

妊娠期から乳児期にわたるマンガンレベルとその影響に関するレビュー

研究協力者 岩井美幸¹

研究分担者 吉田宗弘²

¹ 国立環境研究所 主任研究員

² 関西大学化学生命工学部 特別契約教授

【研究要旨】

マンガンはさまざまな食品に含まれ、体内の酵素のはたらきや骨の形成などにかかわっており、ヒトにとって欠かすことのできない必須微量元素である。本稿では、マンガンの最新の研究成果について、日本人を対象とした研究を取りまとめた。主に妊婦、小児を対象とした研究が中心となり、血中マンガンレベル、マンガン摂取量、マンガンの妊婦、出生児への影響、マンガンを含む複数の元素曝露と出生児体格への影響と項目立てした。妊娠中の血中マンガン濃度と出生児体格との関連、神経発達との関連では、血中マンガン濃度が低すぎても高すぎても、出生児への影響がわずかにみられた。一方で、妊娠中の複数の元素曝露を考慮した場合には、マンガンは胎児の成長を助ける結果が報告されていた。また、マンガン摂取量が多い場合（10mg/日）では、心血管疾患による死亡リスクが低下する報告もあったが、本稿で取りまとめた妊婦のマンガン摂取量は、平均3mg/日程度とされ、血中マンガン濃度が高い場合に出生児への影響も少なからずみられており、妊婦と成人（非妊娠時）では、マンガンの摂取量について、別に考える必要があると推察された。

A. 背景と目的

マンガンはさまざまな食品に含まれ、体内の酵素のはたらきや骨の形成などにかかわっており、ヒトにとって欠かすことのできない必須微量元素である。必須元素のマンガンは、マンガンを多く含む食品を摂取しても血中マンガン濃度はある程度一定に保たれるが、妊娠、食生活、生活環境などにより、血中マンガン濃度は変動する。近年の研究によって、妊婦の血中マンガン濃度が子どもの成

長や発達にかかわっている可能性が指摘されている。本稿ではマンガンの摂取レベル、マンガン摂取量、血中・母乳中のマンガンレベル、妊婦の血中マンガン濃度と児の出生児体格との関連、神経発達との関連について取りまとめることを目的とする。

B. 方法

マンガンの最新の研究成果について、日本人を対象とした研究に焦点を当てPubMed

表1. 全血中マンガン濃度の比較

SURVEY	YEAR	SUBJECT	SAMPLE	Min	P25	Median	P75	P95	Max	N	COUNTRY	REF
JECS	FY2010-2013	Pregnant women	Maternal blood	4.35	13.2	16.1	19.6	25.7	44.5	17,977	JAPAN	1
			Maternal blood		12.5	15.2	18.5		63,767	2		
			Cord blood	37.6	44.5	53.4		3,787				
NHANSE	2013-2014	Female	Maternal blood			9.9	12.6	17.9		2,578	USA	3
KNHANSE	2008	Female				14*				1,006	KOREA	4
MIREC	2008-2011	Pregnant women	Maternal blood	2.5		12.6		20.3	33.5	2,001	CANADA	5
			Cord blood	5.5		31.9		54.9	98.9	2,001		

*Geometric Mean, Ref 3-5:ヒューマンバイオモニタリング調査

1. Nakayama SF, et al., J Expo Sci Environ Epidemiol. 2019, 29(5):633-647.

2. Yamamoto M, et al., Environ Int. 2022, 161:107126.

3. CDC, https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume2_Mar2021-508.pdf

4. Lee et al., Environ Res. 2011, 111(6):797-803.

5. Arbuckle et al., Chemosphere. 2016, 163:270-282.

を用いて検索を行った（検索日2023年4月1日）。キーワードは'blood manganese', 'Japan'とし、発表から5年以内、ヒトを対象とした論文とし、検索した（検索結果20件）。なお、血中・母乳中のマンガンレベルについては、関係する論文を示すこととした。倫理面への配慮については、文献レビューのため、人を対象とした倫理的配慮は生じない。

C. 結果及び考察

本稿では、マンガンの最新の研究成果についてとりまとめ、上述に示す方法によりPubMedで検索した結果、20論文が該当した。そのうち、疫学調査に関する論文を整理し、子どもの健康と環境に関する全国調査（略名「エコチル調査」、英名「Japan Environment and Children's Study (JECS)」）からの論文が11本、その他3本となった。また精読の段階で適切でない判断された文献については除外した。これら論文を整理するとともに、国外の調査等と比較をし、その概要を整理する。

1. 血中マンガンレベル

表1では、全血中マンガン濃度について整理した。REF1と2は、エコチル調査に関する論文であり、REF3~5は、国レベルで実施されているヒューマンバイオモニタリング調査の論文である。REF1の論文は、妊娠中後期に血液試料を提供したエコチル調査参加者の妊婦のうち17,977人をランダムに抽出し、その全血中元素（水銀、鉛、カドミウム、マンガン、セレン）濃度を、ICPMS（誘導結合プラズマ質量分析計）を用いて測定した論文である。当該報告では、血中マンガン濃度の中央値（25-75パーセンタイル値）は、16.1（13.2-19.6） $\mu\text{g/L}$ であった。日本の妊婦における血中マンガンレベルは、表1に示すように他国と同程度であった。一方で、母体血に比べて臍帯血中のマンガン濃度は3倍程度高いことが示された。また、測定した元素のうち、血中マンガンと血中カドミウム（ $\rho=0.267$ ）に弱い相関が認められた（ ρ : スピアマンの順位相関係数）。さらに、血中マンガン濃度は、試料採取時の妊娠週数と関連がみられ(1)、妊娠初期より妊娠後期のマンガン濃度の方が高く、週数を経るごとにマンガン濃度が高くなることが報告されている(2)。また、山本らは、次の回帰式

$Y = 0.42X + 4.52$ ($p < 0.001$, Y : 母親血中マンガン濃度, x : 採血時妊娠週数, (3)) の関係性を報告している。妊娠期間中の血中マンガン濃度変化について、級内相関係数 (ICC: Intraclass correlation coefficients) を検討した報告では、低～中程度の ICC 0.5 と報告され (4)、血液希釈といった妊娠期間中の生理的な変化が、血中マンガン濃度に影響している可能性がある。

2. マンガン摂取量

ここではマンガン摂取について整理する。馬ら (5) の報告は、エコチル調査宮城ユニットセンターの調査参加者 (成人女性) を対象とし、鉛やカドミウム濃度レベルが高い対象者における曝露源と曝露経路を明らかにするため、食事 (陰膳)、水道水、屋内空気 (浮遊粒子状物質)、ハウスダスト、土壌を含め複数の曝露経路を調査した報告である。この調査では、鉛やカドミウムの他、水銀、セレンやマンガンの分析も実施されたが、本主題であるマンガンについて記述する。当該調査で収集されたハウスダスト中の平均 マンガン濃度は $151 \mu\text{g/g}$ で、トルコの研究 ($136 \mu\text{g/g}$) (6)

よりわずかに高かったが、カナダの研究 ($267 \mu\text{g/g}$) より低かった (7)。また、この研究における 食事由来のマンガンの平均摂取量は 2.57mg/日 であり、これは以前の日本の別な研究 (4.9mg/日) (8) およびポーランドの研究 (4.5mg/日) (9) で報告された値よりも低かったものの、アメリカの調査と同程度かやや高かった (10)。食事以外の摂取を加算した場合もマンガンの推定総摂取量は 2.59mg/日 であり、食事からの摂取がほとんどであった。馬らの調査

で報告されたマンガン摂取量は、日本の食事摂取基準 (2020) の成人女性の目安量 (3.5mg/日) および耐容上限量 (11mg/日) より低かった。また、本報告におけるマンガンの体重あたりの平均推計1日摂取量は 0.047mg/kg/日 (最大値 0.12) であり、食品安全委員会の定めるマンガンの耐容1日摂取量 (TDI) 0.18mg/kg/日 を下回っていた。

石塚らは、エコチル調査参加者 (30,373名) の妊娠に気づいた時あるいは妊娠中の2回にわたる食物摂取頻度調査データを取りまとめ、その結果、1日平均マンガン摂取量は 3mg/日 程度 (1日摂取エネルギー補正) と推定され (11)、日本の食事摂取基準 (2020) の成人女性の目安量 (3.5mg/日) と同程度となった。

岩井らは、母乳中マンガン濃度について、授乳前後、日内・日間変動について検討した (11名から3日間にわたり午前中の前乳と後乳、うち1日は朝・昼・夕の3回提供)。母乳中マンガン濃度の中央値は、前乳 2.8ng/g 、後乳の 3.5ng/g となった (別調査と同程度の値、 $N=108$)。母乳中マンガンの濃度の日内変動は、前乳 ICC 0.44、後乳 ICC 0.57 であった。母乳中マンガンの濃度の日間変動は、前乳 ICC 0.42、後乳 ICC 0.80 であった (12)。さらに、市販の乳児用調整乳 (人工乳) を3ロット購入 (6社8製品) し、マンガン濃度を測定した。その結果、マンガンを添加されていると思われる製品 (最大値 32ng/g) とそうでない製品の2種 (最小 7ng/g) があつた。これらのデータから母乳と人工乳のマンガン濃度と授乳量 (780mL/日) から乳児における1日の推定マンガン摂取量を算出した。完全母乳の場合

合、1日の推定マンガン摂取量の中央値 $2\mu\text{g}/\text{日}$ （最大11）となり、人工乳の場合では、最小 $5.5\mu\text{g}/\text{日}$ （最大25）となった。人工乳の方がマンガンの摂取量は増え、さらに選択する人工乳によって、マンガン摂取量はさらに増えることが示唆された。

3. マンガンの妊婦、出生児への影響

ここでは、血中マンガンレベルと妊婦、出生児への影響に関する論文について整理する。

山本らは、妊娠中の血中マンガン濃度と出生児体格との関連について、母親と単胎の生産児16,473組のデータを用いて解析を進めた。血中マンガン濃度と出生時体重、身長、頭囲との関連を多変量回帰分析を行うとともに、血中マンガン濃度四分位で群分けし、SGA（体重10パーセントイル未満）のリスクを多変量ロジスティック回帰分析により解析した。妊婦の血中マンガン濃度中央値は $16.2\mu\text{g}/\text{L}$ （範囲 $4.3\text{--}44.5\mu\text{g}/\text{L}$ ）であった。男児の出生体重は血中マンガン濃度 $18.6\mu\text{g}/\text{L}$ で最大となり、低濃度および高濃度で減少した。採血時期が妊娠第3期（28～40週）のマンガン濃度でこの関連がみられたが、妊娠第2期（14～27週）ではみられなかった。男児のSGAのオッズ比（95%信頼区間）は、マンガン濃度第3四分位群と比較して第1四分位群で 1.35 [1.04-1.74]、妊娠第3期の第4四分位群で 1.62 [1.10 to 2.39]と高かった。妊娠中の血中マンガン濃度低値、あるいは妊娠第3期のマンガン濃度高値において、男児の出生体重の減少とSGAリスクの増加が認められた。女児の出生体重との関連は見られなかった(3)。

山本らは、妊娠中マンガンレベルと子どもの神経発達との関連について検討した。解析対象者は妊婦の血中マンガン濃度データがある63,767組、臍帯血中マンガン濃度データがある3,787組を対象とした。子どもの神経発達（日本語版のASQ-3という質問票）は6か月、1歳、1歳半、2歳、2歳半、3歳時の日本語版のASQ-3質問票回答結果を用いた。5つの領域（コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人と社会）について、算出された点数を評価した。粗大運動領域（腕や足など大きな筋肉を使う動き）では、6か月、1歳、2歳、2歳半、3歳において、妊婦の血中マンガン濃度が高い場合、発達の点数がわずかに低いことと関連が示された。また、1歳、2歳、2歳6か月で、臍帯の血中マンガン濃度が高いことと、発達の点数がわずかに低いこととの関連が示された。マンガンは母子ともに必要な微量元素だが、本研究により、妊娠中の血中マンガン濃度が高くなる環境では、子どもの神経発達がやや遅れる可能性が示された(13)。

宮下らは、エコチル調査に参加した妊婦から生まれた単胎児のうち、先天性形態異常のない子ども（ $n=89,134$ ）と先天性腹部形態異常がある子ども（ $n=139$ ）（先天性横隔膜ヘルニア、臍帯ヘルニア、腹壁破裂、先天性消化管閉鎖、先天性消化管狭窄）を対象とし、妊婦の血中重金属濃度を濃度分布に沿って4群に分け、生まれた子どもの先天性腹部形態異常の有無との関連についてロジスティック回帰分析を行った。妊婦の血中元素濃度（鉛、カドミウム、セレン、マンガン、水銀）と生まれた

子どもの先天性腹部形態異常の発症の有無について、統計学的に有意な関連は認められなかった(14)。

辻らは、妊婦の血中金属濃度(カドミウム、鉛、水銀、セレン、マンガン)と早期・後期早産との関係を解析した。解析対象者は単胎妊娠母親のうち、生産(死産を含まない)に限定し、14,847名を対象とした。早期早産(22~33週)、後期早産(34~36週)、正期産(37週以上)の3群に分けて解析し、各元素濃度を4分位に分けて解析した。妊婦の血中カドミウム濃度の最も低い濃度の群(第1四分位群)に比べて最も高い群(第4四分位群)では早期早産の頻度が1.9倍高いことがわかった。妊婦の血中鉛、水銀、セレン、マンガン濃度は早期・後期早産と統計学的に有意な関係を認められなかった(15)。

辻らは、妊娠中の全血中金属濃度(カドミウム、鉛、水銀、セレン、マンガン)と総IgE及び特異的IgE(卵白、ハウスダスト、スギ、動物上皮、蛾)との関係を解析した(14,408名)。IgEは低濃度群 <0.35 と高濃度群 ≥ 0.35 UA/mlの2群に分け、各元素濃度は4分位に分けて解析した。妊娠中の血中水銀、セレン濃度の高い群ではスギ特異的IgE抗体高濃度になる頻度が高い、一方、血中水銀とマンガン濃度の高い群では、ハウスダスト及び動物上皮特異的IgE抗体高濃度になりにくいことが示唆された(16)。

辻らは、妊婦の血中金属類濃度(カドミウム、鉛、水銀、セレン、マンガン)と前置胎盤・癒着胎盤との関係を解析した。対象者は単胎妊娠母親に限定し、17,414名を対象とした。各元素濃度は4分位に分けて

解析した。最も低いカドミウム濃度の群(第1四分位群)に比べて最も高い群(第4四分位群)では、前置胎盤の頻度が2.1倍高いことがわかった。妊婦の血中鉛濃度は最も低い濃度の群(第1四分位群)に比べて低い群(第2四分位群)では前置胎盤の頻度が2.6倍高いことがわかった。妊婦血中のカドミウム濃度と鉛濃度は、最も低い濃度群と比較してより高い群において前置胎盤の頻度が高いことが示唆されたが、他の元素では関連は認められなかった。(17)。

竹内らは、母親の複数の元素曝露と出生した児の口唇口蓋裂との関連について検討するため、エコチル調査データセットを用いて症例対照研究を行なった。口唇口蓋裂と診断された症例と、対象群(診断のない小児)のデータを1:10でマッチさせた。曝露は、妊娠中の母体から採取した4種類の元素(水銀、鉛、カドミウム、マンガン)である。条件付きロジスティック回帰を用いて、これら元素の曝露と口唇口蓋裂発生の関連性を評価した。約10万件のレコードから、口唇口蓋裂を持つ192人の子供(症例群)と、特性をマッチさせた1,920人の対照群の子どもを抽出し、解析対象とした。単変量および多変量解析の結果、妊娠中の母親の血液中の4種類の元素レベルはいずれも、子どもの口唇口蓋裂のリスクと関連しなかった(18)。

Meishuoらは、日本人の一般集団における食事中的マンガン摂取量と心血管疾患(CVD)死亡率との関連を調べた。方法は、日本共同コホート研究(JACC)に参加した40~79歳を対象とし、58,782人のCVDによる死亡率は、中央値16.5年間

で追跡された。マンガン摂取量は、ベースライン（1989～1990年）時の食物頻度調査票を使用して推定され、エネルギーで調整されたマンガン摂取量の五分位群ごとに、死亡率の多変量調整ハザード比（HR）が計算された。その結果、追跡期間中、合計3,408人のCVD死亡が記録された。Mn摂取量が最も多い群（中央値10mg/日）は、最も摂取量が少ない群（中央値3.0mg/日）と比較して、全脳卒中（HR: 95% CI, 0.76: 0.64-0.90）、虚血性脳卒中（HR: 0.77, 0.61-0.97）、虚血性心疾患（HR: 0.76, 0.58-0.98）および総CVD（HR: 0.86, 0.76-0.96）による死亡リスクが低かった。この関連は閉経前の女性よりも閉経後のほうがより強固であった。この報告は、食事によるマンガン摂取量と、日本人集団におけるCVDによる死亡リスクの低下との関連性を示した最初の研究である(19)。

4. マンガンを含む複数の元素曝露と出生児体格への影響

高谷らは、エコチル調査参加者の母子93,739組のデータを使用し、妊娠中期～妊娠末期の血液中の元素濃度と、子どもの出生時の体重、身長、頭囲、胸囲との関連を解析した。個々の元素についての関連と、これらの元素の複合的曝露との関連について検討した。鉛は、胎児の成長抑制作用が最も強く、妊娠中の血中濃度が高いと、子どもの出生時の体重、身長、頭囲、胸囲が小さく、SGA（標準的出生体重より小さく産まれること）が多いという関連が見られた。セレン、カドミウムも胎児の成長を抑制するという関連が示された。水銀は子どもの出生時体重との関連は見られず、出

生時の頭位については抑制的な関連が示された。逆にマンガンは、血中濃度が高いと出生時の体重、身長、頭囲、胸囲が大きいという関連が見られた。元素の複合的な影響を考慮して解析した結果、鉛は胎児の成長を抑制し、マンガンは胎児の成長を助けるという関係が示された。セレンは通常の生活で摂取する程度の量でも、血中濃度が高すぎると胎児の成長を抑制する可能性があることが示唆された(20)。

谷口らは、エコチル調査参加者の出生から3歳までの間に体重データが収集できた約99,000名の情報をもとに、子どもの成長パターンを類型化した。また、約95,000名の母親の妊娠中の血中元素濃度（カドミウム・マンガン・水銀・セレン・鉛）と子どもの成長パターンとの関連性を調べた。子どもの体重は、出生時、1か月、0.5歳、1歳、1.5歳、2歳、2.5歳、3歳の合計8時点の体重データのうち、2時点以上データが揃ったものを解析対象者とした。体重データは、性別に月齢毎の体重SDスコアに換算し、統計モデル（latent-class group-based trajectory models）により成長パターンを類型化した。母親の血中元素濃度を4グループに分けた上で、子どもの成長パターンとの関連性を多項ロジスティック回帰により分析した。出生から3歳までの間の子どもの成長パターンは、「標準的な成長」を示す群（全体の約21.9%）、「標準的な体重で生まれてその後小さく成長」を示す群（全体の約31.3%）、「出生時は大きくその後標準的な体重になる成長」を示す群（全体の約28.1%）、「出生時に大きくその後も大きく成長する」を示す群（全体の約14.0%）、そ

して、「出生時に小さくその後も小さく成長」を示す群（全体の約 4.7%）の 5 つに分類できた。母親の血中元素類と子どもの成長パターンの関連性を調べた結果、妊娠中の母親血中鉛濃度またはセレン濃度が高い場合、子どもが「出生時に小さくその後も小さく成長」を示すリスクが高いことが明らかになった。また、母親血中水銀濃度が高いこと、またはマンガン濃度が低いことも、子どもの発育パターンに影響することが明らかになった(21)。

D. 結論

本稿では、必須微量元素のマンガンに関する近年の研究について整理した結果、主に妊婦、小児を対象とした研究が中心となった。妊娠中の血中マンガン濃度と出生児体格との関連、神経発達との関連では、血中マンガン濃度が低すぎても高すぎても、出生児への影響がわずかにみられた。一方で、妊娠中の複数の元素曝露を考慮した場合には、マンガンは胎児の成長を助ける結果を示した。また、マンガン摂取量が多い群（10mg/日）では、CVDによる死亡リスクが低下する報告もあったが、本稿で取りまとめた妊婦のマンガン摂取量は3mg/日程度と推察され、血中マンガン濃度が高い場合に出生児への影響も少なからずみられており、妊婦と成人（非妊娠時）では、マンガンの摂取量について、別に考える必要があると推察された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Biomedical Research on Trace Elements, 33(1):88-89(2022)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

1. Nakayama SF, Iwai-Shimada M, Oguri T, Isobe T, Takeuchi A, Kobayashi Y, et al. Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;29(5):633-47.
2. Arbuckle TE, Liang CL, Morisset AS, Fisher M, Weiler H, Cirtiu CM, et al. Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study. *Chemosphere*. 2016;163:270-82.
3. Yamamoto M, Sakurai K, Eguchi A, Yamazaki S, Nakayama SF, Isobe T, et al. Association between blood manganese level during pregnancy and birth size: The Japan environment and children's study (JECS). *Environ Res*. 2019;172:117-26.
4. Ashrap P, Watkins DJ, Mukherjee B, Boss J, Richards MJ, Rosario Z, et al. Predictors of urinary and blood Metal(loid) concentrations among pregnant women in Northern Puerto Rico. *Environ Res*. 2020;183:109178.
5. Ma C, Iwai-Shimada M, Tatsuta N, Nakai K, Isobe T, Takagi M, et al. Health Risk Assessment and Source Apportionment of Mercury, Lead, Cadmium, Selenium, and Manganese in Japanese Women: An Adjunct Study to the Japan Environment and Children's Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7).
6. Kurt-Karakus PB. Determination of heavy metals in indoor dust from Istanbul, Turkey: estimation of the health risk. *Environ Int*. 2012;50:47-55.
7. Rasmussen PE, Subramanian KS, Jessiman BJ. A multi-element profile of housedust in relation to exterior dust and soils in the city of Ottawa, Canada. *Sci Total Environ*. 2001;267(1-3):125-40.
8. Yamada M, Asakura K, Sasaki S, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, et al. Estimation of intakes of copper, zinc, and manganese in Japanese adults using 16-day semi-weighted diet records. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(3):465-72.
9. Zheng J, Chen KH, Yan X, Chen SJ, Hu GC, Peng XW, et al. Heavy metals in food, house dust, and water from an e-waste recycling area in South China and the potential risk to human health. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2013;96:205-12.
10. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(3):294-301.
11. Ishitsuka K, Sasaki S, Yamamoto-Hanada K, Mezawa H, Konishi M, Ohya Y, et al. Changes in Dietary Intake in Pregnant Women from Periconception to Pregnancy in the Japan Environment and Children's Study: A Nationwide Japanese Birth Cohort Study. *Matern Child Health J*. 2020;24(3):389-400.
12. Iwai K, Iwai-Shimada M, Asato K, Nakai K, Kobayashi Y, Nakayama SF, et al. Intra- and Inter-Day Element Variability in Human Breast Milk: Pilot Study. *Toxics*. 2022;10(3).
13. Yamamoto M, Eguchi A, Sakurai K, Nakayama SF, Sekiyama M, Mori C, et al. Longitudinal analyses of maternal and cord blood manganese levels and neurodevelopment in children up to 3 years of age: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Int*. 2022;161:107126.
14. Miyashita C, Saijo Y, Ito Y, Ikeda-Araki A, Itoh S, Yamazaki K, et al. Association between the Concentrations of Metallic Elements in Maternal Blood during Pregnancy and Prevalence of Abdominal Congenital Malformations: The Japan Environment and Children's Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19).
15. Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S, et al. The association between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature births: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Res*. 2018;166:562-9.
16. Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamamoto-Hanada K, Kanatani K, et al. Associations Between Metal Levels in Whole Blood and IgE Concentrations in Pregnant Women

- Based on Data From the Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol.* 2019;29(12):478-86.
17. Tsuji M, Shibata E, Askew DJ, Morokuma S, Aiko Y, Senju A, et al. Associations between metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Health Prev Med.* 2019;24(1):40.
 18. Takeuchi M, Yoshida S, Kawakami C, Kawakami K, Ito S, Japan E, et al. Association of maternal heavy metal exposure during pregnancy with isolated cleft lip and palate in offspring: Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study. *PLoS One.* 2022;17(3):e0265648.
 19. Meishuo O, Eshak ES, Muraki I, Cui R, Shirai K, Iso H, et al. Association between Dietary Manganese Intake and Mortality from Cardiovascular Disease in Japanese Population: The Japan Collaborative Cohort Study. *J Atheroscler Thromb.* 2022;29(10):1432-47.
 20. Takatani T, Eguchi A, Yamamoto M, Sakurai K, Takatani R, Taniguchi Y, et al. Individual and mixed metal maternal blood concentrations in relation to birth size: An analysis of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Int.* 2022;165:107318.
 21. Taniguchi Y, Yamazaki S, Nakayama SF, Sekiyama M, Michikawa T, Isobe T, et al. Maternal Metals Exposure and Infant Weight Trajectory: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Health Perspect.* 2022;130(12):127005.