

厚生労働科学研究費補助金  
化学物質リスク研究事業

難分解性有機汚染物質 (POPs) の胎児期暴露に関する研究  
(H18-化学-一般-005)

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 佐藤 洋 (東北大学大学院医学系研究科)

平成 21 (2009) 年 3 月

---

## 目次

I. 総合研究報告書	1
佐藤 洋	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	11
III. 研究成果の刊行物・別刷	13

---

# 1. 総合研究報告書

## 難分解性有機汚染物質 (POPs) の胎児期暴露に関する研究

研究代表者 佐藤 洋 (東北大学 医学系研究科 環境保健医学分野 教授)

### 研究要旨

ダイオキシン類、ポリ塩化ビフェニール (PCB) および有機塩素系農薬といった残留性有機汚染物質 (POPs) ならびにメチル水銀による周産期暴露に起因した健康影響を明らかにするため、出生児の成長と発達、特に認知行動面の発達を追跡する前向きコホート調査を実施した。

本調査は 599 名の新生児の登録を得て平成 13 年に開始された出生コホート調査であり、これまでに生後 42 ヶ月までの追跡調査を終了した。現在、生後 66 ヶ月調査 (社会生活能力および不適応行動に関するアンケート調査、2009 年 9 月終了予定) および 84 ヶ月調査 (知能検査、注意集中維持機能検査、語彙検査、脳波検査など総合的な評価、2011 年 9 月終了予定) を継続中である。このうち 84 ヶ月調査は、これまでに調査対象 187 家族に案内状を送付し、155 件の調査を実施し (実施率 82.9%)、順調に進行した。

生後 7 ヶ月から 42 ヶ月で測定した発達指標と曝露指標 (臍帯血 PCB および母親毛髪総水銀) との関連性について、共変量を調整して重回帰分析により解析した。生後 7 ヶ月の発達検査では、臍帯血 PCB は新版 K 式発達検査の言語・社会領域の指標で負の関連性 (per log10-unit  $\beta = -11.5$ ,  $p = 0.005$ ) が認められたものの、Bayley Scales of Infant Development (BSID) ではそのような傾向は観察されなかった。18 ヶ月ではいずれの検査とも関連性はなかった。生後 42 ヶ月の知能検査 (Kaufman Assessment Battery for Children, K-ABC) では、臍帯血 PCB は K-ABC の認知処理尺度との間に負に関連性 (per log10-unit  $\beta = -12.51$ ,  $p = 0.004$ ) が認められ、PCB 曝露に伴う知能の低下が示唆された。一方、母親毛髪総水銀と発達指標との間には関連性は見られなかった。現在、生後 66 ヶ月および 84 ヶ月における追跡調査は現在も進行中であり中間報告となるが、生後 66 ヶ月で得られた社会生活能力と曝露指標との間に関連性は観察されなかった。生後 84 ヶ月で実施している知能検査 (Wechsler Intelligence for Children, WISC-III) および語彙検査 (Boston Naming Test, BNT) についても予備的な検討を行ったが、今のところ曝露指標との間に関連性は見られなかった。

曝露指標として、出生後の POPs 曝露の影響を明らかにするため、母乳 POPs の化学分析を進めており、いずれ発達指標との関わりを検討する計画である。

以上、周産期における化学物質曝露と児の成長、発達との関連性を明らかにするための出生コホート調査を継続した。胎児期 PCB 曝露に関連した負の影響が生後 7 ヶ月および 42 ヶ月の結果から示されたものの、発達指標または検査月齢によっては関連性は認められず、一貫した傾向ではなかった。化学物質曝露の影響は、子どもの成長とともに顕在化したり見かけ上消失することがあると考えらる。経母乳曝露の影響を含めて、生後 84 ヶ月における総合的な追跡調査を実施し、健康リスクの最終的な判断を行うことが重要と考えられた。

研究分担者		仲井 邦彦	東北大学医学系研究科・准教授
細川 徹	東北大学教育学研究科・教授	黒川 修行	東北大学医学系研究科・助教
岡村 州博	東北大学医学系研究科・教授		
村田 勝敬	秋田大学医学部・教授	A. 研究目的	
奈良 隆寛	宮城県立こども病院・部長		海外の先行研究から、ダイオキシン類、
福土 審	東北大学教育学研究科・教授		PCB、有機塩素系農薬などの残留性有機汚染物
斎藤 善則	宮城県保健環境センター・副所長		質 (POPs) およびメチル水銀などの重金属の

Table 1. 心理行動学のおよび生理学的検査指標

方法	実施時期
Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)	3日
Bayley Scales for Infant Development Second Edition (BSID-II) 新版 K 式発達検査 Fagan Test of Infant Development (FTII)	7 ヶ月
BSID-II 新版 K 式発達検査	18 ヶ月
Child Behavior Checklist (CBCL/2-3) (アンケート調査)	30 ヶ月
Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) CATSYS	42 ヶ月
S-M 社会生活能力検査 (アンケート調査) 不適応行動質問紙 (アンケート調査)	66 ヶ月
Wechsler Intelligence for Children (WISC-III) Boston Naming Test Continuous Performance Test (CPT) CATSYS (身体重心動揺および上腕ふるえ) 聴性脳幹誘発電位 (Brainstem Auditory Evoked Potentials, BAEP) 事象関連電位 (Event-Related Potentials, EVP) 心拍変動	84 ヶ月

生後 66 ヶ月および 84 ヶ月の調査は現在も進行中である。

周産期曝露が出生児の成長と発達に影響を与えることが報告されている。わが国でも POPs およびメチル水銀の曝露に起因した健康影響を明らかにするため、周産期における化学物質曝露を評価するとともに、出生児の成長と発達、特に認知行動面の発達を追跡する前向きコホート調査を進めている。本報告では、1) これまでのコホート調査の進捗、特に現在も継続中の生後 66 ヶ月および 84 ヶ月の調査状況、2) すでに調査を終了した発達指標と曝露指標との関連性を中心に報告する。

## B. 研究方法

対象集団は、平成 13 年 1 月から平成 15 年 9 月の期間に仙台市で登録された 599 組の新生児-母親ペアであり、これまでに生後 3 日 (新生児行動評価)、7 ヶ月 (新版 K 式発達検査、BSID (発達検査) および Fagan Test of Infant Intelligence (FTII、視覚再認検査))、18 ヶ月 (新版 K 式発達検査、BSID)、30 ヶ月 (Child Behavior Checklist、CBCL、問題行動調査票)、および 42 ヶ月 (K-ABC、知能検査) における調査をすでに終了した。現在、66 ヶ月 (S-M 社会生活能力検査および Vineland 不適応行動

Table 2. コホート調査の到達点

登録	新生児行動評価		発達検査 (7 ヶ月)			発達検査 (18 ヶ月)		
事前説明 同意数 (同意率)	対象数	実施数 (実施率)	対象数	実施数 (実施率)	対象数	実施数 (実施率)	対象数	実施数 (実施率)
1500 687 (45.8%)	599	587 (98.0%)	594	516 (86.9%)	589	477 (81.0%)		
CBCL (30 ヶ月)	K-ABC (42 ヶ月)		社会生活力 (66 ヶ月・継続中)			総合的評価 (84 ヶ月・継続中)		
対象数 回収数 (回収率)	対象数	実施数 (実施率)	対象数	回収数 (回収率)	対象数	実施数 (実施率)	対象数	実施数 (実施率)
595 499 (83.9%)	493	400 (81.1%)	492 <sup>*1</sup>	388 (78.9%)	187 <sup>*2</sup>	155 (82.9%)		

各調査時の「対象数」は、調査からの脱退、疾病による除外、遠隔地転出に伴う脱落などを差し引いた調査対象数。

\*<sup>1</sup> 生後 66 ヶ月調査は現在も進行中であり、2009 年 9 月に終了する。実施数は 2009 年 2 月末の数値。

\*<sup>2</sup> 生後 84 ヶ月調査は前年度から開始した調査であり、2011 年 9 月に終了する。実施数は 2009 年 2 月末の数値。

Table 3. 新版 K 式発達検査および BSID と臍帯血 PCB および毛髪総水銀の関連性 (重回帰分析の偏回帰係数)

	新版 K 式発達検査				BSID-II	
	C-A	L-S	P-M	All	心理発達指数	心理運動発達指数
生後 7 ヶ月						
臍帯血 PCB (Log)	-5.15	-11.5*	-0.14	-4.48	-2.15	-3.59
毛髪総水銀 (Log)	4.50	7.86	-1.27	3.28	3.19	-3.02
生後 18 ヶ月						
臍帯血 PCB (Log)	-0.42	-4.07	2.10	-0.77	-5.64	1.99
毛髪総水銀 (Log)	1.95	4.58	0.75	2.75	2.87	-1.78

\*  $p < 0.01$ ,  $n = 266 - 279$  (7 ヶ月),  $n = 269 - 275$  (18 ヶ月)。C-A (認知・適応)、L-S (言語・社会)、P-M (姿勢・運動)。

質問票を用いたアンケート調査) および 84 ヶ月 (知能検査 (WISC-III)、語彙検査 (BNT (語彙検査)、Continuous Performance Test (CPT、注意集中維持検査)、脳波測定 (聴覚誘発電位、事象関連電位)、心拍変動測定および家庭血圧測定からなる総合的評価) を継続している (Table 1)。

化学物質の曝露評価: すでに分析を終えた臍帯血 PCB の精査に加え、母乳 (生後 1 ヶ月で採取) の POPs 分析を継続した。母親毛髪総水銀 (メチル水銀曝露の評価指標) および臍帯血鉛の分析を終了した。

統計学的解析: 各発達指標と曝露曝露との関連性を重回帰分析により解析した。共変量として、半定量式食物摂取頻度調査を出産後 4 日目に実施し、母親の過去 1 年分の魚摂取量を推定した。母親 IQ は生後 18 ヶ月調査の際に Raven Standard Progressive Matrices により測定した。その他に、妊娠中の飲酒および喫煙習慣、母親年齢、分娩形態 (経陰分娩/帝王切開)、出生順位、飲酒および喫煙習慣、児の性、在胎週数、出生体重、アプガースコア (1 分)、授乳歴、収入、両親学歴、臍帯血鉛濃度を用いた。

倫理面への配慮: 東北大学医学系研究科倫理委員会に対して研究計画を提出し、承認を受けて調査を実施した (承認番号 2008-149、期間は平成 24 年 12 月まで)。インフォームドコンセントについては、出産前の登録時に加え、大学に来所しての調査である 7、18、42 および 84 ヶ月の各調査毎に書面による同意を得た。

### C. 研究結果

#### 1) 児の追跡調査

追跡調査の到達点を Table 2 にまとめた。生後 42 ヶ月までの追跡調査はすでに終了してお

り、現在は生後 66 ヶ月および 84 ヶ月の調査を継続中である。生後 66 ヶ月調査の到達点は、遠隔地転出、調査からの脱退を除く 492 名に質問票を送付し、388 件の回収があった (回収率 78.9%)。この調査は 2009 年 9 月に終了する予定である。生後 84 ヶ月の調査では、これまでに 187 家族に案内状を送付し、155 名の調査を実施した (実施率 82.9%)。この調査は 2011 年 9 月に終了する予定である。

#### 2) 曝露指標と発達指標の関連性

曝露指標 (臍帯血 PCB および毛髪総水銀) と発達検査 (7 および 18 ヶ月) の関連性を Table 3 にまとめた。新版 K 式発達検査の L-S (言語・社会領域) 指標において臍帯血 PCB との間に負の関連性が認められたものの、他に有意な関連性は観察されなかった。FTII (生後 18 ヶ月) および CBCL (生後 30 ヶ月) についても、曝露指標との間に関連性はなかった。

42 ヶ月調査で用いた K-ABC は認知処理尺度と習得度尺度から構成される。臍帯血 PCB は認知処理尺度と負に関連 (per log10-unit  $\beta = -12.51$ ,  $p = 0.004$ ) したが、習得度尺度との間には関連性はなかった (Figure 1)。共変量として母親魚摂取量を追加すると (臍帯血 PCB と母親魚摂取量の相関は Pearson's  $r = 0.09$ )、魚摂取量そのものが認知処理尺度と負に関連し (per log10-unit  $\beta = -7.12$ ,  $p = 0.013$ )、PCB との関連性はやや弱まるものの (per log10-unit  $\beta = -11.3$ ,  $p = 0.008$ )、PCB は依然として統計学的に強い関連性が認められた。なお、母親毛髪総水銀は K-ABC の両指標のいずれとも関連性はなかった。

生後 84 ヶ月調査はまだ進行中であるが、136 名分の知能検査および語彙検査について、曝

露指標との関連性を重回帰分析により解析した (Table 3)。今のところ PCB との間に有意な関係は見られなかった。

### 3) 母乳 POPs 分析の到達点

母乳の化学分析をこれまでに 179 件実施し、本年度も引続き 117 件で進めている。これまでの中間結果では、a) 化学物質として DDE の濃度が最も高く、b) 次いで総 PCB、 $\beta$ -HCH であった。c) 国内では農薬登録されていない有機塩素系農薬 Mirex やトキサフェン (Parlar-50 など) が全試料から検出された。さらに、d) 化学物質間に高い相関が観察され、複数の化学物質による複合曝露が懸念された。現在も母乳の分析を進めており、あらためて結果をまとめた。

### D. 考察

新版 K 式発達検査 (7 ヶ月) および K-ABC (42 ヶ月) の結果から、胎児期 PCB 曝露の負の影響が強く示唆された。K-ABC では、共変

量として妊娠中の母親魚摂取量を加えると PCB の影響はやや弱くなるものの、統計学的には依然として強い関連性であった。また、魚摂取量自体も統計学的には負の影響を有することが示唆された。妊娠中の魚摂取は不飽和脂肪酸の摂取など栄養学的な利点が報告されており、負の影響が見られた理由は明らかではない。ただし、POPs は生物濃縮により魚に蓄積することがわかっており、PCB 以外の化学物質曝露の影響なども懸念された。

新生児にとって、POPs 曝露の量としては、胎盤よりも母乳を介する曝露の比重が大きい。これまでは臍帯血中 PCB に着目し解析を行ってきたが、現在、母乳 POPs の化学分析を進めている。分析はまだ進行中であるが、PCB 以外の化学物質の分析も行っており、結果がまとまり次第、発達指標との関連性を解析する計画である。

化学物質曝露の影響は、子どもの成長とともに顕在化したり見かけ上消失することがあり、そのため子どもの成長をまって詳細な解析を行うことが必要と考えられる。特に、生後 42 ヶ月の調査では、臍帯血 PCB と知能との間に負の関連性が認められたものの、今のところ 84 ヶ月で測定された IQ との間に有意な関連性は認められない。生後 84 ヶ月では知能検査を含む総合的評価を進めており、その結果をまって最終的な判断が必要と考えられた。

### E. 結論

599 名の新生児から開始した出生コホート調査を継続し、追跡調査でも実施率は概ね 80%

Table 4. WISC-III および BNT と臍帯血 PCB の関連性 (84 ヶ月調査の中間結果)

項目	検査結果		曝露指標との関連性	
	N	平均値 $\pm$ SD	$\beta$	p
WISC-III (知能検査)				
言語性 IQ	132	103.4 $\pm$ 12.6	1.57	n.s.
動作性 IQ	133	103.8 $\pm$ 12.7	-3.41	n.s.
全検査 IQ	132	104.0 $\pm$ 11.8	-1.12	n.s.
BNT (語彙検査)				
	133	29.3 $\pm$ 5.7	3.31	n.s.

臍帯血 PCB との関連性を重回帰分析により解析した。共変量として、母親出生時年齢、分娩形態、妊娠中の飲酒および喫煙習慣、出産順位、アプガースコア 1 分、在胎週数、子どもの性、出生体重、両親学歴、母親 IQ、家庭の総収入、授乳歴、育児環境スコア、毛髪総水銀、臍帯血鉛、テストを用いた。n.s.: 有意差なし。

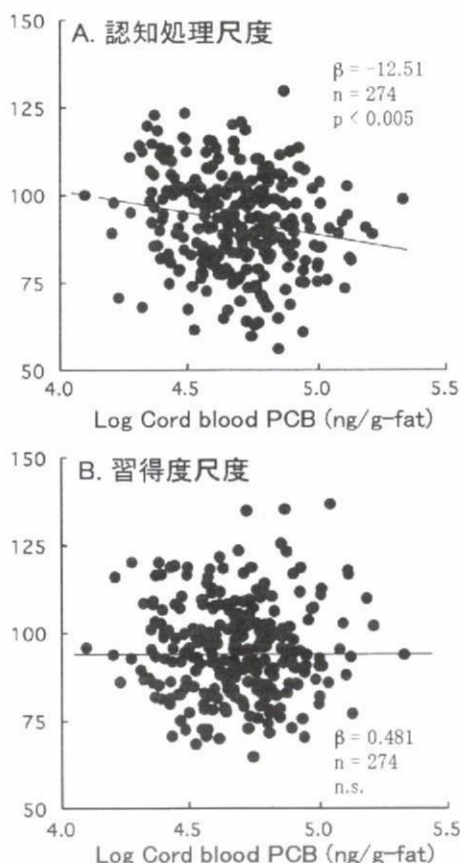


Fig.1 知能検査 K-ABC の認知処理尺度 (A) および習得度尺度 (B) と臍帯血 PCB との重回帰分析プロット。共変量として、母親出生時年齢、分娩形態、妊娠中の飲酒および喫煙習慣、出産順位、アプガースコア 1 分、在胎週数、子どもの性、出生体重、両親学歴、母親 IQ、家庭の総収入、授乳歴、育児環境スコア、毛髪総水銀、臍帯血鉛、テストを用いた。n.s.: 有意差なし。

以上で推移した。発達指標と曝露指標の関連性については、発達指数（言語・社会領域、7ヶ月）およびK-ABCの認知処理尺度（42ヶ月）との間に負の関連性が認められ、胎児期PCB曝露の負の影響が示唆された。母乳POPsの化学分析を進めており、出生後曝露の影響の評価を含め、今後とも児の成長と発達を追跡し化学物質曝露の健康リスクを明らかにすることが必要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Nakamura T, Nakai K, Matsumura T, et al. Determination of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, maternal blood and cord blood from residents of Tohoku, Japan. *Sci Total Environ* 394:39-51, 2008.

Suzuki K, Nakai K, Tatsuta N, et al. Maternal smoking, quality of home environment and offspring development. In: Tolson K, Veksler E, eds. *Research focus on smoking and women's health*. New York: Nova Science Publishers, pp183-198, 2008.

Nakai K, Nakamura T, Shibata Y, et al. The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: concentrations of dioxins, polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in maternal blood, breast milk and cord blood. In: Morita M, ed. *POPs Research in Asia*. Tokyo: Isebu, pp405-408, 2008.

Ohba T, Kurokawa N, Nakai K, et al. Permanent waving does not change mercury concentration in the proximal segment of hair close to scalp. *Tohoku J Exp Med* 21:69-78, 2008.

Sakamoto M, Kubota M, Murata K, et al. Changes in mercury concentrations of segmental maternal hair during gestation and their correlations with other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environ Res* 106:270-6, 2008.

Kurokawa N, Nakai K, Suzuki K, et al. Relationship between child birth weight and concentration of polychlorinated biphenyls (PCBs) of the mother in Japan. -Tohoku Study of Child Development (TSCD)-. *Organohalogen Compounds* 70:2256-2259, 2008.

仲井邦彦, 中村朋之, 村田勝敬, 他. 東北コーホート調査と曝露評価. *日本衛生学雑誌*. (in press)

仲井邦彦, 佐藤洋. 難分解性有機汚染物質 (POPs) の健康リスクと疫学的知見. *医学のあゆみ*. 288:769-75, 2009.

佐藤洋. 人間—環境系の視点からの保健医学に関する研究. *環境科学会誌* 21: 203-204, 2008.

佐藤洋. 魚介類等に含まれるメチル水銀の健康リスク評価. *Biomedical Research on Trace Elements* 19: 227-229, 2008.

Nakai K, Nakamura T, Suzuki K, et al. The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: 1. Concentrations of organochlorine pesticides in breast milk, cord blood and maternal blood. *Organohalogen Compounds* 69: 1953-1956, 2007.

Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, et al. The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: 2. Concentrations of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, cord blood and maternal blood. *Organohalogen Compounds* 69: 1957-1960, 2007.

Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, et al. Associations of neonatal neurobehavioral status with cord blood PCB, maternal hair mercury and maternal fish intake, in the Tohoku Study of Child Development. *Organohalogen Compounds* 69: 2102-2105, 2007.

Sakamoto M, Kaneko T, Murata K, et al. Correlations between mercury concentrations in umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal exposure to



- methylmercury in the Japanese population. *Environ Res* 103:106-111, 2007.
- Suzuki K, Nakai K, Hosokawa T, et al. Association of maternal smoking during pregnancy and infant neurobehavioral status. *Psychol Reports* 99: 97-106, 2006.
- Arakawa C, Yoshinaga J, Okamura K, et al. Fish consumption and time to pregnancy in Japanese women. *Int J Hyg Environ Health* 209:337-344, 2006.
- Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, et al. Concentrations of dioxins and PCBs in cord blood in Japanese children from the Tohoku Study of Child Development. *Organohalogen Compounds* 68:1631-1634, 2006.
- Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, et al. Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: PCBs exposure and neonatal neurobehavioral status. *Organohalogen Compounds* 68:1201-1204, 2006.
- Suzuki K, Nakai K, Murata K, et al. Tohoku Study of Child Development, a cohort study to examine the effects of perinatal exposure to methylmercury, PCB or dioxins on child development; the association of neonatal neurobehavioral status with maternal hair mercury concentration and fish intake. In: *Proceedings of NIMD Forum 2006. Recent Topics of Fetal Methylmercury Exposure and its effects*. Minamata: National Institute for Minamata Disease, pp97-105, 2006.
2. 学会発表
- 仲井邦彦, 鈴木恵太, 菅原知子, 他. 環境由来化学物質の周産期曝露と子どもの発達との関連: 生後7および18ヶ月の発達検査結果から. 第79回日本衛生学会, 東京, 2009年3月29-4月1日.
- 櫻井梢, 仲井邦彦, 島田美幸, 他. 魚介類を介したメチル水銀および不飽和脂肪酸摂取について—妊娠女性における検討—. 第79回日本衛生学会, 東京, 2009年3月29-4月1日.
- 清野静, 渡辺諭史, 伊藤菜見子, 他. 小児機能的腸障害と脳幹刺激反応性ならびに両親養育態度の関連. 第68回日本心身医学会東北地方会, 仙台, 2009年2月28日.
- Satoh H, Nakai K, Suzuki K, et al. Cohort study of the effects of perinatal exposure to methylmercury and POPs on development of infants in Japan; an interim report of Tohoku Study of Child Development. *NIMD Forum 2009*, Minamata, February 19-20, 2009.
- Satoh H. Japanese initiatives - Current situation and issues in children's environmental health. *International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals*, Tokyo, December 14, 2008.
- Satoh H. Developmental effects of perinatal exposure to Methylmercury and POPs: Tohoku Study of Child Development. *International Symposium on Seafood Safety*, Yokohama, October 27, 2008.
- 龍田希, 鈴木恵太, 佐藤洋, 他. 生後18ヶ月時の発達に関連する育児環境要因について. 日本特殊教育学会第46回大会, 米子, 2008年9月19-21日.
- Kurokawa N, Nakai K, Suzuki K, et al. Relationship between child birth weight and concentration of polychlorinated biphenyls (PCBs) of the mother in Japan. - Tohoku Study of Child Development (TSCD) -. 28th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Birmingham, United Kingdom, August 17-22, 2008.
- 島田美幸, 仲井邦彦, 櫻井梢, 他. 妊娠女性におけるメチル水銀の曝露評価. 第57回東北公衆衛生学会, 青森, 2008年7月25日.
- 櫻井梢, 仲井邦彦, 島田美幸, 他. FFQから推定した妊娠女性のメチル水銀摂取量. 第57回東北公衆衛生学会, 青森, 2008年7月25日.
- Suzuki K, Tatsuta N, Nakai K, et al. The predictability of the cognitive function from the Fagan Test of Infant Intelligence. *The XXIX International Congress of Psychology (ICP2008)*, Berlin, July 20-25, 2008.

- Tatsuta N, Suzuki K, Nakai K, et al. Factors affecting the early human development. The XXIX International Congress of Psychology (ICP2008), Berlin, July 20-25, 2008.
- 佐藤洋. 食の安全—環境汚染物質から身を守るには—. 第19回日本微量元素学会学術集会, 東京, 2008年7月3-4日.
- 仲井邦彦, 坂本峰至, 村田勝敬, 他. 胎児期メチル水銀ばく露の生後の発達への影響. 第19回日本微量元素学会学術集会, 東京, 2008年7月3-4日.
- 仲井邦彦, 中村朋之, 鈴木恵太, 他. 曝露指標としての臍帯血PCB—東北地方における出生コホート調査結果から. 第17回環境化学討論会, 神戸, 2008年6月11-13日.
- 仲井邦彦, 櫻井梢, 鈴木恵太, 他. 新生児行動評価と出産時の母親血中不飽和脂肪酸. 第62回日本栄養・食糧学会大会, 坂戸市, 2008年5月2-4日.
- Satoh H. Developmental effects of perinatal exposure to POPs and heavy metals: Tohoku Study of Child Development. The 3rd Scientific Conference for Environment and Health in Southeast and East Asia, Jeju, Korea, April 17, 2008.
- 亀尾聡美, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 他. 母体血、臍帯血及び胎盤中の有害重金属と必須微量元素 -Tohoku Study of Child Development-. 第78回日本衛生学会, 熊本, 2008年3月28-31日.
- 仲井邦彦, 村田勝敬, 細川徹, 他. 東北コホート調査の到達点と課題—曝露評価の重要性を含めて. 第78回日本衛生学会, 熊本, 2008年3月28-31日.
- 仲井邦彦, 鈴木恵太, 中村朋之, 他. 環境由来化学物質の周産期曝露と子どもの発達との関連: 母親毛髪総水銀、臍帯血PCBsと新生児行動評価の関連性. 第78回日本衛生学会, 熊本, 2008年3月28-31日.
- 島田美幸, 仲井邦彦, 大葉隆, 他. 胎児期におけるメチル水銀の曝露評価 - Tohoku Study of Child Development から -. 第78回日本衛生学会, 熊本, 2008年3月28-31日.
- 櫻井梢, 島田美幸, 鈴木恵太, 他. 妊娠女性におけるメチル水銀摂取量の推定 -FFQを用いた試み-. 第78回日本衛生学会総会, 熊本, 2008年3月28-31日.
- 仲井邦彦, 鈴木恵太, 岡村州博, 他. PCBおよびメチル水銀による周産期曝露と新生児行動評価. 第19回産業神経・行動学研究会, 秋田, 2007年11月10日.
- Satoh H, Shimada M, Ohba T, et al. Exposure assessment of methylmercury in the Japanese pregnant women ISTERH/NTES/HTES' 07 (the joint conference on Trace Elements in Diet, Nutrition, & Health: Essentiality and Toxicity), Crete, Greece, October 21-26, 2007.
- Kameo S, Nakai K, Shimada M, et al. Levels of toxic heavy metals and essential trace elements in maternal blood, cord blood, and placental tissues in Japanese pregnant women. ISTERH/NTES/HTES' 07 (the joint conference on Trace Elements in Diet, Nutrition, & Health: Essentiality and Toxicity), Crete, Greece, October 21-26, 2007.
- Nakai K, Sakurai K, Suzuki K, et al. Fish intake and maternal plasma polyunsaturated fatty acids in pregnant women. 10th Asian Congress of Nutrition, Taipei, Taiwan, September 9-13, 2007.
- Sakurai K, Nakai K, Suzuki K, et al. Daily methylmercury intake estimated by food frequency questionnaire. 10th Asian Congress of Nutrition, Taipei, Taiwan, September 9-13, 2007.
- Nakai K, Nakamura T, Suzuki K, et al. The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: 1. Concentrations of organochlorine pesticides in breast milk, cord blood and maternal blood. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, September 2-7, 2007.
- Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, et al. The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: 2. Concentrations of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, cord blood and maternal blood.

- 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, September 2-7, 2007.
- Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, et al. Associations of neonatal neurobehavioral status with cord blood PCB, maternal hair mercury and maternal fish intake, in the Tohoku Study of Child Development. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, September 2-7, 2007.
- 佐藤洋. 魚介類等に含まれるメチル水銀の健康リスク評価. 第18回日本微量元素学会学術集会, 福井, 2007年7月5-6日.
- 中村朋之, 仲井邦彦, 亀尾聡美, 他. ヒト生体試料の残留性有機汚染物質モニタリング: 1 ダイオキシン類およびPCBs. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.
- 亀尾聡美, 仲井邦彦, 中村朋之, 他. ヒト生体試料の残留性有機汚染物質モニタリング: 2 DDT, HCH, ヘプタクロル, クロルデン, ドリン類. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.
- 仲井邦彦, 中村朋之, 亀尾聡美, 他. ヒト生体試料の残留性有機汚染物質モニタリング: 3 Toxaphene と Mirex. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.
- 中村朋之, 仲井邦彦, 亀尾聡美, 他. 母親末梢血、臍帯血および母乳中の残留性有機汚染物質 - ダイオキシン類およびPCBsについて. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.
- 仲井邦彦, 中村朋之, 亀尾聡美, 他. 母親末梢血、臍帯血および母乳中の残留性有機汚染物質 - 農薬類について. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.
- Ohba T, Nakai K, Kurokawa N, et al. Hair mercury concentration and hair treatment International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity, Torshavn, Faroe Islands, May 20-24, 2007.
- Satoh H, Suzuki K, Nakai K, et al. Perinatal exposure to methylmercury and PCBs in Japan International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity, Torshavn, Faroe Islands, May 20-24, 2007.
- 仲井邦彦, 櫻井梢, 鈴木恵太, 他. 周産期における化学物質曝露と子どもの発達の前向きコホート調査—妊娠女性の血中不飽和脂肪酸について—. 第61回日本栄養・食糧学会大会, 京都, 2007年5月17-20日.
- 櫻井梢, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 他. 周産期における化学物質曝露と子どもの発達の前向きコホート調査—FFQから推定したメチル水銀摂取量—. 第61回日本栄養・食糧学会大会, 京都, 2007年5月17-20日.
- 櫻井梢, 鈴木恵太, 島田美幸, 他. 食事からのメチル水銀摂取量推定のためのモデル構築の試み. 第77回日本衛生学会. 大阪, 2007年3月25-28日.
- 仲井邦彦, 中村朋之, 鈴木恵太, 他. 周産期におけるダイオキシン類とPCBs曝露の推定方法について: 臍帯血、母体血および母乳中濃度の関連性. 第77回日本衛生学会, 大阪, 2007年3月25-28日.
- 鈴木恵太, 仲井邦彦, 中村朋之, 他. 環境由来化学物質の周産期曝露と子どもの発達との関連: 臍帯血PCBsと新生児行動評価. 第77回日本衛生学会, 大阪, 2007年3月25-28日.
- Okamura K, Nakai K, Suzuki K, et al. Effect of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: PCBs exposure and neonatal neurobehavioral status. 54th Annual Scientific Meeting of the Society for Gynecologic Investigation. Reno, Nevada, USA, March 14-17, 2007.
- 細川徹, 鈴木恵太, 龍田希, 他. 生後7ヶ月時における新奇選好と3歳6ヶ月時における認知機能との関連. 日本心理学会第70回大会, 福岡, 2006年11月3-5日.
- 中村朋之, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 他. 臍帯血中のダイオキシン類及びPCBs. 環境ホルモン学会第9回研究発表会, 東京, 2006年11月11-12日.
- Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, et al. The cohort study on the effects of perinatal exposure to heavy metals and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development

- in Japanese children: The association of neonatal neurobehavioral status with methylmercury exposure and maternal fish intake. International Conference on Child Cohort Studies. Oxford, England, September 12-14, 2006.
- Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, et al. Concentrations of dioxins and PCBs in cord blood in Japanese children from the Tohoku study of child development. 24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. Oslo, Norway, August 21-25, 2006.
- Sakamoto M, Murata K, Nakai K, et al. Comparison of mercury concentrations between umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in Japanese population. 8th International Conference on Mercury as a Global Pollutant. Madison, Wisconsin, USA, August 6-11, 2006.
- Suzuki K, Nakai K, Sakamoto M, et al. Tohoku study of child development, a cohort study to examine the effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children: The association of neonatal neurobehavioral status with maternal hair mercury concentration. 8th International Conference on Mercury as a Global Pollutant. Madison, Wisconsin, USA, August 6-11, 2006.
- Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, et al. Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: PCBs exposure and neonatal neurobehavioral status. 24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. Oslo, Norway, August 21-25, 2006.
- 大葉隆, 島田美幸, 櫻井梢, 他. メチル水銀の曝露評価に関する毛髪バイオマーカーとしての有用性の検討. 第55回東北公衆衛生学会, 盛岡, 2006年7月21日.
- 中村朋之, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 他. 臍帯血、母乳中PCBsとdioxins等の濃度の国際比較. 第15回環境化学討論会, 仙台, 2006年6月20-22日.
- 鈴木恵太, 仲井邦彦, 中村朋之, 他. 環境由来化学物質の周産期曝露と子どもの発達との関連: Tohoku study of child developmentの結果から. 第42回宮城県公衆衛生学会学術総会, 仙台, 2006年6月30日.
- Suzuki K, Nakai K, Hosokawa T, et al. Cohort study to examine effects of perinatal exposures to methylmercury and PCBs on neurobehavioral development. In: XVth Biennial International Conference on Infant Studies. Kyoto, June 19-23, 2006.
- G. 知的所有権の取得状況  
該当なし

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版値	出版年	ページ
Suzuki K, et al.	Tohoku Study of Child Development, a cohort study to examine the effects of perinatal exposure to methylmercury, PCB or dioxins on child development; the association of neonatal neurobehavioral status with maternal hair mercury concentration and fish intake.		Proceedings of NIMD Forum 2006 Recent Topics of Fetal Methylmercury Exposure and its effects.	National Institute for Minamata Disease	Minamata	2006	97-105
Nakai K, et al.	The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: concentrations of dioxins, polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in maternal blood, breast milk and cord blood.	Morita M, ed.	POPs Research in Asia.	Isebu	Tokyo	2008	405-410
Suzuki K, et al.	Maternal smoking, quality of home environment and offspring development.	Tolson K, Veksler E, eds.	Research focus on smoking and women's health.	Nova Science Publishers	New York	2008	183-198

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Suzuki K, et al.	Association of maternal smoking during pregnancy and infant neurobehavioral status.	Psychol Reports	99	97-106	2006
Arakawa C, et al.	Fish consumption and time to pregnancy in Japanese women.	Int J Hyg Environ Health	209	337-344	2006
Nakamura T, et al.	Concentrations of dioxins and PCBs in cord blood in Japanese children from the Tohoku Study of Child Development.	Organohalogen Compounds	68	1631-1634	2006
Suzuki K, et al.	Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: PCBs exposure and neonatal neurobehavioral status.	Organohalogen Compounds	68	1201-1204	2006
Suzuki K, et al.	Associations of neonatal neurobehavioral status with cord blood PCB, maternal hair mercury and maternal fish intake, in the Tohoku Study of Child Development.	Organohalogen Compounds	69	2102-2105	2007
Nakai K, et al.	The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: 1. Concentrations of organochlorine pesticides in breast milk, cord blood and maternal blood.	Organohalogen Compounds	69	1953-1956	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Nakamura T, et al.	The biological monitoring program of persistent organic pollutions in Japan: 2. Concentrations of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, cord blood and maternal blood.	Organohalogen Compounds	69	1957-1960	2007
Kurokawa N, et al.	Relationship between child birth weight and concentration of polychlorinated biphenyls (PCBs) of the mother in Japan. -Tohoku Study of Child Development (TSCD)-.	Organohalogen Compounds	70	2256-2259	2008
Ohba T, et al.	Permanent waving does not change mercury concentration in the proximal segment of hair close to scalp.	Tohoku J Exp Med	21	69-78	2008
Nakamura T, et al.	Determination of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, maternal blood and cord blood from residents of Tohoku, Japan.	Sci Total Environ	394	39-51	2008
佐藤洋	人間—環境系の視点からの保健医学に関する研究	環境科学会誌環境科学会誌	21	93-95	2008
佐藤洋	魚介類等に含まれるメチル水銀の健康リスク評価	Biomedical Research on Trace Elements	19	227-229	2008
仲井邦彦, 他	難分解性有機汚染物質 (POPs) の健康リスクと疫学的知見	医学のあゆみ	228	769-775	2009

### III. 研究成果の刊行物・別刷



## **Tohoku Study of Child Development, a Cohort Study to Examine the Effects of Perinatal Exposure to Methylmercury, PCBs or Dioxins on Child Development; the Association of Neonatal Neurobehavioral Status with Maternal Hair Mercury Concentration and Fish Intake.**

**Keita Suzuki<sup>1\*</sup>, Kunihiro Nakai<sup>1</sup>, Takashi Ohba<sup>1</sup>, Katsuyuki Murata<sup>2</sup>, Mineshi Sakamoto<sup>3</sup>, Hiroshi Satoh<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine*

<sup>2</sup>*Department of Environmental Health Sciences, Akita University School of Medicine*

<sup>3</sup>*Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease*

### **Abstract**

*Aims-* We have been performing a cohort study, the Tohoku Study of Child Development (TSCD), to examine the effects of perinatal exposures to methylmercury (MeHg) and environmentally persistent organic pollutants (POPs) including polychlorinated biphenyls (PCBs) on child development. In the present study, we report the protocol of this study and some preliminary results about the association of neonatal neurobehavioral status with maternal hair mercury concentration and fish intake.

*Protocol-* Healthy pregnant women were registered between January 2001 and September 2003 in urban area of Tohoku district, Japan. Maternal peripheral blood, placenta, cord, cord blood and breast milk were collected for chemical analysis. Maternal hair samples were also taken for MeHg analysis. Maternal diet including the fish intake was assessed with a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ). For the assessment of neurobehavioral development, Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) was performed when children were three days old, and other test including Bayley Scales of Infant Development second edition, Fagan Test for Infant Intelligence, Kaufman Assessment Battery for Children were performed with growth of the children.

*Results-* 599 mother-infant pairs were registered in a cohort study. Among all subjects, analytical subjects were 529 mother-infant pairs whose data on hair mercury concentration, FFQ, NBAS and their characteristics were available. Maternal hair mercury concentration was associated with the decreased score of motor cluster. On the other hand, maternal fish intake was associated with the increased score of the same cluster. These findings suggested that the fish intake had two aspects of a potential risk and a benefit for the neonatal neurobehavioral development.

\* Address correspondence to Keita Suzuki  
Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine,  
2-1, Seiryō, Aoba, Sendai, Miyagi 980-8575, Japan  
mail (keita@mail.tains.tohoku.ac.jp)

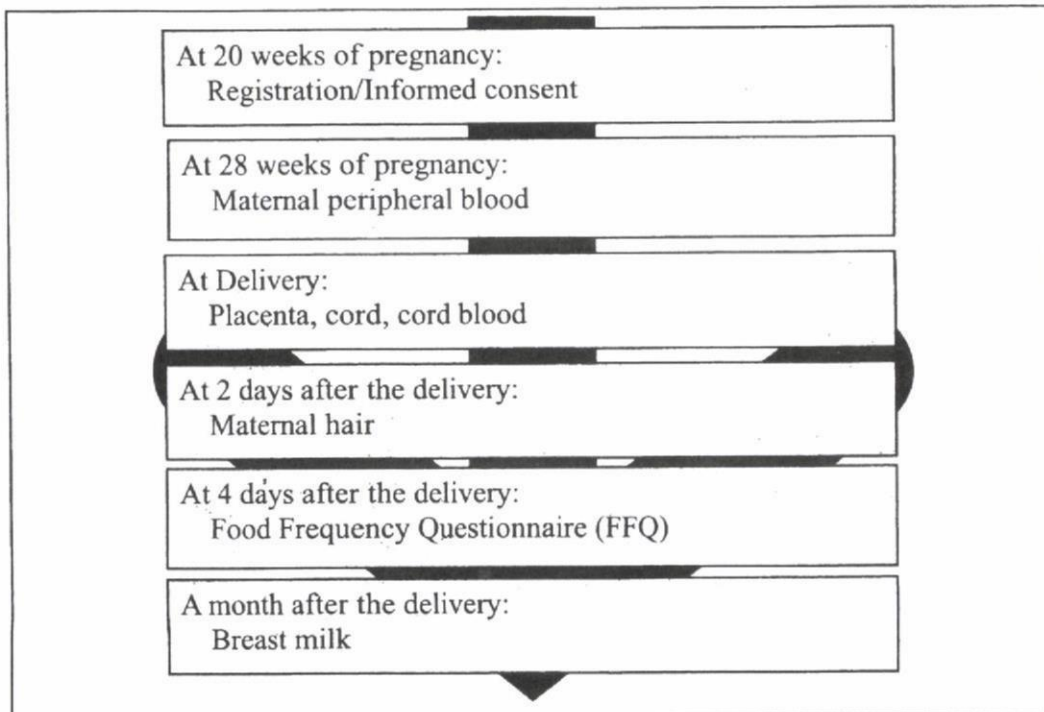
## Introduction

Negative effects of perinatal exposure to methylmercury (MeHg) and environmentally persistent organic pollutants including polychlorinated biphenyls (PCBs) on child development are great concern worldwide (Nakai and Satoh, 2002). There have been reports on the association of prenatal MeHg exposure with poorer cognitive functions in New Zealand (Kjellstorm et al, 1986), Faroe Islands (Grandjean et al, 1997), and Madeira Islands (Murata et al, 1999), although the cohort study in Seychelles Islands did not observe the negative effect of prenatal MeHg exposure on the development (Davidson et al, 1998). Several epidemiological studies have also reported on the effects of perinatal exposure to PCBs on neurobehavioral development. The cohort studies in North Carolina (Rogan et al, 1986), Michigan (Jacobson et al, 1985, 1990), New York (Darvill et al, 2000; Stewart et al, 2000), The Netherlands (Patandin et al, 1999; Vreugdenhil et al, 2002), Germany (Winneke et al, 1998; Walkowiak et al, 2001) and Faroe Islands (Grandjean et al, 2001) demonstrated negative associations of perinatal exposure to PCBs with cognitive function of children. These chemicals accumulate in humans mostly through the consumption of food, especially fish and shellfish. From the nutritional perspective, fish is usually recommended for pregnant women because it is rich in nutrients such as polyunsaturated fatty acids (PUFA) essential for brain development. Therefore, from the perspective of risk assessment, these health hazard issues are particularly of importance in fish-eating populations.

We have been performing a prospective cohort study, the Tohoku Study of Child Development (TSCD), to examine the effects of perinatal exposure to MeHg and PCBs on child development. In the present study, we report the protocols of study and preliminary results about the association of neonatal neurobehavioral status with maternal hair mercury concentration and fish intakes.

## Protocols

The protocols of the cohort study have been described previously (Nakai et al, 2004), but will be briefly outlined. The study had been performing in the urban area of Tohoku district, Japan. Healthy pregnant women were recruited with their informed consent at obstetrical wards of two hospitals. To establish an optimal study population, only infants born at full-term (36 to 42 weeks of gestation) without the congenital anomalies or diseases were included. Pregnancy and delivery should have been completed without overt signs of serious illness or complications. The study protocol has the approval of the ethical committee of Tohoku University Graduate School of Medicine. Fig.1 shows the outline of registration and sample collection. Various samples were collected for the determination of chemicals including the total mercury concentration and PCBs. For example, maternal hair samples were taken at two days after delivery from the back of head near the occipital protuberance, and the proximal three cm from the scalp were used for analysis of total mercury concentration. The total hair mercury concentration (hair Hg) was measured by cold vapor atomic absorption (Akagi, 1991) at National Institute of Minamata Diseases. To



**Fig.1** The registration and sample collection

estimate the maternal diet including the fish intake, the semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) for 122 individual foods and recipes (Date et al., 1996) and 13 additional items regarding fish and shellfish was administered at four days after delivery. Trained investigators showed the real size photograph of each food, then, mothers answered the frequency and the amount of the intake per meal. Fig.2 shows the outline for the assessment of neurobehavioral development. The Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) (Brazelton, 1974) was performed when children were three days old. All examiners had been trained in the NBAS training center at Nagasaki University School of Medicine, Japan. When children were seven months old, the Bayley Scales of Infant Development (BSID) (Bayley, 1993), Kyoto Scales of Psychological Development (KSPD) (Ikuzawa, 1985) and Fagan Test for Infant Intelligence (FTII) (Fagan and Shepherd, 19987) were performed. BSID and KSPD also performed when children were 18 months old. When children were 42 months old, Kaufman Assessment Battery for Children (Kaufman et al, 1983) and CATSYS (Despres et al. 2000) were performed.

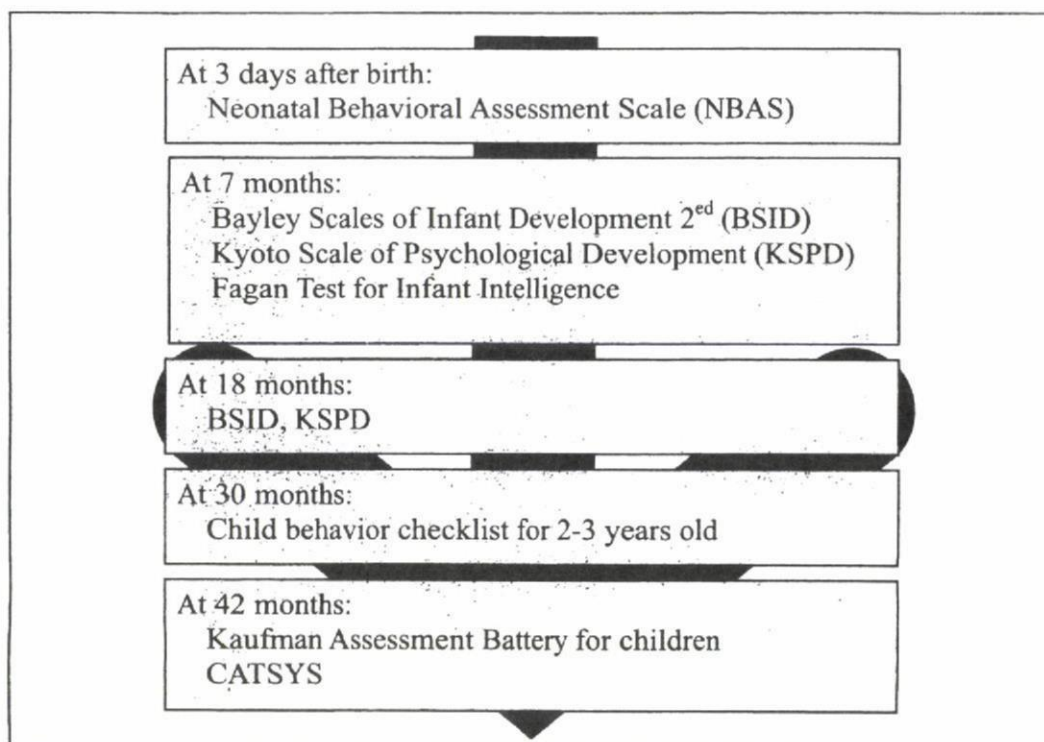


Fig.2 The measurement of neurobehavioral development

### Results and Discussion

During the registration period from January 2001 to September 2003, 599 mother-infant pairs were registered in a cohort study. The follow up examination has been administrated when children are three days, seven months, 18 months, 30 months, and 42 months old, respectively, and the percentages of families who participated in each examination were always over 80% (data not shown).

Among all participants, analytical subjects were 529 mother-infant pairs whose data about hair Hg, FFQ, NBAS, and their characteristics are available. In the statistical analysis, the multiple regression analyses were performed for adjustment of covariates. The two multiple regression models were made based on the fish intake. In the model 1, seven clusters of NBAS were set as a dependent variables and total hair mercury concentration, total fish intake and covariates as independent variables. In the model 2, the intake of 13 categorized fish was set as independent variables instead of total fish intake. Potential covariates were selected from maternal and neonatal characteristics (Table 1).