

PFAS 評価書（案）【生殖・発生】

● 生殖・発生

(1) 動物試験

① 文献情報

a. PFOS

CD-1 マウス（雌、各群 10 匹）に PFOS（カリウム塩）を妊娠 11～16 日まで経口投与（0、0.5、2.0、8.0 mg/kg 体重/日）した結果、2 mg/kg 体重/日以上
の投与群において胎児死亡の増加、出生率の低下が観察された。また、ばく露量
に対して、母体の体重減少（妊娠 15～17 日目において Kruskal-Wallis test で $p < 0.001$ ）、胎盤（ ≥ 0.5 mg/kg）と胎児（ ≥ 2.0 mg/kg）の体重の用量依存的な減少（ $p < 0.01$ ）及び胎盤効率（胎児重量/胎盤重量）の用量依存的な減少（ $p < 0.01$ ）が観察された。胎盤組織では壊死性変化が観察され、損傷面積は用量依存的に増加した。さらに、プロラクチンファミリーホルモンである mPL-II、mPLP-C α 、mPLP-K の mRNA 発現量及び母体血清中濃度は、用量依存的な低下を示し、これらホルモン濃度と胎児体重の変化に正の相関がみられた（Lee et al. 2015）（参照 1）。

CrI:CD®(SD)IGS BR VAF®ラット（雄雌）に PFOS（カリウム塩：86.9%）を投与する 2 世代生殖毒性試験（F₀：各群 35 匹（うち 10 匹は妊娠 10 日目に解剖）、F₁：各群 20～25 匹）を行った。雄 F₀ラットは交配 42 日前から交配期間（最大 14 日間）まで、雌 F₀ラットは交配 42 日前から哺育 20 日目まで、雄 F₁ラットは哺育 22 日目から交配期間（生後約 90 日目から最大 14 日間）まで、雌 F₁ラットは哺育 22 日目から交配中及び哺育 20 日目まで、それぞれ経口投与（F₀：0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg 体重/日、F₁：0、0.1、0.4 mg/kg 体重/日）を行った。その結果、妊娠 10 日目の F₀雌及びその胎児には、3.2 mg/kg 体重/日までの PFOS の悪影響は認められず、PFOS は交尾、発情周期、生殖能力等の繁殖成績に影響を与えなかった。しかし、F₀マウスにおける妊娠期間の短縮、着床部位の減少、F₁ラットの死産増加や哺育 4 日目までにおける死亡などが 3.2 mg/kg 体重/日で、F₁ラットの離乳までの生存率や体重増加の減少、開眼のわずかな遅れなどが 1.6 mg/kg 体重/日以上用量で観察された（Luebker et al. 2005a）（参照 2）。

1 Crl:CD®(SD)IGS VAF/Plus®ラット（雌、妊娠 21 日目解剖各群 8 匹、出産
2 群各群 20 匹）に PFOS（カリウム塩：純度 86.9%）を交配前 42 日間経口投
3 与（0、0.4、0.8、1.0、1.2、1.6、2.0 mg/kg 体重/日）し、未処置雄ラットと
4 交配後、交配期間（最大 14 日間）及び妊娠 20 日まで（21 日目に解剖）又は
5 出産後哺育 4 日目まで投与を継続した。その結果、0.8 mg/kg 体重/日以上で
6 妊娠期間の減少、1.6 mg/kg 体重/日以上では哺乳 5 日目までの F₁ラット生存
7 率の低下が観察された。2.0 mg/kg 体重/日以上ではすべての F₁ラットが哺乳
8 5 日までに死亡した母ラットの割合が増加した（Leubker et al. 2005b）（参照
9 3）。

10 11 b. PFOA

12 CD-1 マウス（雌、各群 9～45 匹）に PFOA（アンモニウム塩：純度 98%以
13 上）を妊娠 1～17 日まで経口投与（0、1、3、5、10、20、40 mg/kg 体重/日）
14 し、数匹を妊娠 18 日に催奇形性評価のために用いた。その結果、生殖影響と
15 して胚・胎児吸収の増加（≥5 mg/kg 体重/日、40 mg/kg 体重/日は全て吸収）、
16 分娩遅延（20 mg/kg 体重/日群で最大半日遅延）、催奇形性として尾・四肢の
17 異常（曲尾・こぶ状四肢、5～20 mg/kg 体重/日）、小心症（≥10 mg/kg 体重/
18 日）及び骨化遅延（頭蓋骨、後頭骨、胸骨分節、中手骨、指骨、尾椎骨等、1
19 ～20 mg/kg 体重/日）が観察された。さらに新生児への影響として 5 mg/kg
20 体重/日以上における生存率低下の他、発達影響として離乳時までの体重増加
21 抑制（≥3 mg/kg 体重/日）、開眼遅延（≥5 mg/kg 体重/日）、包皮分離早期化（≥
22 1 mg/kg 体重/日）等が観察された。また、後肢指骨の骨化減少を指標とした
23 PFOA の BMD₀₅ 及び BMDL₀₅ は、それぞれ 0.958 mg/kg 体重/日及び 0.616
24 mg/kg 体重/日と求められた（Lau et al. 2006）（参照 4）。

25
26 C57BL/6/Bkl マウス（雌）に PFOA（純度 96%）を交配・妊娠後 1～21 日
27 間混餌投与（0、0.3 mg/kg 体重/日）し、13 か月目及び 17 か月目の F₁マウ
28 ス（各群 5 匹、13 か月目の平均体重のみ各群 10 匹）を評価した。ばく露群の
29 平均体重の増加（p<0.05）、17 か月目における大腿骨骨膜面積の増加（6.8%、
30 p<0.05）、脛骨ミネラル密度の減少（13 か月目：p<0.01、17 か月目：p<0.05）
31 が観察された（Koskela et al. 2016）（参照 5）。

32
33 Kunming マウス（雌）に PFOA（純度 98%以上）を妊娠 0～17 日まで強

1 制経口投与（0、1、2.5、5 mg/kg 体重/日）した結果、5 mg/kg 体重/日投与
2 群において F₁ マウス（雄雌）の離乳時（産後日数（PND）7～21）における
3 生存数の減少がみられた。また、F₁ マウス（雄）における精巣損傷を示す精
4 巣間細胞の減少、細胞間物質領域の拡大（ ≥ 2.5 mg/kg 体重/日、 $p < 0.01$ ）、セ
5 ルトリ細胞の空胞化、精子の減少及び消失（5 mg/kg 体重/日）が観察された。
6 さらに、血清テストステロンのかく乱（ ≥ 1 mg/kg 体重/日、 $p < 0.01$ ）、PND21
7 における精巣の Dlk1-Dio3 インプリンティング遺伝子群の標的遺伝子（*Gtl2*、
8 *Dio3*、*Rian*）の mRNA 発現量減少（ ≥ 2.5 mg/kg 体重/日、 $p < 0.05$ ）が観察
9 された（Song et al. 2018）（参照 6）。

10
11 8 週齢の雌雄 Kunming マウスを交配させた後、PFOA（純度 99.2%）を妊
12 娠 1～17 日まで飲水投与（0、1、5、10、20、40 mg/kg 体重/日）した。その
13 結果、5 mg/kg 以上で子宮指標減少（ $p < 0.01$ ）及び子宮重量減少（ $p < 0.01$ ）、
14 10 mg/kg 以上で胎児重量減少（ $p < 0.01$ ）及び胎児生存率減少（ $p < 0.01$ ）が観
15 察された。また、アポトーシス因子である Fas、FasL、Caspase-3 及び Bcl-
16 2 の子宮における発現が減少した（Fas：5 mg/kg 体重/日以上、その他：1 mg/kg
17 体重/日以上、 $p < 0.01$ ）一方、Bax の発現は増加し（1 mg/kg 体重/日以上、
18 $p < 0.05$ ）、Bcl-2/Bax 比は対照群と比較して減少した（ $p < 0.01$ ）。さらに、アポ
19 トーシス子宮細胞数は用量依存的に増加した（Li et al. 2018）（参照 7）。

20
21 CD-1 マウス（雌、各群 13 匹）に PFOA（アンモニウム塩：純度 98%以上）
22 を妊娠 1～17 日まで経口投与（0、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重/日）した結果、
23 F₁ マウス（雌）において乳腺発育スコアの減少（ ≥ 0.3 mg/kg 体重/日、PND14
24 及び 21 において $p \leq 0.01$ ）がみられ、スコアの減少は 12 週齢（PND84）まで
25 継続した。なお、本試験の投与濃度では、F₁ マウスの体重低下は観察されな
26 かった。また、F₁ マウス（雄雌）の相対肝重量の増加（ ≥ 0.01 mg/kg、雄（PND7）：
27 $p \leq 0.01$ 、雌（PND7）： $p \leq 0.05$ ）が観察された。なお、他系統のマウスにおけ
28 る知見より、乳腺への影響は CD-1 マウス系統に特異的である可能性がある
29 としている（Macon et al. 2011）（参照 8）。

30
31 CD-1 マウス（雌、各群 4～10 匹）に PFOA（アンモニウム塩：純度 98%以上）
32 を 3 群には妊娠 1～17 日まで経口投与（0、1、5 mg/kg 体重/日）、別の
33 2 群には妊娠 1～17 日まで経口投与（0、1 mg/kg 体重/日）と同時に 5 ppb の

1 FFOA を飲水投与し、F₁ マウスも同様に経口投与（0、1、5 mg/kg 体重/日）
2 と同時に 5 ppb の PFOA を飲水投与した。その結果、F₁ マウスでは授乳行動
3 の低下（飲水投与群）及び乳腺発達低下（非飲水投与群の ≥ 1 mg/kg 及び飲水
4 投与群、 $p < 0.05$ ）が観察された。F₂ マウスでは離乳期（PND22）以降の乳
5 腺分化遅延（非飲水投与の ≥ 1 mg/kg 体重/日群及び飲水投与群）が観察され
6 たが、PND42における飲水投与群及びPND63における非飲水投与の1 mg/kg
7 体重/日群を除き、統計学的に有意な差（ $p < 0.05$ ）はみられなかった。また、
8 5 mg/kg 体重/日群の F₁ マウスにおいて出生後生存率低下及び生後 42 日目
9 における体重抑制がみられた一方、F₂ マウスにおける生存率低下や体重抑制は
10 認められなかった。また、ばく露された母親マウスにおける泌乳行動の低下と、
11 その児マウスにおける乳腺発達の変化に基づき、PFOA の妊娠ばく露に対す
12 る LOAEL が 1 mg/kg と算出された（White et al. 2011）（参照 9）。

13
14 CD-1 マウス（雌、各群 8～19 匹）及び C57Bl/6 マウス（雌、各群 2～10
15 匹）に PFOA（アンモニウム塩：純度 98%以上）を妊娠 1～17 日まで経口投
16 与（0、0.01、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日）した結果、CD-1 マウスでは、
17 0.01 mg/kg 体重/日以上で、C57Bl/6 マウスでは 0.3 mg/kg 体重/日以上で
18 PND21 以降における乳腺発育スコアの用量依存的な減少（ $p \leq 0.05$ ）が認めら
19 れた（Tucker et al. 2015）（参照 10）。

21 ② 海外・国際機関の評価概要

22 EPA（2016）は、PFOS について、Luebker ら（2005a）のラット 2 世代
23 生殖・発生毒性試験から、児動物における体重減少の NOAEL を 0.1 mg/kg
24 体重/日、PFOA について、Lau ら（2006）のマウス発生毒性試験から、胎児
25 の前肢近位指節骨の骨化部位数の減少や雄の出生児の性成熟促進の LOAEL
26 を 1 mg/kg 体重/日としている（EPA 2016a、2016b）（参照 11, 12）。

27
28 FSANZ（2017）は、PFOS について、Luebker ら（2005a）のラット 2 世
29 代生殖・発生毒性試験から、児動物の体重増加抑制に基づく NOAEL を 0.1
30 mg/kg 体重/日とし、HED を 0.0006 mg/kg 体重/日と求めている。また、PFOA
31 について、Lau ら（2006）のマウス発生毒性試験から、児動物の成長遅延に
32 基づく NOAEL を 1.0 mg/kg 体重/日とし、HED を 0.0049 mg/kg 体重/日と
33 求めている。なお、PFHxS については、TDI 算出のための十分な情報はない

1 としている (FSANZ 2017) (参照 13)。

2
3 ATSDR (2021) は、PFOS について、Luebker ら (2005a) のラット 2 世
4 代生殖・発生毒性試験から、児動物の開眼遅延と体重減少に基づく NOAEL を
5 7.43 µg/mL とし、POD_{HED} を 0.000515 mg/kg 体重/日と算出している。また、
6 PFOA について、Koskela ら (2016) のマウス発生毒性試験から、骨格への
7 影響に基づく LOAEL を 8.29 µg/mL とし、POD_{HED} を 0.000821 mg/kg 体重
8 /日と算出している。(ATSDR 2021) (参照 14)。

9 10 ③ 生殖・発生 (動物試験) のまとめ

11 a. 胎児死亡・出生児の生存率

12 PFOS、PFOA を妊娠マウスに投与すると、胎児死亡の増加、出生児の生存
13 率又は出生率の低下が認められ、EPA (2023, Draft) は PFOS の LOAEL を
14 Lee ら (2015) のデータから 0.5 mg/kg 体重/日、PFOA の BMDL を Song
15 ら (2018) のデータから 12.3 mg/L としたが、最終的にはどちらも critical
16 endpoint としなかった (EPA 2023a, b, Draft) (参照 15, 16)。

17 18 b. 出生児の成長と性成熟

19 PFOS、PFOA を妊娠マウス、ラット等に強制経口投与すると、複数の研究
20 で児動物の体重低下、開眼の遅れなどの成長抑制が認められた。EPA (2016)
21 や FSANZ (2017) の報告では、これらの動物試験でのデータを critical
22 endpoint として、PFOS の NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日、PFOA の LOAEL
23 を 1 mg/kg 体重/日としたが (EPA 2016a, b, FSANZ 2017) (参照 11-13)、
24 EPA (2023, Draft) では最終的にどちらも critical endpoint としなかった
25 (EPA 2023a, b, Draft) (参照 15, 16)。また、いずれの報告においても、出
26 生児の体重低下や成長障害を起こす投与濃度は、胎児死亡、出生率の低下を起
27 こす濃度と同じ、あるいは 1 段階低い投与濃度であることが多く、ヒトにお
28 けるわずかな出生時体重の低下と同列に論じることはできないものと考えら
29 れる。

30 31 c. 出生児の乳腺発達

32 EFSA (2020) は、低濃度の PFOA による F1 雌マウスの乳腺発育抑制に注
33 目した。その理由として、飲水中 PFOA 濃度 5 ppb がオハイオ州の汚染地域

1 の水道水中 PFOA 濃度の報告値 3.55 ppb に基づいて設定されたこと、F1 マ
2 ウスの生後 22 日目の血中平均 PFOA 濃度 21.3 ng/mL が、オハイオ州の汚染
3 地域の 12 歳以下の子供の血中濃度 (GM 34.8 ng/mL) に近いことを挙げている。
4 しかし、3 世代実験で F1 マウスの雌の乳腺に形態的な発達抑制があっても
5 F2 マウスの生存率低下や体重抑制は認められなかったこと (White et al.
6 2011)、マウスの系統による感受性の差が大きく、マウス以外でこのような研
7 究は実施されていないことから、最終的には critical endpoint とはしなかつ
8 た (EFSA 2020) (参照 17)。

9 マウスの系統によっては、成長障害を起こす投与濃度より低い濃度の
10 PFOA の投与により、F1 雌マウスの乳腺の形態的な発達抑制が観察された。
11 乳腺の発達が抑制されると授乳障害、出生児の成長抑制が起こる可能性が指
12 摘されている (Macon et al. 2011) (参照 8)が、White ら (2011) の報告では
13 観察された乳腺の形態的な発達抑制によって次世代の成長抑制が起こること
14 はなかった (White et al. 2011) (参照 9)。また、マウスの系統差が大きいこ
15 とも不確実性を示す材料である。乳腺発達抑制が起こる機序として、PFOA に
16 よる PPAR α の誘導が関与している可能性が指摘されているが、現時点で明
17 確な結論は得られていない。

18
19 上述の a~c から、PFOS 及び PFOA とともに、妊娠動物に強制経口投与する
20 と、胎児死亡の増加、出生率の低下、出生児の体重増加抑制、骨化や開眼時期
21 の遅れなどの成長抑制が起こる。同様の結果を示す複数の報告があり、エビデ
22 ンスの強さは高いと考えられる。ただし、胎児死亡を起こす PFOS 及び PFOA
23 の投与濃度と成長抑制を起こす投与濃度が同じ、あるいは 1 段階低い投与濃
24 度であることが多く、ヒトにおけるわずかな出生時体重の低下と同列に論じ
25 ることはできないものと考えられる。また、PFOS 及び PFOA の妊娠動物へ
26 の投与によって、なぜ出生児の体重増加抑制や成長抑制が起こるのかについ
27 て、性ホルモンの変化などが調べられているが、現時点までに機序は解明され
28 ていない。

30 (2) 疫学

31 ① 文献情報

32 米国の C8 Health Project に 2005~2006 年に参加した 1,630 組の母子ペア
33 (母親年齢分布 (妊娠時) : 19~29 歳 1,112 名、30~34 歳 378 名、35 歳以上

1 140名)を対象として、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と妊娠高血圧、子
2 どもの出生時期(早産)、低体重(2500g未満)、正産期出生体重との関連に
3 ついて調査がなされた。採血時期は C8 Health Project 参加時で、参加妊婦の
4 26%は C8 Health Project 参加前に出生済、22%は参加時に妊娠継続中、52%
5 は参加後に妊娠した。母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ
6 13.9 及び 14.3 ng/mL であった。線形回帰分析(母親年齢、教育レベル、喫煙
7 歴、出産回数、BMI、糖尿病の自己申告、妊娠～採血時期で調整)の結果、母
8 親の血清中 PFOS 及び PFOA 濃度と早産及び低出生体重との間にほとんど関
9 連は認められなかった。また、ロジスティック回帰分析(調整因子は上記と同
10 じ)の結果、血清中 PFOS 及び PFOA 濃度は、いずれも妊娠高血圧症候群と
11 正の関連を示した(それぞれ OR 1.47 (95%CI: 1.06~2.04 及び OR 1.27
12 (95%CI: 1.05~1.55))が、用量依存的な増加ではなかった。一方、線形回
13 帰分析(調整因子は上記に在胎週数を追加)の結果、PFOS と正期産児の出生
14 体重との間には緩やかな負の関連が認められ(-29g/対数単位増加(95%CI:
15 -66~7))、血液サンプル採取後の妊娠に限定すれば、より強い関連が認めら
16 れた(-49g/対数単位増加(95%CI: -90~-8))(Darrow et al. 2013)(参照
17 18)。

19 米国コロラド大学の前向き出生コホート研究 Healthy Start に 2010~2014
20 年に参加した 628 組の母子ペア(母親の平均出産年齢: 27.8±6.2 歳)を対象
21 に、母親の血清 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDeA 濃度と子ども
22 の出生時体重/脂肪率(Adiposity)及び母親のグルコース/脂質濃度との関連に
23 ついて調査がなされた。採血時期は妊娠中期(20~34 週(中央値 27 週))時
24 であった。母親の血清濃度の中央値は PFOA で 1.1 ng/mL、PFOA で 1.1
25 ng/mL、PFHxS で 0.8 ng/mL であった。血清中 PFAS 濃度を自然対数で変換
26 して線形回帰分析(母親年齢、教育レベル、喫煙歴、人種、妊娠歴、BMI、糖
27 尿病、妊娠-採血時期、妊娠時の増加体重、出生児性別、在胎日数、採血時の
28 妊娠期間で調整)の結果、母親の血清中 PFOA 濃度は新生児の出生体重と負
29 の関連を示した(β -51.4 (95%CI: -97.2~-5.7))。母親の血清中 PFOA 及
30 び PFHxS 濃度は、グルコースと負の関連を示した(PFOA: β -0.018
31 (95%CI: -0.031~-0.005)、PFHxS: β -0.011 (95%CI: -0.021~-0.000))。
32 また、新生児の出生時肥満度は、PFOA (β -0.97 (95%CI: -1.74~-0.20)
33 及び PFHxS (β -0.99 (95%CI: -1.75~-0.23) 濃度の第 1 三分位群に比べ

1 て第3 三分位群が約 10%低かった。新生児の脂肪率に対する PFAS の影響の
2 うち、最大 11.6%が母親のグルコース濃度を介したものであった。一方、PFOS
3 は調査したいずれの結果とも有意な関連が認められなかった (Starling et al.
4 2017) (参照 19)。

5
6 米国マサチューセッツ州東部の前向き出生コホート研究 Project viva に
7 1992~2002 年に参加した 1,645 ペアの母子(母親の平均年齢(コホート enroll
8 時) : 20 歳以下 55 名、20~34 歳 1,133 名、35 歳以上 457 名) を対象に、母
9 親の血漿 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と児の birth weight-for-
10 gestational age z score (BW-for-GA z score : 在胎週数に対する標準出生体重)
11 及び妊娠期間との関連について調査がなされた。採血時期は妊娠初期(採血時
12 期中央値 : 妊娠 9 週) であった。母親の血漿濃度の中央値は PFOS で 25.7
13 ng/mL、PFOA で 5.8 ng/mL、PFHxS で 2.4 ng/mL であった。多重線形回帰
14 分析(母親年齢、母親/父親の教育レベル、喫煙歴、人種、授乳歴、妊娠歴、妊
15 娠時 BMI、世帯収入、出生児性別、採血時の妊娠期間で調整) の結果、母親
16 の血漿 PFOS 濃度と児の BW-for-GA z score で負の関連がみられ (PFOS : β
17 -0.04 (95%CI : $-0.08 \sim 0.01$)、男児でより強い関連があった。PFOS 濃度の
18 第 4 四分位では BW-for-GA z score が統計学的に有意に小さかった。四分位
19 範囲ごとの解析では、PFOS 及び PFOA において負の関連がみられた (PFOS :
20 $\beta -17.9$ (95%CI : $-40.9 \sim 5.1$)、PFOA : $\beta -18.5$ (95%CI : $-45.4 \sim 8.3$))。
21 また、母の血漿中 PFOS 濃度の第 4 四分位群では早産のリスクのオッズ比が
22 高く (OR 2.4 (95%CI : 1.3~4.4))、用量反応関係も明確にみられた。なお、
23 eGFR や血漿アルブミンによる交絡は認められなかった。PFHxS ではいずれ
24 も関連がみられなかった (Sagiv et al. 2018) (参照 20)。

25
26 スウェーデンの前向き出生コホート研究 SELMA study に 2007 年 9 月~
27 2010 年 3 月に参加した 1,533 ペアの母子(母親の平均年齢 : 31 歳) を対象
28 に、PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFHpA、PFDoDA
29 の 8 種の母体血清 PFAS 濃度と子どもの出生時体重、在胎週を考慮した体重
30 (BW-SDS) 及び SGA (在胎不当過小児) の関連について調査がなされた。
31 採血時期は妊娠 3~27 週(中央値 : 妊娠 10 週) で、母体血清濃度の中央値は
32 PFOS で 5.38 ng/mL、PFOA で 1.61 ng/mL、PFHxS で 1.23 ng/mL であっ
33 た。多重線形回帰分析(児の体重、在胎週数、母親体重、コチニン濃度、出産

回数で調整)の結果、母親の妊娠初期血清中 PFOS 及び PFOA の濃度が高い
と出生時体重が小さく (PFOS : β -46 (95%CI : -88~-3)、PFOA : β -68
(95%CI : -112~-24))、第 1 四分位群と第 4 四分位群との間で出生時体重
を比べると、PFOS では 80 g (95%CI : -144~-16)、PFOA では 90 g (95%CI :
-159~-9) 少なかった。男女別の解析ではいずれも女兒のみに PFOS 及び
PFOA と出生時体重の低下に関連がみられ、第 1 四分位群と第 4 四分位群と
の間で体重を比べると、136 g (PFOA) ~142 g (PFOS) 少なかった。母の
妊娠初期血清 PFOA 濃度が高いと、単位当たり濃度増加による SGA リスク
は高かった (PFOA : OR1.43 (95%CI : 1.03~1.99))。また、第 1 四分位群
と第 4 四分位との SAG リスクの比較では PFOS のみ高く (OR 1.56 (95%CI :
1.09~2.22)、男女別の解析では女兒のみに関連がみられた (OR 2.05 (95%CI :
1.00~4.21)) (Wikström et al. 2020) (参照 21)。

オランダの前向き出生コホート研究 (FLEHS II mother-child cohort) に
2008 年 8 月~2009 年 7 月に参加した 248 組の母子ペア (母親の平均出産年
齢 : 25 歳以下 27 名、25~30 歳 92、30~35 歳 94 名、35 歳以上 35 名) を対
象に、PFOS 及び PFOA の臍帯血漿中濃度と出生時体重の関連について調査
がなされた。臍帯血漿中濃度の幾何平均値は PFOS で 2.63 (95%CI : 2.45~
2.83) $\mu\text{g/L}$ 、PFOA で 1.52 (95%CI 1.44~1.61) $\mu\text{g/L}$ であった。多重線形回
帰分析 (在胎週数、出生児性別、妊娠前/中の喫煙・飲酒、母親の出産回数・年
齢・身長・BMI・収入・教育歴、妊娠中の罹患・葉酸摂取・ストレス、帝王切
開で調整) の結果、臍帯血漿中 PFOS 濃度及び PFOA 濃度と出生時体重 (中
央値 (範囲) 3,540 (2,175~4,950) g) との関連は認められなかった。一方、
PFOA、ヒ素、カドミウム、鉛、MECPP の複合ばく露は、単独ばく露に比べ
て出生体重との負の関連を高めた (-135 g for an increase in interquartile
range (IQR) of average Z-score, $p=0.0019$)。性差を考慮した場合、その影
響はさらに顕著であり、女兒におけるタリウム、PFOS、鉛、カドミウム、マ
ンガン、メチル水銀を含む混合物で最も高い関連 (-235 g for an increase in
IQR of average Z-score, $p=0.0006$) を示した。出生時体重は汚染物質の混合
物ばく露と負の関連を示した (Govarts et al. 2016) (参照 22)。

デンマークの前向き出生コホート研究 (Aarhus Birth Cohort) に 1988~
1989 年に参加した 665 組 (うち男児 320 名、女児 345 名) の母子ペア (母親

1 の平均年齢の記載なし) を対象に、母親の血清 PFAS 濃度 (PFOA、PFOS、
2 PFOSA、PFNA) を測定するとともに、PFOA の血清濃度と 20 年後の子ども
3 の過体重 (子どもの BMI、ウエスト周囲径及び 422 名は血液生化学検査 (脂
4 肪率のバイオマーカー)) の関連について調査がなされた。母親の採血時期は
5 妊娠 30 週時であった。母親の PFOA 及び PFOS の血清濃度の中央値 (SD)
6 はそれぞれ 3.7 (2.0)、21.5 (9.1) ng/mL であった。線形回帰分析 (妊娠時
7 BMI、喫煙歴、教育歴、出生時体重で調整) の結果、母親の血清中 PFOA 濃
8 度と BMI 及びウエスト周囲径に女兒 (20 歳時) のみに正の関連がみられた
9 (p for trend < 0.05)。また、母親の血清中 PFOA 濃度の第 1 四分位群と第 4
10 四分位群 (中央値はそれぞれ 2.3、5.8 ng/mL) とを比較した過体重又は肥満
11 (BMI 25 kg/m² 以上) 及びウエスト周囲径 88 cm 以上の相対リスクは、女兒
12 のみで高かった (それぞれ 3.1 (95%CI: 1.4~6.9)、3.0 (95%CI: 1.3~6.8))。
13 これは、平均 BMI とウエスト周囲径のそれぞれ 1.6 kg/m² (95%CI: 0.6~2.6)
14 と 4.3 cm (95%CI: 1.4~7.3) の推定増加値に相当する。さらに、母親の血清
15 中 PFOA 濃度は、女兒のみにおいて血清インスリン、レプチン濃度及びレプ
16 チン/アジポネクチン比と正の関連 (インスリン: 4.5 (95%CI: 1.8~7.2) %、
17 p=0.001、レプチン: 4.8 (95%CI: 0.5~9.4) %、p=0.03、レプチン/アジポネ
18 クチン比: 7.2 (95%CI: 2.2~12.5)、p=0.004) を、アディポネクチンレベル
19 と負の関連 (-2.3 (95%CI: -4.5~-0.2) %、p=0.03) を示した (Halldorsson
20 et al. 2012) (参照 23)。

21
22 スペインの INMA 出生コホート研究の 3 つのサブコホート研究に 2003~
23 2008 年に参加した 1,240 名の妊婦 (平均年齢: 31.9±4 歳) を対象に、血漿
24 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA) 濃度と妊娠 24~28 週目における耐
25 糖能異常 (耐糖能障害 (IGT) 及び妊娠糖尿病 (GDM)) リスクの関連が調査
26 された。採血時期は妊娠 13 週目で、母親の血漿中濃度の幾何平均値は PFOS
27 で 5.77 ng/mL、PFOA で 2.31 ng/mL、PFHxS で 0.55 ng/mL であった。ロ
28 ジスティック回帰解析 (サブコホート、出生国、妊娠時 BMI、授乳経験、経
29 産回数、採血時の妊娠週数、活動量、相対地中海食スコアで調整) の結果、血
30 漿 PFOS 濃度と IGT リスクに正の関連がみられ、log₁₀ 単位増加当たりオッ
31 ズ比は 1.99 (95%CI: 1.06~3.78) であり、4 群に分けたところ、第 1 四分
32 位群 (0.28~<4.51 ng/mL) に対する第 2 四分位群 (4.51~<6.05 ng/mL)、第
33 3 四分位群 (6.05~<7.81 ng/mL)、第 4 四分位群 (7.81~<38.58 ng/mL) の

1 リスク増加がみられた。PFHxS においても正の関連がみられたが、有意では
2 なかった (\log_{10} 単位増加当たり OR 1.65 (95%CI : 0.99~2.76))。GDM につ
3 いても PFOS 及び PFHxS において同様の傾向がみられたが、有意ではなか
4 った (Matilla-Santander et al. 2017) (参照 24)。

5
6 中国重慶の前向き出生コホート研究 (Guangzhou Birth Cohort) に 1988~
7 1989 年に参加した 372 組の母子ペア (母親の平均年齢 : 27.4 ± 5.1 歳) を対象
8 に、母親の PFOS、PFOA 及び PFOS 代替物質として使用されている 6:2 Cl-
9 PFESA、8:2 Cl-PFESA の血清中濃度と、子どもの出生時体重、在胎週数との
10 関連について調査がなされた。母親の採血時期は出産後 3 日以内で、母親の
11 血清中濃度の中央値は PFOS で 7.153 ng/mL、PFOA で 1.538 ng/mL であつ
12 た。ロジスティック回帰分析 (在胎週数は児の性別、在胎週数、母親の職業・
13 教育・出産回数、世帯収入、出生時体重は前述に在胎週数を加え調整) の結果、
14 母親の各 PFAS 分子種の血清中濃度と児の出生体重 (g) に関連がみられた
15 (PFOS : $\beta -83.28$ (95%CI : $-133.20 \sim -33.36$)、PFOA : $\beta -73.64$ (95%CI :
16 $-126.39 \sim -20.88$))。また、母親の血清中 PFOS 濃度が高いと、在胎週数の間
17 に負の関連がみられ (PFOS : $\beta -0.32$ (95%CI : $-0.53 \sim -0.11$))、男児 (PFOS :
18 $\beta 0.004$ 、6:2 Cl-PFESA : $\beta -0.25$) よりも女児 (PFOS : $\beta -0.61$) でより強
19 い関連がみられた。母体血清中濃度を自然対数変換した単位 ($\ln(\text{ng/mL})$) あ
20 たりりの早産 (妊娠 37 週未満) オッズ比は、PFOS では 2.03 倍 (95%CI : 1.24
21 ~3.32) に増加した。同様に、早産に関する線形傾向においても統計学的に有
22 意であり、母体血清中の PFOS ($p=0.003$) 濃度が早産と関連することが示さ
23 れた (Chu et al. 2020) (参照 25)。

24
25 中国の萊州湾の前向き出生コホート研究 (Laizhou Wan Birth Cohort
26 (LWBC)) に 2010 年 9 月~2013 年 2 月に参加した 369 組のカップルとそ
27 の児 (出産時の平均年齢 : 母親 28.35 ± 4.06 歳、父親 29.27 ± 4.91 歳) を対象
28 に、父親及び母親の血清 PFAS (PFOA、PFOS、PFNA、PFDA、PFUA 及
29 び PFHxS) 濃度と胎盤機能及び胎児発育指標 (臍帯血清中エストラジオール
30 /テストステロン濃度、胎盤中 P450 アロマトラーゼ濃度) との関連が調査され
31 た。採血時期は出産 3 日前以内であった。多重線形回帰分析 (母親/父親の年
32 齢・教育、BMI (妊娠前)、出産回数で調整) の結果、母体血清中 PFOA 濃度
33 と臍帯血清中エストラジオールに正の関連がみられた ($\beta 0.03$ (95%CI : 0.00

1 ~0.07))。各 PFAS の母体血清中濃度と胎盤中 P450 アロマターゼの増加に
2 関連がみられた (PFOS: β 0.14 (95%CI: 0.00~0.28)、PFOA: β 0.13 (95%CI:
3 0.04~0.22))。母親血清中 PFAS 濃度は出生体重の平均値の低下とも関連が
4 みられたが、父親の PFAS 濃度は、評価したいずれの結果とも関連はみられ
5 なかった (Yao et al. 2021) (参照 26)。

6
7 中国上海市で行われた妊婦コホート研究 (Shanghai Birth Cohort) に 2013
8 ~2016 年に参加した 2,747 名の妊婦 (平均年齢: 29.1 \pm 3.7 歳) を対象に、血
9 漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFHxS、PFDoA、PFBS、
10 PFHpA、PFOSA) 濃度と 24~28 週目における GDM (International
11 Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria
12 に基づく診断) リスクの関連について調査がなされた。採血時期は妊娠 15 週
13 (四分位範囲: 13~17 週) 前後であった。血漿中濃度の中央値は PFOS で
14 9.40 ng/mL、PFOA で 11.56 ng/mL、PFHxS で 0.53 ng/mL であった。二項
15 ロジスティック回帰解析 (母親の妊娠時年齢・妊娠前 BMI・教育・喫煙歴・
16 経産回数・活動量・経済状況で調整) の結果、血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS
17 濃度と GDM リスクの間に有意な関連はみられなかった。また、経ロブドウ糖
18 負荷試験結果との関連についてベイズカーネルマシン回帰モデルによる解析
19 (母親の妊娠時年齢・妊娠前 BMI・教育・喫煙歴・経産回数・活動量・経済
20 状況で調整) の結果、血漿 PFAS 濃度とブドウ糖投与 2 時間後の血清グルコ
21 ース濃度の間に正の関連 (β 0.12 (95%CI: 0.04~0.20)) がみられ、主に PFOS
22 (β 0.09 (95%CI: 0.01~0.18))、及び PFHpA (β 0.08 (95%CI: 0.03~0.14))
23 が寄与していた (Yu et al. 2021) (参照 27)。

24
25 中国の山東省渤海莱州湾南海岸地域 (LWBC) で実施された前向き出生コホ
26 ート参加者のうち十分量の臍帯血サンプルが採取された母子ペア (母親の平
27 均妊娠年齢: 28.35 \pm 4.16 歳) を対象者 (351 組) として、臍帯血中の PFAS
28 (PFOS、PFOA、PFBS、PFDA、PFDoA、PFHpA、PFHxS、PFNA、PFSoA
29 及び PFUA) 濃度と性ホルモン (エストラジオール (E2) 及びテストステロ
30 ン (T)) 及び胎盤ステロイド生成酵素 (P450arom、3 β -HSD1、17 β -HSD1)
31 の濃度の関連性について調査がなされた。臍帯血中の PFOS、PFOA 及び
32 PFHxS 濃度の中央値 (四分位範囲) は、PFOS は 1.39 (0.92、2.01) ng/mL、
33 PFOA は 34.67 (20.08、57.84) ng/mL、PFHxS は 0.31 (0.24、0.39) ng/mL

1 であつた。臍帯血中の PFAS 及び性ホルモンの濃度を対数変換して多重線形
2 回帰解析（母親の妊娠時年齢・妊娠前 BMI・出産歴、子どもの性別、出産方
3 法、妊娠期の受動喫煙、在胎週数及び家庭収入で調整）の結果、PFOA ばく露
4 及び PFHxS ばく露は E2 濃度と正の関連（PFOA： β 0.03（95% CI：0.01、
5 0.06）、PFHxS： β 0.30（95% CI：0.26、0.34））を、PFOS ばく露は T 濃度
6 及び T/E2 比率と正の関連（T： β 0.14（95% CI：0.04、0.24）、T/E2： β 0.13
7 （95% CI：0.02、0.25））をそれぞれ示した。また、臍帯血中の PFAS 及び胎
8 盤ステロイド生成酵素濃度についても同様に解析（母親の妊娠時年齢・出産
9 歴・教育歴、子どもの性別・在胎週数で調整）を行ったところ、PFHxS ばく
10 露はいずれの胎盤ステロイド生成酵素とも正の関連（P450arom： β 0.39（95%
11 CI：0.21、0.57）、 3β -HSD1： β 0.63（95% CI：0.24、1.02）、 17β -HSD1：
12 β 0.51（95% CI：0.15、0.88））を示し、この傾向は女兒において明確であつ
13 た。（Yao et al. 2019）（参照 28）。

14
15 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 428 組の母子
16 ペア（母親の平均出産年齢：30.5±4.8 歳）を対象に、母親の血清 PFOS 及び
17 PFOA 濃度と子どもの出生児体重及び出生時体格との関連について調査がな
18 された。採血時期は妊娠中期（310 名）又は出産後（118 名）で、母親の血清
19 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び 1.3 ng/mL であつた。多
20 重回帰分析（母親の年齢・教育歴・喫煙歴・妊娠中の飲酒/カフェイン摂取・
21 妊娠時 BMI・経産回数、子どもの性別・在胎週数で調整）の結果、母親の血
22 清 PFOS 濃度と子どもの出生時体重に負の関連が認められた（ \log_{10} 単位増加
23 あたり β -148.8g（95%CI：-297～-0.5））。PFOS は、男女別の解析では女兒
24 のみに影響がみられた（ \log_{10} 単位増加あたり β -269.4g（95%CI：-465.7～
25 -73.0））。一方、PFOA 濃度との関連は認められなかった（Washino et al. 2009）
26 （参照 29）。

27
28 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 306 組の母子
29 ペア（母親年齢分布：28 歳未満 87 名、23～33 歳 151 名、34 歳以上 68 名）
30 を対象に、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と母親の脂肪酸及び中性脂肪レ
31 ベル並びに子どもの出生時体格との関連について調査がなされた。採血時期
32 は妊娠 23～31 週（137 名）、32～34 週（82 名）、35～41 週（87 名）であつ
33 た。母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.4 及び 1.4 ng/mL

1 であつた。多重回帰分析（母親の年齢・喫煙歴・妊娠中の飲酒・経産回数・採
2 血時期、世帯年収で調整）の結果、母親の PFOS 血清濃度と各種脂肪酸と中
3 性脂肪酸レベルに負の関連が認められた（パルミチン酸（ β -0.175 (95%CI:
4 -0.240~-0.044)、パルミトレイン酸（ β -0.168 (95%CI: -0.338~-0.058)、
5 オレイン酸（ β -0.149 (95%CI: -0.242~-0.026)、リノレン酸（ β -0.278
6 (95%CI: -0.745~-0.294)、 α -リノレン酸（ β -0.227 (95%CI: -0.739~
7 -0.220)、アラキドン酸（ β -0.184 (95%CI: -0.555~-0.111)、中性脂肪酸
8 (β -0.130 (95%CI: -0.253~-0.011))。PFOA については、パルミチン酸
9 レベルとの正の関連（ β 0.136 (95%CI: 0.009~0.152)）を除いては他の脂肪
10 酸、中性脂肪酸の関連はみられなかった。また、母親の血清 PFOS 濃度の第
11 1 四分位群（1.5~4.0 ng/mL）と比較して第 4 四分位群（7.5~16.2 ng/mL）
12 では女兒の出生時体重に負の関連が認められ、その差は-186.6 g (95%CI:
13 -363.4~-9.8)であつた。男児の出生時体重には有意な関連はみられなかった。
14 母親の PFOA 血清中濃度と脂肪酸及び中性脂肪レベル、及び子どもの出生時
15 体格との関連は認められなかった（Kishi et al. 2015）（参照 30）。

16
17 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 189 組の母子
18 ペア（母親の平均出産年齢：29.7±4.8 歳）を対象に、母親の血清 PFOS 及び
19 PFOA 濃度と臍帯血中各種性ホルモン（エストラジオール（E2）、テストステ
20 ロン（T）、プロゲステロン（P4）、インヒビン B、インスリン様成長因子結合
21 タンパク質 3、性ステロイド結合グロブリン、卵胞刺激ホルモン、黄体ホルモ
22 ン、プロラクチン）との関連について調査がなされた。採血時期は妊娠中・後
23 期で、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び 1.4
24 ng/mL であつた。多重線形回帰分析（母親の年齢・経産回数・妊娠前 BMI・
25 年収・妊娠中喫煙・妊娠中カフェイン摂取・採血時の在胎週数、在胎週数で調
26 整）の結果、母親の血清中 PFOS 濃度と男児の E2 に正の関連（ β 0.372
27 (95%CI: 0.057~0.687)、T/E2（ β -0.399 (95%CI: -0.643~-0.156)、P4
28 (β -0.344 (95%CI: -0.678~-0.010) 及びインヒビン B（ β -0.439 (95%CI:
29 -0.620~-0.257) に負の関連が観察された。母親の血清中 PFOA 濃度と臍帯
30 血中各種性ホルモンの関連は女兒のインヒビン B（ β 0.197 (95%CI: 0.009~
31 0.384) のみに認められた（Itoh et al. 2016）（参照 31）。

32
33 北海道スタディの札幌コホートに 2002 年 7 月~2005 年 8 月に参加した

1 185組の母子ペア（母親の出産時平均年齢）：29.7±4.7歳）を対象として、母
2 親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血中の糖質コルチコイド（コルチゾー
3 ル及びコルチゾン）及び男性ホルモン（デヒドロエピアンドロステロン
4 （DHEA）及びアンドロステンジオン）濃度の関連について調査がなされた。
5 採血時期は妊娠 23～35 週目で、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値
6 はそれぞれ 5.20 ng/mL 及び 1.40 ng/mL であった。重回帰解析（子どもの在
7 胎週数、母親の妊娠時年齢・出産回数・妊娠期間中の喫煙及びカフェイン摂取
8 の有無・教育歴・血液採取時期で調整）の結果、血清 PFOS 濃度とコルチゾ
9 ール及びコルチゾンの間には負の関連（コルチゾール： β -0.844（95%CI：
10 -1.31～-0.378、 p <0.001）、コルチゾン： β -1.15（95%CI：-1.79～-0.515、
11 p <0.001）が、DHEA との間には正の関連（ β 0.365（95%CI：0.112～0.618、
12 p =0.004））がそれぞれみられた。四分位群に分けた解析を行った場合にも同
13 様の傾向がみられた（コルチゾール：Q1 vs Q4 β -23.93（95%CI：-47.12
14 ～-11.99、 p =0.006）、コルチゾン：Q1 vs Q4 β -63.21（95%CI：-132.56
15 ～-26.72、 p <0.001）、DHEA：Q1 vs Q4 β 1.33（95%CI：0.17～1.82、 p =0.017）。
16 また、血清 PFOA 濃度と DHEA との間には負の関連がみられ（ β -0.250
17 （95%CI：-0.442～-0.058、 p =0.010））、四分位群に分けた解析でも同様の傾
18 向がみられた（Q1 vs Q4 β -1.23（95%CI：-1.72～-0.25、 p =0.004））
19 （Goudarzi et al. 2017）（参照 32）。

20
21 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 168 組の母子
22 ペア（母親の平均出産年齢：30.0±4.6歳）を対象に、母親の血清中 PFOS 及
23 び PFOA 濃度と臍帯血アディポカイン、レプチン及び子どもの出生時体格（出
24 生体重及びポンドラル係数）との関連について調査がなされた。採血時期は妊
25 娠 23～35 週であった。母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞ
26 れ 5.1 及び 1.4 ng/mL であった。線形回帰分析（母親の BMI・妊娠中喫煙・
27 採血時の在胎週数、在胎週数、子どもの性別で調整）の結果、母親の血清中
28 PFOS 濃度とアディポカインに正の関連（ β 0.12（95%CI：0.01～0.22）、ポ
29 ンドラル係数と負の関連（ β -2.25（95%CI：-4.01～-0.50））が観察された。
30 血清 PFOS 及び PFOA 濃度を 3 群に分けたところ、総アディポカインとの関
31 連では PFOS の第 1 三分位（1.5～4.0 ng/mL）と比較して第 3 三分位群（6.3
32 ～14.7 ng/mL）では 2.91 μ g/mL 増加し（ p for trend=0.095）、PFOA の第 1
33 三分位（<LOD～1.10 ng/mL）と比較して第 3 三分位群（1.90～5.30 ng/mL）

1 では 1.99 $\mu\text{g/mL}$ が増加した (p for trend=0.072)。ポNDERAL係数との関連
2 では、PFOS の第 1 三分位と比較して第 3 三分位群では 1.16 kg/m^3 減少し (p
3 for trend=0.003)、PFOA の第 1 三分位と比較して第 3 三分位群では 0.002
4 kg/m^3 減少した (p for trend=0.002) (Minatoya et al. 2017) (参照 33)。

5
6 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 177 組の母子
7 ペア (母親の平均出産年齢: 30.0 \pm 4.6 歳) を対象に、母親の血清 PFOS 及び
8 PFOA 濃度と臍帯血内 DNA メチル化 (*IGF2*, *H19*, *LINE1*) 及び児の出生
9 時体格 (出生時体重、出生時体長、ポNDERAL係数) との関連について調査が
10 なされた。採血時期は妊娠 24~41 週で、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度
11 の中央値はそれぞれ 5.7 及び 1.6 ng/mL であった。多重線形回帰分析 (母親
12 の年齢・教育歴・妊娠中喫煙、児の性別、採血時の在胎週数で調整) の結果、
13 母親の血清 PFOA 濃度 (\log_{10} 換算単位当たり) と *IGF2* メチル化に負の関連
14 (β -0.73 (95%CI: -1.44~-0.02) が観察された。血清中 PFOA 濃度を 4 群
15 に分けたところ、PFOA の第 1 四分位 (≤ 0.9 ng/mL) と比較して第 4 四分位
16 群 (> 2.1 ng/mL) ではメチル化 (%) が増加した (p for trend=0.007)。多重
17 線形回帰分析 (母親の年齢・妊娠前 BMI・経産回数・教育歴・妊娠中喫煙、
18 在胎週数、児の性別で調整) の結果、*IGF2* メチル化とポNDERAL係数には正
19 の関連がみられたが、出生時体重、出生時体長との関連はなかった。*H19* 又
20 は *LINE1* のメチル化と出生時体重、出生時体長とポNDERAL係数はいずれも
21 関連はなかった (Kobayashi et al. 2017) (参照 34)。

22
23 北海道スタディの札幌コホート (Discovery コホート) に 2002~2005 年に
24 参加した 190 組の母子ペア (母親の平均出産年齢: 29.7 \pm 4.8 歳) 及び台湾の
25 前向き出生コホート研究 (Replication コホート: Taiwan Maternal and
26 Infant Cohort Study) に参加した 37 組の母子ペアを対象に、母親の血清
27 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血内 DNA メチル化の位置 (differentially
28 methylated positions (DMP)) 及び領域 (differentially methylated regions:
29 DMR) の関連について調査された。採血時期は札幌コホートについては妊娠
30 23~35 週、台湾コホートについては妊娠 28~36 週で、Discovery コホート
31 の母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び 1.4 ng/mL
32 であった。Discovery コホートにおいて、PFOS 及び PFOA と関連付けられ
33 る 4 つの DMP 及び 5 つの DMR を同定し、Replication コホートにおいても

1 同様の効果を持っていた (Miura et al. 2018) (参照 35)。

2
3 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 224 組の母子
4 ペア (母親の平均出産年齢: 30.0±4.8 歳) を対象に、母親の血清 PFOS 及び
5 PFOA 濃度と 6 種の臍帯血清中性ステロイドホルモン遺伝子型 (*Cytochrome*
6 *P450 (CYP) 17A1*, *CYP19A1*, *Hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 3B1*,
7 *HSD3B2*, *HSD17B1*, *HSD17B3*) 及び性ホルモン (プロゲステロン (P4)、
8 エストラジオール (E2)、アンドロステンジオン (A-dione)、テストステロン
9 (T)、デヒドロエピアンドロステロン (DEHP)) との関連について調査がな
10 された。採血時期は分娩時であった。母親の血清 PFOS、PFOA 濃度の中央値
11 はそれぞれ 5.0 及び 1.4 ng/mL であった。多重線形回帰分析 (母親の年齢・
12 妊娠後期での喫煙・妊娠中飲酒・世帯年収・経産回数、採血時期、在胎週数、
13 児の性別・体重で調整) の結果、母親の血清 PFOS 濃度と A-dione の関連の
14 増加 (β 0.445 (95%CI : 0.102~0.787))、A-dione とそのジェノタイプ *CYP*
15 *17A1* の関連の増加 (β 0.392 (95%CI : 0.084~0.707))、母親の血清 PFOS
16 濃度とジェノタイプ *CYP 17A1* の関連の減少 (β 0.579 (95%CI : 0.161~
17 0.997)) が女兒のみに観察された。母親の血清 PFOS 濃度は臍帯血清 T 濃度
18 と正の関連 (β 0.641 (95%CI : 0.191~1.091)) が女兒のみに観察された
19 (Kobayashi et al. 2021) (参照 36)。

20
21 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 372 組の母子
22 ペア (母親の平均出産年齢: 30.2±4.8 歳) を対象に、母親の血清 PFOS 及び
23 PFOA 濃度と母親の核内受容体の一塩基多型 (SNP) (*Proliferator-activated*
24 *receptor alpha*, *gamma*, *gamma coactivator 1A*, *delta*, *constitutive*
25 *androstane receptor*, *liver X receptor alpha* 及び *beta (LXRβ)*) 及び子ど
26 もの出生時体格 (出生時体重・体長・胸囲・頭囲、ポンドラル係数) との関連
27 について調査がなされた。採血時期は分娩時であった。母親の血清 PFOS、
28 PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び 1.3 ng/mL であった。多重線形回帰
29 分析 (母親の年齢・妊娠前 BMI・妊娠後期での喫煙・妊娠中飲酒・経産回数・
30 教育歴・世帯年収・帝王切開・採血時期、在胎週数、児の性別で調整) の結果、
31 出生時体重と母親の血清 PFOS 濃度及び *LXRβ* 遺伝子発現に関連 (母親の血
32 清 PFOS 濃度: \log_{10} 換算単位当たり -502.9 g (95%CI : -247.3~-758.5)、
33 *LXRβ* 遺伝子発現: \log_{10} 換算単位当たり 662.1g (95%CI : 221.0~1103.2))

1 が女兒のみに観察された。*LXRB* 遺伝子の TT 遺伝子型を持つ母親を血清
2 PFOS 濃度で四分群にわけて解析した結果、第 1 四分位群 (<3.7 ng/mL) に
3 対する第 4 四分位群 (≥7.2 ng/mL) の出生時胸囲は体重が 306.1g 少なく
4 (95%CI: 136.2~475.9 g)、出生時胸囲も 1.242 cm 短かった (95%CI: 0.431
5 ~1.271 cm) (Kobayashi et al. 2022) (参照 37)。

6
7 北海道スタディの北海道コホートに 2002~2005 年に参加した 1,985 の母
8 子ペア (母親の平均出産年齢: 30.4±4.49 歳) を対象に、母親の血漿 PFAS 濃
9 度 (PFOS、PFOA、PFHxS、PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUnDA、
10 PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA) と胎児の成長 (出生時体重・体長・頭囲) と
11 の関連について調査がなされた。採血時期は妊娠後期であった。母親の血清中
12 PFAS 濃度の中央値は減少しており、PFOS で 3.4 ng/mL、PFOA で 2.0 ng/mL、
13 PFHxS で 0.3 ng/mL であった。多重回帰分析 (母親の年齢・妊娠前 BMI・経
14 産回数、教育歴・妊娠中血漿コチニン濃度、子どもの性別在胎週数で調整) の
15 結果、PFOS、PFOA 及び PFHxS においていずれも有意な関連はみられなか
16 った (Kashino et al. 2020) (参照 38)。

17
18 北海道スタディの北海道コホートに 2002~2005 年に参加した 1,024 組の
19 母子ペア (母親の平均出産年齢: 31.1±4.2 歳) を対象として、母親の血清中
20 PFAS 濃度 (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、
21 PFTrDA、PFTeDA) と児の 7 歳児の 2D:4D 比 (指比: 人差し指の長さ
22 と薬指の長さの比率) の関連について調査がなされた。採血時期は妊娠 25~41 週
23 で、母親の血清中 PFAS 濃度の中央値は PFOS で 6.06 ng/mL、PFOA で 1.98
24 ng/mL、PFHxS で 0.31 ng/mL であった。多重線形回帰モデル (母親の年齢・
25 経産回数・飲酒・妊娠初期の喫煙、児の性別で調整) の結果、母親の PFOA 血
26 清中濃度増加により男女別解析の男児のみ 2D:4D 比が増加した (1.54%、
27 95%CI: 0.33~2.76)。*ESR1* 遺伝子の AA ジェノタイプを持つ子どもに限る
28 と、母親の PFOA 血清中濃度増加により子どもの 2D:4D 比が増加し (1.18%、
29 95%CI: 0.02~2.34)、男児でより強い影響がみられた (Nishimura et al. 2022)
30 (参照 39)。

31
32 出生前の PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA) ばく露と早産
33 (PTB)、低出生体重 (LBW)、在胎不当過小 (SAG) 及び流産のリスクとの

1 関連を調べるため、2021年3月21日までに公表された23報についてメタ解
2 析を行ったところ、PFOSばく露とPTBリスク及びLBWリスクの間に関連
3 性がみられた（PTB：pooled OR 1.54（95% CI：1.20～1.98）、LBW：pooled
4 OR 1.52（95% CI：1.19～1.94））。また、PFOAばく露と流産リスク間に関連
5 がみられた（pooled OR 1.40（95% CI：1.15～1.70））（Yang et al. 2022）（参
6 照 40）。

7
8 出生前のPFAS（PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA）ばく露とPTB、
9 妊娠糖尿病（GDM）、流産、妊娠高血圧腎症及びSAGのリスクとの関連を調
10 べるため、2021年2月までに公表された29報についてメタ解析を行ったと
11 ころ、PFOSばく露と早産リスクの間に明確な直線的関連が見られた（pooled
12 OR per 1 ng/mL increase 1.01（早産：95% CI：1.00～1.02、p=0.009）ほか、
13 妊娠高血圧腎症との関連性も見られた（pooled OR per 1-log increase 1.27
14 （95% CI：1.06～1.51））。また、PFOAばく露は早産リスクに対する逆U字
15 型の関連性を示した（P values for the nonlinear trend：0.025～0.030）（Gao
16 et al. 2021）（参照 41）。

17 18 ② 海外・国際機関の評価概要

19 EPA（2023, Draft）は、PFOSについて、出生時体重減少のBMDL_{5RD}¹を
20 Wikstromら（2020）の報告から7.7 ng/mL、Sagivら（2018）の報告から
21 41.0 ng/mLと算出している。PFOAについては、PFOSと同様に、出生時体
22 重減少のBMDL_{5RD}をWikstromら（2020）の報告から2.2 ng/mL、Sagivら
23 （2018）の報告から9.1 ng/mLと算出している（EPA 2023a、2023b, Draft）
24 （参照 15, 16）。

25 26 ③ 生殖・発生（疫学）のまとめ

27 PFASは日常生活の中で使用される機会が多く、食物中や飲料水中からも検
28 出されるため、ヒトへの健康影響が懸念されてきた。そのため、海外評価機関
29 は、ヒトの生殖・発生機能に及ぼすPFASの影響について情報の収集及び整
30 理を行ってきた。

31

¹ BMDL_{5RD}：Benchmark dose lower confidence limit の5% relative deviation response level

1 a. 出生体重への影響

2 EFSA (2018) では、PFOS 及び PFOA 血中濃度との関連における出生体
3 重の減少は 4 つの重要なエンドポイントのうちの 1 つとされた (EFSA 2018)
4 (参照 42)。

5 EPA (2023, Draft) は、6 報 (Chu et al. 2020、Darrow et al. 2013、Sagiv
6 et al. 2018、Starling et al. 2017、Wikström et al. 2020、Yao et al. 2021)
7 を信頼性の高い疫学研究報告とし、文献内で報告された PFOS 及び PFOA 濃
8 度や線形モデルでの β 値と 95%CI 値から、PFOS では 6 報、PFOA では Yao
9 et al. 2021 を除く 5 報を POD 算出にふさわしい文献とした。BMDL_{5RD} を
10 POD のモデルタイプとし、PFOS の POD² Internal Dose/Internal Dose
11 Metric³は 5.0~41.0 ng/mL、POD_{HED}は 8.70×10^{-7} ~ 6.00×10^{-6} (mg/kg 体
12 重/日)、PFOA の POD Internal Dose/Internal Dose Metric は 1.2~9.1 ng/mL、
13 POD_{HED} は 2.28×10^{-7} ~ 1.21×10^{-6} (mg/kg 体重/日) とした (EPA 2023a、
14 b, Draft) (参照 15, 16)。

15 わが国で進められている北海道スタディでは、これまでに札幌コホートと
16 北海道コホートから関連して 4 本の論文が発表されている。札幌コホートで
17 は、妊娠中と出産後に母体血が採取され、PFOS、PFOA の血中濃度の中央値
18 はそれぞれ 5.2 ng/mL と 1.3 ng/mL であった。Washino らは PFOS 血中濃度
19 と出生体重との負の相関を報告しており、性別での解析によると、この関連は
20 女兒のみで統計学的に有意であった (Washino et al. 2009) (参照 29)。妊娠
21 中から後期の採血者に限定した解析によると、PFOA は女兒の出生体重と負
22 の相関を示し (Goudarzi et al. 2016) (参照 43)、また、ポンドラル指数 (PI :
23 Ponderal Index) (体重/身長³) との負の相関が交絡因子調整後も認められた
24 (Kobayashi et al. 2017、Minatoya et al. 2017) (参照 33, 34)。なお、母の
25 *LXR*B 遺伝子多型が PFOS 血中濃度と出生体重、出生胸囲、PI との負の相関
26 に対して交互作用を示した (Kobayashi et al. 2022)。北海道コホートでは、
27 妊娠後期の母体血中 PFAS 11 化合物の濃度が測定され、PFNA (中央値 1.2
28 ng/mL) と PFDA (中央値 0.5 ng/mL) の血中濃度は出生体重と負の相関を示
29 した。PFOS と PFOA 血中濃度は出生体重との有意な関連は認められなかつ

² idPOD : internal dose POD for plausible internal dose metrics

³ EPA は動物試験からの POD の算出にあたっては、投与量ではなく臓器等の体内濃度 (Internal Dose) または投与量から換算した体内濃度 (Internal Dose Metric) により計算しており、それぞれ POD Internal Dose、POD Internal Dose Metric としている。

1 た (Kashino et al. 2020) (参照 38)。母体の採血が 2002～2005 年に実施され
2 た札幌コホートと比べて、2002～2009 年に実施した北海道コホートでは
3 PFOS (中央値 3.4 ng/mL) の血中濃度が低くなっていることがその理由と著
4 者らは考察している。

5 Johnson ら (2014) は札幌コホートを含む 9 報を用いてメタ解析を行い、
6 血中 PFOA 濃度 1 ng/mL 毎に -18.9 g (95%CI : -29.8～-7.9) 体重が変化
7 し、システマティックレビューのガイドラインに照らし合わせ、PFOA が胎
8 児成長に及ぼす十分な証拠があると考察している (Johnson et al. 2014) (参
9 照 44)。

10 PFAS 濃度と SGA を検討した研究では、スウェーデンの SELMA 出生コホ
11 ートでは、PFOS が第 4 四分位のみ SGA のリスク上昇を示した (Wikström
12 et al. 2020) (参照 21)。一方、米国の Project Viva の研究では関連は認められ
13 なかった (Sagiv et al. 2018) (参照 20)。また、低出生体重 (2,500 g 未満)
14 のリスクを検討した研究では、PFOS で中国の Guangzhou 出生コホートのみ
15 低出生体重のリスクが増加したが (Chu et al. 2020) (参照 25)、米国の Project
16 Viva 及び C8 プロジェクトの研究では認められなかった (Sagiv et al. 2018、
17 Darrow et al. 2013) (参照 18, 20)。このことから、SGA 及び低出生体重との
18 関連については研究も少なく、一致した結果が得られていない。

19 以上をまとめると、PFAS ばく露による出生体重への影響については、
20 PFOS、PFOA をはじめ、短鎖から長鎖までの多くの PFAS 分子種で関連が報
21 告され、一様に出生体重減少の傾向を示している。海外評価機関では PFOS
22 及び PFOA について POD を算出しているが、研究が行われた地域によっ
23 ては血中 PFAS 濃度が北海道スタディの母体血中濃度より高いものも多い。早
24 産、在胎週数については、PFOS ばく露と SGA や低出生体重のリスクの上昇
25 に関連がみられる文献があるものの、明確なエビデンスは得られていない。

26 27 **b. 早産、在胎週数への影響**

28 EFSA (2018) では、PFOS 及び PFOA へのばく露が早産へ与える影響に
29 ついて検討した 6 編の文献のうち 1 報のみで早産との関連がみられ、5 報で
30 は有意な関連はみられなかったなど、一致した結果が得られていないとされ
31 ている (EFSA 2018) (参照 42)。

32 EPA (2023, Draft) では、PFOS ばく露と在胎週数との関連を検討した 15
33 報の信頼性の高い 9 報で、PFOS 濃度が高いと在胎週数が短いという結果だ

1 ったとしている (EPA 2023a, Draft) (参照 15)。いずれの報告でも用量反応
2 関係はみられていない。

3 EPA (2023, Draft) は、PFOA 濃度と在胎週数との関連を検討した 18 編の
4 うち 5 編で PFOA 濃度が高いと在胎週数が長く、7 編で在胎週数の短縮との
5 関連が、6 編で有意な関連がみられないという結果であったとしている。また
6 PFOA 濃度と早産の関連を検討した 11 編の文献のうち、5 編で早産リスクが
7 上昇したとしている。在胎週数、早産いずれも PFOA 濃度との関連について
8 一致した結果は得られていないとしている (EPA 2023b, Draft) (参照 16)。

9 早産、在胎週数については、PFOS 及び PFOA ばく露と早産リスクの上昇
10 や在胎週数の短縮に関連がみられる文献があるものの、明確なエビデンスは
11 得られていない。そのため、海外評価機関においても POD の算出には至って
12 いない。

13 14 c. 妊孕性、生殖への影響

15 PFOS 及び PFOA が受胎確率の低下、不妊のリスク増加を示すメタ解析が
16 報告されており、非線形モデルで、受胎確率低下の POD は PFOS 42.75 ng/mL、
17 PFOA >10.25 ng/mL、不妊リスク増加の POD は PFOS 45 ng/mL、PFOA
18 11.7 ng/mL としている (Gao et al. 2021) (参照 41)。論文の限界として、男
19 性側の因子が検討されていないこと及びデータ統合時の不均一性が考えられ
20 る。さらに、いずれも出生コホートデータであるため、妊娠しなかった集団が
21 含まれていないことが研究限界となる。

22 23 d. その他

24 (a) 性ホルモン等

25 胎児期の PFAS ばく露と子どもの性ホルモンについては札幌コホート
26 (Itoh et al. 2016) (参照 31)と中国の出生コホート (Yao et al. 2019) (参
27 照 28)から報告されている。血中 PFAS とエストラジオール (E2) 濃度が
28 正の相関を示す結果が両コホートから示されているが、統計学的有意差が
29 認められたのは札幌コホートでは PFOS、Yao ら (2019) では PFOA 及び
30 PFHxS と一貫性がなかった。札幌コホートでは、エストラジオールに加え
31 て、PFOS と DHEA との正の相関、コルチゾール及びコルチゾンとの負の
32 相関を認めた (Goudarzi et al. 2017) (参照 32)。また、PFOS と
33 Androstenedione 及び Testosterone 値との関連には CYP17A (rs743532)

1 の一塩基多型との交互作用が認められた (Kobayashi et al. 2021) (参照 36)。
2 PFOA 濃度を中央値で 2 群に分けて分析すると、高ばく露群において、*ESR1*
3 遺伝子多型の特定の型を有する男児で第 2 指第 4 指比 (2D:4D、胎児期の
4 テストステロンばく露の指標とされる) の増加 (女児傾向) が認められた
5 (Nishimura et al. 2022) (参照 39)。

6 7 (b) 母親の糖代謝

8 糖代謝は、転帰事象の深刻さや用量反応関係の入り組んだ解析方法から、
9 POD の決定には適さないため、採用しない。

10 11 (c) DNA メチル化

12 札幌コホートでは、PFOA の胎児期ばく露と PI の負の関連を認め、その
13 関連には IGF-2 の高 DNA メチル化変化が介在している可能性が示された
14 (Kobayashi et al. 2017) (参照 34)。さらに、臍帯血中の網羅的 DNA メチ
15 ル化との関連が解析され、PFOS 及び PFOA と関連する DMRs (differential
16 methylated regions) が見出されており、ばく露による健康アウトカムへ
17 の機序として DNA のメチル化変化が生じている可能性が示されている
18 (Kobayashi et al. 2017、Miura et al. 2018) (参照 34, 35)。ただし、この
19 メチル化変化がどのような健康影響につながるのかは明らかではなく、さ
20 らなる検討が必要である。

21
22 上述の a~d から、PFOS 及び PFOA とともに胎児期ばく露は質の高い出生
23 コホート研究やメタ解析で出生体重を減少させると考えうる各国のデータが
24 ある。その他のエンドポイントについてはエビデンスが充分でない。

25 26 (3) 生殖・発生のまとめ

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

27
28

1 < 参照 >

- 2 1. Lee C K, Kang S G, Lee J T, Lee S W, Kim J H, Kim D H et al.: Effects of
3 perfluorooctane sulfuric acid on placental PRL-family hormone production and
4 fetal growth retardation in mice. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 401: 165-72
- 5 2. Luebker D J, Case M T, York R G, Moore J A, Hansen K J, and Butenhoff J L:
6 Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate
7 (PFOS) in rats. *Toxicology* 2005a; 215: 126-48
- 8 3. Luebker D J, York R G, Hansen K J, Moore J A, and Butenhoff J L: Neonatal
9 mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-
10 Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters.
11 *Toxicology* 2005b; 215: 149-69
- 12 4. Lau C, Thibodeaux J R, Hanson R G, Narotsky M G, Rogers J M, Lindstrom A B
13 et al.: Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse.
14 *Toxicol Sci* 2006; 90: 510-8
- 15 5. Koskela A, Finnilä M A, Korkalainen M, Spulber S, Koponen J, Håkansson H et
16 al.: Effects of developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) on long
17 bone morphology and bone cell differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 301:
18 14-21
- 19 6. Song P, Li D, Wang X, and Zhong X: Effects of perfluorooctanoic acid exposure
20 during pregnancy on the reproduction and development of male offspring mice.
21 *Andrologia* 2018; 50: e13059
- 22 7. Li D, Song P, Liu L, and Wang X: Perfluorooctanoic acid exposure during
23 pregnancy alters the apoptosis of uterine cells in pregnant mice. *Int J Clin Exp*
24 *Pathol* 2018; 11: 5602-11
- 25 8. Macon M B, Villanueva L R, Tatum-Gibbs K, Zehr R D, Strynar M J, Stanko J P
26 et al.: Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose
27 developmental effects and internal dosimetry. *Toxicol Sci* 2011; 122: 134-45
- 28 9. White S S, Stanko J P, Kato K, Calafat A M, Hines E P, and Fenton S E:
29 Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth
30 and differentiation in three generations of CD-1 mice. *Environ Health Perspect*
31 2011; 119: 1070-6
- 32 10. Tucker D K, Macon M B, Strynar M J, Dagnino S, Andersen E, and Fenton S E:
33 The mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice

- 1 following perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure. *Reprod Toxicol* 2015;
2 54: 26-36
- 3 11. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking Water
4 Health Advisory for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) 2016a
- 5 12. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking Water
6 Health Advisory for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2016b
- 7 13. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). Hazard assessment report –
8 Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), Perfluorooctanoic Acid (PFOA),
9 Perfluorohexane Sulfonate (PFHxS) 2017
- 10 14. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile
11 for Perfluoroalkyls. Released May 2021. Last Updated March 2020. 2021
- 12 15. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC
13 COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant
14 Level Goal for Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking Water 2023a
- 15 16. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC
16 COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant
17 Level Goal for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Drinking Water 2023b
- 18 17. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the
19 presence of perfluoroalkyl substances in food 2020; (2020)18(9):6223
- 20 18. Darrow L A, Stein C R, and Steenland K: Serum perfluorooctanoic acid and
21 perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-
22 Ohio Valley, 2005-2010. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1207-13
- 23 19. Starling A P, Adgate J L, Hamman R F, Kechris K, Calafat A M, Ye X et al.:
24 Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Offspring Weight and Adiposity
25 at Birth: Examining Mediation by Maternal Fasting Glucose in the Healthy Start
26 Study. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 067016
- 27 20. Sagiv S K, Rifas-Shiman S L, Fleisch A F, Webster T F, Calafat A M, Ye X et al.:
28 Early-Pregnancy Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Birth
29 Outcomes in Project Viva: Confounded by Pregnancy Hemodynamics? *Am J*
30 *Epidemiol* 2018; 187: 793-802
- 31 21. Wikström S, Lin P I, Lindh C H, Shu H, and Bornehag C G: Maternal serum
32 levels of perfluoroalkyl substances in early pregnancy and offspring birth weight.
33 *Pediatr Res* 2020; 87: 1093-99

- 1 22. Govarts E, Remy S, Bruckers L, Den Hond E, Sioen I, Nelen V et al.: Combined
2 Effects of Prenatal Exposures to Environmental Chemicals on Birth Weight. *Int*
3 *J Environ Res Public Health* 2016; 13
- 4 23. Halldorsson T I, Rytter D, Haug L S, Bech B H, Danielsen I, Becher G et al.:
5 Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age:
6 a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 668-73
- 7 24. Matilla-Santander N, Valvi D, Lopez-Espinosa M J, Manzano-Salgado C B,
8 Ballester F, Ibarluzea J et al.: Exposure to Perfluoroalkyl Substances and
9 Metabolic Outcomes in Pregnant Women: Evidence from the Spanish INMA Birth
10 Cohorts. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 117004
- 11 25. Chu C, Zhou Y, Li Q Q, Bloom M S, Lin S, Yu Y J et al.: Are perfluorooctane
12 sulfonate alternatives safer? New insights from a birth cohort study. *Environ Int*
13 2020; 135: 105365
- 14 26. Yao Q, Gao Y, Zhang Y, Qin K, Liew Z, and Tian Y: Associations of paternal and
15 maternal per- and polyfluoroalkyl substances exposure with cord serum
16 reproductive hormones, placental steroidogenic enzyme and birth weight.
17 *Chemosphere* 2021; 285: 131521
- 18 27. Yu G, Jin M, Huang Y, Aimuzi R, Zheng T, Nian M et al.: Environmental exposure
19 to perfluoroalkyl substances in early pregnancy, maternal glucose homeostasis
20 and the risk of gestational diabetes: A prospective cohort study. *Environ Int* 2021;
21 156: 106621
- 22 28. Yao Q, Shi R, Wang C, Han W, Gao Y, Zhang Y et al.: Cord blood Per- and
23 polyfluoroalkyl substances, placental steroidogenic enzyme, and cord blood
24 reproductive hormone. *Environ Int* 2019; 129: 573-82
- 25 29. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K et al.: Correlations
26 between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth.
27 *Environ Health Perspect* 2009; 117: 660-7
- 28 30. Kishi R, Nakajima T, Goudarzi H, Kobayashi S, Sasaki S, Okada E et al.: The
29 Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal
30 Essential and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and
31 the Birth Weight of Their Offspring: The Hokkaido Study. *Environ Health*
32 *Perspect* 2015; 123: 1038-45
- 33 31. Itoh S, Araki A, Mitsui T, Miyashita C, Goudarzi H, Sasaki S et al.: Association

- 1 of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels
2 in cord blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health.
3 *Environ Int* 2016; 94: 51-59
- 4 32. Goudarzi H, Araki A, Itoh S, Sasaki S, Miyashita C, Mitsui T et al.: The
5 Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with
6 Glucocorticoid and Androgenic Hormones in Cord Blood Samples: The Hokkaido
7 Study. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 111-18
- 8 33. Minatoya M, Itoh S, Miyashita C, Araki A, Sasaki S, Miura R et al.: Association
9 of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with cord blood adipokines and
10 birth size: The Hokkaido Study on environment and children's health. *Environ*
11 *Res* 2017; 156: 175-82
- 12 34. Kobayashi S, Azumi K, Goudarzi H, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S et al.:
13 Effects of prenatal perfluoroalkyl acid exposure on cord blood IGF2/H19
14 methylation and ponderal index: The Hokkaido Study. *J Expo Sci Environ*
15 *Epidemiol* 2017; 27: 251-59
- 16 35. Miura R, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S, Kobayashi S, Wang S L et al.: An
17 epigenome-wide study of cord blood DNA methylations in relation to prenatal
18 perfluoroalkyl substance exposure: The Hokkaido study. *Environ Int* 2018; 115:
19 21-28
- 20 36. Kobayashi S, Sata F, Goudarzi H, Araki A, Miyashita C, Sasaki S et al.:
21 Associations among perfluorooctanesulfonic/perfluorooctanoic acid levels,
22 nuclear receptor gene polymorphisms, and lipid levels in pregnant women in the
23 Hokkaido study. *Sci Rep* 2021; 11: 9994
- 24 37. Kobayashi S, Sata F, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Goudarzi H, Iwasaki Y et al.:
25 Relationships between maternal perfluoroalkyl substance levels, polymorphisms
26 of receptor genes, and adverse birth outcomes in the Hokkaido birth cohort study,
27 Japan. *Reprod Toxicol* 2022; 107: 112-22
- 28 38. Kashino I, Sasaki S, Okada E, Matsuura H, Goudarzi H, Miyashita C et al.:
29 Prenatal exposure to 11 perfluoroalkyl substances and fetal growth: A large-scale,
30 prospective birth cohort study. *Environ Int* 2020; 136: 105355
- 31 39. Nishimura Y, Moriya K, Kobayashi S, Ikeda-Araki A, Sata F, Mitsui T et al.:
32 Association of exposure to prenatal perfluoroalkyl substances and estrogen
33 receptor 1 polymorphisms with the second to fourth digit ratio in school-aged

- 1 children: The Hokkaido study. *Reprod Toxicol* 2022; 109: 10-18
- 2 40. Yang Z, Liu H Y, Yang Q Y, Chen X, Li W, Leng J et al.: Associations between
3 exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes: A meta-analysis.
4 *Chemosphere* 2022; 291: 132909
- 5 41. Gao X, Ni W, Zhu S, Wu Y, Cui Y, Ma J et al.: Per- and polyfluoroalkyl substances
6 exposure during pregnancy and adverse pregnancy and birth outcomes: A
7 systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2021; 201: 111632
- 8 42. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the
9 presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food 2018;
10 (2018)16(12):5194
- 11 43. Goudarzi H, Nakajima S, Ikeno T, Sasaki S, Kobayashi S, Miyashita C et al.:
12 Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early
13 infancy: The Hokkaido Study. *Sci Total Environ* 2016; 541: 1002-10
- 14 44. Johnson P I, Sutton P, Atchley D S, Koustas E, Lam J, Sen S et al.: The
15 Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health:
16 systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ*
17 *Health Perspect* 2014; 122: 1028-39
- 18
- 19