

世界における先行出生コホート研究の教訓

Lessons from preceding birth cohort studies carried out in the world

村田勝敬 間正理恵

Katsuyuki MURATA,¹ Rie MASHO²

¹ 秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座 ² 環境情報科学センター

出生コホート研究は、妊娠中や授乳中に曝露する有害環境因子による健康障害を子どもが成長する過程で検証するために、世界各地で行われている。本稿は、有害環境因子としてメチル水銀、PCB とダイオキシン類、鉛を、また健康影響として神経系を扱った出生コホート研究を中心に概説する。その中で、環境省「子どもの環境と健康に関する全国調査」（エコチル調査）を遂行するに当たって重要と考えられる教訓を抽出する。

Key word | 出生コホート研究、有害環境因子、神経影響、交絡因子

■ プロローグ

水俣病患者の多発地域で脳性麻痺に酷似した子どもたちが増えてきていることに気付いたのは、その母親たちであった。成人や小児の水俣病患者との症状の類似から、それが水俣病と関係あるのではないかと思いつきながら、彼女たちにはそれを証明する方法がないまま時間が経過していった。水俣病研究班の疫学調査の結果、それらの患児の発生頻度が脳性麻痺よりはるかに高いことが明らかになったが、これらが胎児期に母親の胎内で胎盤を介して有機水銀を取り込んだ中毒だということが認められたのは、二人の患児が死亡して解剖され、その中枢神経系の病理組織所見が水俣病と近似していることが分かっていたからであった¹⁾。



世界における先行出生コホート研究の教訓

For the first time, severe fetal Minamata disease was medically recognized in 1958 by abnormal signs and behaviors. Fetal Minamata disease was medically recognized in 1958 by a field research group of Kumamoto University. They found nine infants who showed severe signs resembling cerebral palsy during their field study. Of 188 infants born in this area in the period of 1955 to 1958, 13 cases had a cerebral-palsy-like disease (incidence rate, 6.9%). Later, three more cases were found in 1962. These cases had minimal neurologic symptoms. One suspected girl, aged 6.3 years, died in September 1962. At the time, Prof. Takeuchi conducted a post-mortem examination of the girl. The findings that she had suffered from Minamata disease were confirmed. These cases had pathologic signs and symptoms such as mental retardation, cerebellar ataxia, primitive reflex, and dysarthria in all (17/17); seizure in 82%; and, pyramidal signs in 75%. On the contrary, sensory disturbance, constriction of visual fields or hearing impairment could not be examined because of the overall severity of the cases.

Katsuyuki Murata, MD
Department of Environmental Health Sciences,
Akita University School of Medicine

■ 出生コホート研究とは

地理気候的条件、社会経済、習慣の違いにより研究仮説の視点は異なるものの、出生コホート研究は

世界各地で行われている。この研究の主たる目的は妊娠中や授乳中に曝露する有害環境因子による健康障害を子どもが成長する中で観察を通して検証することにある。実際の研究では、周産期曝露を抑制することにより、生まれてくる子どもたちが機能障害、能力障害、社会的不利を将来蒙ることのないようにできる疾患や健康問題が取り扱われる。すなわち、健康障害が将来にわたって持続しないし後遺症として残りうる疾患、例えば中枢神経障害など、がしばしば検討されてきた。

知能や精神神経発達の障害は、小児が5~7歳になるまで、その影響を評価できないことが多い。一方、その評価時期に至るまでに養育者の社会階層や知的レベルなどを含む生活環境が複雑に交絡することが指摘されている²⁻⁴⁾。しかも、軽度の健康影響では、小児が自覚症状を発することも少なく、臨床医学に馴染まないという理由で医学的関心が向けられないこともある。これは、医師が神経生理学的検査で神経伝導遅延を認めても患者自身の無愁訴を理由に健康障害の存在を見逃す、あるいは糖尿病や高血圧の患者が合併症の出現するまで病気を過小評価するのと似ている。にもかかわらず、小児が抱える知的障害や精神神経発達障害は、成人するにつれ社会的不参加に繋がる可能性もあり、社会負担増（保健医療費の増大や経済的損失など）を招きうる⁵⁾。

生後の子どもの曝露影響のみを観察するのであれば、“出生”を冠する必要はない。また、胎児期の有害環境因子の影響が生後治癒可能な疾患であるならば、莫大な費用をかけて長期間追跡する意義は薄れる。生後の介入により回復する疾患は、その介入を

開始した時点で新たな研究となる。例えば、有害環境因子によって先天奇形が生じた場合、確定診断後、相応しい時期を選んで外科的手術などが施される。疫学研究として当該環境因子の因果関係の検証や臨界曝露濃度の推定は行われるものの、治療後の追跡は“介入研究”であり、コホート研究の目的からは外れるのである。

Purposes of birth cohort study

- clarify child health effects of prenatal exposure to hazardous environmental factors
- confirm whether infant had not been exposed to any environmental hazards in a measurable range
- determine the causal factor of child disorder due to postnatal exposure to environmental hazards

■ 出生コホート研究の意義

小児が生活環境の中で将来の生活習慣病に直結する有害環境因子に晒されることはありうる。小児保健研究の多くは生前に異常が認められなかったという仮定の下で行われているが、それはみかけ上の“健康”でしかない。出生時に有害環境因子の曝露がなかったことを保証するには、出生コホート研究が実施されねばならない。また、これまで先天性疾患と称されてきた病気も有害環境因子の胎児期曝露に起因していたかもしれない。要約すると、出生コホート研究を行う意義は大きく3つある。すなわち、①有害環境因子の胎児期曝露による健康影響を明らかにする、②胎児期に有害環境因子の曝露を（測定しうる範囲で）受けていなかったことを確認する、③生後の有害環境因子を測定することによって小児疾患の発症要因を解明する、である。

数多くある出生コホート研究を全て概説することは不可能なので、本稿では神経系への影響を扱った研究に絞る。そのうえ、有害環境因子も列挙すると際限ないので、代表的なメチル水銀、ポリ塩化ビフェニール類（PCB）およびダイオキシン類、鉛に限定する。これら先行研究の検討から、今後のエコチル調査に有用と考えられる教訓を抽出する。

■ メチル水銀に関する出生コホート研究

イラクのメチル水銀中毒禍（1971年）では、メチル水銀殺菌剤で処理された種子小麦を原料としたパンを食した農民を中心に、多数の犠牲者（死者約500人）が出た。調査を行った米国ロチェスター大学研

究グループは、メチル水銀による神経障害に関する量-反応関係を世界に向けて発信した⁶⁾。イラクにおける中毒禍（および水俣病）は通常の食生活と大きく乖離した高濃度のメチル水銀曝露で発生したが、世界の研究者の関心事は低濃度メチル水銀曝露による健康影響がどのレベルで起こり始めるかである。この間に答えるために、魚多食集団のいるニュージーランド、デンマーク自治領フェロー諸島、セイシェル共和国を舞台として出生コホート研究が実施された。そして各々の研究成果が出そろった1998年以降、低濃度メチル水銀曝露が小児神経発達に影響するか否かについて、後二者の間で論争が始まった^{2,3)}。

比較の際、争点が噛み合わない主な理由は両グループで測定した曝露指標や影響指標に共通性が少ないことであった⁷⁾。曝露指標として使用された生体試料は、セイシェルでは出産後数ヶ月の間に母親から採取した毛根部9cm長の毛髪であり、フェロー諸島では出産後の母親毛根部から3cmないし9cm長の毛髪の他に臍帯血であった。その後、両グループで似通った神経発達検査も幾つか行われたが、結論は平行線のままであった。フェロー諸島の研究グループは、数理モデルを駆使して、セイシェル小児発達研究における過小評価を問題視した⁸⁾。これに対し、メチル水銀は小児の神経発達（あるいは血圧）に、ある時は正の、ある時は負の関連を示し、結果に一貫性がないことをセイシェルの研究グループは強調し、メチル水銀の影響と称するものは“偶然以外の何物でもない”と主張した⁹⁾。

Birth cohort studies on prenatal methylmercury exposure



Why were the conclusions of two studies different?

The Faroes study group said....

The Seychelles study group said....



You underestimate their results, on the effects of prenatal exposure to methylmercury on child development, from the Seychelles.

We have found some associations with both improving and deteriorating performance on varying endpoints in the past, but no consistent or clear pattern of associations has emerged.

The answer for this conflict was obtained from the Seychelles Child Development Nutrition Study (Neurotoxicology 2008; 29: 776-82).

This paper observed not only a significant correlation coefficient ($r=0.31$) between maternal hair mercury and n-3 polyunsaturated fatty acid, but also a significant adverse association between prenatal methylmercury and 30-month psychomotor developmental index of the Bayley Scales of Infant Development when the n-3 polyunsaturated fatty acid measures were included in the regression analysis.

伝統的にクジラ肉を蛋白源としてきたフェロー諸島で出生コホート研究（母子1,022組）が行われ、曝露指標の母親毛髪水銀濃度は中央値4.5（範囲0.2～39.1） $\mu\text{g/g}$ 、臍帯血水銀濃度は中央値24.2 $\mu\text{g/L}$ であった⁷⁾。7歳児と14歳児で神経系の検査が行われ、神経心理・行動検査では記憶、注意、言語などの能力が出生時のメチル水銀の増加に伴って低下した^{2,10)}。同様に、出生時メチル水銀の増加に比例して聴性脳幹誘発電位潜時の延長や自律神経機能の低下が起こ

ることを明らかにした^{11,12)}。もっとも、セレンのメチル水銀神経毒性に保護作用を示す証拠は見つからなかった¹³⁾。

一人当たりの魚摂取量が世界有数のセイシェル共和国で行われた研究（母子 779 組）では、母親の毛髪水銀濃度は平均 6.8 (0.5~26.7) $\mu\text{g/g}$ であり、子どもの発達影響は 5.5 歳と 9 歳の時に調べられた^{3,14)}。この小児発達研究では、メチル水銀と神経発達影響との関係に一貫性が見られず、わずかに 9 歳児の毛髪水銀濃度と注意欠陥-多動性障害指標の間に有意な関連が認められるのみであった¹⁵⁾。

論争に終止符を打ったのは、皮肉にも、新たに行われたセイシェル小児発達栄養研究であった¹⁶⁾。母子 229 組からなるこの研究は魚由来の母体血漿多価不飽和脂肪酸 (PUFA) が神経発達に有益な影響をもたらすことを示したが、その有益な影響も出産時の母親毛髪水銀の影響を考慮すると消失した。そのうえ PUFA 値を調整後の毛髪水銀と神経発達の間に関連のある負の関連も観察した。この論文が示唆的であるのは、魚摂取に伴い母親の血漿 PUFA と毛髪水銀が並行して高くなったことである (ドコサヘキサエン酸と ω -3 PUFA の毛髪水銀との相関係数は各々 $r = 0.32$ と 0.31 , $P < 0.001$)。フェロー諸島の研究では説明変数に毛髪水銀と臍帯水銀の他に魚摂取量を使っていたが、セイシェル小児発達研究では毛髪水銀のみであり、 ω -3 PUFA に相当する説明変数がなかった。このため、毛髪水銀濃度が、ある時は毛髪水銀そのものを指し、別の時には ω -3 PUFA を反映して一貫性のない結果を出したと考えると辻褃があう。実際、後発の東北コホート研究は、魚摂取量と臍帯水銀 PCB を調整後、メチル水銀の増加がブラゼルトン新生児行動評価の運動機能低下と関連したと報告している⁴⁾。

■ PCB およびダイオキシン類の神経影響

PCB およびダイオキシン類の健康影響に関する出生コホート研究はオランダ、ドイツ、スペイン、米国、メキシコなどで行われている。オランダでは 1990~92 年に出生コホート (418 名) を立ち上げた。臍帯および母体の血漿中 PCB や母乳中 PCB の他、ダイオキシン類 (PCDD および PCDF) を測定し、その後の神経毒性影響を調べた。結果として、母乳中の PCB、PCDD および PCDF 濃度は新生児の神経学的適性検査の低下と関連したが¹⁷⁾、18 ヶ月児の神経学的状態は経胎盤 PCB 曝露指標と負の関連を認め¹⁸⁾、42 ヶ月児の神経学的状態にはいずれの曝露指標も関連しなかった¹⁹⁾。その後、PCB やダイオキシン類の遊戯行動における“女らしさ”や認知機能を反映する P300 潜時を検討したが^{20,21)}、母乳からの曝露と言うより

も胎児期曝露の重要性を強調した。

ドイツの出生コホート研究は 1993~95 年に集めた母子ペア 171 組からなり、臍帯血および母乳中の PCB を測定し、ベイリー乳幼児発達検査 (BSID、30 ヶ月児まで) や子どものためのカウフマン評価バッテリー (42 ヶ月児) を用いて精神運動発達への影響を検討した²²⁾。この研究では、周産期以後の PCB 曝露が 42 ヶ月児までの精神運動発達を抑制することを報告した。一方、スペインで実施された出生コホート研究 (475 名) は臍帯血の PCB、ヘキサクロロベンゼン (HCB)、ジクロロジフェニルジクロロエチレン (DDE) などを測定し、DDE が 1 歳および 4 歳児の発達指標 (BSID など) の低下と関連することを示した^{23,24)}。また、HCB が学童前児童の注意欠陥-多動性障害の増加リスクとなり得ると報告した²⁵⁾。米国ノースカロライナのコホート研究 (912 名) では、母乳中の PCB や DDE が新生児および 2 歳児までの発達影響に抑制的に関連することを示したが²⁶⁾、3~5 歳児になると曝露と発達影響との間の関連性は有意でなくなった²⁷⁾。

このように、PCB やダイオキシン類の神経系影響は研究者間で異なり、しかも同一出生コホートの中ですら経時的に変化した。また、フェロー諸島の住民はクジラの脂身を食べるので臍帯水銀 PCB 濃度は高かった²⁸⁾。PCB 単独の相関分析では神経行動学的成績と有意な負の相関も見られたが、メチル水銀影響を考慮すると PCB の有意な関連は消失し、メチル水銀の有害影響のみが残った。以上より、①交絡する重要な環境化学物質が測定されていなかった、②当の神経影響が可逆的であった、③曝露指標の測定時期と当該環境物質による影響の発現時期が大幅にズレていた、などが混乱の原因として推測される。

Birth cohort studies on perinatal PCB and dioxins exposure

• Why were such conflicting results obtained from similar studies?

- Some chemicals such as methylmercury and lead, proved to be relevant for causation, were not simultaneously measured in most of the reports
- The neurodevelopmental outcomes used may have been reversible in childhood
- The time when an outcome occurred due to an exposure and when the exposure biomarker was measured may have been markedly different

■ 鉛影響に関するコホート研究

南オーストラリアのポートピーリーには鉛精錬所があり、この地と周辺地域の小児 723 名が追跡された。生後の平均血中鉛濃度 12.8 $\mu\text{g/dL}$ の小児は平均 4.3 $\mu\text{g/dL}$ の小児と比較して知能検査 GCI 得点が 7.2

点低かった²⁹⁾。また、7歳児494名で出生時および生後の血中鉛濃度とWISC-RのIQ得点との間に有意な相関が見られ、交絡因子の調整後でも、生後の血中鉛濃度と有意な関連を示した³⁰⁾。その後、ロチェスターにおけるコホート研究では、さらに低い血中鉛濃度（通算平均5~9.9 µg/dL）の小児と5 µg/dL未満の小児の間でIQ総得点およびIQパフォーマンス得点に有意な差を認め、血中鉛濃度が10 µg/dL以下であっても6歳児の知能低下をもたらすという証拠を提示した³¹⁾。

Neurological effects of other chemicals (arsenic)

Tanaka and Oshima reported that the standardized mortality ratio (SMR) of neurological disorders in patients with Morinaga dried milk poisoning was considerably larger than those of other diseases

Jpn J Public Health 2007; 54: 236-45

Cause-specific Observed deaths (O), Expected deaths (E), and Standardized mortality ratio (O/E) of patients with Morinaga Dried Milk Poisoning: the Standard used was Osaka City Population

	Males			Females		
	O	O/E	(95% CI)	O	O/E	(95% CI)
Number of the subjects examined	3,133			1,931		
Mean age (SD) at the starting time	27.4 (0.41)			27.4 (0.42)		
Mean duration of observation (SD)	22.3 (2.20)			22.4 (1.84)		
All cases	149	1.2	(1.03-1.43)	62	1.5	(1.18-1.95)
Death from neurological disorders	8	5.3	(2.28-9.67)	3	5.6	(1.13-14.7)
Death from cardiovascular disease	35	1.4	(0.96-1.88)	10	1.5	(0.72-2.60)
Death from traffic accident	11	1.6	(0.81-2.76)	4	4.3	(1.16-9.87)
Death from suicide	22	1.1	(0.72-1.67)	5	1.1	(0.36-2.35)

メチル水銀の出生コホート研究では、血中鉛濃度が低かった (<11 µg/dL) という理由で、説明変数から臍帯血中鉛濃度が除外されていた^{2,3)}。しかしながら、鉛のリスク評価に関する最近の知見によると臨界濃度がかかなり低値 (5 µg/dL 以下) であると推定されており、今後の研究においては鉛の神経影響を無視できない³²⁾。

■ その他の有害化学物質による神経影響

1955年に森永ヒ素ミルク中毒が中国地方を中心に起こり、ヒ素混入粉乳を飲用した乳児に皮膚色素沈着、肝腫、貧血などの症状が出た。その後の追跡調査で知的発達障害の他、肢体障害、精神障害、癲癇などの重複神経系障害を抱える被害者が今日なお生存している³³⁾。また、神経毒性や知能に影響するヒ素に関する論文がバングラデシュや中国などから報告されている。中国で行われた横断的研究 (8~12歳児524名)によると、水道水のヒ素濃度が測定され、高濃度ヒ素群、中等度ヒ素群、対照群の3群に分けられた。対象者にラベン知能検査が行われ、高濃度ヒ素群のIQ得点が対照群と比べ有意に低かった³⁴⁾。この他、バングラデシュでは飲料水のマンガン濃度が高くなるにつれて知能やパフォーマンス検査成績が有意に悪くなると報告されている³⁵⁾。

■ 先行研究からの教訓

出生コホート研究の目的が有害環境因子による疾患の発症を明らかにすることであるならば、発症率の低い疾患を網羅するために出生コホートのサイズを大きくする必要がある。一方、サンプルサイズを大きくすると、多くの有害環境因子の測定やコホートの追跡に莫大な資金が必要となるし、個々の対象者の診断確定の精度が問題となる。さらなる問題は有害環境因子の範囲 (レンジ) である。均一な集団であればあるほど、そのレンジは狭くなる傾向がある。このため、本来発症するとは考えられない低濃度で、恰も健康影響が現れるが如き結論を導くことになる³⁶⁾。すなわち、疫学研究において一定レベルの検出力が確保できる最小限のサンプルサイズは要求される。しかし、追加調査で病態生理学的解明を行う時、曝露レンジが広くなるような集団を選択するとともに、サンプルサイズを必要以上に大きくしないことも考慮すべきかもしれない。

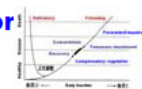
POINTS to scrutinize when the result is not coincident with those of other researchers

1. Does the study include all crucial confounders?

- The consistent results, e.g. on the effect of PCBs, may be obtained if methylmercury and polyunsaturated fatty acid levels at birth can be added into explanatory variables

2. Is there the exposure marker or confounder having a U-shaped type of dose-response curve?

- Manganese is an essential metal for humans, but its exposure at high levels caused reduced IQ in children
- Shorter or longer sleep duration increased the cardiovascular risk in adults and affected autonomic nervous function and blood pressure in children
- Body mass index (BMI) in data analysis may also raise a problem of linearity



科学的事実とは誰が試行しても同じ結果となることを指し、反証されるまで事実であり続ける。すなわち、科学には外的一貫性が求められる。解析結果が研究者間で一致しない場合、以下の6点を吟味すべきである。①重要な交絡因子が全て含まれているか? 出生時のメチル水銀、ω-3 PUFAなどを説明変数に加えると、解析結果の安定性が得られるかもしれない。②量-反応関係がU字曲線をとる曝露指標や交絡因子が含まれていないか? マンガンはヒトにとって必須金属であるが、曝露濃度が高くなると小児のIQ低下を起こす³⁵⁾。また、睡眠時間は短すぎても長すぎても虚血性心疾患の発症リスクを高めるし³⁷⁾、小児の自律神経機能や血圧に影響する^{38,39)}。同様に、肥満指数BMIを共変数に加えると、線形性が保たれなくなるかもしれない。③複数の検査者による測定バイアスが混入していないか? フェロー諸島出生コホートでは7歳児の類似性問題検査を臨床神経心理士が行っていたが、訓練された検査技師が時間制約のため一時代行した⁴⁰⁾。データを検査者別に解析すると、臨床神経心理士が行った子どもの検査得点と水銀曝

露指標との間には有意な関連性は認められたが、検査技師が行った得点では有意な関連は見られず、その結果子ども全員で解析すると有意な量-影響関係は観察されなかった。④検査者は曝露指標に関する情報を事前に知っていたか？ 曝露指標に関する情報をユニットセンター内で検査前に共有すると、検査成績に測定バイアスが混入する恐れがある⁴⁰⁾。⑤遺伝形質あるいは遺伝的素因が極端に異なる対象者が含まれていないか？ ダウン症などの遺伝性疾患が確定した対象者は出生コホートの分母から除外しないと、精神神経発達の評価結果を歪めてしまう。勿論、性ホルモンが関与する疾患は男女別に解析すべきである。⑥曝露指標の測定時期と有害環境因子による影響の発現時期はズレていないか？

ここでの結論は、胎児期に曝露したメチル水銀、PCB、ダイオキシン類、鉛、ヒ素、セレン、 ω -3 PUFAなどが全て測定されないと正確な評価ができなくなる、に尽きる。何故なら、職業性曝露と異なり、生活環境レベルの低濃度曝露による精神神経発達への影響は“軽微”であることが多いからである。

Conclusions

- **The effects of environmental exposures to hazardous chemicals, different from the occupational exposures, on child development are very delicate**
- **For this reason, methylmercury, PCBs and dioxins, lead, arsenic, selenium, polyunsaturated fatty acids, pesticides, etc., must be completely determined in assessing developmental toxicity**
- **A research model with concomitant exposures is necessary for assessing such subtle effects, even though the exposure levels are considerably low**

■ エピローグ

出生コホート研究の重要性は、胎児性水俣病を思い浮かべるならば容易に想像できよう。すなわち、子宮内で高濃度のメチル水銀曝露を受けて生まれた子どもは、その後の発育や運動機能の発達遅延の他に脳性麻痺に酷似した症状を持ち、小児期以降は知能、神経機能の両面の発達の遅れが著明であった。そのような症状は50年以上経た今日も患者に残っている。母親が妊娠してから出産に至るまでの40週間にどのような有害環境因子の曝露をどの程度受けていたのかを正確に把握し、その後の小児発達史を詳細に観察することは、必ずしも当該集団に直接的な利益をもたらすものでないが、わが国の今後の子育てや少子化に対処する叡智を提供するだろう。

■ 文献

- 1) 土井陸雄: 水俣病. 佐藤洋(編), *Toxicology Today*. 金芳堂, pp.93-108, 1994.
- 2) Grandjean P, *et al.*: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* **19**: 417-428, 1997.
- 3) Davidson PW, *et al.*: 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.
- 4) Suzuki K, *et al.*: Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs and seafood intake: Neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res* **110**: 699-704, 2010.
- 5) Landrigan PJ, *et al.*: Environmental pollutants and disease in American children: Estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities. *Environ Health Perspect* **110**: 721-728, 2002.
- 6) Marsh DO, *et al.*: Fetal methylmercury poisoning: Relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Arch Neurol* **44**: 1017-1022, 1987.
- 7) 村田勝敬, 嶽石美和子: 胎児性メチル水銀曝露の小児発達影響と臨界濃度—セイシェルおよびフェロー諸島の研究を中心に—。 *日衛誌* **60**: 4-14, 2005.
- 8) Keiding N, *et al.*: Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *Lancet* **362**: 664-665, 2003.
- 9) Myers G, *et al.*: Author's reply. *Lancet*, **362**: 665, 2003.
- 10) Debes F, *et al.*: Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* **28**: 536-547, 2006.
- 11) Grandjean P, *et al.*: Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr* **144**: 169-176, 2004.
- 12) Murata K, *et al.*: Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* **144**: 177-183, 2004.



Thank you for your attention

ご静聴有難うございました



- 13) Choi AL, *et al.*: Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ Res* **107**: 45-52, 2008.
- 14) Myers GJ, *et al.*: Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* **361**: 1686-1692, 2003.
- 15) Myers GJ, *et al.*: Postnatal exposure to methyl mercury from fish consumption: a review and new data from the Seychelles child development study. *Neurotoxicology* **30**: 338-349, 2009.
- 16) Strain JJ, *et al.*: Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury and infant development in the Seychelles child development nutrition study. *Neurotoxicology* **29**: 776-782, 2008.
- 17) Huisman M, *et al.*: Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev* **41**: 111-127, 1995.
- 18) Huisman M, *et al.*: Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* **43**: 165-176, 1995.
- 19) Lanting CI, *et al.*: Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* **50**: 283-292, 1998.
- 20) Vreugdenhil HJI, *et al.*: Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environ Health Perspect* **110**: A593-598, 2002.
- 21) Vreugdenhil HJI, *et al.*: Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and breastfeeding: opposing effects on auditory P300 latencies in 9-year-old Dutch children. *Dev Med Child Neurol* **46**: 398-405, 2004.
- 22) Wakowiak J, *et al.*: Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* **358**: 1602-1607, 2001.
- 23) Ribas-Fito N, *et al.*: Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infant. *Pediatrics* **111**: e580-585, 2003.
- 24) Ribas-Fito N, *et al.*: In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol* **164**: 955-962, 2006.
- 25) Ribas-Fito N, *et al.*: Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect* **115**: 447-450, 2007.
- 26) Rogan WJ & Gladen BC: Study of human lactation for effects of environmental contaminants: the North Carolina Breast Milk and Formula Project and some other ideas. *Environ Health Perspect* **60**: 215-221, 1985.
- 27) Gladen BC & Rogan WJ: Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *J Pediatr* **119**: 58-63, 1991.
- 28) Grandjean P, *et al.*: Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxins. *Neurotoxicol Teratol* **23**: 305-317, 2001.
- 29) McMichael AJ, *et al.*: Port Pirie cohort study: environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl J Med* **319**: 468-475, 1988.
- 30) Baghurst PA, *et al.*: Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. *N Engl J Med* **316**: 1279-1284, 1992.
- 31) Jusko TA, *et al.*: Blood lead concentrations <10 µg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect* **116**: 243-248, 2008.
- 32) Yorifuji T, *et al.*: Prenatal exposure to lead and cognitive deficit in 7- and 14-year-old children in the presence of concomitant exposure to similar molar concentration of methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* (doi: 10.1016/j.ntt.2010.09.004).
- 33) Dakeishi M, *et al.*: Long-term consequences of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk powder. *Environ. Health* **5**: 31, 2006.
- 34) Wang S-X, *et al.*: Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin County, Shanxi Province, China. *Environ Health Perspect* **115**: 643-647, 2007.
- 35) Wasserman GA, *et al.*: Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* **114**: 124-129, 2006.
- 36) Menke A, *et al.*: Blood lead below 0.48 µmol/L (10 µg/dL) and mortality among US adults. *Circulation* **114**: 1388-1394, 2006.
- 37) Shankar A, *et al.*: Sleep duration and coronary heart disease mortality among Chinese adults in Singapore: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* **168**: 1367-1373, 2008.
- 38) Sampei M, *et al.*: Cardiac autonomic hypofunction in preschool children with short nocturnal sleep. *Tohoku J Exp Med* **208**: 235-242, 2006.
- 39) Sampei M, *et al.*: Impact of total sleep duration on blood pressure in preschool children. *Biomed Res* **27**: 111-115, 2006.
- 40) 村田勝敬, 嶽石美和子: 胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響—Faroe 研究を中心に—. *日衛誌* **57**: 564-570, 2002.