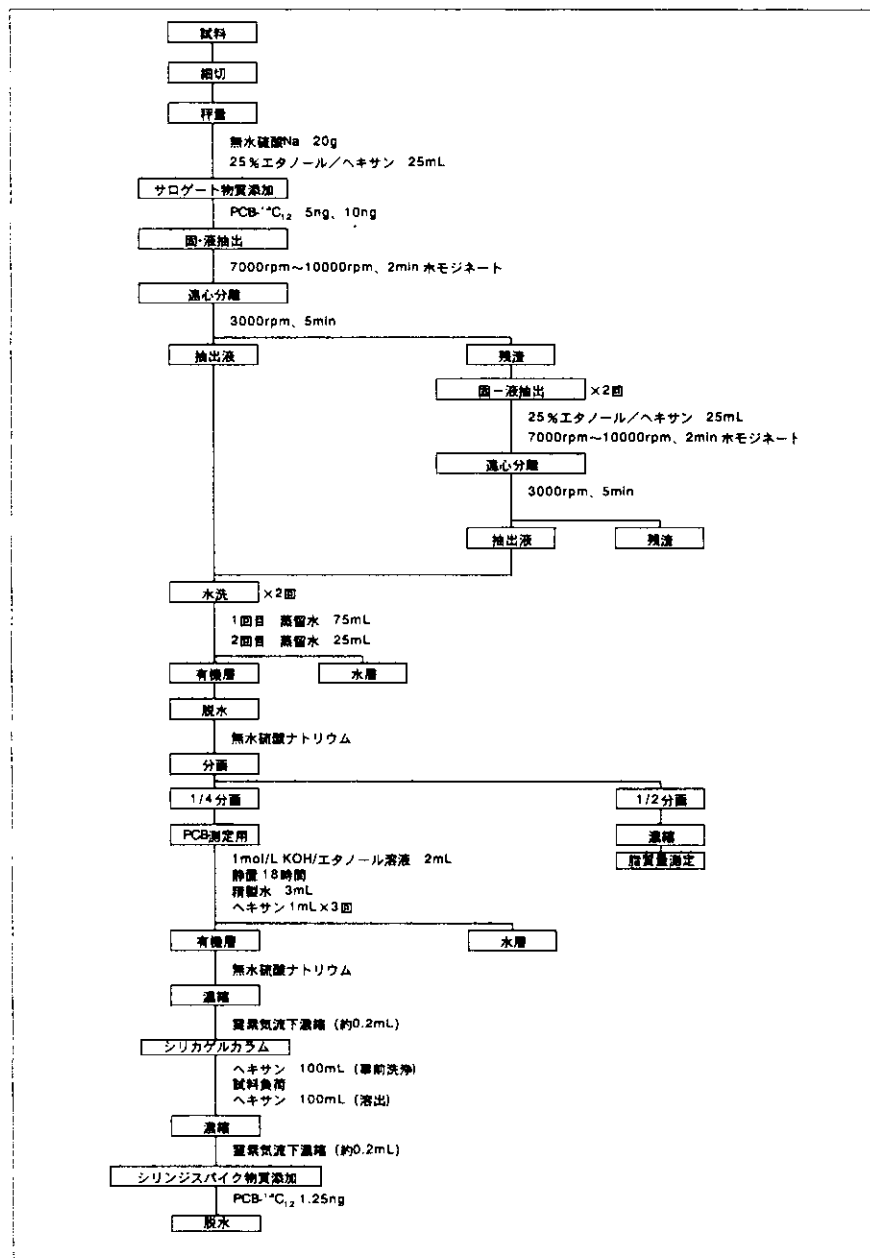


Fig. 1. 臍帯、胎盤前処理法

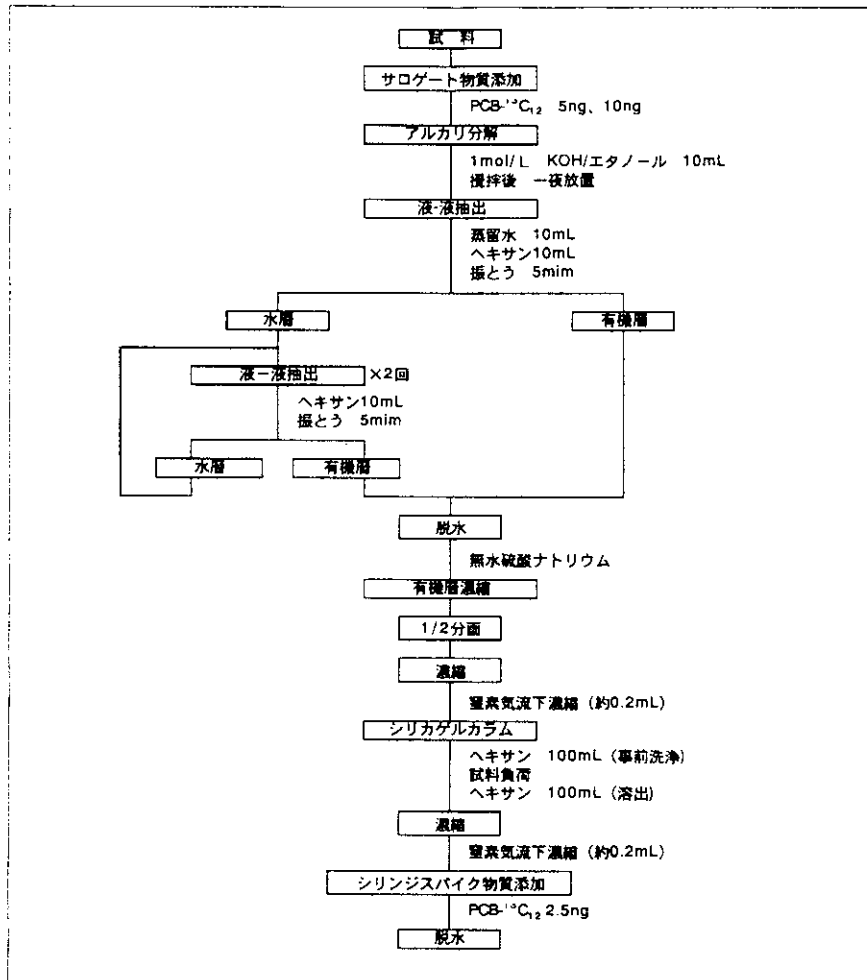


Fig. 2. 臍帯血前処理法

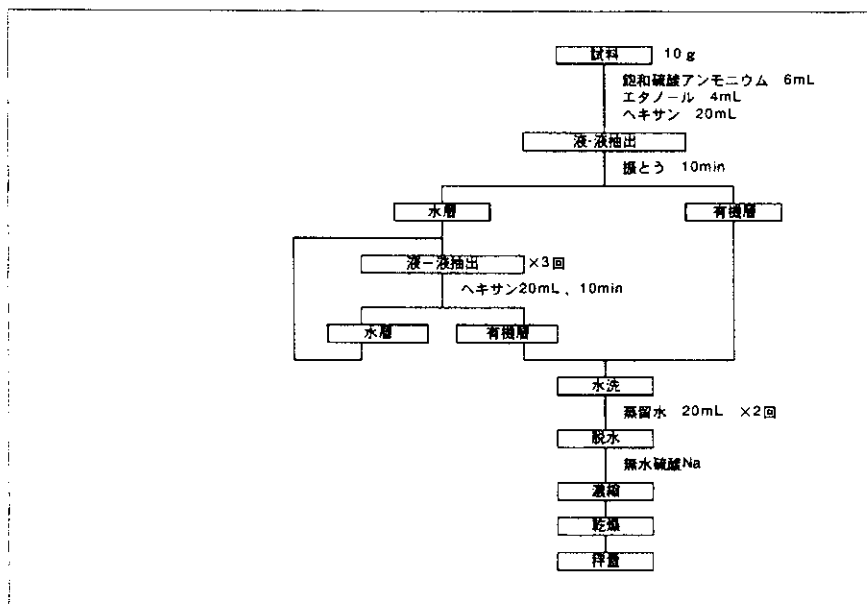


Fig. 3. 脂質重量分析法

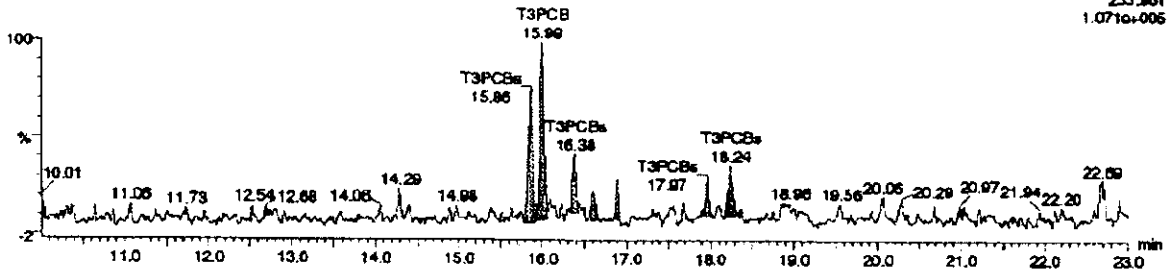
Quantify Sample Report

Last Altered: 2003年 03月 12日 水曜日 午前 10:10:28
Printed: 2003年 03月 12日 水曜日 午後 02:07:59

T3PCBs

030305PCB2_13
saitaketu 03

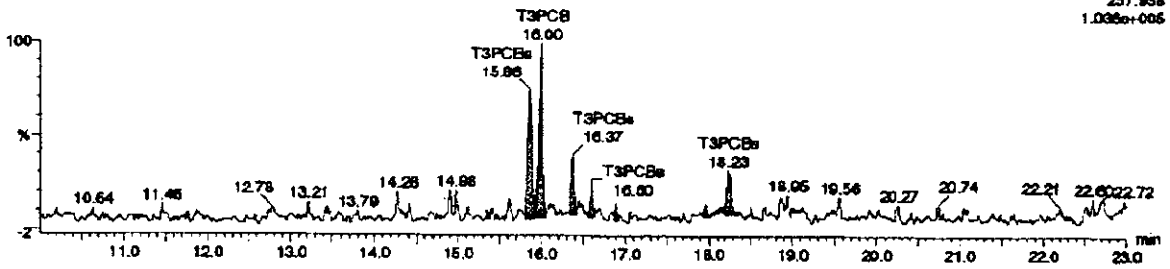
F1.SIR of 12 channels, EI+
255.961
1.071e+006



T3PCBs

030305PCB2_13
saitaketu 03

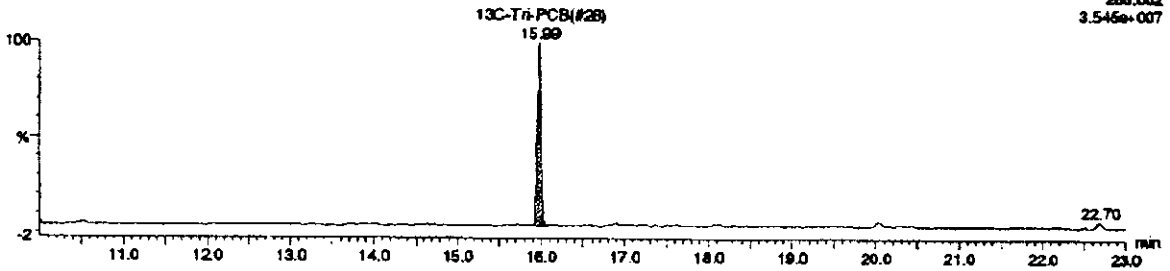
F1.SIR of 12 channels, EI+
257.958
1.066e+006



13C-Tri-PCB(#28)

030305PCB2_13
saitaketu 03

F1.SIR of 12 channels, EI+
288.002
3.546e+007



13C-Tri-PCB(#28)

030305PCB2_13
saitaketu 03

F1.SIR of 12 channels, EI+
289.989
3.512e+007

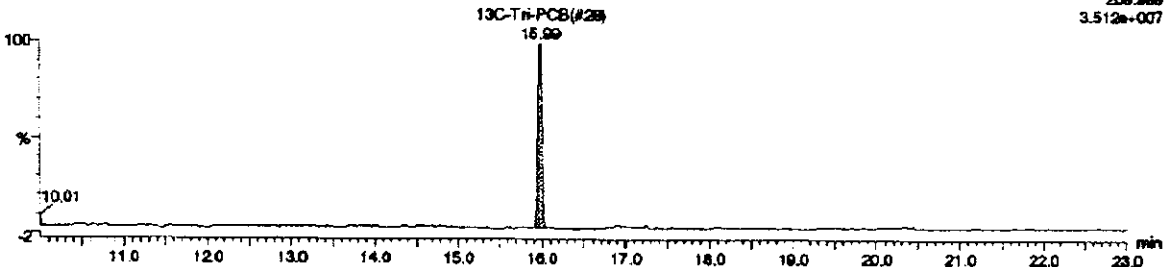


Fig. 4. 臍帯血分析例 (ID 番号 #3)

Quantify Sample Report

Dataset: \\Yqc243\trcen\pro\030302PCB2-2.qld

Last Altered: 2003年 03月 05日 水曜日 午後 01:23:06

Printed: 2003年 03月 05日 水曜日 午後 02:08:46

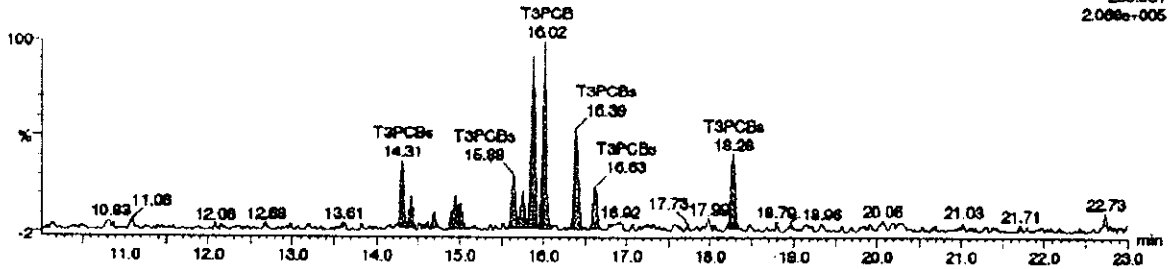
Method: \\Yqc258\TRCENV.pro\METHDB\TRCPCB2.mdb, Time: 火 3 04 13:23:05 2003

Calibration: D:\TRCENV.PRO\CurveDB\TRCPCB2.cdb, Time: 木 5 30 11:54:58 2002

T3PCBs

030302PCB2_11
sata 01

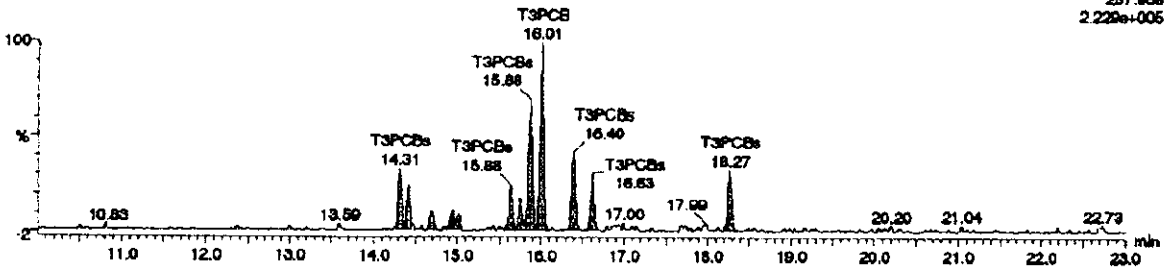
F1: SIR of 12 channels, EI+
255.901
2.00e+005



T3PCBs

030302PCB2_11
sata 01

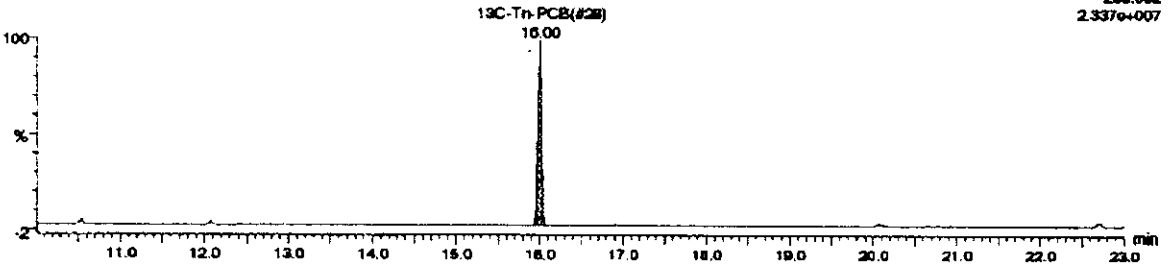
F1: SIR of 12 channels, EI+
257.958
2.22e+005



13C-Tri-PCB(#28)

030302PCB2_11
sata 01

F1: SIR of 12 channels, EI+
268.002
2.337e+007



13C-Tri-PCB(#28)

030302PCB2_11
sata 01

F1: SIR of 12 channels, EI+
269.909
2.110e+007

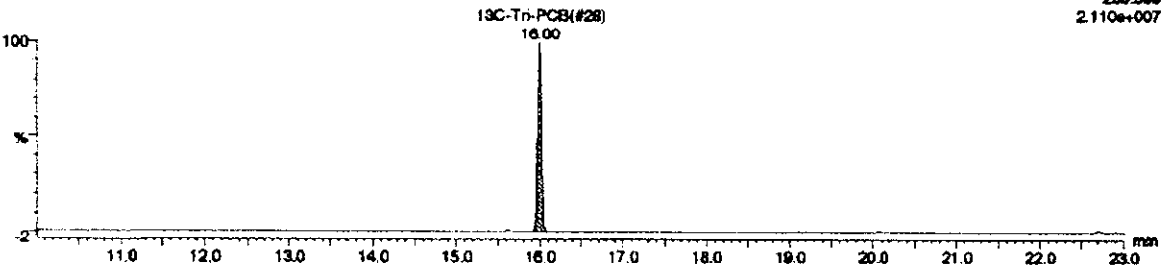


Fig. 5. 臍帯分析例 (ID 番号 #3)

Quantify Sample Report

Dataset: \\YGc243\trcenv.pro\030302PCB2-3.cld

Last Altered: 2003年 03月 05日 水曜日 午前 11:46:44

Printed: 2003年 03月 05日 水曜日 午後 02:08:33

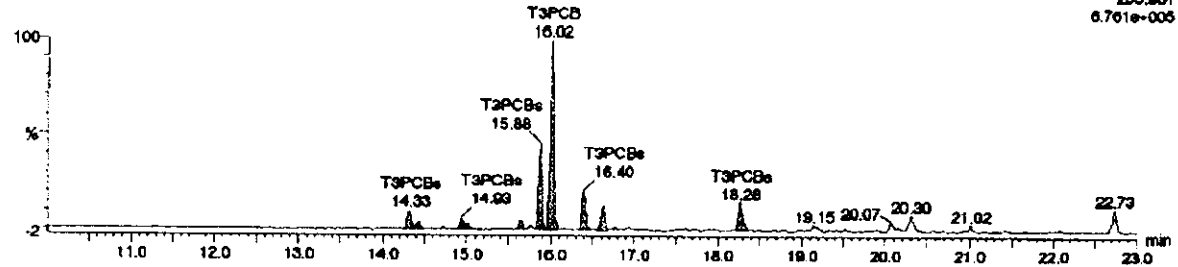
Method: \\YGc258\TRCENV.pro\METHOD\TRCPCB2.mdb, Time: 水 3 05 11:45:20 2003

Calibration: D:\TRCENV.PRO\CurveDB\TRCPCB2.cdb, Time: 木 5 30 11:54:58 2002

T3PCBs

030302PCB2_21
taban 01

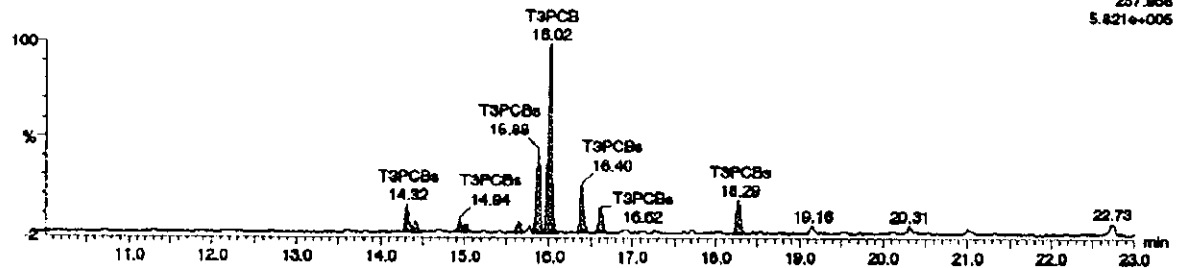
F1:SIR of 12 channels, EI+
255.961
6.701e+005



T3PCBs

030302PCB2_21
taban 01

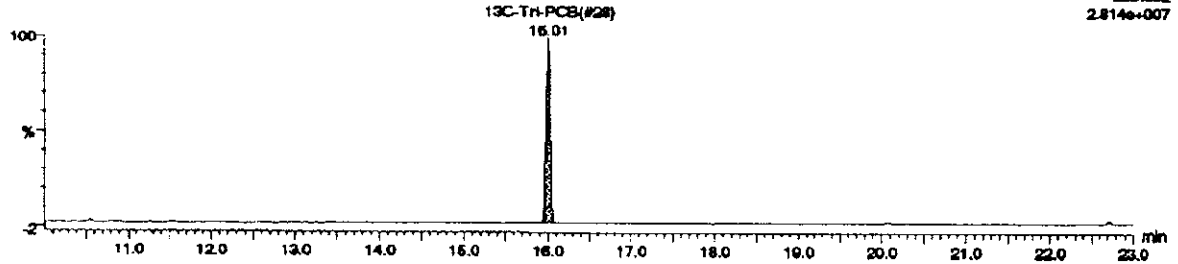
F1:SIR of 12 channels, EI+
257.968
5.821e+005



13C-Tri-PCB(#28)

030302PCB2_21
taban 01

F1:SIR of 12 channels, EI+
268.002
2.814e+007



13C-Tri-PCB(#28)

030302PCB2_21
taban 01

F1:SIR of 12 channels, EI+
269.999
2.567e+007

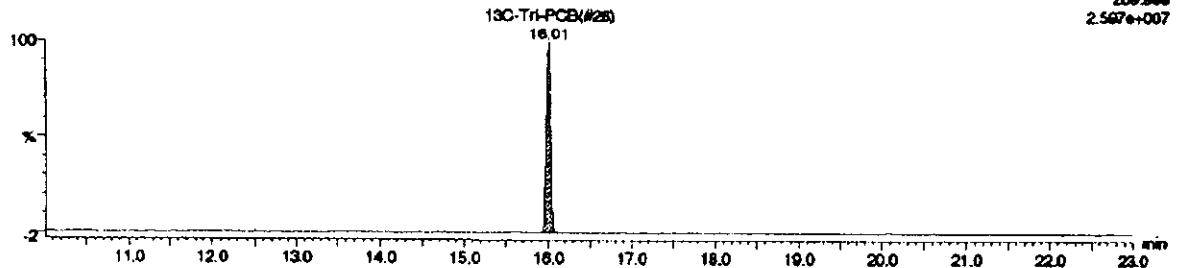


Fig. 6. 胎盤分析例 (ID 番号 #3)

染を確認するため、臍帯血および胎盤について汚染検査を実施した。臍帯血は100 mL容量のガラス瓶に抗凝固剤としてロット管理したヘパリンを用いて回収し、50 mLガラス遠心管に入れて冷凍保管した。胎盤は出産後に分娩室にて重量等を測定後、指定したビニール袋に入れ研究室にて分割冷凍した。冷凍時にはプラスチック材料の容器を用いたが、すでに述べたとおり使用前にダイオキシン分析用メタノールにて3回洗浄し使用した。適当な期間冷凍保存した後、生物試料を入れていない容器を対象として総PCBsの化学分析を行った。方法は衛生試験法に基づき、PCBピークパターン法によるものであり、標準物質としてカネクロール KC300、KC400、KC500、KC600を使用した。分析機器はGC-ECD (GC-17A、島津)、カラムはChromosorb WAW-DMCS 80/100 mesh (3.0 m x 2.6 mm ID)、液相Silicone OV-1 (2%)、カラム温度210℃、検出温度300℃、試料注入量5 μLであった。

C. 結果および考察

1. 試料中 PCB 分析

臍帯血、臍帯、胎盤のそれぞれのHRGC/HRMSチャートを、それぞれFigs. 4-6に示した。各試料の総PCBを計算し、試料間の相関を解析したが (Fig. 7)、臍帯血と胎盤の間に高い相関 ($r=0.744$, $p<0.05$) が観察されたものの、臍帯血と臍帯、または胎盤と臍帯の間に有意な相関関係は見出されなかった。臍帯血と胎盤の総

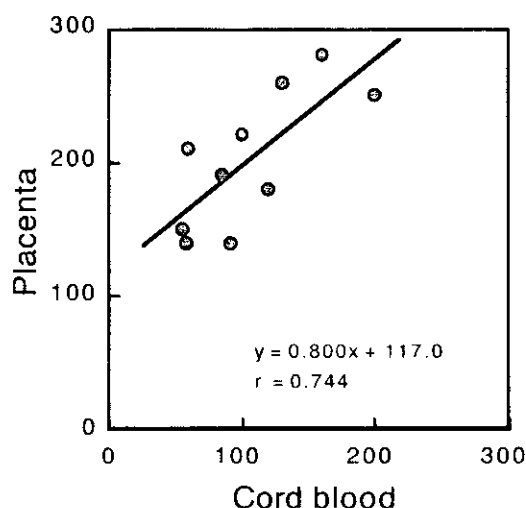


Fig. 7. 臍帯血および胎盤総 PCB の相関

PCBは原点を通らない。この理由については今後とも情報収集し解析する必要がある。疫学調査においては、臍帯血が入手できなかった場合 (出産時における事情で臍帯血採取に失敗した場合など) が稀にあり、欠損値の補填が望まれる。胎盤は出産に際して確実に確保できる臓器であり、欠損値の補填に胎盤を活用する可能性が期待された。この点も今後例数を追加し解析する必要がある。

今回の分析ではPCBsの同族体分析の結果を解析したが、HRGC/HRMS上では異性体分析と同等の分析を行っており、生データを再処理することにより詳細なデータが得られる。全異性体分析に必要なプログラムの開発も今後の課題と考えられた。

医療現場では無菌的操作を行うため使い捨て医療器具が頻用され、術者は手袋などのディスポーザルを使用する。そのため胎盤、臍帯の扱いにおいてPCBsのコンタミネーションが心配される。一方、臍帯血採取に関しては、注射筒の使用を禁止し、児が臍帯から切り離されたのちに、切り口より直接ガラス瓶に臍帯血を回収したため、臍帯血へのコンタミネーションは最小に抑えられたものと考えられた。今回、臍帯血PCBsと胎盤PCBsの間に高い相関が観察されたことから、胎盤を用いたPCBs分析では外部からの深刻なPCBsのコンタミネーションはないものと期待されたが、今後とも慎重に再確認することが必要であろう。

2. 容器 PCB 汚染検査

臍帯血およびその容器ブランクのクロマトグラムをFig. 8に示した。低塩素領域で若干のコンタミネーションが観察されたが、P,P'-DDEの検出位置より後ろでは大きなピークは観察されず、PCB領域に大きなコンタミネーションは認められず、容器からの汚染は許容できるものと確認された。次に、胎盤および容器ブランクのクロマトグラムをFig. 9に示した。臍帯血に比較してバックグラウンドのノイズが比較的大きかったものの、低塩素領域を外せば許容するものと考えられた。ただし、汚染検査はHRGC/HRMSではなくあくまでパックドECDによる検査であり、そのレベルでの検討である

ため、今後とも検討を重ねたい。

前節で述べた通り、胎盤、臍帯に関しては出産後に医療従事者が手袋で取り扱うためコンタミネーションが危惧される。特に臍帯は相対的に小さな組織であり、またその長さなどを計測するため直に手袋で触れる機会が多い。そのためコンタミネーションが生じる機会も多いと想像された。今回、臍帯 PCBs は臍帯血や胎盤の濃度とも相関が低く、その一つの要因としてコンタミネーションが疑われた。一方、胎盤は比較的大きな臓器であり、また羊膜によって覆われている。サンプル採取時に羊膜を取り除き、内部からサンプリングすることで手袋などが接触した部位を避けてサンプリングすることが可能であり、コンタミネーションの機会も低く抑えられるものと推測された。

D. 結論

臍帯血、臍帯、および胎盤の PCBs 分析を行うため、予備的な検討として HRGC/HRMS による化学分析を実施し、1) 各試料間の相関係数を解析すると共に、2) 全異性体分析を想定した PCBs 分析を実施した。さらに 3) 生体試料保管時に危惧される容器等からの PCBs コンタミネーションの否定試験をパックド ECD 法により実施した。その結果、臍帯血総 PCBs と胎盤総 PCBs の間に高い相関 ($r=0.744$, $p<0.05$) が認められたものの、臍帯血と臍帯、臍帯と胎盤の間には相関は観察されなかった。疫学検体において出産時における事情で臍帯血が採取されないケースが稀に発生するが、胎盤は確実に回収される。欠損値の補填に胎盤試料の活用が示唆された。全異性体分析を想定した分析装置を用いて PCBs 分析を行ったが、まだ解析プログ

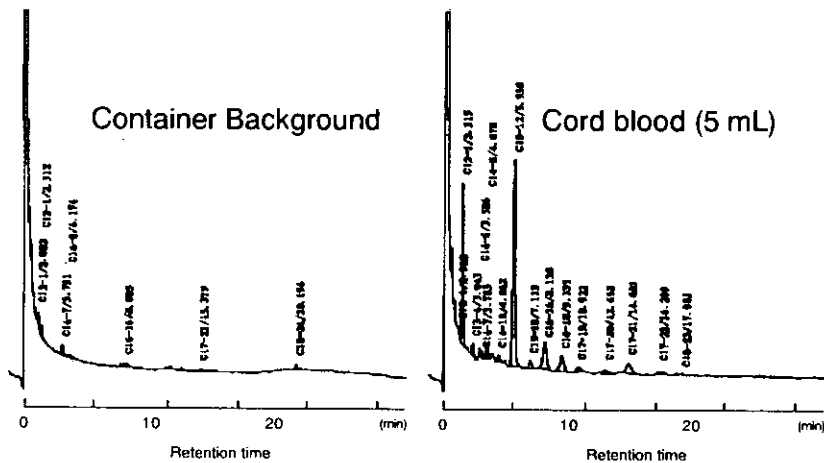


Fig. 8. 臍帯血および容器ブランクの総 PCB 分析例

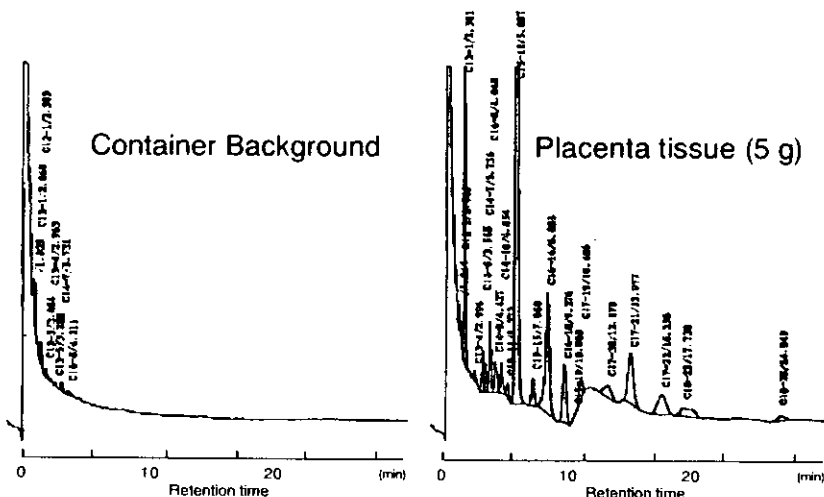


Fig. 9. 胎盤および容器ブランクの総 PCB 分析例

ラムは完成していない。今後の検討が期待された。最後に、保存容器からのコンタミネーションは許容できる範囲にあるものと推測された。

E. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura T, Nakamura M, Suzuki S, Takahashi M, Fujino J, Yabushita H, Yamamoto T, Brown DJ, Nakai K, Satoh H. A comparative analysis of certified environmental reference materials using CALUX™ assay and high resolution GC/MS. *Organohalogen Compounds* 58:381-384 (2002).

Nakai K, Oka T, Suzuki K, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Takahashi M, Satoh H. Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: II. Protocol and description of study cohort. *Organohalogen Compounds* 59:389-390(2002).

2. 学会発表

中村 朋之, 鈴木 滋, 高橋 正弘, 助野 典義, 中村 昌文

, 藤野 潤子, 北川 宏子, 山本 司, Brown DJ, 仲井 邦彦, 佐藤 洋. CALUX Assay と高分解能 GC/MS によるダイオキシン類環境標準試料の比較分析. In: 第11回環境化学討論会. 箱根, 2002年6月3-5日
菅原 典夫, 仲井 邦彦, 岡 知子, 鈴木 恵太, 黒川 修行, 亀尾 聡美, 中村 朋之, 高橋 正弘, 細川 徹, 岡村 州博, 堺 武男, 佐藤 洋. 環境由来化学物質による周産期曝露の健康影響に関するコホート 第一報—プロトコールおよび途中経過について—. In: 第51回東北公衆衛生学会. 青森, 2002年7月26日
Nakai K, Oka T, Suzuki K, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Takahashi M, Satoh H. Cohort study on the neurobehavioral effects of perinatal exposures to halogenated organic environmental pollutants and heavy metals in Japanese children: Protocol and description. 第5回日本内分泌攪乱化学物質学会研究発表会. 広島, 2002年11月25-26日

F. 知的所有権の取得状況

なし

妊娠中における重金属曝露評価の方法について

分担研究者 仲井邦彦（東北大学 大学院 医学系 研究科 環境保健医学 助教授）

研究要旨

胎児期における低濃度重金属曝露の影響評価を目的として、内分泌攪乱化学物質と並行して重金属の分析を実施し、出生児の行動指標や一般医学的所見との解析を意図した研究を実施した。本年度はそのためのモニタリング研究として、カドミウムを分析対象とした。カドミウムの生殖毒性に関しては、実験動物において生殖障害への危惧が報告されている一方、行動奇形を起こすとの報告はなされていないが、甲状腺ホルモンと相関するという報告がある。PCBなど内分泌攪乱化学物質は甲状腺ホルモン攪乱作用を介して脳に作用するとの仮説があり、カドミウムとの複合曝露による影響が危惧された。そこで、母体から胎児へのカドミウム移行性を調べる目的で、母体血、臍帯血、胎盤中のカドミウム濃度をフレイムレス原子吸光装置により測定し分析を行った。分析結果より、カドミウム濃度は母体血 1.64 ± 0.45 ng/ml、臍帯血 0.74 ± 0.25 ng/ml、胎盤 20.65 ± 6.23 ng/g であった。母体血に比べ臍帯血中のカドミウム濃度は低く、また胎盤組織中にカドミウムが多量に蓄積していた。これらの値のうち、母体血と胎盤の値の間に正相関が観察された。この結果からカドミウムは胎盤にて蓄積され、臍帯血への移行は抑制されているものと思われた。また年齢と母体血カドミウム濃度は有意に正相関した。なお、他の重金属類ではすでに毛髪総水銀の分析を終了し、鉛についても分析を開始した。甲状腺ホルモンについてはすでに分析が終了しており、重金属類の分析が終了次第、関連性の検討を実施予定である。今後、これらの分析値と児の発達とを比較すると共に、食物摂取頻度調査等との関連性についても解析し、曝露構造の特徴を明らかにすることが期待された。

研究協力者
亀尾聡美 東北大学医学系研究科 環境保健医学 助手

A. 研究目的

カドミウムは生体に必須な元素ではなく、また健康障害を与えると考えられる重金属のひとつである。カドミウムの毒性は多様であり、低用量のカドミウム曝露が健康におよぼす可能性は排除できない。一方、近年、種の保存を脅かす化学物質として内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）が社会的な関心を集めているが、環境ホルモン作用を有すると疑われる化学物質のリストにカドミウムが含まれていたことから（環

境省作成のSPEED'98-2000年11月版）、カドミウムが環境ホルモンとして作用し得るか否かに関心が高まりつつある。また、PCBなどの化学物質は甲状腺ホルモン攪乱作用を介して児の脳の発達を妨害すると考えられているが、ドイツの疫学調査から学童の血中カドミウムが甲状腺ホルモンと相関したことが報告されており¹⁾、カドミウムの標的臓器として甲状腺が考えられている。実際、日本は土壤中のカドミウム濃度が高く、酸性雨発生に関連してカドミウムが酸性条件で遊離し作物に移行、人間のカドミウム

¹⁾ Osius N, et al., Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. Environ Health Perspect 107(10):843-9, 1999.

摂取が増加するとの危惧もある。その曝露濃度は低いと推測されるものの、内分泌攪乱作用との複合影響を考慮した検討が必要であろう。

カドミウムの毒性の一つは生殖毒性である。これは実験動物において雄性および雌性生殖器の障害として少なくない報告が提出されている。ただし、ヒトを対象にした疫学データでは現在のところ否定的なデータが多い。ヒトにおいては、世代を経たカドミウムの生殖毒性についての継続した調査が必要であると思われる。そのためには、現在の人への曝露濃度の評価とその情報に基づくリスクコミュニケーションが求められる。

そこで本分担研究では、母体血から胎盤および臍帯血へのカドミウムの移行を解析する目的で、母体血、臍帯血、胎盤中のカドミウム濃度の分析を行い、各組織間の相関性の検討を試みた。

B. 研究方法

インフォームド・コンセントを取得した対象者から、妊娠28週に母体血を、分娩時に臍帯血、胎盤、臍帯を採取し、直ちにマイナス80℃にて保存した。血中および組織中カドミウム濃度測定のために以下の様に前処理を行った。保存していた母体血・臍帯血については、解凍後、全血200 µLを、マイクロウエーブ灰化装置（マイルストーン製、MLS-1200MEGA）を用いて、600 µLの高純度硝酸、100 µLの高純度過酸化水素を加えて、適切に設定した灰化プログラムにより湿式灰化を行った。胎盤は、メタルフリーブレイドによりホモジナイズ後、100mgをマイクロウエーブ灰化装置を用いて、高純度硝酸にて同様に湿式灰化を行った。灰化後に灰化液を適容量にメスアップを行い、無電極放電ランプ（Electrodeless Discharge Lamp, EDL）を装着したフレイムレス原子吸光装置（パーキンエルマー、4100ZL）によりカドミウム濃度を測定し、分析を行った。

C. 研究結果

母体血、臍帯血および胎盤中のカドミウム濃度は、それぞれ 1.64 ± 0.45 ng/ml、 0.74 ± 0.25 ng/ml、 20.65 ± 6.23 ng/g であった（Table 1）。母

体血に比べ、臍帯血中のカドミウム濃度は、有意に低い値を示した。また胎盤組織から高い濃度のカドミウムが検出され、母体血と臍帯血の濃度差を考慮すると、胎盤にカドミウムが蓄積したものと考えられた。母親から胎児へのカドミウムの移行について調べるために、さらに、これらの相関性を検討した。母体血、臍帯血および胎盤のカドミウム濃度の散布図をFig. 1に示したが、母体血と臍帯血に弱い相関が観察され、母体血と胎盤の値の間には正の有意な相関が認められた ($r=0.557$, $p=0.031$)。また年齢と母体血カドミウム濃度の間にも、有意な正の相関（Fig. 2）が見られた ($r=0.551$, $p=0.027$)。

D. 考察

これまでの動物実験などで、カドミウムが性ホルモン受容体を介して環境ホルモンとして働くことを明確にした報告はないが、雄性生殖器のみならず、雌性生殖器もカドミウム毒性に対する感受性の高い器官であることを示すことが、Levinら²⁾、Roelfzemaら³⁾により報告されている。カドミウムを投与したラットでは、子宮-胎盤血流量が顕著に低下し、胎盤壊死および胎仔死亡が起こると考えられる。またカドミウムを投与したラットの卵巣と胎盤を電子顕微鏡を用いて検討すると、カドミウムが血管に作用して炎症反応を誘発することが、Peereboom-Stegemanら^{4,5)}により示されており、血管内皮に対するカドミウムの毒性の重要性を示唆している。カドミウムは母体だけでなく、胎仔障害性を示し、妊娠早期にカドミウムを投与されたハムスターには胎仔の死亡および奇形が起こり得る⁶⁾。その他、胎仔毒性は、免疫応答の異常、脳の発達障害および過酸化脂質の上昇などが、

²⁾ Levin, A.A, et al., Fetal toxicity of cadmium in the rat: decreased utero-placental blood flow. *Toxicol Appl Pharmacol* 58:297-306, 1981.

³⁾ Roelfzema, WH, et al., Light microscopic aspects of the rat placenta after chronic cadmium administration. *Sci Total Environ* 42:181-184, 1985.

⁴⁾ Peereboom-Stegeman, JH. Cadmium effects on the female reproductive tract. *Toxicol Environ Chem* 23:91-99, 1989.

⁵⁾ Peereboom-Stegeman, JH, et al., The effect of long-term exposure to cadmium on the small blood vessels in the rat uterus: a light microscopic study. *Ecotoxicol Environ Saf* 14:288-297, 1987.

⁶⁾ Fern, VH, et al., The relationship of cadmium and zinc in experimental mammalian teratogenesis. *Lab Invest* 18:429-432, 1968.

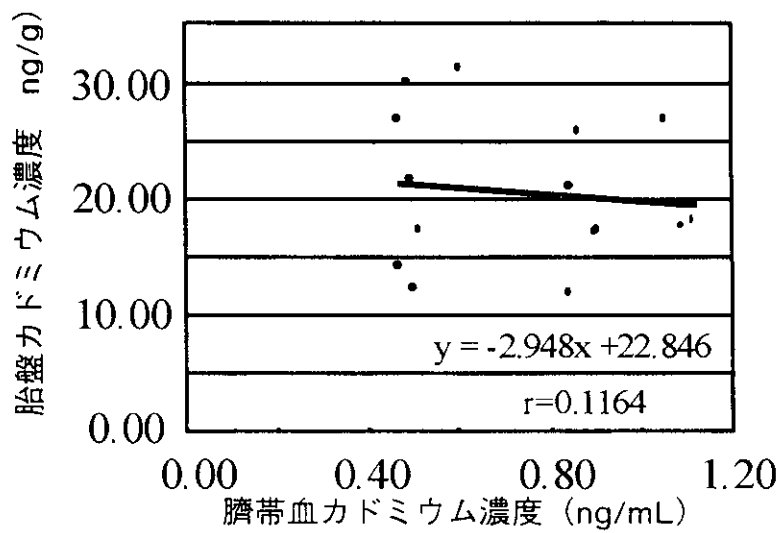
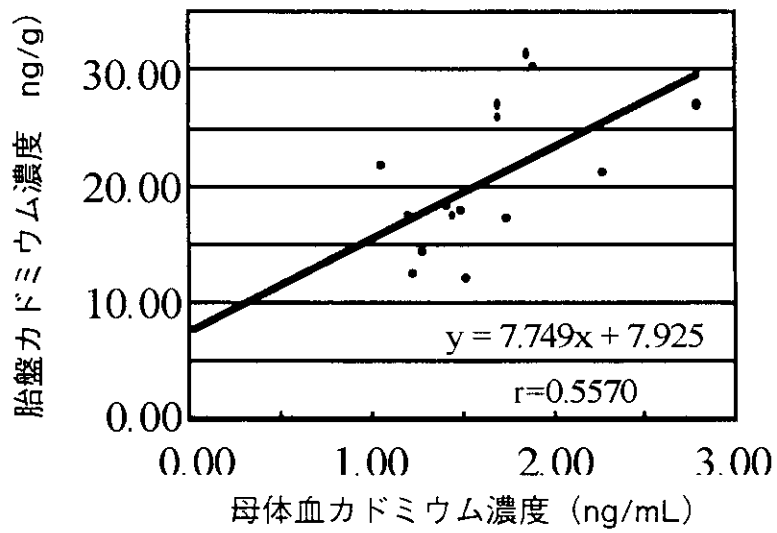
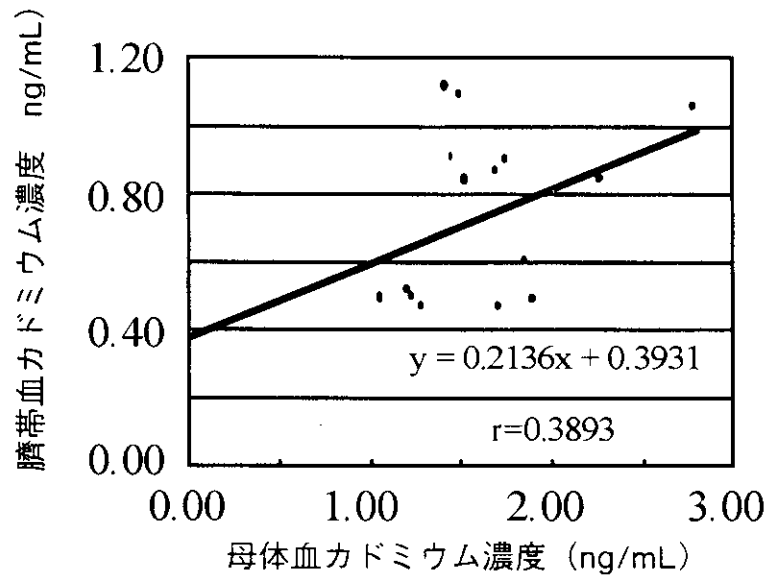


Fig. 1. 母体血、胎盤、臍帯血カドミウム濃度の相関

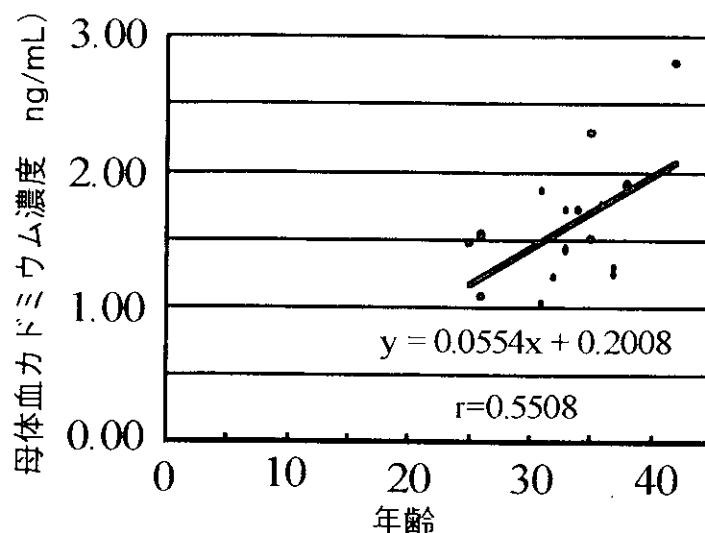


Fig. 2. 母体血カドミウム濃度と年齢の相関

動物実験において認められている。しかしながら、これらの胎仔毒性が母体の胎盤障害に起因するのか、それとも胎仔に移行したカドミウム毒性によるのかは良くわかっていない。カドミウムは、直接に行動奇形を起こすとの報告はなされていないが、甲状腺ホルモンと相関するという報告がなされており、PCBとの複合曝露による影響も危惧される。

疫学的知見において、Peereboom-Stegeman⁷⁾は、喫煙習慣と胎盤のカドミウム濃度の関連を調査し、胎盤のカドミウム濃度は、喫煙女性の方が非喫煙者に比べて高いが、喫煙者の中ではヘビースモーカーの方が低いことを見だし、胎盤のカドミウム蓄積量には、限界のあること、それを越えると胎児に移行すると推測している。また、カドミウムと結合し解毒作用を示すことが知られている重金属結合蛋白質としてメタロチオネインがあるが、多量のカドミウムに曝露された場合に、その生合成が追いつかず、カドミウムが生殖毒性を発現する可能性もあるものと考えられる。

本研究における分析の結果、これまで報告されている諸外国および日本の妊産婦の母体血と

比べても、決して高くないカドミウム曝露であることが明らかとなった。環境中から肺や消化器系を通じて摂取されたと考えられるカドミウムは、母体血から胎盤に移行し、胎盤にて蓄積し、臍帯血への以降は阻止されているものと思われた。対象者は、カドミウム汚染地域の居住歴はなく、職業的なカドミウム曝露もないと思われる健康な女性である。カドミウム単独の健康影響は想定されない曝露レベルと推測された。ただし、甲状腺への作用について基礎的な知見は必ずしも十分ではなく、低用量域における影響は未知である。母体血中のカドミウムは、年齢と母体血カドミウム濃度が有意な正の相関が見られており、カドミウムは体内に蓄積する傾向が示された。この主な摂取経路は食事または喫煙と考えられた。内分泌攪乱作用に対する交絡要因としての寄与に注意深く配慮しつつ、今後とも解析を行う必要があると考えられた。

なお、カドミウムの摂取は日本人は世界的にも高レベルの集団である。カドミウムは腎臓に蓄積し、Jarupら⁸⁾によると、カドミウム摂取量が0.5 μg/kg/dayの生涯摂取で腎皮質に50 μg/g tissueの蓄積が起これ、この濃度は人の腎障害発生リスクを1%増加させると推定。TDI(1日耐用摂取量)を0.5 μg/kgとすべきと提唱して

Table 1 母体血、臍帯血、胎盤中カドミウム濃度

試料	平均 ±SD	分布範囲
母体血	1.64±0.45	1.06 - 2.80
臍帯血	0.74±0.25	0.47 - 1.12
胎盤	20.65±6.23	11.92 - 31.23

⁷⁾Peereboom-Stegeman, JH, et al., Influence of cadmium on placental structure. *Ecotoxicol Environ Saf* 7:79-86, 1983.

⁸⁾Jarup L, et al, Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate, *ScandJ Work Environment Health*. 24 Suppl 1:1-51, 1998.

いる。日本人のカドミウム摂取量は、3 µg/kg/dayとも推定されており、その場合、日本人の7%にカドミウム曝露に起因する腎障害が発生するとも示唆されている。食物摂取頻度調査の結果を踏まえつつ、妊婦へのカドミウムの主な曝露経路とその特徴を考察しつつ、健康影響との関連性について引き続き解析する必要があると考えられた。

E. 結論

本研究において、母体血、臍帯血および胎盤中のカドミウム濃度の測定方法の確立を行うことができた。母体血、臍帯血および胎盤中カドミウム濃度の分析の結果、母体血と胎盤中のカドミウム濃度に、有意な正相関が観察された。今回の分析対象となった妊婦は、カドミウムの曝露が比較的低いと推測された。この程度の低いカドミウム曝露においては、カドミウムは、胎盤にて蓄積され、臍帯血への移行は抑制されているものと思われた。また低濃度曝露におけるカドミウム曝露経路について食物摂取頻度調査の結果と比較し考察すると共に、健康影響指標との関連性について調査を進める必要があるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakai K, Satoh H. Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. *Tohoku J Exp Med* 196: 89-98, 2002.

仲井邦彦, 佐藤洋. 鉛と水銀、その古くて新しい重金属の中毒学. *医学のあゆみ* 202(11): 891-894, 2002.

仲井邦彦, 佐藤洋. 内分泌攪乱物質の健康影響に関する疫学研究から—周産期曝露の影響を中心として—. *最新医学* 57(2): 229-235, 2002.

Nakamura T, Nakamura M, Suzuki S, Takahashi M, Fujino J, Yabushita H, Yamamoto T, Brown DJ, Nakai K, Satoh H. A comparative analysis of certified environmental reference materials using CALUX™ assay and high resolution GC/MS. *Organohalogen Compounds* 58:381-384(2002).

Nakai K, Oka T, Suzuki K, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Takahashi M, Satoh H. Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: II. Protocol and

description of study cohort. *Organohalogen Compounds* 59:389-390(2002).

Nakai K, Sakamoto M, Murata K, Oka T, Suzuki K, Okamura K, Hosokawa T, Mori Y, Satoh H. Effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children: A protocol for the prospective cohort study. In: *NIMD Forum 2002*. Minamata: National Institute for Minamata Disease, 2003 (in press).

Oka T, Nakai K, Suzuki K, Sakamoto M, Murata K, Satoh H. Protocol of a cohort study investigating effects of perinatal exposure to methylmercury on neurobehavioral development in Japanese Children. In: *Proceedings of International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury*. Minamata: National Institute for Minamata Disease, 2003 (in press)

2. 学会発表

Hosokawa T, Kumamoto K, Nakai K, Okamura K, Sakai T, Nagai K, Satoh H. Effects of maternal smoking during pregnancy on neurobehavioral status of Japanese newborn infants. In: *XIII Biennial International Conference on Infant Studies*. Toronto, Canada, 2002. April 18-21

仲井邦彦, 熊本圭吾, 細川徹, 岡村州博, 堺武男, 黒川修行, 亀尾聡美, 中村朋之, 助野典義, 佐藤洋. 内分泌攪乱物質による周産期曝露の健康影響に関するコホートについて. In: 第72回日本衛生学会. 津, 2002年3月26-29日

岡知子, 堺武男, 佐藤洋. 環境由来化学物質の周産期曝露による健康影響—新生児行動評価について—. 第47回日本未熟児新生児学会. 大阪, 2002年12月16-18日

中村朋之, 鈴木滋, 高橋正弘, 助野典義, 中村昌文, 藤野潤子, 北川宏子, 山本司, Brown DJ, 仲井邦彦, 佐藤洋. CALUX Assay と高分解能 GC/MS によるダイオキシン類環境標準試料の比較分析. In: 第11回環境化学討論会. 箱根, 2002年6月3-5日

菅原典夫, 仲井邦彦, 岡知子, 鈴木恵太, 黒川修行, 亀尾聡美, 中村朋之, 高橋正弘, 細川徹, 岡村州博, 堺武男, 佐藤洋. 環境由来化学物質による周産期曝露の健康影響に関するコホート 第一報—プロトコールおよび途中経過について—. In: 第51回東北公衆衛生学会. 青森, 2002年7月26日

鈴木恵太, 仲井邦彦, 細川徹, 岡知子, 黒川修行, 菅原典夫, 岡村州博, 堺武男, 佐藤洋. 環境由来化学物質による周産期曝露の健康影響に関するコホート 第二報—新生児の行動評価報の応用について—. In: 第51回東北公衆衛生学会. 青森, 2002年7月26日

Satoh H, Kameo S, Nakai K, Liu Z-M, Kurokawa N. The

concentrations of trace elements in the brain of mice after in utero exposure to methylmercury. In: Sixth Meeting of the International Society for Trace Elements Research in Humans. Quebec city, Canada, 2002. September 15-20

Kameo S, Nakai K, Kim C-Y, Liu Z-M, Kurokawa N, Kanehisa T, Naganuma A, Satoh H. The changes of metal constituents in metal-binding proteins of the brain in MT-I,II null mice after mercury vapor exposure. In: Society for Neuroscience 32nd Annual meeting. Orlando, USA, 2002. November 2-7

Oka T, Nakai K, Suzuki K, Sakamoto M, Murata K, Satoh H. Effects of perinatal exposure to methylmercury on neurobehavioral development in Japanese children. In: International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury: Impacts of Mercury from Artisanal Gold Mining in Africa. Dar Es Salaam, Tanzania, 2002. November 19-20

Nakai K, Oka T, Suzuki K, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Takahashi T, Satoh H. Cohort study on the neurobehavioral effects of perinatal exposures to halogenated organic environmental pollut-

ants and heavy metals in Japanese children: Protocol and description. 第5回日本内分泌攪乱化学物質学会研究発表会. 広島, 2002年11月25-26日

Suzuki K, Hosokawa T, Oka T, Nakai K, Okamura K, Sakai T, Nagai K, Satoh H. Cohort study on the neurobehavioral effects of perinatal exposures to halogenated organic environmental pollutants and heavy metals in Japanese children: an interim report on the Neonatal Behavioral Assessment Scale. 第5回日本内分泌攪乱化学物質学会研究発表会. 広島, 2002年11月25-26日

Kameo S, Nakai K, Kim C-Y, Liu Z-M, Kurokawa N, Kanehisa T, Naganuma A, Satoh H. Trace element levels and characterizations of metal-binding proteins in MT-1,2 null mice after mercury vapor exposure. In: International Symposium on Bio-Trace Elements 2002 (BITREL2002). Wako, Saitama, Japan, 2002. October 28-November 2

G. 知的所有権の取得状況

なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Nakai K. et al.	Effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children: A protocol for the prospective cohort study.	Etoh K.	NIMD Forum 2002	NIMD	Minamata	2003	in press
Oka T. et al.	Protocol of a cohort study investigating effects of perinatal exposure to methylmercury on neurobehavioral development in Japanese Children	Etoh K.	Proceedings of International Workshop on Health and Environmental Effects of Mercury	NIMD	Minamata	2003	in press

NIMD: National Institute of Minamata Disease

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Nakai K. et al.	Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: II. Protocol and description of study cohort.	Organohalogen Compounds	59	389-390	2002
Nakamura T. et al.	A comparative analysis of certified environmental reference materials using CALUX™ assay and high resolution GC/MS.	Organohalogen Compounds	58	381-384	2002
仲井邦彦 佐藤洋	鉛と水銀、その古くて新しい重金属の中毒学	医学のあゆみ	202	891-894	2002
Ushiyama M. et al.	Aimed movement control in Individual with mental retardation: Role of visual feedback.	Jpn J Spec Educ	39	115-122	2002
細川徹 et al.	I. 学習障害(LD) 概論－歴史的背景	小児科診療	6	885-889	2002
村田勝敬他	胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響	日本衛生学誌	57	564-570	2002
Murata K. et al.	Benchmark dose calculations for methylmercury-associated delays on evoked potential latencies in two cohorts of children	Risk Analysis	22	465-474	2002

20020990

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.95の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

厚生労働科学研究研究費補助金 食品・化学物質安全総合研究事業

生活環境中の化学物質が胎児脳と出生後の発達に及ぼす影響の疫学研究
(H12-生活-003)

平成14年度 総括・分担研究報告書 (平成15年3月)

発行責任者 主任研究者 佐藤 洋

発 行 仙台市青葉区星陵町2-1

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

社会医学講座 環境保健医学分野

Tel 022-717-8105

Fax 022-717-8106