

exposure to PCDD/DFs and PCBs for the general population is food. The lipophilicity and persistence of these chemicals cause bioaccumulation in food. Consequently, PCDD/DFs and PCBs can be found in humans at considerable concentrations. In Japan, the main dioxin exposure is from consumption of fish and shellfish (Tsutsumi et al., 2001; Mato et al., 2007).

The main toxicities of PCDD/DFs are thought to be effects on the reproductive system, thyroid function (Pluim et al., 1993; Koopman-Esseboom et al., 1994; Nagayama et al., 1998), the immune system (Weisglas-Kuperus et al., 2000) and development (Yonemoto, 2000). In addition, PCBs have many biological effects such as immunotoxicity (Kimbrough, 1985, 1987), interference with thyroid hormone metabolism (Brouwer et al., 1999) and neurotoxicity (Tilson et al., 1998). In particular, the effect of PCBs on neuropsychological function was shown in several birth cohort studies (Nakai and Satoh, 2002; Schantz et al., 2003).

Fetuses and infants are the subpopulation that we must take into consideration when we discuss the effects of PCDD/DFs and PCBs on humans because they tend to be more susceptible to these chemical compounds (Schantz et al., 2003). Therefore, monitoring human exposure to persistent organic pollutants (POPs) such as PCDD/DFs and PCBs during the perinatal period is necessary to assess the health risks to the Japanese population.

Several epidemiological studies have shown adverse effects of environmental exposure to PCDD/DFs and PCBs on

the neurobehavioral development of children (Schantz et al., 2003). In previous cohort studies, the results showed there was a negative association between exposure to PCDD/DFs and PCBs and neurobehavioral development in the perinatal period (Koopman-Esseboom et al., 1996). However, the specimens and chemical contaminants associated with this effect differed in these studies (Huisman et al., 1995a,b; Koopman-Esseboom et al., 1996; Stewart et al., 2000; Walkowiak et al., 2001). Furthermore, in these studies, congener-specific analysis of PCDD/DFs and PCBs in sets of breast milk, maternal blood and cord blood was not performed.

We have started a prospective cohort study to examine the effects of perinatal exposures to POPs and methylmercury on neurobehavioral development in Japanese children (The Tohoku Study of Child Development: TSCD, Nakai et al., 2004). In this cohort study, we performed congener-specific analysis of PCDD/DFs and PCBs using breast milk, maternal blood and cord blood to confirm the association between exposure to these chemicals and effects on the neurobehavioral development of children.

In the present study, we report the results of congener-specific analysis of PCDD/DFs and PCBs in 49 sets of specimens of breast milk, maternal blood and cord blood. The analysis was carried out using high resolution gas chromatograph-high resolution mass spectrometry (HRGC-HRMS) with isotope dilution quantification. We studied the relationships of the levels of contaminants among the three types of

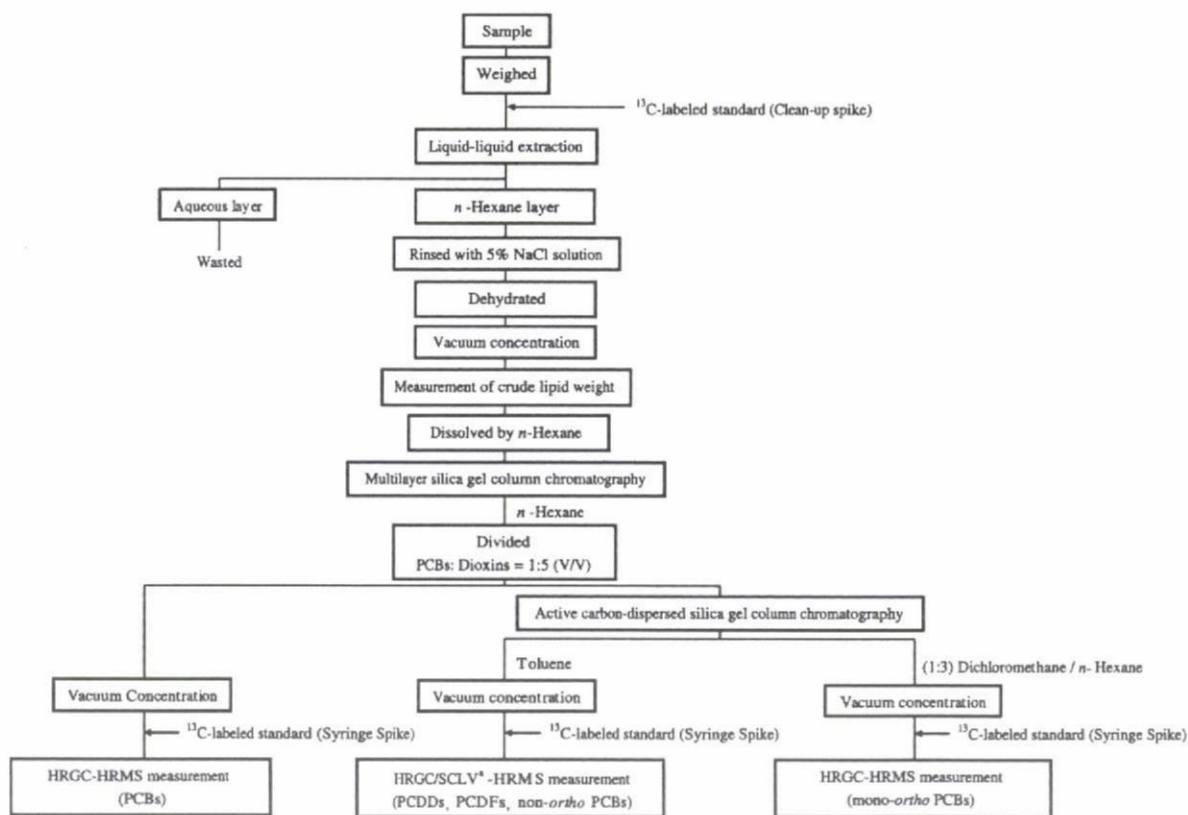


Fig. 1 – Analytical procedure for PCDD/DFs and PCBs in breast milk, maternal blood and cord blood. <sup>a</sup>SCLV: solvent cut large volume injection system.

specimens. Furthermore, we attempted to examine the association between the concentrations of the analytes and maternal characteristics by multiple regression analysis.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study participants

From January 2001 through September 2003 we recruited healthy pregnant women with their informed consent at obstetrics wards of two urban hospitals in the Tohoku region. This region has flourishing agriculture compared with other regions in Japan. This cohort study was conducted in a large city with a population of more than one million in order to assess the effect of the average exposure in pregnant Japanese women. Finally, 599 mother–infant pairs were obtained in TSCD. The details of the study protocol were reported previously (Nakai et al., 2004). The TSCD was approved by the Medical Ethics Committee of the Tohoku University Graduate School of Medicine, and all mothers provided signed informed consent.

In the present study, 49 complete sets of breast milk, maternal blood and cord blood sample were selected from the registered participants of the cohort study in consideration of parity, and were used for chemical analyses.

### 2.2. Sample collection

Maternal peripheral blood was collected using heparin as an anticoagulant in the morning when the pregnancy was at 28 weeks. The umbilical cord blood was collected into a clean bottle immediately after giving birth. The mothers were asked to provide breast milk one month after giving birth. The breast milk sample was taken directly into a clean glass bottle. These samples were frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis. All containers used for sample collection and preparation were washed with purified water and acetone, and further heated at  $450^{\circ}\text{C}$  for background reduction of the target compound.

### 2.3. Sample analysis

Chemical analysis was conducted following the analytical procedure (Fig. 1). This was based on the method used for wildlife in the environmental monitoring report on persistent organic pollutants (POPs) in Japan 2002–2004 (Ministry of the Environment, Japan, 2006). The breast milk (approximately 10 g), maternal blood (approximately 10 g) and cord blood (approximately 20 g) were spiked with  $^{13}\text{C}_{12}$ -labeled PCDD/DF and PCB congeners (Table 1) as a clean-up spike before extraction. The samples were extracted using liquid–liquid extraction with saturated ammonium sulfate, using 1:3 v/v ethanol:*n*-hexane for blood and with saturated sodium oxalate and 1:1 v/v ethanol:*n*-hexane and diethyl ether for breast milk. After the *n*-hexane layer was separated, the residue was extracted twice with *n*-hexane. The combined *n*-hexane extract was then rinsed with 5% NaCl solution. Following this treatment, the *n*-hexane layer was dehydrated with anhydrous sodium sulfate and evaporated. The lipid extract was weighed. Then the extract was dissolved in *n*-hexane, and purified by multilayer silica gel column chromatography. The column was composed of  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , silica gel, 10%

(w/w)  $\text{AgNO}_3$ /silica gel, silica gel, 50% (w/w)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ /silica gel, silica gel, 2% (w/w) KOH/silica gel and silica gel layers from top to bottom. The eluate was divided into two aliquots after it was concentrated. The aliquot for PCB measurement was concentrated without further purification. The aliquot for PCDD/DF and dioxin-like PCB (DL-PCB) measurement was further purified and fractionated by active carbon dispersed silica gel column chromatography. The fraction including mono-*ortho* PCBs was eluted with 1:3 v/v dichloromethane: *n*-hexane. Then the fraction including PCDDs, PCDFs and non-*ortho* PCBs was eluted with toluene after this column was reversed. Finally,  $^{13}\text{C}_{12}$ -labeled congeners were added to the concentrated eluates for the syringe-spike (Table 1).

Congener-specific determination of PCDD/DFs and PCBs was performed by HRGC (6890 series GC system, Agilent Technologies Inc., USA)–HRMS (AutoSpec-Ultima, Micromass Ltd., UK). The carrier gas was helium. Determination was done using positive electron ionization (EI+) for HRMS using the selected ion monitoring mode (SIM) with a mass resolution of  $>10,000$ . In the measurement of PCDD/DFs, the solvent cut large volume injection system (SGE Ltd., Australia) was used to improve the sensitivity of measurement. Measurement of mono-*ortho* PCBs and PCBs was performed using the splitless injection mode. These measuring conditions of HRGC–HRMS

**Table 1** –  $^{13}\text{C}_{12}$ -labeled congeners used in this study

PCDD/DFs	PCBs	BZ number <sup>a</sup>
Clean-up spike	Clean-up spike	
2,3,7,8-TeCDD	4-MoCB	(#3)
1,2,3,7,8-PeCDD	2,4'-DiCB	(#8)
1,2,3,4,7,8-HxCDD	4,4'-DiCB	(#15)
1,2,3,6,7,8-HxCDD	2,4,4'-TrCB	(#28)
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2,4,5'-TrCB	(#31)
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	3,4,4'-TrCB	(#37)
OCDD	2,2',5,5'-TeCB	(#52)
2,3,7,8-TeCDF	3,3',4,4'-TeCB	(#77)
1,2,3,7,8-PeCDF	3,4,4',5'-TeCB	(#81)
2,3,4,7,8-PeCDF	2,2',3,5',6'-PeCB	(#95)
1,2,3,4,7,8-HxCDF	2,2',4,5,5'-PeCB	(#101)
1,2,3,6,7,8-HxCDF	2,3,3',4,4'-PeCB	(#105)
1,2,3,7,8,9-HxCDF	2,3,4,4',5'-PeCB	(#114)
2,3,4,6,7,8-HxCDF	2,3',4,4',5'-PeCB	(#118)
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2',3,4,4',5'-PeCB	(#123)
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	3,3',4,4',5'-PeCB	(#126)
OCDF	2,2',4,4',5,5'-HxCB	(#153)
	2,3,3',4,4',5'-HxCB	(#156)
	2,3,3',4,4',5'-HxCB	(#157)
Syringe spike	2,3',4,4',5,5'-HxCB	(#167)
1,2,3,4-TeCDF	3,3',4,4',5,5'-HxCB	(#169)
	2,2',3,3',4,4',5'-HpCB	(#170)
	2,2',3,4,4',5,5'-HpCB	(#180)
	2,3,3',4,4',5,5'-HpCB	(#189)
	2,2',3,3',4,4',5,5'-OoCB	(#194)
	2,2',3,3',5,5',6,6'-OoCB	(#202)
	2,2',3,3',4,4',5,5',6'-NoCB	(#206)
	DeCB	(#209)
	Syringe spike	
	2,3',4',5'-TeCB	(#70)
	2,3,3',5,5'-PeCB	(#111)
	2,2',3,4,4',5'-HxCB	(#138)
	2,2',3,3',5,5',6'-HpCB	(#178)

<sup>a</sup> Numbering of PCBs according to BZ numbers (Ballschmiter and Zell, 1980).



**Table 2 – HRGC–HRMS conditions for PCDD/DFs and PCBs**

Gas chromatograph (6890 series GC system, Agilent)
Injector temperature: 280 °C
Injection mode
SCLV <sup>a</sup> injection system for PCDDs, PCDFs and non-ortho PCBs (SGE)
Splitless for mono-ortho PCBs and PCBs (Agilent)
Injection volume
PCDDs, PCDFs, non-ortho PCBs: 7.5 µL
Mono-ortho PCBs and PCBs: 2.5 µL
Column oven temperature
PCDDs, PCDFs and non-ortho PCBs
160 °C (3.5 min)–20 °C/min–300 °C (8 min)–70 °C/min–195 °C (0.5 min)–3 °C/min–300 °C (hold)
Mono-ortho PCBs
130 °C (1 min)–15 °C/min–210 °C–3.0 °C/min–290 °C–10 °C/min–330 °C (hold)
PCBs
120 °C (1 min)–20 °C/min–210 °C–2.0 °C/min–250 °C–10 °C/min–330 °C (hold)
Analytical capillary column
PCDDs, PCDFs and non-ortho PCBs: BPX-Dioxin I (30 m, 0.15 mm i.d., SGE)
Mono-ortho PCBs: BPX5 (30 m, 0.25 mm i.d., 0.25 mm film thickness, SGE)
PCBs: HT8-PCB (60 m, 0.25 mm i.d., Kanto Chemical Co. Inc.)
Mass spectrometer (AutoSpec-Ultima, Micromass)
Measuring mode: SIM
Interface temperature: 290 °C
Ion source temperature: 320 °C
Trap current: 500 mA
Electronic energy: 30–40 eV
Resolution: >10,000
Acceleration voltage: 8 kV
Mass correction: Lockmass mode (PFK)

<sup>a</sup> Solvent cut large volume injection system.

are shown in Table 2. The limit of detection (LOD) for each compound was identified by a signal-to-noise ratio of three. LODs of PCDD/DFs were as follows: PCDD/DFs, 0.003–0.02 pg g<sup>-1</sup> wet in breast milk, 0.001–0.004 pg g<sup>-1</sup> wet in maternal and cord blood; DL-PCBs, 0.03 pg g<sup>-1</sup> wet in breast milk, 0.01 pg g<sup>-1</sup> wet in maternal and cord blood; PCBs, 0.1 pg g<sup>-1</sup> wet in breast milk, 0.03 pg g<sup>-1</sup> wet in maternal and cord blood. The congeners measured were seventeen 2,3,7,8-substituted PCDD/PCDFs and twelve DL-PCBs with the World Health Organization (WHO)-defined toxic equivalent factors (TEF) (Van den Berg et al., 1998), and all PCBs. The PCB congeners were labeled by the Bz numbers (Ballschmiter and Zell, 1980). The concentrations of PCB congeners below the LOD were set at zero. TEQ was calculated using the WHO-TEF (Van den Berg et al., 1998) and the amounts of congeners below the LOD were considered to half the value of the LOD. These chemical analyses were performed by IDEA Consultants, Inc. (Tokyo, Japan).

#### 2.4. Quality control

A reference blood sample was analyzed once every month, and analytical values fell within the predefined range. Blank samples were analyzed for every batch on a 10% basis, and they did not contain significant amounts of the target compounds. Recovery of the clean-up spike for each sample

ranged from 50% to 120% for PCDD/DFs and DL-PCBs, and from 40% to 130% for PCBs.

#### 2.5. Statistical analysis

The values of PCDD/DFs and PCBs after log transformation were used in statistical analysis. BMI was calculated by the weight and height before pregnancy. The total fish intake was adjusted by body weight. The body weight used was the average of the weights before pregnancy and delivery. For univariate analyses, maternal age, BMI, the rate of body weight increase, gestational age, total fish intake, and offspring body weight were compared between the primipara and multipara groups using one way analysis of variance (ANOVA). Pearson's correlation coefficients were calculated for linear relationships. Multiple linear regression analysis was performed as the concentration of each chemical compound was set as a dependent variable, and maternal characteristics such as maternal age, parity, fish intake, BMI and the rate of body weight increase during pregnancy were selected as independent variables.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The software package JMP 5.1.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) was used to analyze the data.

### 3. Results

#### 3.1. Maternal characteristics

Characteristics of the 49 participants selected in consideration of parity are shown in Table 3. As results of the ANOVA, there was a significant difference in the maternal age. But the BMI, rate of body weight increase during pregnancy, total fish intake, gestational age, and the offspring body weight were

**Table 3 – Maternal characteristics in this study**

Total number	49
Maternal age at delivery (years) <sup>a</sup>	32.4 ± 4.7
Maternal education (12 years or less/more than 13 years)	6/43 (12%/88%)
Paternal education (12 years or less/more than 13 years)	19/30 (39%/61%)
Smoking habit (non-smoker/ex-smoker/current smoker)	41/3/5 (84%/6%/10%)
Alcohol drinking (yes/no)	13/36 (27%/73%)
Parity (first/second/third and fourth)	25/14/10 (51%/29%/20%)
Maternal total fish intake (g kg <sup>-1</sup> body weight <sup>-1</sup> year <sup>-1</sup> ) <sup>a,b</sup>	437 ± 356
Maternal BMI before pregnancy (kg m <sup>-2</sup> ) <sup>a</sup>	21.4 ± 2.5
Maternal BMI before delivery (kg m <sup>-2</sup> ) <sup>a</sup>	25.3 ± 2.7
Rate of body weight increase <sup>a,c</sup>	0.19 ± 0.07
Delivery type: Caesarian section (yes/no)	11/38 (22%/78%)
Offspring sex (male/female)	19/30 (39%/61%)
Gestational age (weeks) <sup>a</sup>	39.5 ± 1.2
Offspring body weight (g) <sup>a</sup>	3143 ± 359

<sup>a</sup> Arithmetic mean (SD).

<sup>b</sup> The average of the weights before pregnancy and delivery.

<sup>c</sup> Rate of body weight increase was calculated as follows: [(maternal weight before delivery) – (maternal weight before pregnancy)] / (maternal weight before pregnancy).



Table 4

	Whole weight level (pg/g <sup>-1</sup> wet)					Lipid weight level (pg/g <sup>-1</sup> lipid)				
	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>A. Levels of PCDD/DFs and DL-PCBs in breast milk</b>										
Lipid content (%)	–	–	–	–	–	4.22	1.69	4.03	1.58	10.1
2,3,7,8-TeCDD	0.041	0.034	0.039	N.D.	0.180	0.93	0.59	0.97	N.D.	2.21
1,2,3,7,8-PeCDD	0.179	0.122	0.160	0.038	0.720	4.18	1.94	3.69	0.97	8.93
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.071	0.052	0.060	N.D.	0.290	1.6	0.88	1.5	N.D.	4.3
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.545	0.339	0.440	0.130	1.60	12.8	6.14	11.8	3.1	32.7
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.098	0.063	0.090	0.025	0.330	2.3	1.11	2.0	0.7	5.46
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.284	0.168	0.270	0.061	0.870	6.8	3.3	6.3	2.5	21.6
OCDD	1.80	1.29	1.40	0.360	7.10	43.6	28.9	37.6	14.8	178
2,3,7,8-TeCDF	0.030	0.017	0.027	N.D.	0.078	0.73	0.35	0.70	N.D.	1.70
1,2,3,7,8-PeCDF	0.007	0.009	0.005	N.D.	0.041	0.16	0.17	0.16	N.D.	0.48
2,3,4,7,8-PeCDF	0.301	0.227	0.270	0.057	1.20	6.91	3.83	5.59	1.43	18.4
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.093	0.062	0.077	0.024	0.330	2.1	1.0	1.9	0.5	5.5
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.113	0.083	0.092	0.027	0.470	2.6	1.3	2.2	0.7	6.7
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.002	0.005	N.D.	N.D.	0.031	0.04	0.09	N.D.	N.D.	0.5
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.071	0.062	0.060	N.D.	0.340	1.6	1.1	1.5	N.D.	6.5
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.059	0.029	0.053	N.D.	0.140	1.5	0.6	1.4	N.D.	2.8
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.003	0.005	N.D.	N.D.	0.026	0.06	0.1	N.D.	N.D.	0.4
OCDF	0.059	0.015	0.060	N.D.	0.090	1.6	0.7	1.5	N.D.	3.3
Total PCDD/DFs	3.75	2.25	3.22	1.01	10.9	89.5	44.3	82.5	39.4	274
3,3',4,4'-TeCB (#77)	0.131	0.052	0.120	0.050	0.260	3.3	1.2	3.0	1.5	7.0
3,4,4',5'-TeCB (#81)	0.088	0.055	0.070	N.D.	0.270	2.1	0.9	1.9	N.D.	4.5
3,3',4,4',5'-PeCB (#126)	2.02	1.57	1.70	0.420	9.70	46.5	23.8	44.5	12.4	132
3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)	1.17	0.752	1.10	0.330	4.40	27.5	12.3	24.5	7.7	59.5
2,3,3',4,4'-PeCB (#105)	76.3	53.8	64.0	12.0	320	1782	881	1607	443	4714
2,3,4,4',5'-PeCB (#114)	21.2	14.3	17.0	2.90	76.0	504	258	461	110	1166
2,3',4,4',5'-PeCB (#118)	355	247	310	56.0	1400	8288	4136	7700	1829	22825
2',3,4,4',5'-PeCB (#123)	4.88	3.98	3.90	0.92	25.0	112	57.4	103	28.1	258
2,3,3',4,4',5'-HxCB (#156)	103	67.1	87.0	17.0	360	2460	1242	2295	528	5755
2,3,3',4,4',5'-HxCB (#157)	24.7	16.1	21.0	4.20	89.0	591	300	537	132	1340
2,3',4,4',5,5'-HxCB (#167)	40.0	27.5	35.0	7.40	160	942	462	844	220	2407
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (#189)	7.71	4.69	6.90	1.70	27.0	184	80.9	166	40.1	397
Total DL-PCBs	636	429	580	103	2472	14941	7204	13835	3453	38749
PCDD/DFs-TEQ	0.48	0.33	0.43	0.11	1.85	11.1	5.3	9.8	2.4	25.0
DL-PCBs-TEQ	0.34	0.24	0.32	0.066	1.46	7.8	3.7	6.9	2.1	20.6
Total TEQ	0.81	0.56	0.70	0.19	3.31	18.8	8.7	17.1	4.5	45.6
<b>B. Levels of PCDD/DFs and DL-PCBs in maternal blood</b>										
Lipid content (%)	–	–	–	–	–	0.69	0.080	0.68	0.52	0.86
2,3,7,8-TeCDD	0.006	0.003	0.006	N.D.	0.014	0.9	0.5	0.8	N.D.	1.8
1,2,3,7,8-PeCDD	0.026	0.012	0.023	0.010	0.063	3.9	1.9	3.5	1.3	9.9
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.011	0.006	0.011	N.D.	0.029	1.7	0.9	1.54	N.D.	4.6
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.090	0.049	0.087	0.027	0.300	13.2	7.4	12.6	3.8	47.1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.020	0.010	0.018	0.007	0.052	3.0	1.5	2.7	0.9	8.2
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.097	0.047	0.091	0.044	0.260	14.4	7.3	12.7	6.0	40.8
OCDD	0.957	0.759	0.770	0.310	4.80	141	115	104	43.8	754
2,3,7,8-TeCDF	0.005	0.002	0.005	N.D.	0.010	0.7	0.4	0.7	N.D.	1.5
1,2,3,7,8-PeCDF	0.001	0.001	0.002	N.D.	0.005	0.2	0.2	0.2	N.D.	0.7
2,3,4,7,8-PeCDF	0.035	0.018	0.031	0.011	0.085	5.2	2.6	4.5	1.5	12.4
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.016	0.007	0.014	0.006	0.045	2.3	1.2	1.9	0.9	7.1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.020	0.009	0.018	0.006	0.053	3.0	1.5	2.6	0.8	8.3
1,2,3,7,8,9-HxCDF	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.003	0.01	0.06	N.D.	N.D.	0.4
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.011	0.006	0.010	N.D.	0.031	1.7	1.0	1.4	N.D.	5.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.019	0.006	0.018	0.012	0.037	2.8	0.9	2.7	1.6	5.8
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.001	0.001	N.D.	N.D.	0.004	0.1	0.2	N.D.	N.D.	0.7
OCDF	0.016	0.006	0.017	N.D.	0.034	2.4	1.0	2.4	N.D.	5.1
Total PCDD/DFs	1.33	0.881	1.14	0.469	5.76	196	134	156	66.3	904
3,3',4,4'-TeCB (#77)	0.03	0.008	0.03	0.02	0.05	4	1	4	2	9
3,4,4',5'-TeCB (#81)	0.004	0.006	N.D.	N.D.	0.02	0.5	0.9	N.D.	N.D.	4
3,3',4,4',5'-PeCB (#126)	0.21	0.11	0.19	0.06	0.52	31	16	27	9	72
3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)	0.14	0.058	0.13	0.05	0.26	21	9	19	6	41
2,3,3',4,4'-PeCB (#105)	7.30	3.45	6.50	1.80	17.0	1065	510	935	265	2462

(continued on next page)



Table 4 (continued)

	Whole weight level (pg/g <sup>-1</sup> wet)					Lipid weight level (pg/g <sup>-1</sup> lipid)				
	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>B. Levels of PCBs in maternal blood</b>										
2,3,4,4',5-PeCB (#114)	2.30	1.10	2.10	0.50	4.7	339	166	322	74	679
2,3',4,4',5-PeCB (#118)	36.0	17.9	32.0	8.70	80.0	5286	2658	4782	1279	11323
2',3,4,4',5-PeCB (#123)	0.47	0.23	0.45	0.09	1.10	69	34	68	13	158
2,3,3',4,4',5-HxCB (#156)	11.6	5.33	10.0	2.60	22.0	1709	818	1540	337	3688
2,3,3',4,4',5'-HxCB (#157)	3.14	1.46	2.80	0.73	6.10	464	223	423	95	990
2,3',4,4',5'-HxCB (#167)	5.52	2.58	5.10	1.40	12.0	811	380	756	195	1805
2,3,3',4,4',5'-HpCB (#189)	1.25	0.53	1.10	0.28	2.60	183	78	164	36	341
Total DL-PCBs	67.9	31.7	62.0	16.8	145	9983	4730	9560	2384	20769
PCDD/DFs-TEQ	0.069	0.032	0.064	0.025	0.167	10.1	4.8	9.5	3.5	26.1
DL-PCBs-TEQ	0.036	0.017	0.033	0.010	0.080	5.2	2.5	4.8	1.4	11.1
Total TEQ	0.104	0.047	0.094	0.040	0.210	15.4	7.0	13.8	5.2	33.0
<b>C. Levels of PCDD/DFs and DL-PCBs in cord blood</b>										
Lipid content (%)	–	–	–	–	–	0.28	0.051	0.28	0.18	0.39
2,3,7,8-TeCDD	0.001	0.001	0.002	N.D.	0.003	0.6	0.5	0.6	N.D.	1.4
1,2,3,7,8-PeCDD	0.007	0.004	0.007	N.D.	0.018	2.6	1.4	2.3	N.D.	6.2
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.002	0.005	0.002	N.D.	0.033	0.9	1.5	0.9	N.D.	10.2
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.023	0.012	0.022	0.008	0.076	8.4	4.7	8.1	2.3	29.3
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.006	0.004	0.005	N.D.	0.021	2.1	1.34	2.0	N.D.	6.5
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.016	0.007	0.014	0.007	0.036	5.7	2.8	5.1	2.0	13.9
OCDD	0.124	0.095	0.095	0.034	0.650	46	38	34	13	251
2,3,7,8-TeCDF	0.003	0.006	0.002	N.D.	0.037	1.1	2.5	0.5	N.D.	16.5
1,2,3,7,8-PeCDF	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.002	0.1	0.2	N.D.	N.D.	0.7
2,3,4,7,8-PeCDF	0.010	0.005	0.009	N.D.	0.025	3.6	2.0	3.1	N.D.	8.9
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.005	0.002	0.005	N.D.	0.013	1.8	0.9	1.7	N.D.	5.0
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.006	0.004	0.006	N.D.	0.023	2.4	1.6	2.2	N.D.	8.9
1,2,3,7,8,9-HxCDF	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.003	0.002	0.003	N.D.	0.011	1.1	0.9	1.1	N.D.	4.2
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.008	0.002	0.008	0.005	0.015	3.0	1.0	2.9	1.5	5.8
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
OCDF	0.009	0.003	0.009	N.D.	0.017	3	1	3	N.D.	7
Total PCDD/DFs	0.223	0.125	0.188	0.085	0.895	82.6	51.3	73.8	24.5	345
3,3',4,4'-TeCB (#77)	0.005	0.006	N.D.	N.D.	0.02	2	2	N.D.	N.D.	8
3,4,4',5'-TeCB (#81)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3,3',4,4',5-PeCB (#126)	0.05	0.02	0.05	0.01	0.12	20	10	17	4	46
3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)	0.02	0.01	0.02	N.D.	0.06	9	5	8	N.D.	23
2,3,3',4,4'-PeCB (#105)	1.87	0.80	1.80	0.46	3.90	689	336	616	167	1583
2,3,4,4',5-PeCB (#114)	0.57	0.25	0.55	0.12	1.10	209	97	201	43	425
2,3',4,4',5-PeCB (#118)	9.03	4.04	8.60	2.20	19.0	3327	1695	2939	730	8593
2',3,4,4',5-PeCB (#123)	0.13	0.06	0.13	0.04	0.28	48	23	44	14	118
2,3,3',4,4',5-HxCB (#156)	2.42	1.13	2.40	0.44	5.70	884	430	862	156	2200
2,3,3',4,4',5'-HxCB (#157)	0.69	0.31	0.67	0.13	1.60	253	123	242	46	617
2,3',4,4',5,5'-HxCB (#167)	1.15	0.48	1.10	0.24	2.50	422	203	399	85	956
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (#189)	0.21	0.09	0.20	0.04	0.46	75	34	66	14	178
Total DL-PCBs	16.1	6.85	16.1	3.83	31.9	5937	2845	5459	1360	14029
PCDD/DFs-TEQ	0.019	0.009	0.018	0.006	0.045	7.0	3.6	6.4	1.6	17.5
DL-PCBs-TEQ	0.009	0.004	0.008	0.002	0.018	3.2	1.5	2.8	0.60	6.89
Total TEQ	0.028	0.012	0.026	0.009	0.060	10.1	4.8	9.9	3.2	23.0

DL-PCBs: dioxin-like PCBs; SD: standard deviation.

N.D. is not detected; the measurement was below the detection limit.

The amount of a congener below the detection limit was considered to be half the value of the detection limit. TEQ was calculated by the use of toxic equivalent factor values proposed by the World Health Organization (Van den Berg et al., 1998).

not significantly different between the primipara and multipara groups (data not shown).

### 3.2. Dioxin concentration and distribution

The concentrations of dioxin in breast milk, maternal blood, and cord blood on whole weight and lipid weight bases are

shown in Table 4A–C. The TEQ for each specimen was in the order of breast milk > maternal blood > cord blood. The difference of concentrations on a lipid weight basis among specimens was smaller than that on a whole weight basis. The contribution of the TEQ derived from PCDD/DFs to total TEQ was higher than for DL-PCBs. Compared with maternal blood and cord blood, the contribution of the TEQ derived from DL-

PCB to total TEQ in breast milk was slightly higher. The contribution of each congener to total TEQ is shown in Fig. 2, in which it can be seen that the congeners 1,2,3,7,8-PeCDD, 2,3,4,7,8-PeCDF and 3,3',4,4',5-PeCB (#126) contributed to total TEQ. The sum of TEQs derived from four congeners accounted for about 60% of the total TEQ in each specimen.

### 3.3. PCB concentration and distribution

The concentrations of PCBs on a whole wet weight basis and on a lipid basis in breast milk, maternal blood, and cord blood are shown in Table 5A–C, respectively. These congeners, which accounted for more than 1% of total PCBs, were selected. They were compounds located at the 4,4'-chlorine position. The predominant congeners were #118, #138, #153 and #180. The sum of these four congeners accounted for about 50% of the total PCBs in each specimen. In addition, it was found that the DL-PCB concentration in total PCBs accounted for about 10% in each specimen. The predominant homologues were penta-CBs, hexa-CBs and hepta-CBs. The concentration in each specimen was in the order of breast milk > maternal blood > cord blood. Compared with the ratio of each congener to total PCBs in each specimen, a difference of ratio with regard to low-contributing congeners was observed among the three specimens.

### 3.4. Relationships of dioxins and PCBs among specimens

With regard to the sets of samples of breast milk, maternal blood, and cord blood, Pearson's correlation coefficients for dioxins and PCBs on a lipid basis between specimens are shown in Table 6. These correlations were high ( $r=0.75\text{--}0.94$ ,  $p<0.001$ ), whereas correlation coefficients on a whole weight

basis ( $r=0.67\text{--}0.90$ ,  $p<0.001$ ) were slightly lower than on a lipid basis (data not shown). This result showed that the concentrations of TEQs and PCBs in each specimen were mutually related. The Pearson's correlation coefficients between total TEQ and total PCBs in the same specimen were high, as shown in Table 7. On the other hand, the Pearson's correlation coefficients between total TEQ and total PCDD/DFs was lower than between total TEQ and total PCBs.

### 3.5. Multiple linear regression analysis

To assess the associations between the TEQ value or concentrations of PCBs in each specimen and maternal characteristics related to exposure levels, multiple linear regression analysis was performed (Table 8). As a result, parity was found to be significantly negatively associated with all dependent variables (standardized partial regression coefficient:  $\beta=-0.196$  to  $-0.093$ ,  $p<0.01$ ) except for the sums of mono-, di-, and tri-PCBs in maternal blood and cord blood. Furthermore, PCB in breast milk and maternal blood was positively associated with maternal age ( $\beta=0.149\text{--}0.230$ ,  $p<0.05$ ). However, the TEQ was not except for the TEQ derived from DL-PCBs in maternal blood. On the other hand, concentrations of these contaminants were not associated with BMI or fish intake.

## 4. Discussion

In this study, congener-specific analysis of PCDD/DFs and PCBs in breast milk, maternal blood and cord blood was performed using HRGC–HRMS with isotopic dilution. Concentrations of TEQs and PCBs on a whole weight basis and lipid

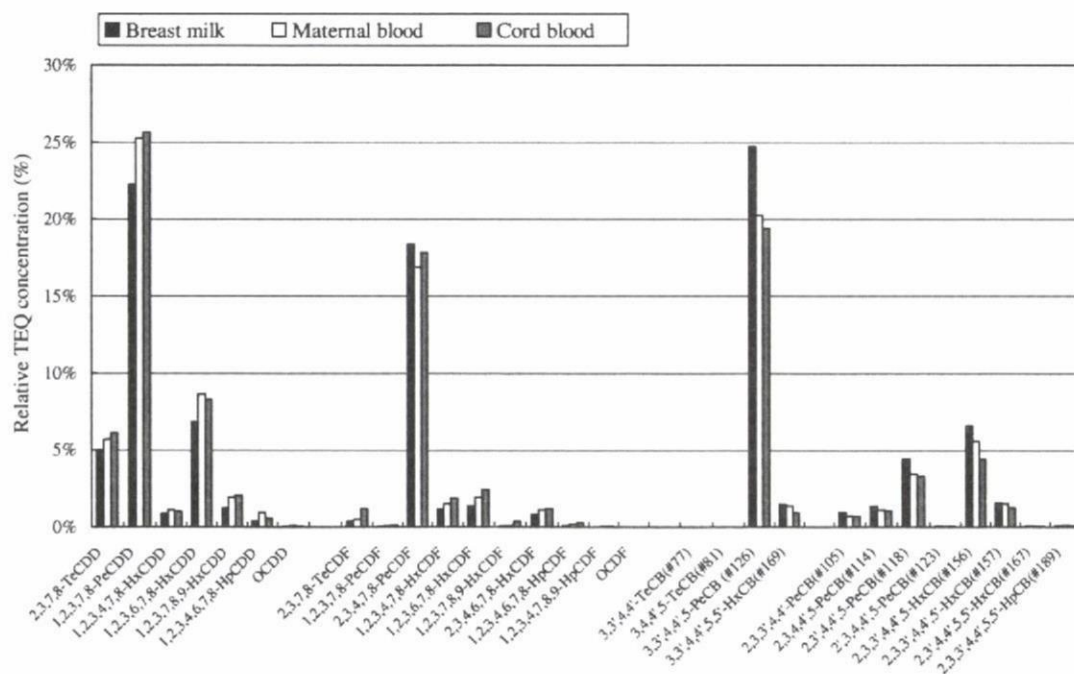


Fig. 2 – Distribution of each dioxin congener TEQ in total TEQ.



Table 5

	Whole weight level (pg/g <sup>-1</sup> wet)					Lipid weight level (ng/g <sup>-1</sup> lipid)				
	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>A. Levels of PCBs in breast milk</b>										
Total MonoCBs	0.6	0.2	0.5	0.3	1.4	0.014	0.009	0.012	N.D.	0.034
#11	2.9	0.8	2.7	1.7	5.5	0.079	0.033	0.067	0.036	0.164
Total DiCBs	4.1	1.3	4.0	1.7	7.2	0.111	0.055	0.103	0.036	0.264
#28*	56.1	38.2	45.2	9.4	208	1.31	0.619	1.26	0.412	3.00
Total TriCBs	63.4	40.0	49.4	13.6	222	1.50	0.643	1.44	0.521	3.19
#61/74*	239	181	189	31.7	1019	5.67	3.10	5.23	0.894	13.1
#66*	47.7	32.7	39.0	7.9	184	1.11	0.547	1.01	0.290	2.88
Total TetraCBs	343	238	275	56.0	1358	8.10	3.94	7.28	2.08	17.3
#99*	212	155	187	36.9	973	4.91	2.38	4.45	1.03	11.6
#105*	81.5	60.8	70.3	13.2	382	1.88	0.912	1.76	0.442	4.64
#118*	352	251	314	59.4	1450	8.22	4.28	7.39	1.84	22.9
Total PentaCBs	785	548	702	135	3294	18.3	8.76	16.3	4.51	45.1
#138*	555	404	521	93.7	2499	13.1	6.70	11.9	2.72	31.8
#146	162	122	141	27.1	743	3.82	2.08	3.31	0.935	8.93
#153*	1181	874	1114	217	5426	27.8	14.5	24.3	6.31	64.8
#156*	105	68.4	87.0	18.5	381	2.53	1.24	2.37	0.578	5.60
#163/164	262	190	224	41.0	1131	6.20	3.34	5.38	1.45	14.9
Total HexaCBs	2496	1808	2372	441	11149	58.9	30.2	50.2	13.5	138
#170*	173	120	138	37.3	704	4.10	2.07	3.40	0.869	9.34
#177	43.7	36.3	31.5	4.8	212	1.05	0.643	0.851	0.101	2.67
#178	55.3	40.2	46.6	12.4	245	1.31	0.681	1.10	0.262	2.93
#180*	465	308	357	106	1795	11.1	5.34	9.95	2.23	25.3
#182*/187	244	172	210	53.4	1031	5.80	2.94	5.10	1.26	13.0
#183*	64.4	46.2	59.9	14.9	294	1.52	0.718	1.41	0.390	3.55
Total HeptaCBs	1149	781	967	257	4663	27.4	13.3	24.8	5.94	61.4
#194*	35.8	22.6	30.0	7.2	120	0.856	0.401	0.717	0.151	1.94
#196*/203	38.8	23.8	34.6	8.7	140	0.932	0.399	0.851	0.183	1.84
#198/199	43.2	26.6	35.9	8.7	148	1.04	0.473	0.940	0.183	2.04
Total OctaCBs	151	92.8	128	31.6	527	3.63	1.60	3.27	0.668	7.20
Total NonaCBs	11.5	6.0	10.4	2.8	31.1	0.280	0.111	0.257	0.060	0.541
DecaCB	3.3	1.8	3.1	0.8	9.8	0.080	0.033	0.074	0.017	0.180
∑Cl 1–3CBs	68.1	40.5	52.9	15.8	230	1.62	0.656	1.55	0.657	3.35
∑Cl 4–6CBs	3624	2573	3271	632	15800	85.3	42.2	75.7	20.1	200
∑Cl 7–9CBs	1311	878	1105	297	5221	31.3	14.9	28.8	6.67	68.9
∑DL-PCBs	638	444	575	110	2628	15.0	7.43	13.8	3.48	38.7
∑4 congeners <sup>a</sup>	2552	1819	2503	475	11171	60.2	30.2	52.0	14.5	145
Total PCBs	5007	3468	4722	954	21262	118	57.0	104	31.2	272
<b>B. Levels of PCBs in maternal blood</b>										
Total MonoCBs	0.01	0.10	N.D.	N.D.	0.72	0.003	0.018	N.D.	N.D.	0.123
#11	20.0	24.5	10.6	3.09	100	2.90	3.53	1.46	0.359	15.6
Total DiCBs	20.4	24.7	10.8	3.09	102	2.96	3.55	1.57	0.359	15.8
#28*	4.20	1.86	3.87	1.35	11.6	0.616	0.276	0.562	0.199	1.60
Total TriCBs	5.58	1.97	5.49	2.42	13.3	0.818	0.298	0.790	0.351	1.82
#61/74*	20.2	11.0	18.7	3.68	52.0	2.97	1.61	2.82	0.541	7.16
#66*	4.02	1.81	3.83	1.12	10.3	0.591	0.271	0.539	0.165	1.41
Total TetraCBs	29.3	13.8	27.4	6.19	77.1	4.29	2.02	4.21	0.910	10.6
#99*	17.7	8.27	16.9	4.22	36.9	2.59	1.19	2.46	0.621	5.48
#105*	7.15	3.47	6.16	1.81	16.2	1.05	0.513	0.933	0.266	2.43
#118*	35.8	17.7	31.4	8.85	79.2	5.25	2.60	4.81	1.30	10.9
Total PentaCBs	73.8	33.7	65.5	17.9	165	10.8	4.93	10.0	2.63	22.7
#138*	50.6	23.7	45.6	13.4	109	7.44	3.48	6.93	1.74	16.2
#146	15.1	7.39	13.1	3.64	35.7	2.21	1.08	1.98	0.473	4.68
#153*	123	57.9	116	28.9	256	18.1	8.56	15.9	3.75	38.9
#156*	10.6	5.15	9.95	2.35	24.0	1.57	0.795	1.48	0.305	3.77
#163/164	24.0	11.7	21.7	5.59	52.8	3.54	1.73	3.20	0.725	7.23
Total HexaCBs	247	114	223	61.5	507	36.3	16.9	31.5	7.98	76.8
#170*	22.1	10.6	19.7	4.64	56.2	3.25	1.56	2.91	0.601	7.38
#177	5.38	2.61	4.73	1.42	13.2	0.786	0.374	0.658	0.201	1.74
#178	5.56	2.62	4.79	1.16	13.2	0.818	0.386	0.709	0.150	1.73
#180*	59.3	27.2	51.7	12.3	137	8.73	4.01	8.20	1.60	18.0
#182*/187	29.0	14.0	25.4	6.54	71.5	4.26	2.03	3.71	0.848	9.39
#183*	7.93	3.58	7.18	2.11	17.4	1.16	0.518	1.01	0.274	2.53



Table 5 (continued)

	Whole weight level (pg/g <sup>-1</sup> wet)					Lipid weight level (ng/g <sup>-1</sup> lipid)				
	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>B. Levels of PCBs in maternal blood</b>										
Total HeptaCBs	142	65.3	125	31.7	334	20.9	9.56	19.0	4.11	43.8
#194*	7.92	3.36	7.22	1.66	18.3	1.16	0.495	1.09	0.215	2.40
#196*/203	8.74	3.52	7.96	1.88	17.1	1.28	0.513	1.18	0.243	2.36
#198/199	9.21	3.95	8.28	1.94	18.8	1.35	0.583	1.19	0.252	2.51
Total OctaCBs	32.5	13.4	29.6	7.20	67.1	4.77	1.97	4.34	0.930	8.81
Total NonaCBs	4.68	1.95	4.43	1.17	10.3	0.684	0.272	0.637	0.151	1.30
DecaCB	2.58	0.94	2.48	0.60	5.56	0.377	0.129	0.367	0.078	0.730
∑Cl 1–3CBs	26.0	24.8	16.8	6.82	110	3.78	3.57	2.48	0.816	17.1
∑Cl 4–6CBs	350	158	317	88.7	748	51.4	23.4	47.5	13.0	106
∑Cl 7–9CBs	179	80.0	159	40.1	411	26.4	11.7	24.0	5.19	53.9
∑DL-PCBs	65.9	31.0	59.5	16.7	143	9.68	4.61	9.08	2.38	19.9
∑4 congeners <sup>a</sup>	269	124	239	65.4	538	39.5	18.2	35.7	8.48	83.2
Total PCBs	558	237	519	157	1097	82.0	35.0	75.7	20.3	161
<b>C. Levels of PCBs in cord blood</b>										
Total MonoCBs	0.02	0.03	N.D.	N.D.	0.12	0.01	0.01	N.D.	N.D.	0.05
#11	0.39	0.10	0.37	0.25	0.73	0.14	0.05	0.13	0.07	0.29
Total DiCBs	0.63	0.20	0.58	0.36	1.47	0.23	0.09	0.22	0.12	0.52
#28*	1.68	0.74	1.50	0.60	4.40	0.61	0.29	0.55	0.22	1.46
Total TriCBs	2.31	0.79	2.22	1.24	5.32	0.84	0.32	0.76	0.38	1.79
#61/74*	5.86	2.94	5.68	1.22	13.2	2.14	1.11	2.14	0.45	5.03
#66*	1.37	0.61	1.25	0.39	3.00	0.50	0.25	0.44	0.17	1.15
Total TetraCBs	8.94	3.93	8.52	2.70	18.9	3.27	1.56	3.03	0.82	7.82
#99*	4.68	2.04	4.23	1.21	9.97	1.72	0.87	1.63	0.46	4.51
#105*	1.88	0.89	1.71	0.42	3.87	0.69	0.36	0.62	0.19	1.74
#118*	8.26	3.79	7.50	2.14	17.4	3.04	1.56	2.70	0.76	7.87
Total PentaCBs	18.4	7.97	17.1	5.35	37.7	6.76	3.34	6.10	1.73	17.0
#138*	12.4	5.69	11.3	3.37	28.3	4.55	2.33	4.19	1.20	12.8
#146	3.47	1.72	3.20	0.82	8.66	1.28	0.71	1.04	0.29	3.92
#153*	26.8	12.4	24.0	6.71	60.8	9.87	5.14	8.38	2.38	27.5
#156*	2.33	1.11	2.17	0.47	5.82	0.85	0.41	0.81	0.17	1.88
#163/164	6.77	3.48	5.85	1.71	18.1	2.49	1.39	2.18	0.61	6.91
Total HexaCBs	57.4	26.3	50.3	15.2	127	21.1	10.8	18.5	5.39	57.6
#170*	4.56	2.02	4.18	0.79	9.55	1.68	0.81	1.44	0.28	3.69
#177	1.30	0.60	1.15	0.30	2.60	0.48	0.24	0.41	0.11	1.13
#178	1.20	0.53	1.16	0.23	2.41	0.44	0.22	0.39	0.08	1.09
#180*	11.8	5.33	10.6	2.32	23.8	4.32	2.12	3.75	0.82	9.70
#182*/187	5.99	2.73	5.64	1.21	11.9	2.20	1.13	1.87	0.43	5.36
#183*	1.57	0.66	1.52	0.39	2.95	0.57	0.27	0.53	0.14	1.32
Total HeptaCBs	29.1	12.8	26.4	5.99	56.6	10.7	5.18	9.25	2.13	24.3
#194*	1.13	0.48	0.98	0.22	2.54	0.41	0.19	0.36	0.08	0.91
#196*/203	1.34	0.52	1.24	0.30	2.58	0.49	0.21	0.42	0.11	1.00
#198/199	1.52	0.66	1.38	0.28	3.24	0.56	0.27	0.46	0.10	1.22
Total OctaCBs	5.12	2.11	4.77	1.08	10.4	1.88	0.85	1.59	0.38	3.81
Total NonaCBs	0.58	0.22	0.53	0.13	1.24	0.21	0.09	0.19	0.05	0.48
DecaCB	0.26	0.09	0.26	0.07	0.49	0.10	0.04	0.09	0.03	0.19
∑Cl 1–3CBs	2.96	0.83	2.87	1.75	5.82	1.08	0.36	0.99	0.51	2.08
∑Cl 4–6CBs	84.7	37.1	80.2	25.2	180	31.1	15.3	28.5	8.60	81.2
∑Cl 7–9CBs	34.8	15.0	31.7	7.21	66.6	12.8	6.08	11.1	2.56	28.6
∑DL-PCBs	15.0	6.68	13.7	3.73	30.2	5.50	2.70	5.06	1.33	13.7
∑4 congeners <sup>a</sup>	59.3	26.5	54.9	14.5	128	21.8	10.9	18.8	5.16	57.9
Total PCBs	123	52.0	116	34.5	247	45.1	21.4	40.0	12.2	112

SD: standard deviation.  
N.D. is not detected; the measurement was below the detection limit.  
Numbering of PCBs according to BZ numbers (Ballschmitter and Zell, 1980).  
Numbers with an asterisk had both para positions (4 and 4') chlorinated.  
<sup>a</sup> Sum of PCB#118, #138, #153, and #180.

weight basis among these specimens were in the order of breast milk > maternal blood > cord blood. The concentrations of TEQs and PCBs in breast milk on a whole weight basis were

29 and 41 times as high as in cord blood, respectively. On the other hand, the concentrations of TEQs and PCBs in breast milk on a lipid weight basis were 1.9 times and 2.6 times as



**Table 6 – Pearson's correlation coefficients of dioxins and PCBs in breast milk, maternal blood and cord blood on a lipid weight basis**

	Breast milk	Maternal blood
Total TEQ		
Maternal blood	0.94	–
Cord blood	0.79	0.84
PCDD/DFs-TEQ		
Maternal blood	0.94	–
Cord blood	0.79	0.83
DL-PCBs-TEQ		
Maternal blood	0.93	–
Cord blood	0.80	0.83
Total PCDD/DFs		
Maternal blood	0.89	–
Cord blood	0.75	0.85
Total PCBs		
Maternal blood	0.93	–
Cord blood	0.81	0.84

Pearson's *r* was calculated after log-transformation.

high as in cord blood, respectively. These results reflected the difference in the volume of lipid content in each sample because PCDD/DFs and PCBs have lipophilic and persistent properties. Concentration differences between maternal blood and cord blood on a lipid basis may suggest that all PCDD/DFs and PCBs would not pass from the mother to the fetus through the placenta.

The TEQs of PCDD/DFs and DL-PCBs in these specimens accounted for 59–69% and 31–41% of the total TEQ on a lipid weight basis, respectively. The congeners that contributed to total TEQ were 1,2,3,7,8-PeCDD, 2,3,4,7,8-PeCDF, and 3,3',4,4',5-PeCB (#126). The sum of the TEQs derived from these contaminants was about 60% in all specimens. Tsutsumi et al. (2001) reported from their total diet study that DL-PCBs accounted for about 50% of daily intake of total TEQ and that total TEQ levels were dominated by 1,2,3,7,8-PeCDD, 2,3,4,7,8-PeCDF and 3,3',4,4',5-PeCB (#126). These main congeners in food reflected the contaminants in the body. A difference was observed in the ratio of TEQs derived from PCDD/DFs and DL-PCBs between foodstuffs and the specimens in this study. This phenomenon might be due to the half-life of contaminants in the body (Masuda, 2001).

By congener-specific analysis of all PCB congeners, we found that the predominant congeners of PCBs were #118, #138, #153 and #180, which accounted for about 50% in each specimen. The predominant homologue in these specimens was hexa-CBs, followed by hepta-CBs, penta-CBs and tetra-CBs. This result was consistent with previous findings in human blood of Japanese (Hirai et al., 2005). In addition, these major congeners were mainly compounds located at the 4,4'-chlorine position. This feature might suggest that it is difficult for 4,4'-chlorinated biphenyl to be metabolized in the human body. The predominant PCB congener detected was similar in each specimen. On the other hand, congeners making small contributions to the total PCB concentration were slightly different among these specimens, although the predominant PCBs were not different.

Congener-specific analysis of PCDD/DFs, DL-PCBs and PCBs in each specimen could elucidate the distribution and metabolism of the contaminants in the body. Therefore, congener-specific analysis could be useful in exposure assessment.

Pearson's correlation coefficients among the three specimens were high with regard to TEQ and total PCBs (0.79–0.94). In comparison between specimens, the correlation coefficient between breast milk and cord blood was slightly lower than that between breast milk and maternal blood. This may reflect the disposition of these contaminants.

High correlations between total TEQ and total PCBs were observed in each specimen. Part of the reason for the high correlation between these concentrations is that total TEQ includes 30–40% of the TEQ derived from DL-PCBs. Additionally, since DL-PCBs constitute about 10% of total PCBs, high correlation may be observed. Because of the high correlation between TEQ and total PCBs, the level of TEQ for the population could be estimated from the results of PCB measurements.

Parity, maternal age, BMI before pregnancy, the rate of body weight increase during pregnancy and fish intake have been thought to be factors related to the concentrations of TEQs and PCBs in specimens. Therefore, we performed multiple regression analysis to assess the associations between TEQ values and PCB concentrations in these specimens and maternal characteristics. We found that parity was significantly negatively associated with TEQ and PCBs ( $p < 0.01$ ). PCBs were associated with maternal age ( $p < 0.05$ ) but TEQ was not. The positive association between maternal age and concentrations of PCBs may depend on the longer biological half-life of PCBs rather than on PCDD/DFs (Masuda, 2001). We hypothesized that concentrations of chemicals decreased due to fat increasing during pregnancy; however, the rate of body weight increase during pregnancy were not associated with the TEQ values and concentrations of PCBs. Fish intake in this study was not related to the concentrations of these contaminants. On the other hand, positive associations between fish intake and these chemical concentrations have been reported (Arisawa et al., 2003; Tsukino et al., 2006). The reason for this difference may be changes of dietary habits and lipid metabolism during pregnancy.

TEQ and PCB levels in breast milk in Japan have exhibited a declining trend since 1970, and have tended to decline

**Table 7 – Pearson's correlation coefficients between dioxins and PCBs in breast milk, maternal blood, and cord blood on a lipid weight basis**

	PCDD/DFs-TEQ	DL-PCBs-TEQ	Total TEQ
<b>Breast milk</b>			
Total PCDD/DFs	0.75	0.64	0.74
Total PCBs	0.83	0.94	0.91
<b>Maternal blood</b>			
Total PCDD/DFs	0.64	0.50	0.62
Total PCBs	0.83	0.95	0.90
<b>Cord blood</b>			
Total PCDD/DFs	0.74	0.61	0.73
Total PCBs	0.82	0.91	0.88

Pearson's *r* was calculated after log-transformation ( $p < 0.001$ ).



**Table 8 – Standardized partial regression coefficients between TEQ or PCB levels in breast milk, maternal blood and cord blood, and various maternal characteristics by multivariate linear regression**

	TEQ			PCBs					
	PCDD/DFs	DL-PCBs	Total TEQ	∑Cl 1-3CBs	∑Cl 4-6CBs	∑Cl 7-9CBs	∑DL-PCB	∑4 congeners <sup>a</sup>	Total PCBs
<b>Breast milk</b>									
F value	7.20***	4.37**	6.28***	2.44*	5.64***	6.73***	6.09***	6.16***	5.86***
Adjusted R <sup>2</sup>	0.392	0.260	0.355	0.130	0.326	0.374	0.346	0.350	0.336
Parity	-0.184***	-0.155***	-0.172***	-0.094**	-0.186***	-0.163***	-0.193***	-0.189***	-0.178***
Maternal age (years)	0.042	0.118	0.075	0.097	0.152*	0.221***	0.149*	0.168**	0.169**
Maternal BMI (kg m <sup>-2</sup> ) <sup>b</sup>	0.008	-0.031	-0.010	0.050	-0.018	-0.093	-0.021	-0.048	-0.036
Rate of body weight increase	-0.082	-0.089	-0.085	-0.042	-0.052	-0.064	-0.061	-0.062	-0.054
Maternal fish intake (g year <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>	0.067	0.058	0.065	0.049	0.042	-0.011	0.056	0.025	0.026
<b>Maternal blood</b>									
F value	7.48***	5.61***	7.45***	0.65 <sup>d</sup>	7.20***	8.66***	7.04***	8.26***	6.98***
Adjusted R square	0.403	0.324	0.402	-	0.392	0.444	0.386	0.431	0.384
Parity	-0.169***	-0.175***	-0.171***	-	-0.187***	-0.163***	-0.196***	0.191***	-0.165***
Maternal age (years)	0.060	0.144*	0.090	-	0.158**	0.230***	0.164**	0.180**	0.183**
Maternal BMI (kg m <sup>-2</sup> ) <sup>b</sup>	-0.016	-0.014	-0.018	-	-0.052	-0.095	-0.032	-0.078	-0.058
Rate of body weight increase	-0.115*	-0.073	-0.103	-	-0.077	-0.068	-0.073	-0.084	-0.062
Maternal fish intake (g year <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>	0.041	0.036	0.041	-	0.006	-0.021	0.016	-0.006	-0.006
<b>Cord Blood</b>									
F value	3.72**	3.30*	3.74**	1.16 <sup>d</sup>	3.12*	4.13**	3.28*	3.47**	3.31*
Adjusted R square	0.221	0.193	0.222	-	0.181	0.246	0.192	0.205	0.194
Parity	-0.158***	-0.132**	-0.148***	-	-0.157***	-0.147**	-0.162***	-0.163***	-0.150***
Maternal age (years)	0.038	0.128	0.065	-	0.138	0.202**	0.135	0.153*	0.153*
Maternal BMI (kg m <sup>-2</sup> ) <sup>b</sup>	0.004	-0.079	-0.020	-	-0.008	-0.063	0.004	-0.021	-0.011
Rate of body weight increase	-0.058	-0.094	-0.066	-	-0.005	-0.024	-0.024	-0.015	-0.010
Maternal fish intake (g year <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>	-0.024	-0.017	-0.023	-	0.013	-0.016	0.014	0.007	0.003

<sup>a</sup> p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.  
<sup>b</sup> Sum of #118, #138, #153, and #180.  
<sup>c</sup> Maternal weight before pregnancy was used.  
<sup>d</sup> The average of the weights before pregnancy and delivery.  
<sup>e</sup> Not significant.

gradually recently (Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, 1998; Konishi et al., 2001; Kunisue et al., 2006). In this study, the exposure levels for PCDD/DFs and PCBs in breast milk (Tajimi et al., 2004; Takekuma et al., 2004; Suzuki et al., 2005; Kunisue et al., 2006; Uehara et al., 2006), maternal blood (Fukata et al., 2005; Suzuki et al., 2005; Nakajima et al., 2006) and cord blood (Morita, 1998; Fukata et al., 2005; Suzuki et al., 2005) were roughly in agreement with previous Japanese reports or slightly lower. Several reports on the TEQ and PCB levels in similar specimens have been done in European countries, Russia and the U.S. (Liem et al., 2000; Polder et al., 2003; Schecter et al., 2005; Wittsiepe et al., 2007). In those reports, the levels of these contaminants were higher than in this study.

## 5. Conclusion

In this study, we conducted congener-specific analysis of PCDD/DFs, DL-PCBs and PCBs in 49 complete sets of specimens consisting of breast milk, and maternal blood and cord blood. This analysis has not previously been performed for complete

target sets of these specimens. Therefore, these data are valuable from the viewpoint of exposure assessment. Additionally, congener-specific analysis revealed several differences in the distribution of PCDD/DFs, DL-PCBs, and PCB congeners among the three types of specimens, although the major congeners were similar. Several epidemiological studies have shown adverse effects of perinatal exposure to environmental levels of dioxins and PCBs on neurobehavioral development of children, but there are some controversial findings. This study shows that we can specify which congeners influence development in children by combination with the results of investigations in children in the future. Consequently, we suggest that congener-specific analysis of dioxins and PCBs be performed in studies of associations between exposure to chemicals and the development of children.

## Acknowledgments

We thank all the families who participated in the study. Analytical values in this study were based on the data of the environmental monitoring report on POPs from the Ministry of



the Environment, with financial support in part from the Japan Ministry of Health, Labour and Welfare (Research on Risk of Chemical Substances) and Japan Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (Grant-in-Aid for Scientific Research (B)).

## REFERENCES

- Arisawa K, Matsumura T, Tohyama C, Saito H, Satoh H, Nagai M, et al. Fish intake, plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids, and polychlorinated dibenzo-p-dioxins/polychlorinated dibenzo-furans and co-planar polychlorinated biphenyls in the blood of the Japanese population. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:205–15.
- Ballschmiter K, Zell M. Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass capillary gas chromatography. *Fresenius Z Anal Chem* 1980;302:20–31.
- Brouwer A, Longnecker MP, Birnbaum LS, Coglianò J, Kostyniak P, Moore J, et al. Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 4):639–49.
- Fukata H, Omori M, Osada H, Todaka E, Mori C. Necessity to measure PCBs and organochlorine pesticide concentrations in human umbilical cords for fetal exposure assessment. *Environ Health Perspect* 2005;113:297–303.
- Hirai T, Fujimine Y, Watanabe S, Nakano T. Congener-specific analysis of polychlorinated biphenyl in human blood from Japanese. *Environ Geochem Health* 2005;27:65–73.
- Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, Hadders-Algra M, van der Paauw CG, Tuinstra LG, et al. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev* 1995a;41:111–27.
- Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Fidler V, et al. Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* 1995b;43:165–76.
- Kimbrough RD. Laboratory and human studies on polychlorinated biphenyls (PCBs) and related compounds. *Environ Health Perspect* 1985;59:99–106.
- Kimbrough RD. Human health effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs). *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1987;27:87–111.
- Konishi Y, Kuwabara K, Hori S. Continuous surveillance of organochlorine compounds in human breast milk from 1972 to 1998 in Osaka, Japan. *Arch Environ Contam Toxicol* 2001;40:571–8.
- Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, et al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994;36:468–73.
- Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics* 1996;97:700–6.
- Kunise T, Muraoka M, Ohtake M, Sudaryanto A, Minh NH, Ueno D, et al. Contamination status of persistent organochlorines in human breast milk from Japan: recent levels and temporal trend. *Chemosphere* 2006;64:1601–8.
- Liem AK, Furst P, Rappe C. Exposure of populations to dioxins and related compounds. *Food Addit Contam* 2000;17:241–59.
- Masuda Y. Fate of PCDF/PCB congeners and change of clinical symptoms in patients with Yusho PCB poisoning for 30 years. *Chemosphere* 2001;43:925–30.
- Mato Y, Suzuki N, Katatani N, Kadokami K, Nakano T, Nakayama S, et al. Human intake of PCDDs, PCDFs, and dioxin like PCBs in Japan, 2001 and 2002. *Chemosphere* 2007;67:S247–55.
- Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Research on dioxins and related compounds in human breast milk—interim report; 1998 [Internet: <http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1004/h0407-1.html>].
- Ministry of the Environment, Japan. Environmental Monitoring Report on Persistent Organic Pollutants (POPs) in Japan 2002–2004; 2006 [Internet: <http://www.env.go.jp/en/chemi/pops/rep2002-2004.pdf>].
- Morita M. Dioxins in human milk, placenta and cordial blood (in Japanese). A research report of Health and Labour Sciences Research Grants; 1998. p. 1–27.
- Nagayama J, Okamura K, Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Tsuji H, et al. Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast-fed infants. *Chemosphere* 1998;37:1789–93.
- Nakai K, Satoh H. Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. *Tohoku J Exp Med* 2002;196:89–98.
- Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, et al. The Tohoku study of child development: a cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med* 2004;202:227–37.
- Nakajima S, Saijo Y, Kato S, Sasaki S, Uno A, Kanagami N, et al. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect* 2006;114:773–8.
- Pluim HJ, de Vijlder JJ, Olie K, Kok JH, Vulsma T, van Tijn DA, et al. Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. *Environ Health Perspect* 1993;101:504–8.
- Polder A, Odland JO, Tkachev A, Foreid S, Savinova TN, Skaare JU. Geographic variation of chlorinated pesticides, toxaphenes and PCBs in human milk from sub-arctic and arctic locations in Russia. *Sci Total Environ* 2003;306:179–95.
- Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC. Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect* 2003;111:357–576.
- Schechter A, Birnbaum L, Ryan JJ, Constable JD. Dioxins: an overview. *Environ Res* 2006;101:419–28.
- Schechter A, Papke O, Tung KC, Joseph J, Harris TR, Dahlgren J. Polybrominated diphenyl ether flame retardants in the U.S. population: current levels, temporal trends, and comparison with dioxins, dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls. *J Occup Environ Med* 2005;47:199–211.
- Stewart P, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Pagano J. Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22:21–9.
- Suzuki G, Nakano M, Nakano S. Distribution of PCDDs/PCDFs and Co-PCBs in human maternal blood, cord blood, placenta, milk, and adipose tissue: dioxins showing high toxic equivalency factor accumulate in the placenta. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005;69:1836–47.
- Tajimi M, Watanabe M, Oki I, Ojima T, Nakamura Y. PCDDs, PCDFs and Co-PCBs in human breast milk samples collected in Tokyo, Japan. *Acta Paediatr* 2004;93:1098–102.
- Takekuma M, Saito K, Ogawa M, Matumoto R, Kobayashi S. Levels of PCDDs, PCDFs and Co-PCBs in human milk in Saitama, Japan, and epidemiological research. *Chemosphere* 2004;54:127–35.
- Tilson HA, Kodavanti PR, Mundy WR, Bushnell PJ. Neurotoxicity of environmental chemicals and their mechanism of action. *Toxicol Lett* 1998;102–103:631–5.
- Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, et al. Fish intake and serum levels of organochlorines among Japanese women. *Sci Total Environ* 2006;359:90–100.



- Tsutsumi T, Yanagi T, Nakamura M, Kono Y, Uchibe H, Iida T, et al. Update of daily intake of PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs from food in Japan. *Chemosphere* 2001;45:1129–37.
- Uehara R, Peng G, Nakamura Y, Matsuura N, Kondo N, Tada H. Human milk survey for dioxins in the general population in Japan. *Chemosphere* 2006;62:1135–41.
- Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld AT, Brunstrom B, Cook P, Feeley M, et al. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1998;106:775–92.
- Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 2001;358:1602–7.
- Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, et al. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 2000;108:1203–7.
- Wittsiepe J, Furst P, Schrey P, Lemm F, Kraft M, Eberwein G, et al. PCDD/F and dioxin-like PCB in human blood and milk from German mothers. *Chemosphere* 2007;67:S286–94.
- Yonemoto J. The effects of dioxin on reproduction and development. *Ind Health* 2000;38:259–68.



## 学術賞受賞業績 人間-環境系の視点からの保健医学に関する研究

佐藤 洋\*

### 1. はじめに

環境科学会学術賞を授与され、大変光栄である。大学院の頃から考えると30年以上にわたって研究生活をおくってきたわけだが、その間「水銀とその化合物の健康影響」と言う流行らないテーマを変えずにいた。そのような地味な研究が認められて今回の受賞になったので、とりわけうれしく感じている。北野委員長はじめ表彰委員会の皆様、学会役員の先生方に感謝申し上げたい。

さて、受賞の課題は「人間-環境系の視点からの保健医学に関する研究」という大きなもので、今になってみると面映ゆいものを感じている。また、課題名の大小に関わらず、研究はひとりで出来るものではない。多くの共同研究者・研究補助員や、いろいろな意味で研究の進展のきっかけを作った下さった先輩・同輩、また御指導いただいた先生方の力が大きいと考えている。あらためて感謝申し上げたい。

このような賞の受賞者は受賞記念講演をするのが普通であろうが、環境科学会は他の学会とは若干異なり、記念シンポジウムを催すということであった。シンポジウムなので、自分の業績ばかりでなく関連するないしは類似の分野の研究者にも話してもらい討論に参加していただくことになる。受賞者がシンポジウムのオーガナイザーにもなるので、自分の業績の範囲を超えてより大きなパースペクティブで関連分野の科学を考えるきっかけになると思われた。そう言う意味では、シンポジウムの方が単に受賞者の講演よりも興味深いものになる可能性が高いのかもしれない。

2007年会の会場の長崎大学で「環境汚染物質の健康影響とリスク評価」をテーマにシンポジウムを開催させていただいた。そのシンポジウムでは、油症<sup>1)</sup>、イタイイタイ病<sup>2)</sup>、そして水俣病（直接は言及しなかったが、原因物質であったメチル水銀についての講演<sup>3)</sup>）をとりあげ、その健康影響を中心に議論した。各演者（吉村健清福岡県保健環境研究所所長、青島恵子荻野病院副院長、それに私自身）は

環境の健康への影響を把握するための環境疫学、実際に発生してしまった環境汚染や食品を汚染した有害物の健康影響に関する疫学的研究やその成果を利用してのリスク評価について講演した。これらの演題に共通することは、食品の汚染であり、さらに低濃度のばく露の健康影響が現在懸念されていることである。本稿ではこのシンポジウムの報告と一言うか、催すことになった背景とでも言うべきこと、それには現在の環境と食についての認識が関連するのであるが、なぜこのようなシンポジウムを開催したか、その意義について述べてみたい。

### 2. 現代の環境汚染とひとにおけるばく露の特徴

現在の環境汚染の特徴、ことにひとの健康に影響を与えることが懸念されているケースを考えると、環境汚染物質が食品を汚染し、そのためにひとがばく露されることが殆どであろう。大気汚染のように、汚染された環境媒体に直接的にひとがばく露され健康影響があらわれるようなことは、我が国では殆どなくなったと考えられる。つまり公害の時代とは明らかに環境汚染の様相が異なっている。ひとことと言えば、環境汚染物質は地球規模で広くかつ薄く拡散しており、したがって、ひとへの直接的なばく露はそれほど大きくはない。しかし、難分解性の環境汚染物質は、生態系において食物連鎖によって生物濃縮され、人類の食物となる生物に蓄積することが知られている。我々はほぼ一生涯にわたって毎日食することを考えると、食品からのばく露は重要である。

PCBs<sup>\*</sup>、カドミウム、そしてメチル水銀は、過去において、油症（※近年油症の原因物質はPCBsの加熱により不純物として生成されたダイオキシン類の一群であるPCDFsであろうと認識されている）、イタイイタイ病、水俣病をひき起こした。それらの事件（といってもよいであろう）では、それぞれの物質が直接あるいは間接的に食品に混入し、中毒を引き起こした。いずれも、当初は「奇病」と言われたが、主に疫学調査の結果から原因が推定された。しかし、推定に反対の意見もあり原因物質が

\* 東北大学医学系研究科環境保健医学



特定されるまでには、紆余曲折があった。不幸なことではあったが、中毒が大規模であったために、ひとにおける健康影響の知見が蓄積されている。

ひとの健康に重篤な影響を与えるようなばく露は、前述のように現代の日本では考えられない。しかし、PCBs、カドミウム、そしてメチル水銀は環境汚染物質として普遍的に存在し、難分解性であることや生物での蓄積性があることによって魚介類や米に存在するので、ひとへのばく露はまぬがれない。このような共通性のある環境汚染物質についての講演を並べてみて、何が見えてくるのか、私自身おおいに興味を引かれることであった。

### 3. 食品を通じた環境汚染物質へのばく露とそのリスク評価

食品中に混入しばく露をまぬがれることがないとすれば、それらの環境汚染物質のリスク管理が必要である。また、リスク管理ためには、リスク評価が必要になる。我が国では、食品の安全性を確保するために食品安全基本法が制定され、これに基づいて食品安全行政を展開していくことになったが、これにともない平成15年7月1日、食品安全委員会が新たに設置された。食品安全委員会は、国民の健康の保護を最も重要であると考え、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正にリスク評価を行う機関であるとされている。そのため規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関（厚生労働省や農林水産省等）から独立し、内閣府のもとにおかれている。

食品の安全性を確保することは、我が国の国民のみならず、人類にとって最も重要な問題のひとつであることは間違いない。狂牛病（BSE）問題を取っても、高病原性鳥インフルエンザウイルス問題を取ってみても、社会の注目を集めることは当然であろう。また、このような姿勢、すなわち食品の安全性を確保のひとつに、環境汚染物質の食品汚染についても考慮するのは、現在の環境汚染の状況を考えてみると必然性があると考えられる。

私はこの食品安全委員会におかれている専門調査会のひとつで、リスク評価の経験をさせていた。これまでに、厚生労働省から諮問のあったメチル水銀についてのリスク評価を終え、耐容摂取量（妊婦において1週あたり $2.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）を答申<sup>4)</sup>した。また、カドミウムの耐容摂取量についても諮問があったが、ほぼリスク評価を終え、答申の最終段階に来ている。PCBsについては、今のところ諮問があるとの情報が無い。しかし、現在の暫定耐容摂取量（PADI） $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ は、「食品中に残留するPCBの規制について」（厚生省通知 昭

和47年 環食第442号）で定められたものであり、再度の検討が必要であろう。

いずれの物質も、前述のように大規模な中毒事件を起こしているため、ひとの健康影響についての知見は集積されている。しかし、現在のばく露はそのような事件の際のばく露量とは、全く異なるレベルである。したがって中毒事件の時の知見が、リスク評価に直接役立つわけではないが、ハザードの認識や中毒の本態とそのひろがりと言う意味では、中毒事件の時の知見はおおいに役立ったし、今後も有用であろう。

### 4. リスク評価における対象集団

上記のようにPCBs、カドミウム、そしてメチル水銀は、曝露経路が食品であるという共通点の他にも共通点がある。それは、妊娠が関係していることであり、感受性の高い集団がいることである。すなわち、油症事件でも、水俣病でも、胎児や新生児の感受性はより高く、成人でばく露され健康影響を受けた人々とは、若干異なった症状を呈したことである。イタイイタイ病においても、患者のほとんどが女性であり、それも妊娠・出産の経験の多いものであった。

妊娠・出産はもちろん生理的な変化であるが、その変化の度合いは大きい。発生を考えれば、さらにドラスティックな変化である。たった一つの受精細胞から、10ヶ月足らずで約60兆個の細胞からなる一個体になるのであるから、その質的变化や変化の幅の大きさは驚異的とも言える。そのような大きな変化を遂げている最中なので、胚や胎児は外界からの刺激に対して感受性が高いのであろう。さらに、その時期に受けた傷害は残存し後になってから明らかになる可能性もある<sup>5,6)</sup>。出生後の発育・発達の時期も、引き続き感受性が高いのであろう。また、成人女性の場合も妊娠・出産は、大きな危険と負担を伴うものであることは容易に理解される。

環境汚染物質のばく露の影響を防ぐためには、どのような集団が感受性が高いのか特定する必要がある。最も感受性が高い集団に健康影響が出現しないように基準を設定し、ばく露の削減をはかる等リスク管理が実施出来れば、他の集団も守られる。したがってリスク評価においては、感受性が高い集団が存在するのか否か、もし存在するのであれば、その最も感受性が高い集団はどんな特性を持った集団であるのかを特定する必要がある。

食品安全委員会のメチル水銀のリスク評価においては、ハイリスクグループとして胎児を特定し、その胎児の生後の発達に影響をおよぼさない「量」



を設定し、さらに妊婦をその耐容摂取量を適用する対象とした。国際的には各国政府や国際機関から、様々なメチル水銀の耐容摂取量ないしは類似の基準が提案されているが、我が国の食品安全委員会ほど明確にハイリスクグループと耐容摂取量の対象を規定したものはこれまでのところみあたらない。

## 5. おわりにかえて：今後の課題

カドミウムリスク評価においては、メチル水銀の場合と若干様子が異なっている。確かに妊娠・出産の経験は、リスク要因のひとつであると考えられるし、鉄欠乏状態も腸管からの吸収率の増大につながる可能性は否定出来ない。しかし、食品安全委員会のリスク評価において、我が国の現状ではそれらをもってリスク要因とし、そのリスク要因をもつ集団をハイリスクグループとするまでのことは無いと判断された。カドミウムの場合には生物学的半減期が極めて長いことから、生涯継続するばく露と累積的な蓄積が重要視された。

そのような意味において、化学物質の有害性の特徴をとらえたリスク評価が重要であるし、必要とされることになる。PCBsのような難分解性の有機物質（ダイオキシンも含む）の場合には、ばく露の時期と経路が、主として出生後の授乳によるものと考えられている。メチル水銀の場合には、ほぼ子宮内でのばく露に限られるので、同じく小児期の発達への影響が問題視されていても、詳細に見れば異なることになる。このような特徴をとらえてリスク評価・リスク管理を行うことが、今後ますます重要視されるであろう。

食品からの環境汚染物質のばく露が問題になるとすると、環境汚染物質のばく露源となる食品の摂取を避けるべきかどうかの議論もある。特に栄養学的に意義のある食品が汚染されている時は、この議論は複雑で判断は困難である。

例えばメチル水銀の場合には、ばく露源となる主な食品が魚介類という重要な食品であった。魚介類に含まれる様々な栄養素のうち特に不飽和脂肪酸は、一般に健康に良いと考えられており、そのうちDHAは胎児の脳の発達にも必要であるとされている。そのために、魚介類の摂取を過剰に避けるべきではないと考えられる。そのような配慮の結果が、厚生労働省から発せられた注意勧告<sup>7)</sup>であったのであろう。つまり、魚介類中のメチル水銀値を考慮した上で、水銀値の高いものは摂取の頻度を低く

し、そうでないものには特に摂取頻度の制限を設けなかった。

カドミウムの場合には、主として米がばく露源と考えられているが、割合としてはせいぜい50%程度で、他の食品の寄与もある。さらに、特定の食品（うろやごろと言われる貝類やいかの内蔵等）に、極めて高濃度で存在していることも知られている。しかし、これらの食品は一般的に常に食されているものでもないが、好んで食べている人々がいることも容易に想像される。

このように、リスク評価自身にも課題は多いし、さらにリスク管理となるとさらに複雑な様相を呈する。しかし、安全・安心のためには、詳細で具体的な配慮が必要である。環境科学の領域においては、環境保健、環境疫学的な知見をあつめてリスク評価に役立てる必要があることはもちろんである。しかし、そればかりでなく、生態系における環境汚染物質の動態や食物連鎖の詳細を明らかにすること等、これまで純粋な環境科学として研究を遂行してきたかもしれないことも、実はリスク評価に役立つのであり、その意味でも今後の環境科学の総合的な発展に期待するところは大きい。

## 文 献

- 1) 吉村健清, 疫学からみた油症事件の教訓, 社団法人環境科学会 2007 年会プログラム, pp.140-141
- 2) 青島恵子, イタイイタイ病: 環境カドミウム汚染による健康被害の疫学とリスク評価, 社団法人環境科学会 2007 年会プログラム, pp.142-143
- 3) 佐藤 洋, 環境汚染物質の健康影響とリスク評価: メチル水銀の胎児期ばく露を例として, 社団法人環境科学会 2007 年会プログラム, pp.144-145
- 4) 食品安全委員会 魚介類に含まれるメチル水銀について 評価書 [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy\\_kagakubusshitu.html](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy_kagakubusshitu.html)
- 5) 佐藤 洋, 私の水銀中毒学 有害化学物質の胎児期曝露の影響: Behavioral Teratology からのアプローチ 日本衛生学雑誌 62: 881-887 (2007)
- 6) Satoh H. Behavioral teratology of mercury and its compounds. Tohoku Journal of Experimental Medicine 201:1-9 (2003)
- 7) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会, 乳肉水産食品部会 (平成 17 年 11 月 2 日) 妊婦への魚介類の摂取と水銀に関する注意事項 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/suigin/051102-1.html> (051102-1-02.pdf)



## Special Review Article

## 魚介類等に含まれるメチル水銀の健康リスク評価

佐藤 洋

東北大学医学系研究科環境保健医学

## Risk Assessment of Methylmercury in Fish and Seafood

Hiroshi Satoh

Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai  
980-8575, Japan

## Abstract

Methylmercury is a potent neurotoxic chemical compound and is known as the causal agent of Minamata Disease. Mercury naturally occurs in the environment and is methylated. Methylmercury thus generated is bioconcentrated through food chain to be accumulated in large carnivorous fish and sea mammals at high concentrations. Populations consuming such seafood may be exposed to an excess amount of methylmercury. Since fetuses are more susceptible than their mothers, possible neurodevelopmental effects have been concerned among these populations. Therefore, risk assessment of fetal methylmercury exposure is needed. The Food Safety Committee in Japan made the risk assessment based on large-scale cohort studies, the Faroe and the Seychelles studies. The reported TWI (tolerable weekly intake) of methylmercury is 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  b.w. of pregnant women, since the fetuses are considered to be a high risk subpopulation and TWI should be applied to pregnant women and women possibly pregnant.

Keywords : methylmercury, fish, fetal exposure, risk assessment, TWI (tolerable weekly intake)

メチル水銀は水俣病の原因物質として知られ、強い神経毒性を持つ。水俣病が発生した時には、成人の犠牲者だけでなく、胎児性の患児も出生した[1]。その原因は、汚染された魚介類を食べた母親の胎盤を通してメチル水銀が胎児に移行してばく露されたからであり、出生後の発達に影響が見られた。その際多くの母親は、ほとんど水俣病の症状を示さなかった。その後イラクのメチル水銀中毒禍の経験も経て、胎児が高感受性であることが明らかにされた[1,2]。

現在の環境では、過去の水俣やイラクのように高濃度にばく露される機会はない。WHO等の国際機関でのリスク評価では、「成人ではほぼ問題無いものの、胎児にはリスクが有る」とされている[2,3]。なぜそのような評価されるのであろうか？ それは、自然界には水銀が存在し、一部はメチル水銀に変換され、食物連鎖によって生物濃縮されて、連鎖の高位を占める肉食魚等に蓄積し、それらを多食するとメチル水銀にばく露されるからである。そのばく露レベルは、水俣病と比較した場合はるかに低い、胎児の感受性が高いことから何らかの影響が有るのではないかと懸念され続けて来た。

そのような懸念のもと、胎児期ばく露の影響を調査する研究が北海のFaroe諸島やインド洋のセイシェル共和国等いくつかの集団で行われて来ている[4-9]。国際機関[10]や各国政府[11]は、それらの調査結果をもとにメチル水銀のリスク評価を実施し、メチル水銀のばく露源である魚介類の摂食指導を行っている。

我が国でも既に平成15(2003)年6月に厚生労働省から「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」

連絡先：佐藤 洋

〒980-8575

仙台市青葉区星陵町 2-1

TEL : 022-717-8101

FAX : 022-717-8106

E-mail : h.satoh@ehs.med.tohoku.ac.jp

受付日：平成20年7月22日

受理日：平成20年8月18日



が出された[12]。しかし、審議会で一度議論しただけの、いわば唐突とも言える注意喚起であり、十分に説明されないまま発表されたことから一般社会に混乱を引き起こした。水銀値が高いと名指されたキンメダイの売り上げが激減し、風評被害とも言われた。その後、厚生労働省は新たに設置された内閣府食品安全委員会にメチル水銀の耐容摂取量について諮問した。

食品安全委員会では、その諮問を受けてメチル水銀のリスク評価を行い、平成17(2005)年8月に妊婦において1週あたり2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重というメチル水銀の耐容摂取量を答申した[13]。その値は、リスク評価を行う中で以下のように導かれた。

まず、耐容摂取量を設定するための根拠となる研究を、Faroe 諸島とセイシェル共和国における出生コホート調査とした[4,8]。さらに、量-反応関係を解析し、閾値というべき無作用量の値を得た。Faroe 諸島の調査結果においては、妊娠中の母親の毛髪中総水銀濃度と7歳児において実施された数々の認知行動試験の中から最も低値を示した Boston Naming Test(BNT)のBMDL(注)を閾値とした。セイシェル共和国の調査結果は、メチル水銀の影響無しというものであったが、やはりBNTが実施されていたので、それを用いて無作用量の値を得た。すなわち、妊娠中の母親の毛髪中総水銀濃度で調査対象児を5群に分けてBNTの成績を比較し、群間に差がないことが示されているが、それらのうち最高濃度を示した群の最小値を無作用量とした。その結果、妊娠中の母親の毛髪中総水銀濃度が11ppm以下であれば、胎児期曝露による出生後の発達への影響は認められないと結論づけた。さらにそこから耐容摂取量を導いたが、それにはキネティクスモデルを用い、毛髪中総水銀濃度からほぼ比例関係にあると考えられている血中メチル水銀濃度、さらには定常状態を想定した上で、一日あたりの摂取量を求めた。その結果、一日あたり1.167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重のメチル水銀を摂取すると、毛髪中総水銀濃度11ppmに相当する血中メチル水銀濃度を維持することになることが導かれた。調査データは十分な対象者数がある複数の調査の結果を利用し、様々な認知行動機能試験のうちからもっとも鋭敏なものを選択したので、データの不確実性はないとした。しかし、キネティクスモデルのパラメータである、毛髪中総水銀濃度対血中メチル水銀濃度の比の250:1や排泄係数にはそれぞれ2程度の不確実性を認めた。その結果、週間耐容摂取量は、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と算出された。

この耐容摂取量を答申したリスク評価書では、胎児のメチル水銀ばく露に対する感受性が高いことから、ハイリスクグループを胎児とし、設定した耐容摂取量を適用する対象を妊婦に限定している。これは、胎児の感受性は高く、母親の血液-胎盤を通してメチル水銀にばく露されるので、母親(妊婦)のメチル水銀摂取量に制限を設

けることが適切と考えられたためである。この点において、JECFA(FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議: FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives)やアメリカ合衆国のEPAの耐容摂取量と値が異なるだけでなく、適用する集団が明確化されているという点で独自の判断を示したと言える[10,11]。

ここで、注意すべきはメチル水銀摂取量に制限を設けることと、魚介類摂取を制限することは別ということである。確かに耐容摂取量の算定のもととなった疫学研究の対象集団のように、魚介類を多食したりメチル水銀濃度の高い歯鯨を食すると過剰のメチル水銀にばく露される。その一方で魚介類にはEPAやDHAのように有用な不飽和脂肪酸をはじめ様々な栄養素も含まれている。したがって、メチル水銀濃度の比較的低い魚を適切な量食べることが、最も良い選択と言える。

そうは言っても、魚ごとのメチル水銀濃度が高低はわかりにくい。そこで、厚生労働省は、2005年11月にあらためて妊婦が注意すべき魚介類の種類とその摂取量の目安を示した。これは、魚種ごとの水銀濃度のデータにもとづき、一回の摂取量を80g程度と仮定して、どれくらいの頻度で食べても良いのかを算定したものである。

一般的には食物連鎖の高位を占める大型の肉食魚にメチル水銀が高値であるので、そのような魚は少量しか摂らないか食べる頻度を少なくすることである。青味の魚はメチル水銀濃度が比較的低く、不飽和脂肪酸も含有しているので、あまり気にせず摂食してかまわないと考えられる。米国EPAは厳しい摂取基準を設けているが、その米国でも最近不飽和脂肪酸の効果を認め、妊娠中も水銀値の低い魚を食べ続けるべきと結論する論文が出されている。

## 文 献

- 1) Watanabe C. and H. Satoh: Evolution of our understanding of methylmercury as a health threat. *Environmental Health Perspectives* 104: 367-379, 1996.
- 2) WHO: Methylmercury (Environmental Health Criteria 101). World Health Organization, Geneva, 1990.
- 3) National Academy of Science: Toxicological Effects of Methylmercury, National Academy Press Publications, Washington D.C., 2000.
- 4) Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sorensen N, Dahl R, Jorgensen PJ: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology & Teratology*, 19, 417-428, 1997.
- 5) Murata K, Weihe P, Araki S, Budtz-Jorgensen E and Grandjean P: Evoked potentials in Faroese



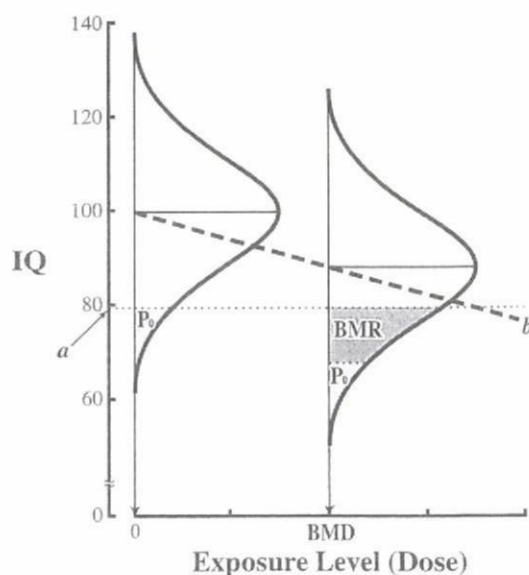
children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology & Teratology*, 21, 471-472, 1999.

- 6) Myers G, Marsh D, Cox C, Davidson P, Shamlaye C, Tanner M, Choi A, Cernichiari E, Choisy O, Clarkson T: A pilot neurodevelopmental study of seychellois children following in utero exposure to methylemrcury from a maternal fish diet. *Neuro-Toxicology* 16: 629-638, 1995.
- 7) Davidson PW, Myers G, Cox CC, Shamlaye CF, Marsh DO, Tanner MA, Berlin M, Sloane-Reeves J, Chemichiari E, Choisy O, Choi A, Clarkson TW: Longitudinal neurodevelopment study of Seychellois children following in utero exposure to methylemrcury form maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. *NeuroToxicology* 16: 677-688, 1995.
- 8) Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, Berlin M, Clarkson TW: 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*, 280: 701-707, 1998.
- 9) 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*; 361(9370), 1686-92, 2003.
- 10) Joint FAO/WHO Expert Committee On Food Additives: Sixty-first meeting Rome, 10-19 June 2003. Summary and conclusions. <http://www.who.int/pcs/jecfa/Summaries.htm>.
- 11) US Environmental Protection Agency: Integrated Risk Information System, Methylmercury(MeHg) (CASRN 22967-92-6). <http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm>.
- 12) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会: 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会(平成15年6月3日開催)の検討結果概要等について. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/s0603-3.html>, 2003.
- 13) 食品安全委員会: 魚介類に含まれるメチル水銀について(評価書), <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-hyouka-methylmercury.pdf>, 2005.
- 14) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会: (平成17年11月2日開催)資料, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/11/dl/s1102-10b.pdf>, 2005.

注) BMDL

Benchmark dose という考え方は、Crump によって提唱された(Crump K, Viren J, Silvers A, Clewell H 3rd, Gearhart J, Shipp A: Reanalysis of dose-response data from the Iraqi methylmercury poisoning episode. *Risk Analysis* 15: 523-32, 1995.)。例えば、特にばく露の無いある集団で知能指数(IQ)の分布の下5%を知能低下と定義する。その時、下図にあるようにIQ79をcutoff値とする(IQなので、ここでは上の5%は問題としない)。このIQ79以下の知能低下を仮に異常とすれば、この非ばく露集団における異常率 $P_0$ は5%に設定されたことになる。この異常率 $P_0$ よりさらに $\alpha\%$ の増加(これを benchmark response, BMR と呼ぶ)をもたらす曝露濃度を benchmark dose(以下、BMD)と定義する( $P_0$ およびBMRの値の設定は、通常 $P_0=0.05$ 、 $BMR=0.05$ が用いられる)。すなわち、下図において非曝露集団の正規分布を、有意な量-影響関係をあらわす関数(この図では直線)に沿って右方移動し、IQ79以下の者が10%(つまり $P_0+BMR$ が10%)となるときの曝露濃度をBMDとするのである。

BMDは統計学的にある変動を持った値であり、95%信頼区間の下限值をBMDLとする。これは実験的に毒性を評価したときの無作用量(NOEL)と類似の値に考えられている。



a; cutoff 値

b; 量-影響関係をあらわす関数

$P_0$ ; 対照集団の異常率

BMR; Benchmark Response=異常割合の増加分

BMD; Benchmark Dose=異常割合をBMR分増加させる曝露量

## 難分解性有機汚染物質(POPs)の健康リスクと疫学的知見

Epidemiological studies on health effects of exposure to persistent organic pollutants



仲井邦彦(写真) 佐藤 洋

Kunihiko NAKAI and Hiroshi SATOH

東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野

◎難分解性有機汚染物質(POPs)は環境中において難分解性と長距離移動性を有し、野生生物やヒトで蓄積性および毒性が問題となる有機汚染物質の総称である。ダイオキシン類、ポリ塩化ビフェニル(PCB)、有機塩素系農薬(OCs)に加え、最近あらたに有機フッ素系化学物質(PFC)が追加された。生体内蓄積性があり、低レベルの曝露でも健康リスクがあるのではないかと懸念されている。最近の疫学的知見について紹介する。



難分解性有機汚染物質(POPs)、有機塩素系化学物質、有機フッ素系化学物質、コホート、疫学

化学物質のうち生体内蓄積性を有する化学物質は、環境中濃度に比較して人体内で高濃度となり、その健康リスクも大きい(「サイドメモ1」参照)。胎児や乳幼児は中枢神経系を含め発達過程にあり、これら化学物質曝露に対する感受性が高く脆弱であると懸念される。

本稿では子どもを対象とした最近の疫学的知見について、ポリ塩化ビフェニル(PCB)、有機塩素系農薬(OCs)および有機フッ素系化学物質(PFC)に焦点を当て紹介する。

### 有機塩素系化学物質

#### 1. 曝露の特徴と日本人の曝露レベル

POPsの多くは脂溶性化学物質であり、食物連鎖により生物濃縮される。このため、ヒトは食品、とくに魚介類の摂取により取り込むことになり、体内負荷量は魚摂取量と正相関する。PCBやダイオキシンの生体内半減期は、おおむね2~6年とされるが、その一方で血中濃度は年齢と正相関することから、排出量に対し摂取量が上まわっていると判断される。母乳中濃度は年齢を調整すると第1子よりも第2子以降で低濃度となり、妊娠や授

乳により児に移行すると考えられる。

母乳中POPs濃度は、*p,p'*-DDE、総PCB、 $\beta$ -HCH、*trans*-Nonachlorと続く(「サイドメモ1」の環境省ホームページ参照)。DDE親物質であるDDTは1971年5月に農薬登録が失効、1981年に製造と輸入も禁止されたOCsである。いまだに主

#### サイド メモ 1

### 難分解性有機汚染物質(POPs)

環境中において難分解性と長距離移動性を有し、野生生物やヒトで蓄積性および毒性が問題となる有機汚染物質の総称。2001年採択の“POPsに関するストックホルム条約”に基づき、地球規模で対策が開始された。これまでに12物質を登録。附属書Aは製造、使用の原則禁止(有機塩素系農薬類とPCB)。附属書Bは製造、使用の原則制限(DDT)。附属書Cは排出の削減(ダイオキシン・ジベンゾフラン、PCB)。あらたにPFOSおよびその類縁化合物(附属書AまたはB)を含む5物質が追加される予定であり、さらに4物質の登録が検討されている。PFOAは、いまのところ対象外。環境省からモニタリング結果が報告されている(<http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=7896>)。



表 1 有機塩素系化学物質の周産期曝露の影響に関する最近の調査

研究名(調査地)	研究デザイン	登録年	サンプル数*	分析試料*	POPs 濃度(中央値(最小～最大)または平均±SD)	おもな結果	文献番号
The Danish National Birth Cohort(DNBC, デンマーク)	Population-base, birth-cohort study	1996～2002	100	母体血漿(妊娠初期)	総 PCB 1.15 ng/ml <i>p,p'</i> -DDE 0.42 ng/ml HCB 0.14 ng/ml (以上, 中央値)	PCB は出生体重(per ln-unit $\beta = -334$ g, 95%CI -628 to -40, $p=0.03$ )および胎盤重量(per ln-unit $\beta = -174$ g, -291 to -57, $p=0.004$ )の減少と関連(本文参照).	2)
(アメリカ・マサチューセッツ州)	Hospital-base, birth-cohort study	1993～1998	542	臍帯血血清	総 PCB $0.25 \pm 0.28$ ng/ml (0.01～4.41) <i>p,p'</i> -DDE $0.48 \pm 0.85$ ng/ml (0～10.27)	PCB 濃度が増加すると, 新生児行動評価スコアの下位項目, たとえば“敏活な反応の質”スコアは PCB 濃度第 1 分位に対し第 4 分位で 0.51 点 (95%CI 0.99 to 0.03, 採点は 9 点満点)低下. 出生体重も減少との報告あり.	22)
The Pregnancy, Infection and Nutrition Babies Study(PIN Babies Study, アメリカ・ノースカロライナ州)	Hospital-base, birth-cohort study	2001～2005	304	母乳(生後 3 カ月)	総 PCB 77 ng/g-fat(9～708) <i>p,p'</i> -DDT 5 ng/g-fat(<LOD～80) <i>p,p'</i> -DDE 121 ng/g-fat(1～2,140)	PCB, DDT および DDE と生後 12 カ月の the Mullen Scales of Early Learning スコアを解析. 男児で DDE と粗大運動指標(スコアが平均より 1SD 下まわる調整オッズ比が DDE で 1.9, 95%CI 1.1 to 3.3)が関連したことを除き, 発達に影響しないと結論(本文参照).	4)
The Duisburg birth cohort study(ドイツ)	Hospital-base, birth-cohort study	2000～2002	104	母体血全血(妊娠後期)	総 PCB 149 ng/g-fat(8～512) PCDD/F 15.3 pg-TEQ/g-fat(2.7～36.7) (参考: 母乳値) 総 PCB 177 ng/g-fat(10～430) PCDD/F 13.1 pg-TEQ/g-fat(1.8～34.7)	母体血のダイオキシン類および PCB は, 臍帯血 testosterone および estoradiol と負に関連. とくに, testosterone 減少は女児で, estoradiol 減少は男児で顕著.	23)
(アメリカ・カリフォルニア州)	Hospital-base, birth cohort study	1999～2000	334	母体血血清(妊娠中期)	<i>p,p'</i> -DDE 1,302 ng/g-fat(50～159,000) 総 PCB 65.3 ng/g-fat(18.8～324) HCB 65.8 ng/g-fat(7.5～841) (幾何平均値, 最小～最大)	母親血清遊離 T4 は PCB(per log10-unit $\beta = -0.12$ ng/dl, 95%CI -0.24 to -0.01)および HCB(per log10-unit $\beta = -0.08$ ng/dl, 95%CI -0.15 to -0.01)と負に関連. 総 T4 も同様. TSH は関連性なし.	24)