

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

ダイオキシン類等による胎児期曝露が幼児の発達に及ぼす影響の
前向きコホート疫学
(H15-化学-006)

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 佐藤 洋 (東北大学大学院医学系研究科)

平成17年3月

目次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書	
ダイオキシン類等による胎児期曝露が幼児の発達に及ぼす影響の前向き コホート疫学	3
佐藤 洋	
III. 分担研究報告書	
1. 周産期における化学物質曝露の健康リスクの評価—母親の魚摂取量と新生児 行動評価の関連性	15
岡村州博、堺 武男	
2. 生後42ヶ月時における追跡調査の方法について	29
(参考資料1) K-ABC実施マニュアル	33
(参考資料2) 育児と生活環境に関するアンケート	42
細川 徹、村田勝敬	
3. 臍帯血中ダイオキシン類およびPCBs全異性体のGC/MS分析	43
齋藤善則、仲井邦彦	
4. 胎児期における鉛曝露評価—母体血・臍帯血・胎盤を用いた検討	55
仲井邦彦	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	61
V. 研究成果の刊行物・別刷	63

1. 研究組織

主任研究者

佐藤 洋 (東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 教授)

総括研究課題

ダイオキシン類等による胎児期曝露が幼児の発達に及ぼす影響の
前向きコホート疫学

分担研究者

岡村州博 (東北大学大学院 医学系研究科 周産期医学 教授)

堺 武男 (宮城県立こども病院 副院長)

分担研究課題

周産期における化学物質曝露の健康リスクの評価—母親の魚摂取量と新生児行
動評価の関連性

細川 徹 (東北大学大学院 教育学研究科 発達障害学 教授)

村田勝敬 (秋田大学医学部 環境保健学 教授)

分担研究課題

生後42ヶ月時における追跡調査の方法について

(参考資料1) K-ABC実施マニュアル

(参考資料2) 育児と生活環境に関するアンケート

齋藤善則 (宮城県保健環境センター 環境化学部 部長)

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)

分担研究課題

臍帯血中ダイオキシン類およびPCBs全異性体のGC/MS分析

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)

分担研究課題

胎児期における鉛曝露評価—母体血・臍帯血・胎盤を用いた検討

II. 総括研究報告書

ダイオキシン類等による胎児期曝露が幼児の発達に及ぼす影響の 前向きコホート疫学

主任研究者 佐藤 洋（東北大学 大学院 医学系研究科 環境保健医学 教授）

研究要旨

ダイオキシン類、PCBs、メチル水銀など環境由来化学物質による周産期曝露に起因した健康影響が危惧されている。その健康リスクを評価するため、周産期における化学物質曝露をモニタリングするとともに、出生児の成長、とくに認知行動面の発達を追跡する前向きコホート調査を計画し、疫学研究を進めている。登録は2001年1月から2003年9月の期間に仙台市内の複数の医療機関にてインフォームドコンセントを実施、1500名の母親に説明しその約46%に当たる687名より同意を得た。新生児の登録は、低体重、早期産、除外疾患、出産前転院などの理由で599名であった。対象児の発達検査は、生後3日目に実施する新生児行動評価（NBAS）、生後7ヵ月で実施する新版K式発達検査、Bayley Scale of Infant Development（BSID）およびFagan Test of Infant Intelligence（FTII）をこれまでに終了し、現在は生後18ヵ月から生後42ヵ月における追跡調査を進めているところである。化学物質の曝露に関連する指標については、母親毛髪総水銀、臍帯血および母体血甲状腺ホルモン関連指標の分析を終了し、臍帯血ダイオキシン類およびPCBsについて高分解能ガスクロマトグラフィー質量分析装置（GC/MS）を用いた解析を開始しているものの、まだ完了していない。そこで、ダイオキシン類およびPCBsは主に魚を介して摂取されることから、ダイオキシン類およびPCBs曝露の代替指標として食物摂取頻度調査から得た母親の魚介類摂取量を用いて、児の心理検査の結果との関連性を検討した。NBASの結果について重回帰分析による検討を行ったところ、母親の総魚介類摂取量および背の青い魚の摂取量は、それぞれNBASの運動クラスターおよび原始反射クラスターとの間に相関性が見い出され、母親の魚摂取が出生児の状態の向上と関連することが示された。一方、母親毛髪総水銀は運動クラスターと負に相関する傾向が観察され、メチル水銀摂取の負の効果を示唆するものとも考えられた。今後、GC/MSによる化学分析を進めると共に、引き続き児の成長を追跡し、化学物質曝露の健康リスクおよび魚摂取の栄養学的な意義について、さらに検討を加えることが必要と考えられた。

分担研究者

細川 徹 東北大学教育学研究科 発達障害学・教授
岡村州博 東北大学医学系研究科 周産期医学・教授
堺 武男 宮城県立こども病院・副院長
村田勝敬 秋田大学医学部 環境保健学・教授
齋藤善則 宮城県保健環境センター環境化学部・部長
仲井邦彦 東北大学医学系研究科 環境保健医学・助教授

A. 研究目的

ダイオキシン類、PCBs およびメチル水銀といった化学物質は、難分解性および脂溶性の性質を有し、そのため環境中に蓄積し食物連鎖による生物濃縮を受け、ヒトは主に魚介類を介して取り込むと考えられる。その曝露レベルは極めて低いものの、成人に比較して、発生、成長

過程にある胎児や新生児は中枢神経系の成長過程にあり、これら化学物質の曝露に対しても感受性が高いと考えられる。実際に、PCBsやメチル水銀の周産期曝露について調査を行った海外のコホート研究では、インド洋の島国であるセイシェル共和国における調査を除き、多くの研究がPCBsやメチル水銀曝露と児の心理行動、認知面への何らかの影響を示唆する結果となっている (Fig. 1)。胎児または新生児への曝露が重要と考えられる理由として、この時期は脳の発生、発達時期に相当し、環境の変化に極めて感受性が高いことが指摘される。さらに、成人におけるこのような化学物質の主な摂取経路は食事であり、ダイオキシン類耐容一日摂取量 (TDI) についてみれば多くの成人が基準以下とされている。しかしながら、児は母体に長年に渡って蓄積した化学物質を胎盤または母乳を通して短期間に受け取ることとなり、例えば新生児が母乳を通して摂取する量はTDIの40-100倍にも達するとも試算されている。授乳期という限られた期間における曝露であるとはいえ、健康リスク関する解析が求められている。

その一方で、魚介類は栄養学的に優れた栄養素を含むと考えられており、特に不飽和脂肪酸は新生児の中枢神経系の発達に必須とされてい

る。例えば、海外の疫学調査の中でセイシェル共和国で行われたコホート調査では、化学物質曝露の負の影響は見い出されていないが、興味あることに、このセイシェル共和国は多様な魚を摂取する食習慣を有しており、日本における魚摂取の状況に近い。セイシェル共和国ではPCBsによる魚の汚染がないとされており、我が国の状況と単純な比較はできないものの、多様な魚を多食する食習慣を有する集団では化学物質の健康リスクも異なる可能性がある。我が国も魚を多食する食習慣を有しており、疫学調査を進める上で、化学物質曝露の健康リスクのみならず、魚摂取の意義を総合的に評価することが大切と考えられた。本研究ではこのような総合的な視野にたった疫学的アプローチを意図し疫学研究を計画した。

本年度の調査の到達点を整理するとともに、メチル水銀曝露や母親の魚摂取量とNBASの結果に関して詳細な解析を行った。また、生後7ヵ月以降の追跡状況について報告すると共に、化学物質曝露の評価の到達点と問題点を整理した。

B. 研究方法

フィールドの確立

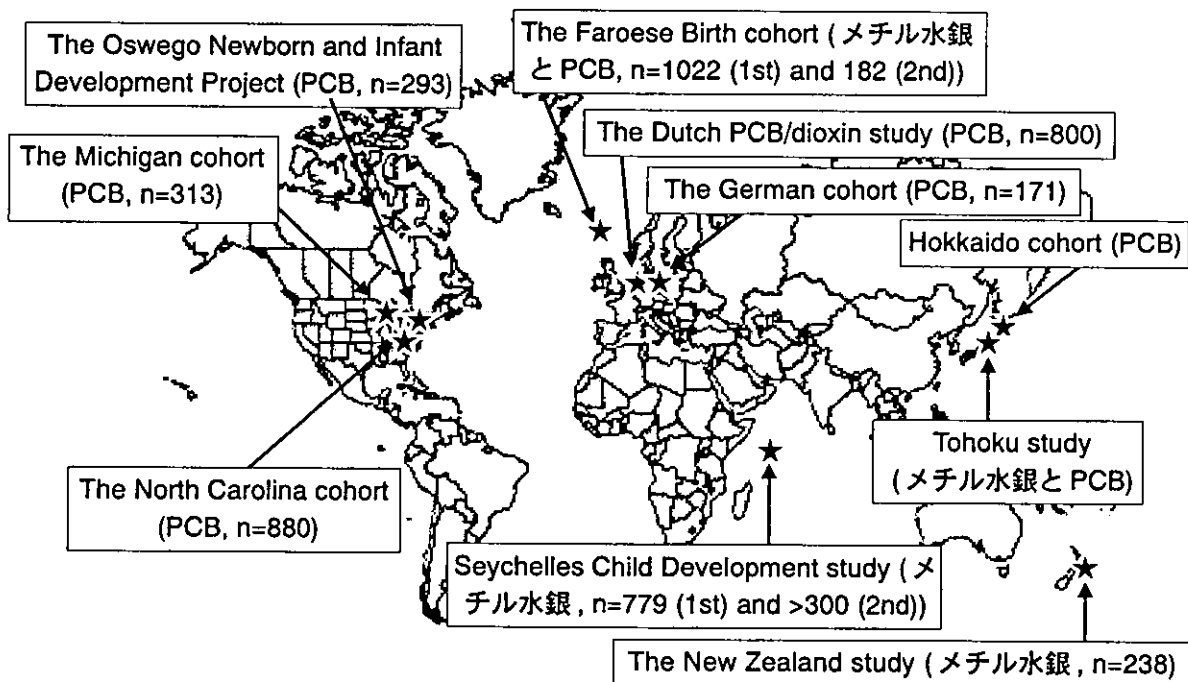


Fig. 1. 海外におけるPCBsもしくはメチル水銀を対象とした出生コホート調査。本調査ではおよそ600組近い母児を登録しており、疫学調査の規模としては妥当なサンプルサイズに到達したものを考えられた。

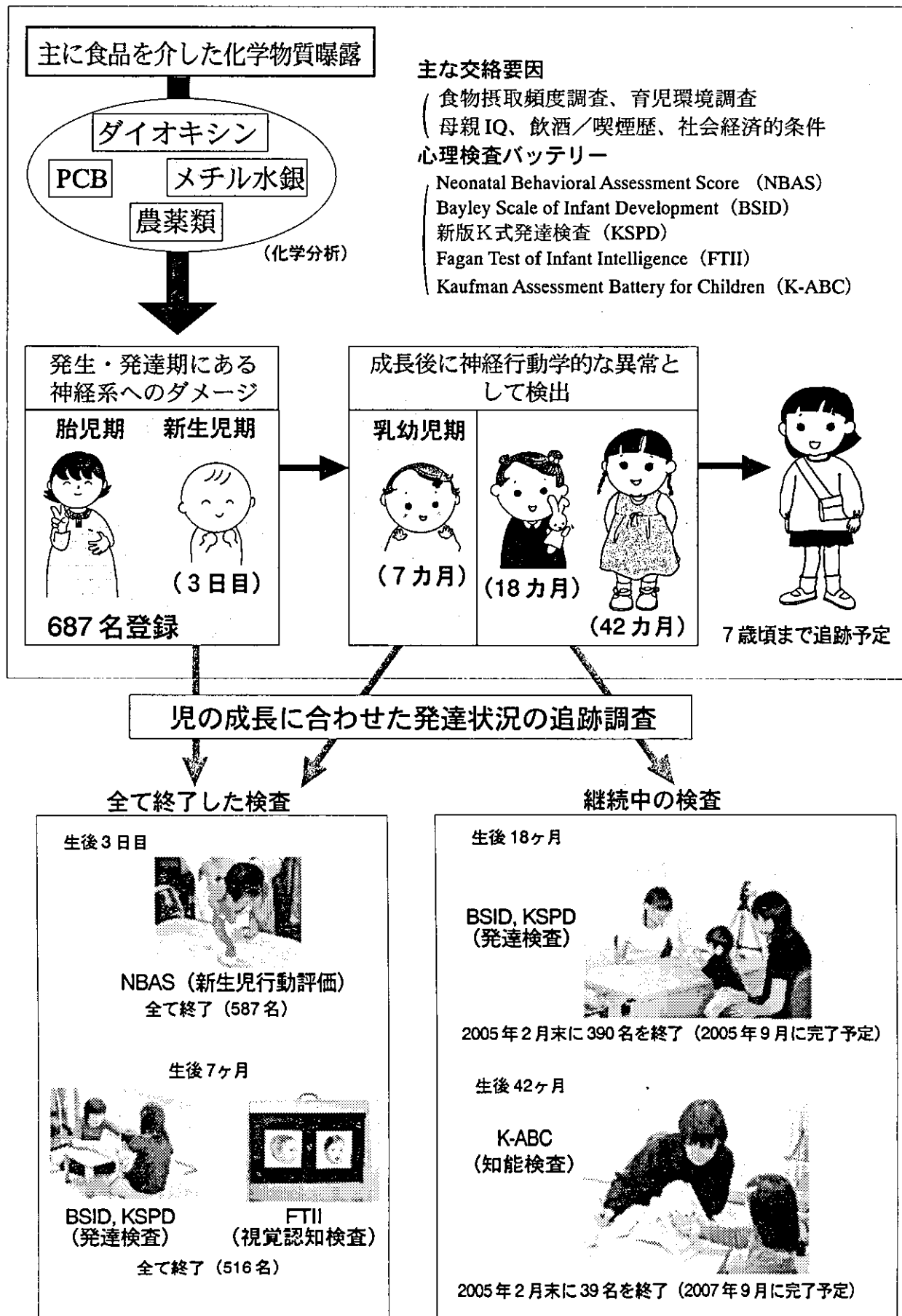


Fig. 2. 疫学調査全体の流れと到達点。2005年2月末の時点で、登録作業、生後3日目および7ヶ月の検査を全例で終了し、生後18ヶ月および42ヶ月の検査を開始している。

2001年1月から2003年9月に渡り、仙台市内の複数の医療機関にて、大学より看護師を派遣し事前登録を実施し、その後に文書による同意を得てインフォームドコンセントを実施した。出生した児の発達を追跡するため、東北大学医学系研究科内にコラボスペースを設置、音、温湿度環境に加え、児の安全性や居住性に配慮した部屋を用いて発達検査を行った。

児の発達の追跡

児の成長を追跡するための神経行動学的手法に関して、Table 2に全体的な流れを整理した。生後7及び18ヶ月においては、本年度も引き続き新版K式発達検査、Bayley Scale of Infant Development (BSID) を、また生後7ヶ月では新奇選好に基づく視角認知検査であるFagan Test of Infant Intelligence (FTII) を実施した。BSIDに関しては、国内に標準化されたプロトコールが存在しないため、これまでの報告書で述べた通り、米国Rochester大学Strong Children's HospitalのDavidson博士との共同作業で信頼性、妥当性評価を実施した。

生後30ヶ月における調査では児の呼び出しは行わず、Child Behavior Checklist (CBCL/2-3) を用いた郵送による調査とし、その詳細は前年度報告書に記載した。

次に、生後42ヶ月における調査については、

知能検査であるKauffmann Assessment Battery for Children (K-ABC)を用いると共に、@@@と重心動揺を測定するため、CATSYSによる測定を実施した。この測定法に関しては、本報告書の分担研究報告で詳細を記述した。

化学分析

生体試料の化学分析について、母親毛髪総水銀ならびに臍帯血および母体血甲状腺ホルモン関連指標 (TSH、総および遊離 T3/T4) を全例で分析を実施した。総水銀分析は還元気化法により実施し、甲状腺ホルモン関連指標はエスアールエル社に委託してラジオイムノアッセイにより分析を実施した。有機塩素系化学物質のうち、ダイオキシン類はレポータージーンアッセイであるCALUX AssayおよびGC/MSによる方法とし、またPCBs全異性体分もGC/MSによる方法とし、その詳細は分担研究報告書に記載した。分析用試料として、母体血、臍帯血、胎盤、臍帯、母乳を収集しているが、文献的考察から胎児期曝露の評価が最優先と考え、まず臍帯血を用いた解析を実施中である。農薬類は有機塩素系農薬について、PCBs分析で同時に検出可能なものについて解析を進めている。

交絡要因

児の成長と化学物質曝露による影響を関連づ

Table 1. 心理行動検査指標

方法	実施時期
Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Score (NBAS)	生後3日目
Bayley Scale for Infant Development (BSID)	7ヶ月
新版 K 式発達検査	7ヶ月
Fagan Test of Infant Development (FTII)	7ヶ月
Bayley Scale of Infant Development (BSID)	18ヶ月
新版 K 式発達検査	18ヶ月
Child Behavior Checklist (CBCL/2-3)	30ヶ月
Kauffmann Assessment Battery for Children (K-ABC)	42ヶ月
CATSYS	42ヶ月

ける上で様々な交絡要因を把握しておく必要があり、引き続き育児環境調査、社会経済的環境、母親IQなどについてデータを収集した。食事調査については出産時に実施しておりすでに終了している。母親IQの検査は前年度と同様に引き続きRaven's Standard Matricesにより実施した。

倫理申請

東北大学医学系研究科倫理委員会の承認は2000年10月23日に取得(番号2000-96)済みであったが、2004年3月末に更新し、2004年4月1日から2009年3月31日までの5年間の研究期間で継続承認を得ている(番号2004-050)。

C. 研究結果

フィールドの確立

2001年1月から2003年9月に期間に、1500名に事前説明を実施し、687名の方から文書による同意を得た。同意率は46.7%であった。新生児の登録数は599名であり、88名が登録されなかった。その内訳は、出産前転院20件、辞退8件、低体重23件、早期産14件、死産2件、流産1件、などであった。なお、新生児の登録基準については、a) 在胎週数36週以上42週以下、b) 体重2400g以上、ただし在胎週数36週の場合は2500g以上、c) 先天奇形や感染症等の重大な疾患がないこと、である。除外に関する詳細は前年度報告書に記載した。

登録された出生児のうち、NBASを実施したのは587件であり、12件で実施できなかった(登録は継続した)。その内訳は、一過性頻呼吸1名、

腸管出血1名、不整脈1名、嘔吐2名、発熱1名、チアノーゼ1名、中等度黄疸2名、感染症2名、不明3名、であった。

母乳を生後1ヶ月で郵送による収集を行ったが、回収数は569件であり、欠損した理由の多くは母乳が出なかったか、わずかしかなか調査に提供できない、という申し出であった。

生後7ヶ月の追跡検査は、2004年9月に全ての対象児で調査を終了した。登録した新生児599名のうち、呼び出し前に5件で辞退があり、594名の児に呼び出しを行い、このうち516名の児が追跡調査に参加した(参加率86.9%)。欠席78名の内訳は、不参加の意思表示45件、遠隔地への引っ越し3件、宛先不明で戻ってきたもの27件、などであった。なお、生後7ヶ月で欠席でもその後の生後18ヶ月の発達検査に参加するケースは少なくなく、欠席は必ずしも脱落ではない。

同様に生後18ヶ月についてみると、2005年2月末の時点での解析であるが、検査対象年齢に到達した対象者数は473名。このうち390名が参加(参加率82.5%)し、83名が欠席であった。欠席の内訳では、欠席の意思表示があったものが40件(このうち4件は遠隔地への引っ越しのため)、音信不通が43件となった。以上の概要をTable 2に示した。

生後30ヶ月では郵送によるCBCLの調査を行っているが、2005年2月の時点で、285名に郵送し、250名より回収した(回収率87.7%)。

生後42ヶ月の追跡検査ではまだ46名しか呼び出しを行っていないが、今の所39名より参加を得ており、出席率は88.6%で推移している。

Table2. コホート調査の到達点 (2005年2月末現在)

母親			新生児			追跡調査	
事前説明	同意数	同意率	登録数	NBAS実施数	母乳採取数	7ヶ月	18ヶ月
1500	687	45.8%	599	587	569	516	390

インフォームドコンセントの登録数と新生児の登録数の差は、出産前転院、辞退、低体重、早期産、死産、流産などによる。登録された児のうち、14例でNBASを実施できなかったが、主な理由は児の入院などによる。生後7ヶ月までの追跡調査は全例で終了しているが、生後18ヶ月以降の検査は現在も進行中となっている。

児の発達の追跡

Fig. 2とTable 1に整理したように、児の成長を追跡する調査を計画通り進めており、これまでに生後3日および生後7ヶ月の調査を終了した。NBASについては、曝露指標との関連性について重回帰分析を実施し、その詳細を分担研究報告書に記載した。生後7ヶ月における発達検査については、まだ重回帰分析を実施しておらず素点の分布として、BSIDの心理指標であるMDI、運動指標であるPDI、さらにFTIIの結果をFig. 3に示した。

現在、生後18、30および42ヶ月における追跡調査を進めているところである。このうち、生後42ヶ月で実施している検査法方に関して、Fig. 4にK-ABCの検査キットを示すと共に、分担研究報告書に実施マニュアルおよびプロトコールを記載した。

化学分析

母親毛髪総水銀、母体血および臍帯血甲状腺ホルモン等の測定を全例で終了した。一方、ダイオキシン類、PCBsおよび有機塩素系農薬についてはまだ分析途中である。そこで、ダイオキシン類、PCBsの主要な摂取経路が魚摂取であることを考慮し、ダイオキシン類、PCBs曝露の代替指標として母親の魚摂取量を用いることとし、母親毛髪総水銀および魚介類摂取量とNBASの結果を重回帰分析により解析した。その詳細は分担研究報告書に記載したが、要点はa) 母親の総魚介類摂取量はNBAS運動クラスターと弱いながら正に相関する傾向が観察され、b) 母親の背の青い魚の摂取量は、原始反射クラスターと有意な負の相関が認められた。さらに、c) 母親毛髪総水銀の値は、NBAS運動クラスターと弱いながら負に相関する傾向が観察された。なお、NBASのスコアは、原始反射クラスターは異常な反射が観察された件数をカウントするものであり、スコアが小さい程新生児の状態は良好と判断され、その他のクラスターではスコアが高い程新生児の状態がいいと判断される。

臍帯血中ダイオキシン類の分析をGC/MSにより進めており、そのプロトコールと測定結果を分担研究報告書に記載した。これまでに報告

されている海外の疫学調査では、臍帯血を材料とするダイオキシン類の分析は検出感度やサンプル量などの問題から分析が行われておらず、また測定法もGC/ECD検出が採用されており同族体分析が主である。一方、本研究では高感度GC/MSを応用し臍帯血のダイオキシン類およびPCBs全異性体分析を目標としている。今までのところ、いずれの検体からもダイオキシン類およびPCBsの主要な異性体が検出されており、今後も分析を継続する計画である。なお、予備的検討ながら、臍帯血総PCBs濃度は臍帯血総TEQ値と高い相関が示されている(分担報告書を参照)。統計学的な解析方法に限って議論すると、多変量解析における多重共線性の問題があり、ダイオキシン類とPCBsの両方を変数として用いることが制限される。ダイオキシン類とPCBsの分析は高額であり、貴重な生体試料の確保と言う観点からも、化学分析の戦略の検討が必要と考えられた。

臍帯血および母体血の甲状腺ホルモン関連指標(TSH、総および遊離T3/T4)について全例で分析を終了している(結果は示さず)。母親の魚摂取量やNBASのいくつかのクラスターと相関する結果が得られているが、化学物質の曝露との関連性では意義は明らかではない。ただ、NBASのスコアと関連することから、分担研究報告書で述べるように、NBASの結果の解析では、甲状腺ホルモンのうち総T3を重回帰分析における説明変数として採用した。

D. 考察

フィールドの確立

疫学研究では標本数とバイアスの制御が重要な鍵を握ると考えられ、追跡調査の過程では脱落が大きな問題となると危惧される。今のところ、追跡における出席率は82-88%で推移しており、脱落は比較的少ないレベルに留まっている。今後とも脱落を極力抑える工夫を考案し、サンプル数の確保につとめることが大切と考えられた。現在は共働きの家庭が少なくなく、児の発達検査への参加は家族にとって少なくない負担となる。そのためには、a) 参加しやすい調査の実施、b) 参加者との信頼関係の構築、が重要と考えられた。

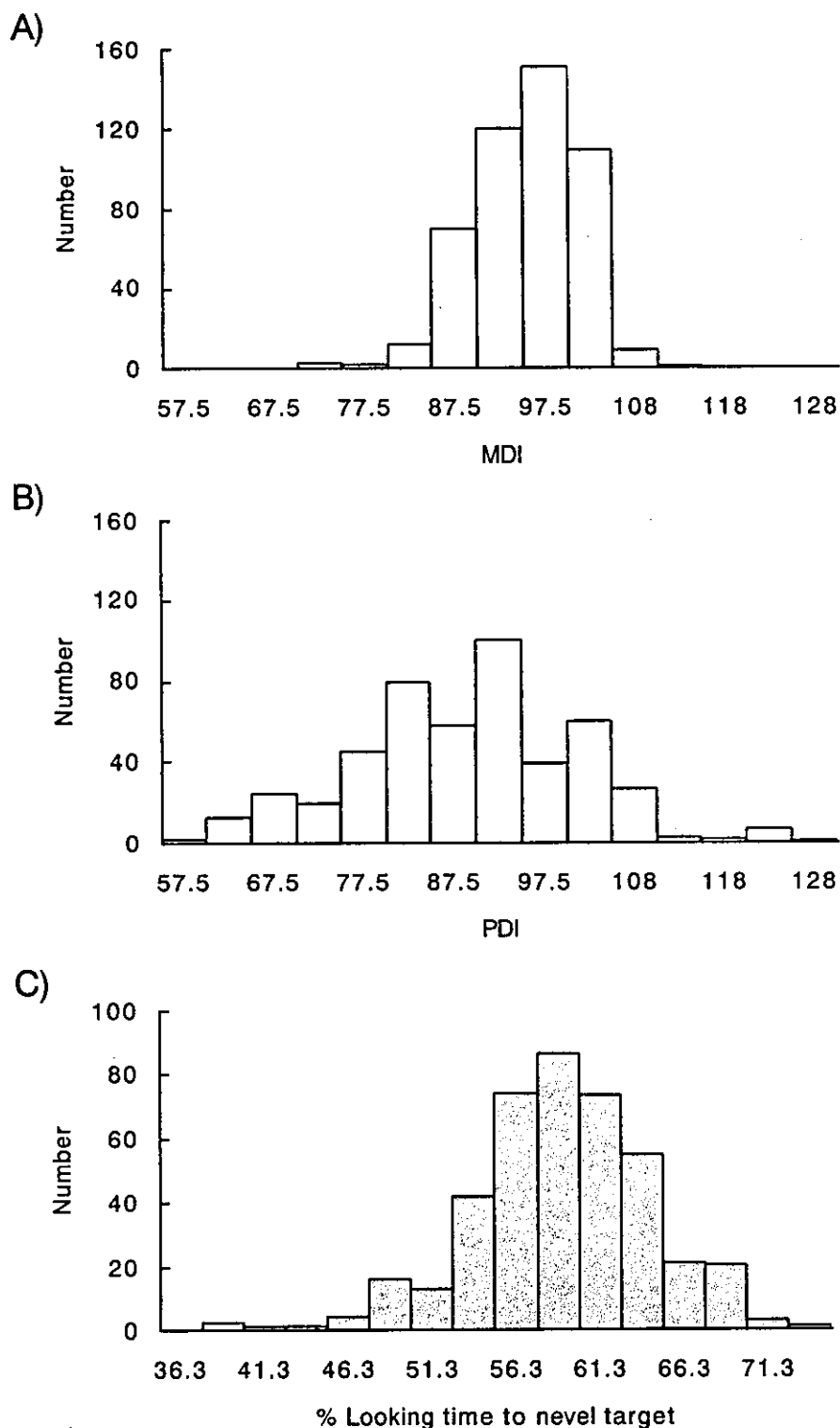


Fig. 3. 生後7ヶ月で実施したBSIDおよびFTIIのスコア分布。BSIDはA) MDI、B) PDIについて示した。FTIIはC) %Looking timeを表示した。

胎児期曝露の重要性は、厚生労働省医薬局化学物質安全対策室による「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会・中間報告書追補」の2-4-2項「PCBの高濃度暴露は、甲状腺異常を来す可能性」があり、「PCBは日常摂取されるレベルで、小児の神経系の発達に悪影響

を与える可能性が示唆される」として問題提起されている。また、中間報告追補では、行政的な科学規準の策定を2005年度までに行うとしている。本コホートでは、2005年秋に生後18ヶ月までの発達検査を全て終了する予定であり、化学分析を終了次第、リスク評価を行う計

画である。厚生行政に有用な資料を提供すべく今後とも努力したい。

児の発達の追跡

生後3日目に実施したNBASのスコアについて、母親毛髪総水銀および母親の魚摂取量との関連性を解析した(詳細は分担研究報告書に記載)。仮にダイオキシン類やPCBs曝露による負の影響があるならば、これらの化学物質は主に魚摂取を介して取り込まれることから、魚摂取量と児の発達にも負の関連性が観察されることを予想した。しかしながら、母親の魚摂取量が多くなると、新生児のNBASスコアから見る限り、児の状態は良好となる様子が示された。この結果は魚摂取の栄養学的な利点を示唆するものと考えられた。一方、母親のメチル水銀曝露の指標である毛髪総水銀とNBASの間には弱いながら負の関連性が観察された。このため、低濃度のメチル水銀曝露による健康影響とも考えられたが、フェロー諸島の研究では母親毛髪総水銀が10ないし8 ppmを越える時に児の成長後になんらかの影響が見い出されることを報告するものである。本研究では分担研究報告書に示した通り、8 ppmを越える事例は極めて限られている。従って、この現象の意義については、児の成長を待つて改めてその関連性を検証すると共に、メチル水銀による曝露がより高い集団を対象とした疫学的研究を行うことが必要と考えられた。

化学分析

ダイオキシン類については、CALUXによると検出限界以下となる事例が多くなることが判明し、GC/MSによる解析も実施している。GC/MSの詳細は分担研究報告書に述べたところであるが、高感度解析法の採用により、臍帯血でもほとんどの検体で2,3,7,8-TCDDを筆頭に多様なダイオキシン類が検出された。また、PCBsは全異性体分析を実施し、良好な結果が得られている。

重金属類の分析に関しては、毛髪総水銀の解析を終了した。メチル水銀曝露に関して、血液の赤血球画分の総水銀はメチル水銀の適当な曝露指標となることが知られている。そこで母体血、臍帯血の赤血球画分の総水銀を解析しメチル水銀曝露の健康リスクに関しさらに詳細な解析を行う計画である。また、昨年度はCd曝露に関する予備検討を行ったが、本年度は鉛曝露に関して分担研究報告書に記載した。対象集団における鉛曝露は低いことが改めて確認された。

E. 結論

生活環境由来の化学物質と児の健康影響、特に心理行動および知能の成長との関連性を検証する前向きコホート研究を継続している。最終的に687名の対象者よりインフォームド・コンセントを取得し、599名の新生児を登録した。総

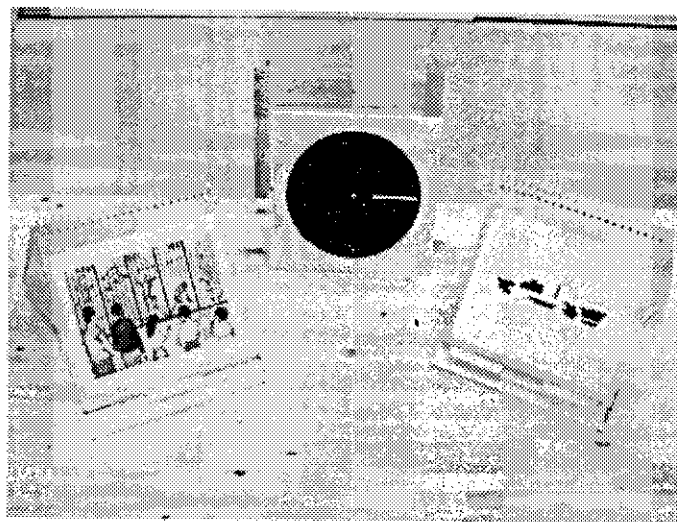


Fig. 4. 生後42ヶ月で実施するK-ABCのキット。この検査方法のプロトコールなどは分担研究報告書にて詳細に記した。

水銀、甲状腺ホルモン関連指標の分析を全て終了し、母親毛髪総水銀および母親の魚摂取量とNBASスコアとの関連性で知見を得た。また、臍帯血中ダイオキシン類およびPCBsの分析方法を確立し分析を開始している。児の成長の追跡は、生後42ヶ月の調査をK-ABCおよびCATSYSを用いて開始している。以上から、ダイオキシン類およびPCBsの分析がまだ完了していないために十分な解析結果を提出するにはまだ時間がかかるものの、児の認知行動面における神経行動学的な発達を長期間追跡する前向きコホートとして十分な体制を維持していると判断している。本研究は児の成長を待つ結果を解析するものであり、最終的な結論を導くにはまだ時間が必要であるが、胎児期曝露の健康リスクについて、厚生行政に有用な科学的資料を提供することが可能と期待された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Nakai K, Nakamura T, Suzuki K, Oka T, Okamura K, Sugawara N, Saitoh Y, Ohba T, Kameo S, Satoh H. Organochlorine pesticide residues in human breast milk and placenta in Tohoku, Japan. *Organohalogen Compounds* 66:2537-2542 (2004).
- Suzuki K, Nakai K, Oka T, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Satoh H. Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: IV. thyroid hormones and neonatal neurobehavioral status. *Organohalogen Compounds* 66:3150-3156 (2004).
- Satoh H, Nakai N, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Saito Y, Kurokawa N, Kameo S. A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children: Study design and status report. *RMZ-Materials and Geoenvironment* 51:512-515 (2004).
- Sakamoto M, Kubota M, Liu X-J, Murata K, Nakai K, Satoh H. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a consumption to fetus. *Environmental Science & Technology* 38:3860-3863 (2004).
- Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Whihe P, Dakeishi M, Iwata T, Liu X-J, Ohno T, Kurosawa T, Kamiya K, Satoh H. Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to Madeiran study. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 77:571-579 (2004).
- Sakamoto M, Kubota M, Liu X-J, 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. *RMZ-Materials and Geoenvironment* 51:503-505 (2004).
- Nakai K, Murata K, Suzuki K, Oka T, Sakamoto M, Yasutake A, Kameo S, Kurokawa N, Sugawara N, Satoh H. Methylmercury exposure in the Tohoku pregnant women. *RMZ-Materials and Geoenvironment* 51:485-487 (2004).
- Nakai K, Kameo S, Etoh K, Sugawara N, Kurokawa N, Satoh H. Effects of low-dose long-term methylmercury exposure in mice under selenium deficient condition. *RMZ-Materials and Geoenvironment* 51:1251-1254 (2004).
- Grandjean P, Murata K, Dutz-Jorgensen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *Journal of Pediatrics* 144:169-176 (2004).
- Murata K, Weihe P, Dutz-Jorgensen E, Jorgensen PJ, Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *Journal of Pediatrics* 144: 177-183 (2004).
- Kameo S, Nakai K, Kurokawa N, Kanehisa T, Naganuma A, Satoh H. Changes of metal components of MT-III in the brain of MT-I, II null mice exposed to mercury vapor. *RMZ-Materials and Geoenvironment* 51:432-435 (2004).
- Kameo S, Nakai K, Suzuki K, Oka T, Sugawara N, Kurokawa N, Satoh H. Cadmium levels in maternal blood, fetal cord blood, and placental tissues in Japanese pregnant women who smoke or not smoke. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 17: 236-237 (2004).
- Arakawa C, Yoshinaga J, Nakai K, Satoh H, Okamura K. Effects on methylmercury exposure on human reproduction. *RMZ-Materials and Geoenvironment* 51: 339-342 (2004).
- Miyazaki Y, Koyama H, Sasada Y, Satoh H, Nojiri M, Suzuki S. Dietary habits and selenium intake of residents in mountain and coastal communities in Japan. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 50: 309-319 (2004).
- Kameo S, Nakai K, Kurokawa N, Kaneshita T, Naganuma A, Satoh H. Metal components analysis of metallothionein-III in the brain sections of metallothionein-I and metallothionein-II null mice exposed to mercury vapor with HPLC/ICP-MS. *Anal*

- Bioanal Chem (in press).
- 嶽石美和子, 村田勝敬. 環境疫学における小児の神経生理機能の評価法. 医学のあゆみ 212:243-246 (2005).
- 岩田豊人, 村田勝敬. 環境有害因子に曝露された小児の神経運動機能の評価. 医学のあゆみ 212:247-250 (2005).
- 鈴木恵太, 仲井邦彦, 岡知子, 細川徹, 佐藤洋. 新奇嗜好を応用した乳幼児の視覚認知検査. 医学のあゆみ 212:253-257 (2005).
- 岡知子, 鈴木恵太, 仲井邦彦, 細川徹, 佐藤洋. Bayley 式乳幼児発達検査第2版の日本国内での実施の試み. 医学のあゆみ 212:259-263 (2005).
- 村田勝敬. メチル水銀のリスク評価. 安全医学 1:1-5 (2005).
- 亀尾聡美, 関野将行, 三島英煥, 野田一樹, 山本康央, 仲井邦彦, 佐藤洋. ワクチンに含まれるチメロサールのリスク評価と今後の対応. 公衆衛生 69:161-165 (2005).
- 岡知子, 仲井邦彦, 亀尾聡美, 佐藤洋. セイシェル共和国における水銀と健康の問題. 環境科学会誌 17:163-168 (2004).
- 佐藤洋, 岡知子, 亀尾聡美, 仲井邦彦. 水銀と健康問題—過去と現在—. 環境科学会誌 17:157-162 (2004).
- 村田勝敬, 嶽石美和子, 岩田豊人. フェロー諸島における出生コホート研究. 環境科学会誌 17:169-180 (2004).
- 村田勝敬, 仲井邦彦, 佐藤洋. メチル水銀と健康問題—未来—. 環境科学会誌 17:191-198 (2004).
- 佐藤洋. 魚介類に蓄積するメチル水銀と健康 (Health and Methylmercury in fish). In: モダンメディア, vol 50, 24-30 (2004).
- 村田勝敬. 妊婦は魚を食べない方がよいか. 総合臨床 53:2750-2752 (2004).
- 村田勝敬, 嶽石美和子. 胎児性メチル水銀曝露の小児発達影響と臨界濃度—セイシェルおよびフェロー諸島の研究を中心に—. 日本衛生学雑誌 60:4-14 (2004).
2. 学会発表
- Nakai K, Nakamura T, Suzuki K, Oka T, Okamura K, Sugawara N, Saitoh Y, Ohba T, Kameo S, Satoh H. Organochlorine pesticide residues in human breast milk and placenta in Tohoku, Japan. In: 24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. Berlin, Germany, September 6-10, 2004.
- Suzuki K, Nakai K, Oka T, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Satoh H. Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: IV. thyroid hormones and neonatal neurobehavioral status. In: 24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. Berlin, Germany, September 6-10, 2004.
- Satoh H, Nakai N, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Saito Y, Kurokawa N, Kameo S. A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children: Study design and status report. In: 7th International Conference on Mercury as a Global Pollutant. Ljubljana, Slovenia, June 27-July 2, 2004.
- Arakawa C, Yoshinaga J, Nakai K, Satoh H, Okamura K. Effects on methylmercury exposure on human reproduction. In: 7th International Conference on Mercury as a Global Pollutant. Ljubljana, Slovenia, June 27-July 2, 2004.
- Sakamoto M, Kubota M, Liu X-J, 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. In: 7th International Conference on Mercury as a Global Pollutant. Ljubljana, Slovenia, June 27-July 2, 2004.
- Nakai K, Murata K, Suzuki K, Oka T, Sakamoto M, Yasutake A, Kameo S, Kurokawa N, Sugawara N, Satoh H. Methylmercury Exposure in the Tohoku Pregnant Women. In: 7th International Conference on Mercury as a Global Pollutant. Ljubljana, Slovenia, June 27-July 2, 2004.
- Kameo S, Nakai K, Kurokawa N, Kanehisa T, Naganuma A, Satoh H. Changes of metal components of MT-III in the brain of MT-I, II null mice exposed to mercury vapor. In: 7th International Conference on Mercury as a Global Pollutant. Ljubljana, Slovenia, June 27-July 2, 2004.
- Nakai K, Kameo S, Etoh K, Sugawara N, Kurokawa N, Satoh H. Effects of low-dose long-term methylmercury exposure in mice under selenium deficient condition. In: 7th International Conference on Mercury as a Global Pollutant. Ljubljana, Slovenia, June 27-July 2, 2004.
- Sakamoto M, Satoh H. Methylmercury exposure in General Pollutions of Japan, Asia and Oceania. In: International Workshop on Harmonization of Mercury Measurements Methods and Models to Assess Source-Receptor Impact on Air Quality and Human Health. Maratea, Italy, May 23-26, 2004.
- Nakai K, Kameo S, Sugawara N, Kurokawa N, Eto K, Satoh H. Combined effects of long-term low-dose exposure to methylmercury and selenium deficiency on

- neurobehavioral examinations in mouse offspring. In: Seventh Meeting of the International Society for Trace Elements Research in Humans. Bangkok, Thailand, November 7-12, 2004.
- Kameo S, Nakai K, Suzuki K, Oka T, Sugawara N, Kurokawa N, Satoh H. Cadmium levels in maternal blood, fetal cord blood, and placental tissues in Japanese pregnant women who smoke or not smoke. In: Seventh Meeting of the International Society for Trace Elements Research in Humans. Bangkok, Thailand, November 7-12, 2004.
- 仲井邦彦, 佐藤洋. 重金属ならびに内分泌かく乱化学物質の周産期曝露が出生後の発達に及ぼす影響に関するコホート研究から. In: 5回生殖次世代影響研究会 (第75回日本衛生学会研究会). 新潟, 2005年3月27-30日.
- 岩田豊人, 村田勝敬, 嶽石美和子, 仲井邦彦, 坂本峰至, 佐藤洋. 7歳児の前腕振戦に及ぼす立位重心動揺の影響. In: 第75回日本衛生学会. 新潟, 2005年3月27-30日.
- 亀尾聡美, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 岡知子, 黒川修行, 菅原典夫, 岡村州博, 村田勝敬, 佐藤洋. 重金属ならびに内分泌かく乱化学物質の周産期曝露が出生後の発達に及ぼす影響に関するコホート研究: カドミウム曝露について一喫煙及び食品摂取との関連性一. In: 第75回日本衛生学会. 新潟, 2005年3月27-30日.
- 菅原典夫, 仲井邦彦, 大葉隆, 中村朋之, 鈴木恵太, 黒川修行, 亀尾聡美, 佐藤洋. 胎生期および出生後ポリ塩化ビフェニル曝露が出生仔の行動に及ぼす影響. In: 第75回日本衛生学会. 新潟, 2005年3月27-30日.
- 大葉隆, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 菅原典夫, 黒川修行, 亀尾聡美, 岡村州博, 佐藤洋. 重金属ならびに内分泌かく乱化学物質の周産期曝露が出生後の発達に及ぼす影響に関するコホート研究: 臍帯血中セレンと甲状腺ホルモンの関連性. In: 第75回日本衛生学会. 新潟, 2005年3月27-30日.
- 中村朋之, 仲井邦彦, 菅原典夫, 斎藤善則, 村田勝敬, 小泉敦子, 社村博司, 山本慎, 松村徹, 佐藤洋. 重金属ならびに内分泌かく乱化学物質の周産期曝露が出生後の発達に及ぼす影響に関するコホート研究: 高分解能GC/MSによる臍帯血中ダイオキシン類及びPCB異性体分析の試み. In: 第75回日本衛生学会. 新潟, 2005年3月27-30日.
- 嶽石美和子, 村田勝敬, 岩田豊人, 坂本峰至, 仲井邦彦, 佐藤洋. 7歳児における聴性脳幹誘発電位潜時に影響する要因の検討. In: 第75回日本衛生学会. 新潟, 2005年3月27-30日.
- 鈴木恵太, 岡知子, 仲井邦彦, 岡村州博, 細川徹, 堺武男, 大葉隆, 菅原典夫, 亀尾聡美, 佐藤洋. 重金属ならびに内分泌かく乱化学物質の周産期曝露が出生後の発達に及ぼす影響に関するコホート研究: 甲状腺ホルモンと新生児行動評価について. In: 第75回日本衛生学会. 新潟, 2005年3月27-30日.
- 佐藤洋. 小児の発達に及ぼす食品中の環境汚染物質の影響. In: 平成16年度日本学術会議東北地区会議「科学者との懇談会及び公開学術講演会」. 弘前, 2005年2月17日.
- 仲井邦彦, 佐藤洋. 環境ホルモン(1)環境由来化学物質の胎児期曝露の影響. In: 第23回日本周産期・新生児医学会冬季シンポジウム. 東京, 2005年1月21-22日.
- 佐藤洋. 魚食による胎児期メチル水銀曝露が出生後の発達に与える影響—シンポジウム: 妊婦の魚を介したメチル水銀摂取が出生児の発達に与える影響. In: 日本薬学会第125年会. 東京, 2005年3月29-31日.
- 仲井邦彦, 鈴木恵太, 岡知子, 岡村州博, 細川徹, 堺武男, 坂本峰至, 村田勝敬, 中村朋之, 亀尾聡美, 佐藤洋. 環境由来化学物質の周産期曝露が児の発達に及ぼす影響に関するコホート調査: 母親の魚摂取量と新生児の神経行動学的指標の関連性. In: 環境ホルモン学会(日本内分泌攪乱化学物質学会)第7回研究発表会. 名古屋, 2004年12月14-15日.

G. 知的所有権の取得状況
なし

III. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

周産期における化学物質曝露の健康リスクの評価－母親の魚摂取量と新生児行動評価の関連性

分担研究者 岡村州博（東北大学医学系研究科 周産期医学分野 教授）
堺 武男（宮城県立こども病院 副院長）

研究要旨

環境残留性および疎水性を有する化学物質は食物連鎖を経て生物濃縮される。このため、化学物質の多くは主に魚介類の摂取を介して人体に取り込まれる。従って、魚の摂取量が高い程、化学物質への曝露も大きく、健康影響も大きくなることが危惧される。実際に、米国の五大湖周辺で行われた出生コホートでは、母親の魚摂取量と新生児行動評価の慣れ反応、自律系の安定、原始反射の3つのクラスターでスコアが負に関連することが報告されている。我々の疫学調査では、臍帯血等の化学物質濃度の分析が未完了であるが、化学物質曝露の代替指標として母親の魚摂取量を取り上げ、健康影響の指標として新生児行動評価の結果との比較を試みた。研究方法は、出生後3日目にブラゼルトン新生児行動評価（NBAS）を実施し、魚摂取量は出産後に半定量式食物摂取頻度調査により聞き取りを行った。関連指標として、臍帯血および母体血（妊娠28週頃）の甲状腺ホルモン関連指標の解析を実施するとともに、メチル水銀曝露については、分娩直後の母親毛髪総水銀値から推定した。統計学的解析は重回帰分析とし、交絡要因として母親年齢、飲酒および喫煙習慣、出産方法、児の性別、出生順位、在胎週数、児の体重、Apgar score (1 min)、NBAS テスター、臍帯血 T3 を考慮した。解析対象は全ての変数が揃った529名である。その結果、総魚摂取量は運動クラスターと正に相関し、また背の青い魚摂取量が原始反射で異常となる項目の減少と関連し、母親の魚摂取はNBASのスコアの向上と関連するように考えられた。次に、出産時の母親毛髪総水銀値はNBAS運動クラスターと負に相関し、メチル水銀曝露が高い場合に若干の負の影響が示唆された。ただし、毛髪総水銀値は極めて低い値であり、メチル水銀曝露とNBASスコアの関連性に関しては、対象児の成長後での確認と、曝露レベルがより高い集団での検証が必要と考えられた。一方、母親の魚摂取量とNBASの慣れ反応、自律系の安定性、原始反射との間に関連性は観察されなかった。以上の結果は、母親の魚摂取が出生児の神経行動学的な発達に対して影響を及ぼしうることを示しているものの、米国五大湖で確認された魚摂取の負の影響は確認されず、逆に魚摂取の利点が強調された。魚は新生児の脳の発達に必須の栄養素でもある不飽和脂肪酸などを含む有用な食材と考えられ、食の安全性と健康リスクに関する我が国独自の調査研究が今後とも必要であるものと結論された。

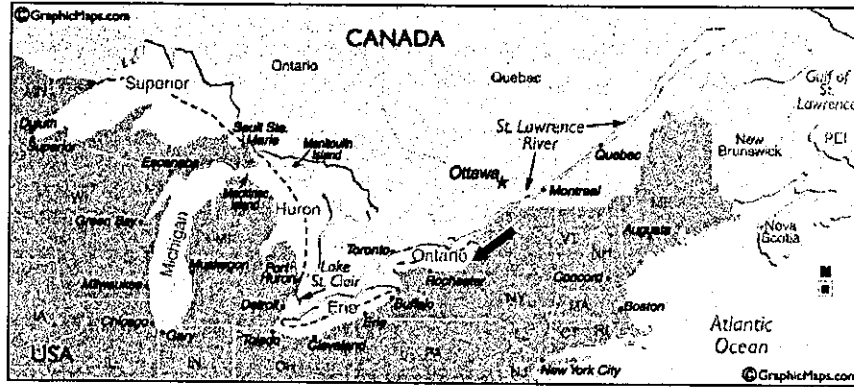
研究協力者

鈴木恵太
（東北大学医学系研究科 環境保健医学分野）
大葉 隆
（東北大学医学系研究科 環境保健医学分野）

A. 研究目的

本疫学調査は、環境残留性有機汚染物質およびメチル水銀の周産期曝露影響について、神経行動学的な手法から分析することを目的としている。化学物質のうち、母親毛髪総水銀ならび

A: The Oswego cohort の実施場所



B: 新生児行動評価と曝露指標の関連性

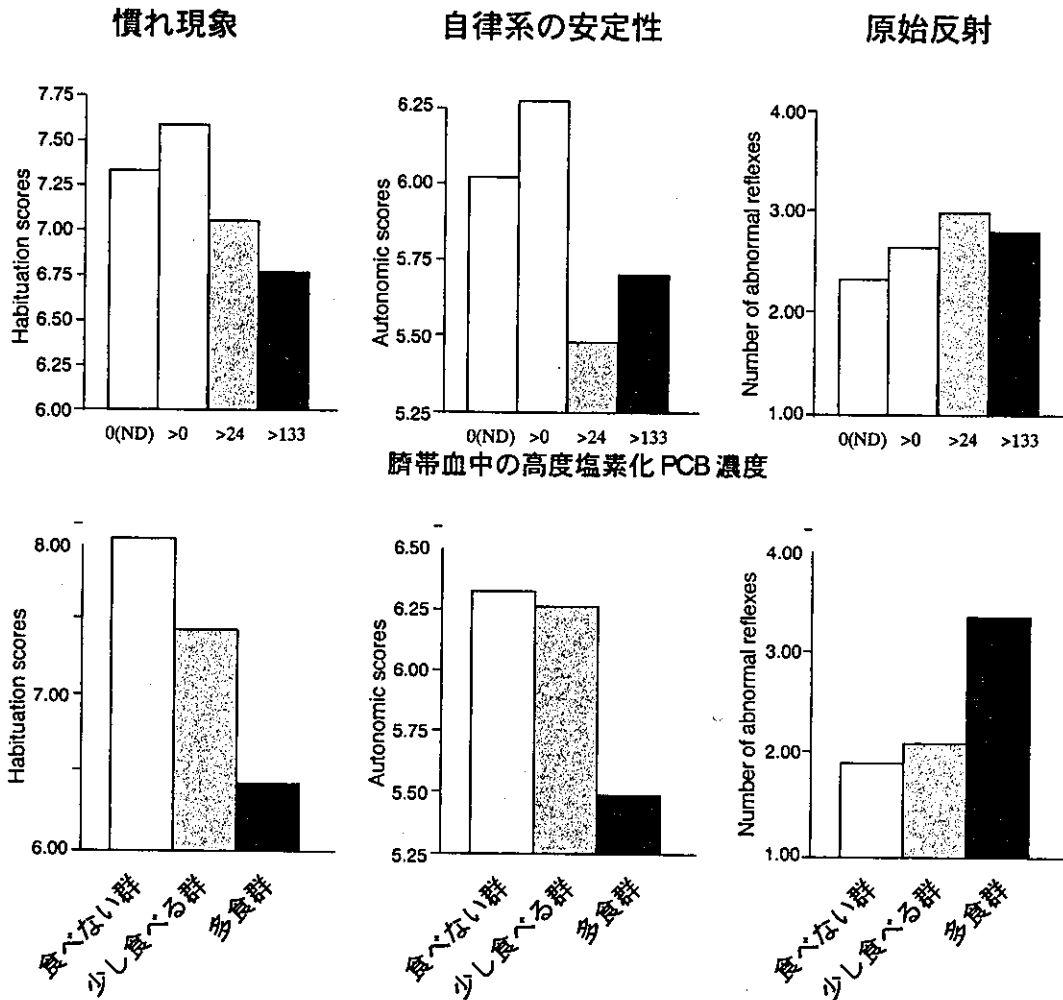


Fig. 1. The Oswego cohort (米国五大湖周辺で行われた出生疫学調査) の結果から。A: 調査地点の地図 (矢印)。オンタリオ湖周辺で調査は実施され、魚摂取群と非摂取群の比較として解析が行われた。B: 新生児行動評価と曝露指標との関連性。新生児行動評価のスコアが、慣れ現象、自律系の安定性、原始反射クラスターで臍帯血中の高度塩素化PCBs もしくは母親の魚摂取量と相関したという。我々の疫学調査で得られた結果 (後述) と比較するため、グラフを引用し再現した。出典: Stewart et al. (2000) Neurotoxicol and Teratol 22:21-29.

に臍帯血および母体血甲状腺ホルモン関連指標の分析を終了した。心理指標に関しては、生後3日目および生後7ヶ月の検査を全例で終了した。本分担研究では、生後3日目に実施した新生児行動評価（NBAS）の結果について解析を実施した。

環境残留性および疎水性を有する化学物質は食物連鎖を経て生物濃縮され、生態系では主に魚介類に蓄積する。人間は主に魚介類の摂取を介してこれらの化学物質を取り込むことになるため、魚の摂取量が高い程、化学物質への曝露も大きくなるものと予想される。実際に、米国の五大湖周辺で行われた出生コホート調査で

は、母親の魚摂取量と新生児行動評価の慣れ反応、自律系の安定、原始反射の3つのクラスターでスコアが負に関連することが報告されている。このThe Oswego Newborn and Infant Development Project（以下、The Oswego study）と題されたそのコホート調査は、New York州Oswegoにて、1991年から1994年に登録された293名の新生児を対象とした疫学研究であり、母親が五大湖の魚を食べた群と、食べなかった群の2群から構成されている。これまでに4.5歳までの結果が報告されているが、Fig. 1に新生児期における調査結果を記した。慣れ反応、自律系の安定、原始反射の3つのクラスター

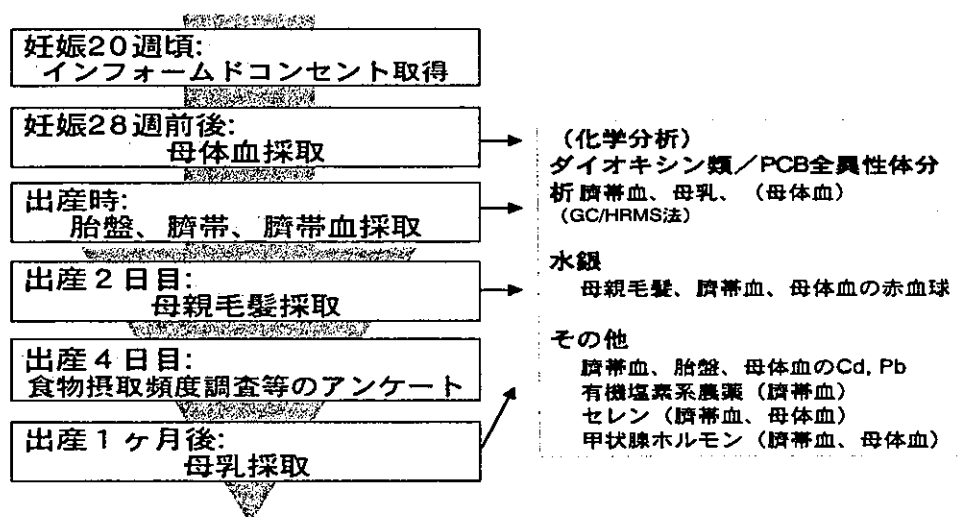


Fig. 2. 妊婦の登録から出産と退院迄の調査の流れ。毛髪総水銀および臍帯血甲状腺ホルモン関連指標の分析は終了したが、ダイオキシン類やPCBsの化学分析は実施中。

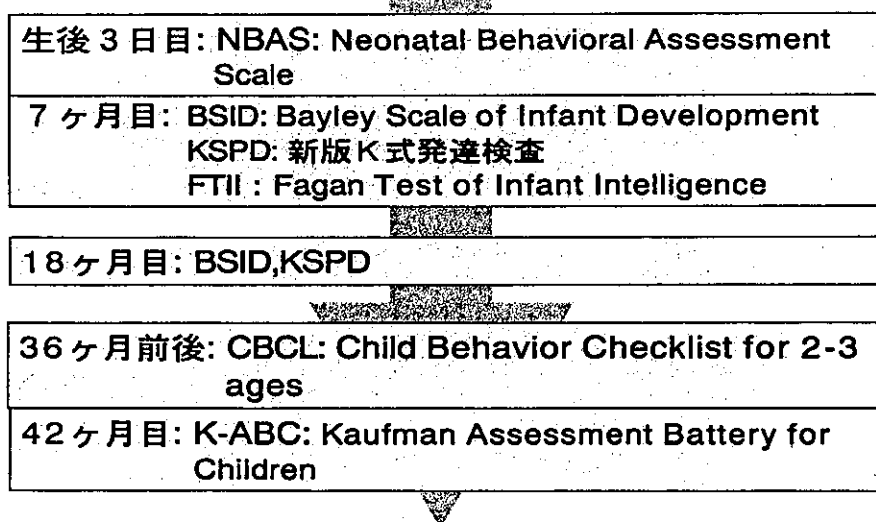


Fig. 3. 心理行動指標の実実施計画。新生児行動評価は、生後3日目に実施した。生後7ヶ月の発達検査も全例で終了し、現在は対象児の生後18ヶ月および42ヶ月の追跡調査を進めている。

は、母親の魚摂取量と関連するとともに、臍帯血中の高度塩素化PCBs濃度とも関連することが確認されている。The Oswego study で用いられたNBASを我々も採用しており、本分担研究ではThe Oswego studyの調査結果との対比を考慮しつつ、母親魚摂取量とNBASの結果との関連性に関して解析を行った。なお、五大湖で採れる魚によるメチル水銀曝露は健康リスクが問題になるレベルではなく交絡因子から除外されているが、我が国における曝露レベルは五大湖

周辺より高く解析の対象とした。

B. 研究方法

対象者への事前説明、インフォームドコンセント取得、出産、生後3日目のNBAS、さらにはその後のフォローに関して、Fig. 2と3にその流れを図示した。詳細はこれまでの研究報告書を参照されたい。対象となった新生児は529名である。登録は、調査全体として687名の方から同意を得ているが、早期産、低体重、先天

Table 1. 新生児行動評価 (NBAS) における7つのクラスター分類

Cluster	Content
Habituation	Response decrement to light, bell, and tactile stimulation.
Orientation	Animate and inanimate visual, auditory orientation items, and alertness.
Motor	Tonus, motor maturity, pull-to-sit, defensive movements and level of activity
Range of state	Peak of excitement, rapidity of build-up, irritability, lability of states and the cluster
Regulation of state	Cuddliness, consolability, self-quieting activity, and hand-to-mouth activity
Autonomic stability	Tremors, startles and skin color.
Reflex	Record of the number of unusual reflection. e.g., plantar grasp, Babinski, ankle tonus.

Table 2. 解析の対象となった母親と新生児の基礎データ。重回帰分析の際の説明変数として用いた指標を*記号で示す。Birth length、Head circumferenceはBirth weightと中等度の相関性が見られたため (Pearsonで0.70, 0.55)、多重共線性に配慮して除外した。Passive smokingは欠損データがあり説明変数から除いた。説明変数として、このほかにNBASのテスト、臍帯血 T3 も加えた。

	N	Average (SD)	Min - Max
* Maternal age	529	31.3 (4.3)	20.0-42.0
* Smoking (no/ cease/ yes)	529	427/ 82/ 20	
Passive smoking (yes/ no)	512	274/ 238	
* Drinking during pregnancy (yes/ no)	529	113/ 416	
* Delivery type (SP-D/ C-S)	529	457/ 72	
* Parity (first/ others)	529	269/ 260	
* Gestational age (weeks)	529	39.6 (1.23)	36.0-42.0
* Sex (male/ female)	529	274/ 255	
* Birth weight (g)	529	3072 (332)	2412-4176
Birth length (cm)	528	49.0 (1.8)	44.0-55.0
Head circumference (cm)	528	33.5 (1.3)	28.0-37.5
* Apgar 1 min	529	8.2 (0.7)	1.0-10.0