

ハイリスクグループに関する科学的知見

1. ハイリスクグループの議論を要請された背景

(1) 厚生労働省は「魚介類等に含まれる妊婦等を対象とした摂食に関する注意事項(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」、平成 15 年 6 月 3 日公表：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/06/s0603-3.html>)」の見直しの検討を予定している。そのため、食品安全委員会は、平成 16 年 7 月 23 日に厚生労働省から「魚介類等に含まれるメチル水銀」の食品健康影響評価を要請された。具体的には、メチル水銀の耐容摂取量の設定を依頼されるとともに、ハイリスクグループについても議論を要望された(平成 16 年 7 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0723001 号)。

(2) これは、我が国の現行の水銀摂食の注意事項では「妊娠している方又はその可能性のある方」を対象者としているのに対して、「米国、英国、カナダ、豪州等における摂食の注意事項の対象者の範囲は必ずしも一致していない」ことから、ハイリスクグループについても議論を要望されたものである(平成 16 年 7 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0723001 号)。

2. 現行の我が国の注意事項での対象者の考え方

厚生労働省は、平成 15 年 6 月 3 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会にて、「魚介類に含まれる水銀に関する安全性確保について」検討が行われ、「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」を同日付けで公表した。

その際、厚生労働省は、胎児が水銀曝露に対し感受性が高いことから、「妊娠している方又はその可能性のある方」を対象者とした。厚生労働省は、その対象者の考え方を、「平成 15 年 6 月 3 日に公表した「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」について(Q&A)、薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾、<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/06/tp0613-1.html>」に示している(参考 1)。

3. 諸外国等における摂食注意の対象者とその考え方

- (1) 魚介類に含まれるメチル水銀に関して、米国、英国、カナダ等で摂食に関する消費者向けの勧告が発表されている（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾）。その対象者については、妊婦・妊娠の可能性のある方を含めることについては共通であるが、それ以外の対象者を含めるか否かについては、各国により異なっている（参考2）。
- (2) その各国の対象者の考え方（根拠）は、以下のとおりである。
- ① 妊 婦：各国で、メチル水銀の重大な影響が発達中の中枢神経系に関わるものであり、胎児期曝露がもっとも感受性が高いとの科学的知見に基づき妊婦を対象としている。
 - ② 妊娠の可能性のある方：英国では、妊娠前の曝露の影響に関する研究は報告されていないが、人体内のメチル水銀の半減期は約70日であるため、約1年で定常状態の濃度に達し、妊娠中の女性の血中濃度はそれに先立つ1年間におけるメチル水銀の曝露量によってきまる。そのため、1年以内に妊娠する可能性のある女性は影響を受けやすい集団であるとみなしている（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P68, Morrisette et al., 2004⁽²⁾）。米国においても、同様の考え方を示している。（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P36 質問2）。
 - ③ 乳 児：英国では、「イラク中毒事例にて、母乳を介したメチル水銀の曝露（事故直後の母親の血液水銀濃度：100～5,000 $\mu\text{g/L}$ （推定））を受けた小児に運動機能の発達の遅れがみられたことが示唆された。また、限られたデータによれば、乳児以外の子供（children）には問題とはならないが、乳児（infants）の感受性が増大する可能性については無視できない」と記載している。しかし、「①当該事例よりも低いレベルのメチル水銀の慢性曝露を受けた場合に小児に神経生理学的・神経発達に毒性影響を及ぼすとの根拠はないこと、②動物実験から母乳を介しての曝露は胎児期曝露に比較して中枢神経系への影響はそれほど深刻でないこと、ならびに③母親が第61回 JECFA 以前に設定された暫定的耐容週間摂取量（3.3 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週）以下であれば、母乳を介して乳児が受けるメチル水銀の曝露量は、第61回 JECFA で設定した暫定的耐容週間摂取量（1.6 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週）以下となる」とし、乳児を対象とする記載はない（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P68-70, Dellinger 2004⁽³⁾, Julshamn et al., 2004⁽⁴⁾, Keiding et al., 2003⁽⁵⁾, Lyketsos 2003⁽⁶⁾）。
- 豪州・ニュージーランド食品基準では、魚由来の水銀は、母乳中には殆ど移行しないので、乳児へのリスクは非常に低いとしながらも、授乳中の母親は、妊婦に対する助言に従うことが望まれるとしている（薬事・食品衛生審議

会⁽¹⁾ P103)。米国、アイルランド、EUにおいても、明確な根拠は示されていないが、乳児の保護の観点から、授乳中の母親を摂食注意の対象者としている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P99-102, P103-146, P147-150)。

- ④ 小児※(乳児以外)：英国では、「小児のメチル水銀の影響に関する研究は非常に少ない。ほとんどの情報は、水俣、新潟、イラク等の中毒事件に基づくものであり、これらのすべては、曝露量が非常に高く、またイラクにおいては急性曝露であった。」と記載している。また、「メチル水銀は、子供(children)の場合も成人(adults)と同様の効率で排出されること、セーシェル小児発達研究では、子供の神経系の発達に水銀に関連した如何なる有害影響も証明できなかったこと」を示している。しかし、「中枢神経系がなお、発達途上にある乳幼児はメチル水銀に対する危険性が他の集団より大であるかどうかに関しては未知数である。」として、16歳未満の子供(children)を対象としている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P88, Lyketsos 2003⁽⁶⁾, Landrigan et al., 2003⁽⁷⁾, Lapham et al., 1995⁽⁸⁾)。一方、各国では、乳児以外の小児を摂食指導の対象者としているが、具体的な根拠は示されていない。
- ⑤ その他(成人)：米国は、「大部分のヒトにとっては、魚介類を食することによる水銀のリスクは健康上の懸念とはならない(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P38)」としている。

英国は、「2000年のPTWI(3.3 μ g/kg体重/週)が一般国民の保護には不十分である。」と指摘する新しい情報はなかったことに注目し、このPTWIを非発達毒性の影響から保護することを目的とするガイドライン値として差し支えないとしている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P88, Myers et al., 1995⁽⁹⁾)。

アイルランド、豪州・NZにおいても、同様に、妊婦・妊娠の可能性のある方、授乳中の母親、子供以外の消費者を対象としている。豪州・NZについては、一般集団の健康を守るための耐容週間摂取量(3.3 μ g/kg体重/週)と胎児を保護するための耐容週間摂取量(1.6 μ g/kg体重/週)を設定していることから、比較的高濃度の水銀を含有するサメやカジキ類を摂食した場合に、その範囲内におさめるような指導を行っている(薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾ P99-150)。

※ 小児の生後の発達過程には個人差があるが、小児期は年齢的に次ぎのように分類される(「医学大事典」より)。

①新生児(出生後4週間まで)、②乳児期(満1歳まで)、③幼児期(1~6歳)、④学童前期(6~10歳)、⑤学童期(6~12歳)、⑥青少年期(女子は8ないし10~18歳、男子は10ないしは12~20歳)、⑦思春期((平均)女子13歳、男子15歳)

4. 胎児及び小児に関する毒性に関する所見

- (1) JECFAにおいては、メチル水銀は、胎盤を介して胎児に運ばれ、胎児の血液と脳における水銀濃度は一般に出産時の母親より高いとし、一方、血液から母乳へのメチル水銀の輸送は、血液-脳間、血液-胎盤間の輸送より少ない。授乳による子の曝露は、胎内の曝露より低いとしている。(JECFA⁽¹⁰⁾)
- (2) スウェーデン人女性 119 人における母親血中水銀濃度と臍帯血水銀濃度の比較では、母親血中水銀濃度の中央値が $0.73 \mu\text{g/L}$ 、臍帯血水銀濃度の中央値が $1.4 \mu\text{g/L}$ と報告されている (ASK et al., 2002⁽¹¹⁾)。
- (3) 出生時の母体血と臍帯血の比較及び曝露臍帯血と出生後 3 ヶ月後の乳児血との比較を曝露 7 例 (22~35 歳、平均 29.6 歳) について観察を行っている。妊娠中の母親の血液中の水銀濃度に比べ、臍帯血の赤血球中の水銀濃度は 1.4 倍高いものの、その後、乳児期間には、乳児の赤血球中の水銀濃度は減少し、出生後 3 ヶ月の乳児では、臍帯血の赤血球中の水銀濃度の 0.54 倍となった。Sakamoto らは、母乳を介したメチル水銀の運搬が少ないこと、及び乳児の成長が早い (約 1.9 倍) ことから、乳児期における減少が説明できるとしている (Sakamoto et al., 2002⁽¹²⁾、表 1)。

表 1 血液 (赤血球) 及び母乳中の水銀濃度

| 血液中 (赤血球) 水銀濃度 | | | 母乳中 水銀濃度 | A / B | C / A |
|----------------|-------|-------------------|-------------|-------|--------|
| 臍帯血 | 母親 | 乳 児 (出生後 3 ヶ月) | | | |
| (A) | (B) | (C) | (D) | | |
| 10.6 | 7.1 | 5.8 | 0.21 | 1.4 | 0.54 |
| (13.0) | (8.2) | (6.9) | (0.2) | (1.5) | (0.53) |
| (幾何平均) | | | | | |

(単位 : ng/g:ppb)

注 ; 括弧内の数値は、坂本参考人の講演資料 (30,32) より引用。

- ① 雌ラットを用いて、5ppm の濃度のメチル水銀を含む飼料を与え、血液中の濃度が定常状態になった後、交配させ、妊娠、授乳期も親ラットには同様の投与を行い、母獣、胎児、乳児、児のメチル水銀の各組織の蓄積の変動について検討した。その結果、児 (胎児期から出産時まで) の脳中水銀濃度は、母獣に比べて約 1.5~2 倍の高い濃度にあるが、

乳児期になると、妊娠後期の脳中水銀濃度と比較して、約10分の1に急速に減少すること、また、肝臓、血中でもそれと同様の結果が得られたと報告している。(Pan et al., 2004⁽¹³⁾)。

- ② また、交配前から、妊娠期間及び出産から16日までの授乳期間に雌ラットに塩化メチル水銀(0、0.5、6mg/L)を含んだ水を与え、出生時と離乳時(出生後21日)の脳と血液の水銀濃度を測定した。出生時の水銀濃度と離乳時の水銀濃度を比較すると、低用量群では0.48ppmと0.045ppm、高用量群では9.8ppmと0.53ppmとなり、離乳時の脳の水銀濃度は、出生児と比較して1/10~1/20に減少した。脳重量については、出生時から離乳時にかけて5.5倍の増加にとどまっており、この時期の水銀曝露が最小で、脳から水銀の絶対量が減少していることが示された。(Newland & Reire, 1999⁽¹⁴⁾)

(参考1)

「平成15年6月3日に公表した「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」について(Q&A)、薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾、

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/06/tp0613-1.html> (抜粋)

(1) 問5 今回の注意事項は、妊娠している方等のみを対象としているが、その他の人は問題がないのか？

(答) 水銀、特にメチル水銀は非常に高いレベルでは水俣病などが報告されていますが、今回の注意事項をまとめた際に試算されたようなレベルで懸念される健康影響は、一般成人等に対するものでなく、感受性が高い胎児に対するものです。このため、今回の注意事項は、妊娠している方等のみを対象に作成されたものです。妊娠している方等以外の子どもや成人の方は、現段階では水銀による健康への悪影響が一般に懸念されるようなデータはないことから、注意事項の対象とはされていません。

(2) 問6 授乳中の母親についても、魚介類等の摂取に注意すべきか？

(答) 6月3日に開催された薬事・食品衛生審議会乳肉水産食品・毒性合同部会(以下、「合同部会」という。)での議論の結果、現在のところ、母乳に移行する水銀の量は母親の血液中の水銀の量に比べて少ないこと等から、水銀による健康リスクが特に高いのは妊娠中であり、授乳中のリスクは低いと考えられています。このため、授乳中の母親は、今回の注意の対象とはされていません。

参考2：諸外国の摂食指導の状況（薬事・食品衛生審議会⁽¹⁾より）

| | 国名 | 妊婦・ 妊娠の可能性のある方 | 授乳中の母親 (乳児) | その他の小児 | その他 | 根拠 の 備考 記載 |
|-----|---|---|---------------------------------|----------------------------------|---|--|
| (1) | 米国 FDA/EPA | ○ 1) Woman who may became pregnant, 2) pregnant woman. | ○ Nursing mothers | ○ (parents of) young child | - | - P33-37 Young child は、更に量を 減らすこと。 |
| (2) | 英国 COT | ○ 1) pregnant woman 2) women who are intending to become pregnant | - | ○ Children under 16 | - | ○ P55 |
| (3) | カナダ Health CANADA (FOOD INSPECTION AGENCY) | ○ Woman of Child-bearing age. | - | ○ Young children | - | - P93-97 |
| (4) | アイルランド* Food Safety Authority of Ireland | ○ Woman of Childbearing age, pregnant | ○ Breast feeding woman | ○ Young Children | ○ Consumers other than the above groups | - P99-102 |
| (5) | 豪州・NZ食品基準庁 Food Standard Australia New Zealand | ○ Woman planning(considering) pregnancy、 pregnant | ○ Breast feeding woman | ○ Young Children | ○ Consumers other than the above groups | - P103-146 |
| (6) | EU European Food Safety Authority | ○ Women of childbearing age (in particular, those intending to become pregnant), Pregnant | ○ Breast feeding women | ○ Young children | - | - P147-150 |

参考資料

○ 資料 「魚介類等に含まれるメチル水銀について」

- 1) 平成16年8月17日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会資料
- 2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート第61回
- 3) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)サマリーレポート WHO-Technical Report Series-922 (抜粋)
- 4) WHO環境保健クライテリア (EHC) 101
- 5) Storelli M.M., Giacomini S.R., Marcotrigiano G.O. Total Mercury and Methylmercury in Tuna Fish and Sharks from the South Adriatic Sea. *Ital. J. Food Sci.*, 2001, 13(1), 101-106
- 6) Berlin Maths. Handbook on the Toxicology of Metals, Chapter 30 Mercury. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1979, 519-521.
- 7) NRC of the National Academy of Sciences. Toxicological Effects of Methylmercury. *Washington, DC: National Academy Press; 2000.*
- 8) ATSDR (US). TOXICOLOGICAL PROFILE FOR MERCURY. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>. Accessed Jan-7, 2004.
- 9) Kjellström T., Kennedy P., Wallis S., Mantell C. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage 1: Preliminary Test at Age 4. *National Swedish Environmental Protection Board, Report 3080 Solna, Swedish 1986.*
- 10) Kjellström T., Kennedy P., Wallis S., et al. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage 2: Interviews and Psychological Tests at Age 6. *National Swedish Environmental Protection Board, Report 3642 Solna, Swedish 1989.*
- 11) Salonen J.T., Seppänen K., Nyyssönen K., Korpela H., Kauhanen J., Kantola M., Tuomilehto J., Esterbauer H., Tatzber F., Salonen R. Intake of Mercury From Fish, Lipid Peroxidation, and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Cardiovascular, and Any Death in Eastern Finnish men. *Circulation*, 1995, 91, 645-655.
- 12) Salonen J.T., Seppänen K., Lakka T.A., Salonen R., Kaplan G.A. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis*, 2000, 148, 265-273.
- 13) Virtanen Jyrki K., Voutilainen S., Rissanen T.H., Mursu J., Tuomainen T., et al. Mercury, Fish Oils, and Risk of Acute Coronary Events and Cardiovascular Disease, Coronary Heart Disease, and All-Cause Mortality in Men in Eastern Finland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, January 2005, 228-233.
- 14) Guallar E., Sanz-Gallardo M.I., van't Veer P., Bode P., Aro A., Gomez-Aracena J., Kark J.D., Riemersma R.A., Martin-Moreno J.M., Kok F.J. Mercury, Fish Oils, and the Risk of Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*, 2002, Nov 28, 347(22), 1747-1754.
- 15) Yoshizawa K., Rimm E.B., Morris J.S., Spate V.L., Hsieh C., Spiegelman, D., Stampfer M.J., Willett W.C. (Department of Nutrition, Harvard School of Public

- Health, Boston, USA.) Mercury and the Risk of Coronary Heart Disease in Men. *The New England Journal of Medicine*, 2002, Nov 28, 347(22), 1755-60.
- 16) Daniels Julie L., Longnecker Matthew P., Rowland Andrew S., et al. Fish Intake During Pregnancy and Early Cognitive Development of Offspring. *Epidemiology*, 2004, 15(4), 394-402.
 - 17) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会配付資料（平成 15 年 6 月 3 日開催）
 - 18) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA) サマリーレポート 第 16 回
 - 19) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA) サマリーレポート 第 22 回
 - 20) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA) サマリーレポート 第 33 回
 - 21) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA) サマリーレポート 第 53 回
 - 22) EPA(U. S. Environmental Protection Agency). 2000. Methylmercury(MeHg) CASRN22967-92-6. U. S. Environmental Protection Agency IRIS Subsatnce file.
Available at:<http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm> : Last updated:9 Jul 2004
 - 23) Budtz-Jørgensen E., Grandjean P., Keiding N., White R. F., Weihe P. Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioural deficits. *Toxicology Letters*, 112-113, 2000, 193-199.
 - 24) Grandjean P., Weihe P., White R. F., et al. Cognitive Deficit in 7-Year-Old Children with Prenatal Exposure to Methylmercury. *Neurotoxicology Teratol*, 1997, 19(6), 417-428.
 - 25) Miettinen J. K., Rahola T., Hattula T., Rissanen K., Tillander M. Elimination of ²⁰³Hg-Methylmercury in Man. *Annals of Clinical Research*, 1971, 3, 116-122.
 - 26) Sherlock J., Hislop J., Newton D., Topping G., Whittle K. Elevation of Mercury in Human Blood from Controlled Chronic Ingestion of Methylmercury in Fish. *Humann Toxicol.*, 1984, 3, 117-131.
 - 27) Al-Shahristani H., Shihab K. M. Variation of Biological Half-Life of Methylmercury in Man. *Archives of Environmental Health*, 1974, 28, June, 342-344.
 - 28) Yasutake A., Matsumoto M., Yamaguchi M., Hachiya, N. Current Hair Mercury Levels in Japanese for Estimation of Methylmercury Exposure. *Journal of Health Science*, 2004, 50(2), 120-125
 - 29) Ask K., Åkesson A., Berglund, M., Vahter M. Inorganic Mercury and Methylmercury in Placentas of Swedish Women. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110(5), May, 523-526.

○ 別添 1

- 1) 村田勝敬・嶽石美和子・岩田豊人. フェロー諸島における出生コホート研究. 環境科学会誌, 2004, 17(3), 169-180
- 2) Grandjean P., Weihe P., Jørgensen P. J., Clarkson T., Cernichiari E., Viderø T. Impact of Maternal Seafood Diet on Fetal Exposure to Mercury, Selenium, and lead. *Archives of Environmental Health*, 1992, 47(3), 185-195.
- 3) NIEHS(National Institute of Environmental Health Sciences). 1998. Scientific Issues Relevant to Assessment of Health Effects from Exposure to Methylmercury. Workshop

organized by Committee on Environmental and Natural Resources (CENR), Office of Science and Technology Policy (OSTP), The White House. November 18-20, 1998, Raleigh, NC. (抜粹)

- 4) Grandjean P., Weihe P. Neurobehavioral Effects of Intrauterine Mercury Exposure: Potential Sources of Bias. *Environmental Research*. 1993, 61(1), 176-183.
- 5) Julshamn K., Andersen A., Ringdal O., Mørkøre J.. Trace Elements Intake in the Faroe Islands. I. Element Levels in Edible parts of Pilot Whales (*Globicephalus Meleanus*). *The Science of Total Environment*, 1987, 65, 53-62.
- 6) Weihe P., Grandjean P. Sources and magnitude of mercury exposure in the Faroe Islands; overall design of the cohort study. In Proceedings of the International Symposium on "Assessment of Environmental Pollution and Health Effects from Methylmercury", National Institute for Minamata Disease (Minamata), 1994, 112-126.
- 7) Grandjean P., Weihe P., White R.F., et al. Cognitive Deficit in 7-Year-Old Children with Prenatal Exposure to Methylmercury. *Neurotoxicology Teratol*, 1997, 19(6), 417-428.
- 8) Grandjean P., Weihe P., White R.F., Debes F. Cognitive Performance of Children Prenatally Exposed to "safe" Levels of Methylmercury. *Environmental Research*, 1998, 77(2), 165-172.
- 9) Grandjean P., Weihe P., Burse V.W., et al. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicology and Teratology*, 2001, 23(4), 305-317.
- 10) Sørensen N., Murata K., Budtz-Jørgensen E., Weihe P., Grandjean P.. Prenatal Methylmercury Exposure as a Cardiovascular Risk Factor at Seven Years of Age. *Epidemiology Resources*, 1999, 10(4), 370-375.
- 11) Grandjean P., Murata K., Budtz-Jørgensen E., Weihe P.. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a faroese birth cohort. *The Journal of Pediatrics*, 2004, 144(2), 169-176.
- 12) Murata K., Weihe P., Budtz-Jørgensen E., Jørgensen P.J., Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *The Journal of Pediatrics*, 2004, 144(2), 177-183.
- 13) Grandjean P., Jørgensen P.J., Weihe P. Human Milk as a Source of Methylmercury Exposure in Infants. *Environmental Health Perspectives*, 1994 Jan, 102(1), 74-7.
- 14) Myers G.J., Davidson P.W., Cox C., et al. Summary of the Seychelles child Development Study on the Relationship of Fetal Methylmercury Exposure to Neurodevelopment. *Neurotoxicology*. 1995, 16(4), 711-716.
- 15) Grandjean P., White R.F., Debes F., Weihe P., Letz R. NES2 continuous performance test results obtained by methylmercury-exposed children at ages 7 and 14 years. In: Abstract Book on 8th International symposium: Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health. Brescia, Italy June 23-26 2002. Institute of Occupational Health and Industrial Hygiene, University of Brescia, 136.
- 16) NRC CoTTEoM. *Toxicological Effects of Methylmercury*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
- 17) Budtz-Jørgensen E., Keiding N., Grandjean P., Weihe P. Estimation of health effects

of prenatal methylmercury exposure using structural equation models. *Environmental Health*, 2002, 1.

- 18) Murata K., Weihe P., Araki S., Budtz-Jørgensen E., Grandjean P. Evoked Potentials in Faroese Children Prenatally Exposed to Methylmercury. *Neurotoxicology Teratology*, 1999, 21(4), 471-472.
- 19) 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(Jpn. J. Hyg.), 2002, 57(3), 564-570.

○ 別添2

- 1) Axtell C.D., Myers G.J., Davidson P.W., et al. Semiparametric Modeling of Age at Achieving Developmental Milestones After Prenatal Exposure to Methylmercury in the Seychelles Child Development Study. *Environmental Health Perspectives*, 1998, 106(9), 559-563.
- 2) Axtell C.D., Cox C., Myers G. j., et al. Association between Methylmercury Exposure from Fish Consumption and Child Development at Five and a Half Years of Age in the Seychelles Child Development Study: An Evaluation of Nonlinear Relationships. *Environmental Research*, 2000, Section A 84(2), 71-80.
- 3) Cernichiari E, Toribara T. Y., Liang L., et al. The Biological Monitoring of Mercury in the Seychelles Study. *NeuroToxicology*. 1995, 16(4):613-628.
- 4) Clarkson T., Cox C., Davidson P.W., Myers G.J. Mercury in fish. *Science*. 1998, 279(5350), 461.
- 5) Crump K. S., Van Landingham C., Shamlaye C., et al. Benchmark Concentrations for Methylmercury Obtained from the Seychelles Child Development Study. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108(3), 257-263.
- 6) Davidson P.W., Myers G.J., Cox C., et al. Longitudinal Neurodevelopmental Study of Seychellois Children Following *In Utero* Exposure to Methylmercury from Maternal Fish Ingestion: Outcomes at 19 and 29 Months. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4), 677-688.
- 7) Davidson P.W., Myers G.J., Cox C., et al. Neurodevelopmental Test Selection, Administration, and Performance in the Main Seychelles Child Development Study. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4), 665-676.
- 8) Davidson P.W., Myers G.J., Cox C., 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*, 1998, 280(8):701-707.
- 9) Davidson P.W., Myer G.J., Shamlaye C., et al. Association Between Prenatal Exposure to Methylmercury and Developmental Outcomes in Seychellois Children: Effect Modification by Social and Environmental Factors. *NeuroToxicology*, 1999, 20(5), 833-841.
- 10) Davidson P.W., Palumbo D., Myers G.J., et al. Neurodevelopmental Outcomes of Seychellois Children from the Pilot Cohort at 108 Months Following Prenatal Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet. *Environmental Research*, 2000, Section A 84(1), 1-11.
- 11) Davidson P.W., Kost J., Myers G.J., Cox C., Clarkson T.W., Shamlaye C.F. Methylmercury and Neurodevelopment: Reanalysis of the Seychelles Child Development Study Outcomes at 66 Months of Age. *JAMA*, 2001, 285(10), 1291-1293.

- 12) Huang L-S., Cox C., Wilding G.E., et al. Using measurement error models to assess effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure in the Seychelles Child Development Study. *Environmental Research*, 2003, 93(2), 115-122.
- 13) Keiding N., Budtz-Jørgensen E., Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 362(9384), 664-665.
- 14) Landrigan P. J., Goldman L. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 362(9384), 664-665.
- 15) Lapham L. W., Cernichiari E., Cox C., et al. An Analysis of Autopsy Brain Tissue From Infants Prenatally Exposed to Methylmercury. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4), 689-704.
- 16) Lyketsos C. G. Should pregnant women avoid eating fish? Lessons from the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 361(9370), 1667-1668.
- 17) Marsh D. O., Clarkson T. W., Myers G. J., et al. The Seychelles Study of Fetal Methylmercury Exposure and Child Development: Introduction. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4):583-596.
- 18) Matthews A. D. Mercury Content of Commercially Important Fish of the Seychelles, and Hair Mercury Levels of a Selected Part of the Population. *Environmental Research*, 1983, 30(2), 305-312.
- 19) Myers G. J., Marsh D. O., Davidson P. W., et al. Main Neurodevelopmental Study of Seychellois Children Following *in utero* Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet: Outcome at Six Months. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4), 653-664.
- 20) Myers G. J., Davidson P. W., Cox C., et al. Neurodevelopmental Outcomes of Seychellois Children Sixty-Six Months after *in utero* Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet: Pilot Study. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4), 639-652.
- 21) Myers G. J., Marsh D. O., Cox C., et al. A Pilot Neurodevelopmental Study of Seychellois Children Following *in utero* Exposure to Methylmercury From a Maternal Fish diet. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4), 629-638.
- 22) Myers G. J., Davidson P. W., Shamlaye C. F., et al. Effects of Prenatal Methylmercury Exposure From a High Fish Diet on Developmental Milestones in the Seychelles Child Development Study. *NeuroToxicology*, 1997, 18(3), 819-829.
- 23) Myers G. J., Davidson P. W., Palumbo D., et al. Secondary Analysis from the Seychelles Child Development Study: The Child Behavior Checklist. *Environmental Research*, 2000, Section A 84(1), 12-19.
- 24) Myers G. J., Davidson P. W., Cox C., et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *The Lancet*, 2003, 361(9370), 1686-1692.
- 25) Palumbo D. R., Cox C., Davidson P. W., et al. Association between Prenatal Exposure to Methylmercury and Cognitive Functioning in Seychellois children: A Reanalysis of the McCarthy Scales of Children's Ability from the Main Cohort Study. *Environmental Research*, 2000, 84(2), 81-88.
- 26) Shamlaye C. F., Marsh D. O., Myers G. J., et al. The Seychelles Child Development Study on Neurodevelopmental Outcomes In Children Following *in utero* Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet: Background and Demographics. *NeuroToxicology*, 1995, 16(4) 597-612.

- 27) Weihe P. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 362(9384), 666-667.
- 28) 岡知子・仲井邦彦・亀尾聡美・佐藤洋 セイシェル共和国における水銀と健康の問題
環境科学会誌, 2004, 17(3), 163-168
- 29) Marsh D. O., Clarkson T. W., Cox C., Myers G. J., Amin-Zaki L., Al-Tikriti S. Fetal Methylmercury Poisoning. Relationship Between Concentration in Single Strands of Maternal Hair and Child Effects. *Archives of Neurology*, 1987, 44, 1017-1022.
- 30) Cox C., Clarkson T. W., Marsh D. O., Amin-Zaki L., Tikriti S., Myers G. G. Dose-Response Analysis of Infants Prenatally Exposed to Methyl Mercury: An Application of a Single Compartment Model to Single-Strand Hair Analysis. *Environmental Research*, 1989, 49, 318-332
- 31) Robinson Jan., Shroff J. Observations on the levels of total mercury (Hg) and selenium (Se) in species common to the artisanal fisheries of Seychelles. *Seychelles Medical and Dental Journal (SMDJ)*, 2004 Special Issue, 7(1) November.
- 32) 医学のあゆみ vol.212 No.4 2005.1.22. 241-263

○別添 3

- 1) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会配付資料（平成 15 年 6 月 3 日開催）
- 2) Morrissette J., Takser L., St-Amour G., Smargiassi A., Lafond J., Mergler D. Temporal variation of blood and hair mercury levels in pregnancy in relation to fish consumption history in a population living along the St. Lawrence River. *Environmental Research*, 2004, 95, 363- 374.
- 3) Dellinger J.A. Exposure assessment and initial intervention regarding fish consumption of tribal members of the Upper Great Lakes Region in the United States. *Environmental Research*, 2004, 95, 325- 340.
- 4) Julshamn K., Andersen A., Ringdal O., Mørkøre J.. Trace Elements Intake in the Faroe Islands. I. Element Levels in Edible parts of Pilot Whales (*Globicephalus Meleanus*). *The Science of Total Environment*, 1987, 65, 53-62.
- 5) Keiding N., Budtz-Jørgensen E., Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 362(9384), 664-665.
- 6) Lyketsos C. G. Should pregnant women avoid eating fish? Lessons from the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 361(9370), 1667-1668.
- 7) Landrigan P. J., Goldman L. Prenatal methylmercury exposure in the Seychelles. *The Lancet*, 2003, 362(9384), 664-665.
- 8) Lapham LW, Cernichiari E, Cox C, et al. - An analysis of autopsy brain tissue from infants prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):689-704.
- 9) Myers G. J., Davidson P. W., Cox C., et al. Summary of the Seychelles child development study on the relationship of fetal methylmercury exposure to neurodevelopment. *Neurotoxicology*, 1995, 16(4), 711-716.
- 10) WHO FOOD ADDITIVES SERIES:52 Safety evaluation of certain food additives and contaminants (抜粋)

- 11) Ask K., Åkesson A., Berglund, M., Vahter M. Inorganic Mercury and Methylmercury in Placentas of Swedish Women. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110(5), May, 523-526.
- 12) Sakamoto M., Kubota M., Matsumoto S., Nakano A., Akagi H. Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environmental Research*, 2002, 90, 185-189.
- 13) Pan H. S., Sakamoto M., Oliveira R. B., et al. Changes in methylmercury accumulation in the brain of rat offspring throughout gestation and during suckling. *Toxicol. And Environ. Chem.*, 2004, 86, 163-70.
- 14) Newland M. C., Reile, P. A. Blood and Brain Mercury Levels after Chronic Gestational Exposure to Methylmercury in Rats. *Toxicological Sciences*, 1999, 50, 106-116.

