

PFAS 評価書（案）【代謝（コレステロール）・内分泌等】

2. 代謝（コレステロール）・内分泌等

(1) 実験動物

①文献情報

a. PFOS

カニクイザルに PFOS（カリウム塩：純度 86.9%）を 26 週間経口カプセル投与（0、0.03、0.15、0.75 mg/kg 体重/日）した結果、0.75 mg/kg 体重/日の用量において、血清総コレステロール減少、TSH 増加、総 T3 及び遊離 T3 減少がみられた（Seacat et al. 2002）（参照 1）【再掲】。

b. PFHxS

SD ラット（雌雄、各群 18 匹）に PFHxS（カリウム塩：純度 99.98%）を雄は 44 日間、雌は 22 日間経口投与（0、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/kg 体重/日）した結果、すべての用量の親ラットと児ラットで血清総コレステロールの低下、雄ラットにおける 3.0 mg/kg 体重/日以上で甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び過形成の増加が観察されたが、生殖毒性と発達毒性は認められなかった（Butenhoff et al. 2009）（参照 2）【再掲】。

②海外・国際機関の評価概要

a. PFHxS

ATSDR（2021）は、PFHxS について、ラット生殖発生毒性試験でみられた甲状腺濾胞上皮の肥大・過形成に関する NOAEL をヒト等価用量（HED）に換算した NOAEL_{HED} を、Butenhoff ら（2009）の報告から 0.0047 mg/kg 体重/日としている（ATSDR 2021）（参照 3）。

③ワーキンググループの見解

a. 代謝（コレステロール）

ラットに PFHxS を投与することによる、総コレステロール値の低下が報告されている。ヒトでは PFAS へのばく露によって血清コレステロール値が増加するとの報告があるが、げっ歯類では逆に低下している。その原因として、げっ歯類ではほぼ HDL-コレステロールしか存在しないなど、コレステロールの代謝がヒトとはかなり違うことが関与している可能性がある。げっ歯類は、

1 ヒトで観察されるような血清コレステロール値の上昇の機序を検討するモデル
2 ルとして適さないと考えられる。しかし、げっ歯類において、PFAS ばく露に
3 よりコレステロール値がなぜ低下するのか、その機構は現時点では不明であり、
4 メカニズムを解明するための研究が引き続き望まれる。

5 6 b. 甲状腺

7 ラットに PFHxS を投与することによる、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び過
8 形成が報告されている。ヒトの血中では甲状腺ホルモンは thyroxin binding
9 globulin (TBG) に結合して輸送されるが、ラットには TBG が血中に存在し
10 ないため、TBG より甲状腺ホルモンに対する親和性が 1/1000 以下のアルブミ
11 ンや transthyretin に結合して輸送される。そのため、甲状腺ホルモンの半減
12 期がヒトより非常に短く、甲状腺に作用する物質の影響が出やすいことが知ら
13 れている。げっ歯類での甲状腺ホルモンの輸送機構の生理学的な特徴から、ラ
14 ットを用いた実験の結果から、甲状腺への影響の量-反応関係を評価すること
15 には慎重な対応が必要であると考えられる。

16 17 (2) 疫学

18 ①文献情報

19 NHANES の 1999~2008 年に参加した 18 歳以上の 815 名を対象に、血清
20 PFOA 及び PFOS 濃度と血清総コレステロール (TC)、低比重リポ蛋白コレ
21 ステロール (LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) 及びトリグ
22 リセリド (TG) 濃度との関連について、各濃度を自然対数変換した値を用い
23 て調査された。血清濃度の平均値 (標準誤差) は、それぞれ PFOA で 4.2 (0.2)
24 ng/mL 及び PFOS で 17.7 (0.7) ng/mL であった。血清 PFOA 及び PFOS 濃
25 度で 3 群に分け、多変量ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、人種/民族性、
26 BMI、収入、身体活動、血清コチニン濃度で調整) を行った結果、第 1 三分位
27 群 (PFOA < 3.2 ppb、PFOS < 12.1 ppb) に対する第 3 三分位群 (PFOA > 4.7
28 ppb、PFOS > 21.8 ppb) で総コレステロールが高値 (> 170 mg/dL) となるオ
29 ッズ比が上昇した (PFOA : 1.49 (95%CI : 1.05~2.12) PFOS : 1.53 (95%CI :
30 1.07~2.19)。また、血清 PFOS 濃度の第 3 三分位群で血清 LDL-C が高値
31 (> 110 mg/dL) となるオッズ比が上昇した (1.76 (95%CI : 1.10~2.82)。血
32 清 HDL-C 及びトリグリセリドとの関連はみられなかった (Geiger et al. 2014)
33 (参照 4)。

1
2 NHANES の 2013～2014 年に参加した 6～11 歳の 458 名（男児 247 名、
3 女児 211 名、平均年齢±標準偏差：8.5±1.8）を対象に、PFAS（血清直鎖型
4 PFOA 異性体、直鎖型 PFOS 異性体、分岐型 PFOS 異性体、PFHxS、PFNA
5 濃度）を常用対数変換した値と、脂質レベル（TC、HDL 及び非 HDL コレス
6 テロール（TC と HDL の差）濃度）を常用対数変換した値との関連が調査さ
7 れた。血清濃度の幾何平均値（95%CI）は、直鎖型 PFOA 異性体で 1.78（1.61
8 ～1.97）、直鎖型 PFOS 異性体で 2.67（2.43～2.92）、分岐型 PFOS 異性体で
9 1.35（1.19～1.52）及び PFHxS で 0.91（0.8～1.04）ng/mL であった。

10 直鎖型 PFOS 異性体濃度と TC 濃度の間には、統計的に有意な（ $p=0.03$ ）
11 正の関連が観察され、ng/L 単位で測定した直鎖型 PFOS 異性体濃度の 10%上
12 昇は、mg/dL 単位で測定した TC 濃度の 0.03～0.42%上昇を伴っていた。分岐
13 型 PFOS 異性体濃度と非 HDL コレステロール濃度との間に負の関連が観察
14 された（ $\beta=-0.0066$, $p=0.04$ ）（Jain and Ducatman 2018）（参照 5）。

15
16 NHANES の 2003～2004 年に参加した 20～80 歳の成人 860 名を対象
17 に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と TC、HDL、非 HDL 及
18 び LDL との関連について調査された。血清濃度の中央値（範囲）は、PFOS
19 で 21.0（1.4～392.0）、PFOA で 3.9（0.1～37.3）及び PFHxS で 1.8（0.2～
20 27.1） $\mu\text{g/L}$ であった。血清 PFOS 及び PFOA 濃度で四分位群に分けて解析
21 （年齢、性別、人種/民族性、社会経済的地位、飽和脂肪酸摂取量、身体活
22 動、テレビやパソコンの前にいる時間、飲酒、喫煙及び BMI で調整）した
23 結果、第 1 四分位群（PFOS 1.4～13.6 $\mu\text{g/L}$ 、PFOA 0.1～2.7 $\mu\text{g/L}$ ）に対す
24 る第 4 四分位群（PFOS 28.2～392.0 $\mu\text{g/L}$ 、PFOA 5.5～37.3 $\mu\text{g/L}$ ）の TC 値
25 が、それぞれ 13.4 mg/dL（95%CI：3.8～23.0）、9.8（95%CI：-0.2～19.7）
26 高く、非 HDL コレステロール濃度との間にも正の関連が認められた。一
27 方、血清 PFHxS 濃度は、第 1 四分位群（PFHxS 0.2～1.1 $\mu\text{g/L}$ ）に対する第
28 4 四分位群（PFHxS 3.6～27.1 $\mu\text{g/L}$ ）の TC 値が-7.0 mg/dL（95%CI：-13.2
29 ～-0.8）と低く、非 HDL コレステロール濃度との間には負の関連が認められ
30 た（Nelson et al. 2010）（参照 6）。

31
32 NHANES の 2003～2014 年に参加した 20～80 歳の成人 8,948 名を対象
33 に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と TC、HDL、及び LDL

1 との関連について調査された。血清濃度の中央値 (95%CI) は、それぞれ
2 PFOS で 10.9 (1.3~54.7)、PFOA で 3.0 (0.6~10.4) 及び PFHxS で 1.6
3 (0.2~9.1) ng/mL であった。2003~2004 年の PFAS 濃度に比べ、2013~
4 2014 年の血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値は、それぞれ 19.2
5 ~4.7 ng/mL、3.7~1.8 ng/mL 及び 1.7~1.3 ng/mL 減少した。血清 PFOS
6 及び PFOA 濃度がそれぞれ 1 ng/mL 増加当たりの総コレステロールの増加
7 量は、それぞれ 0.4 ± 0.2 mg/dL (95%CI : 0.1~0.6) 及び 1.48 ± 0.7 mg/dL
8 (95%CI : 0.2~2.8) と推測された。総コレステロールの影響に対する
9 PFOS 及び PFOA の BMD (BMDL) は、それぞれ 44.2 (24.1) ng/mL、
10 10.5 (5.6) ng/mL と算出された (Dong et al. 2019) (参照 7)。

11
12 NHANES の 2011~2014 年に参加した 20 歳以上の成人 1,067 名 (男性
13 537 名、女性 530 名、平均年齢±標準偏差 : 47.6 ± 17.7 歳) を対象に、血清
14 PFOA、PFOS、PFHxS 及び PFNA 濃度と血清 HDL、LDL、TC 及び TG 濃
15 度との関連が調査された。ここで、PFAS 及び TG 濃度は自然対数変換して解
16 析し、単一 PFAS ばく露と血清脂質プロファイルとの関連性には線形回帰モ
17 デル、血清脂質プロファイルに対する多重 PFAS ばく露の影響評価には、重み
18 付き分位数和 (WQS) 回帰モデルとベイズカーネル機械回帰 (BKMR) モデ
19 ルを用いて解析した。また、アルブミンが PFAS と血清脂質レベルの関連性を
20 媒介するかどうかを評価するために媒介分析 (mediation analysis) を行った。

21 WQS 回帰分析では、HDL ($\beta=2.03$ 、95% CI: 0.74~3.32、 $p=0.002$)、LDL
22 ($\beta=4.16$ 、95% CI: 1.07~7.24、 $p=0.008$) 及び TC ($\beta=6.54$ 、95% CI: 3.00
23 ~10.1、 $p<0.001$) と有意な関連がみられた。BKMR 分析では、血清脂質に対
24 する PFAS の影響は、PFAS 濃度が 50 パーセントイルの場合と比較して、60
25 パーセントイル以上の場合に有意に増加した。また、媒介分析の結果、血清脂
26 質レベルに対する PFAS の影響のうち、HDL では 16%が、LDL では 24%が、
27 TC では 27%がアルブミンを媒介した間接的な影響であった。(Fan et al. 2020)
28 (参照 8)。

29
30 米国オハイオ州及びウエストバージニア州で、2005~2006 年に参加登録
31 した C8 健康プロジェクト参加者のうち、水中 PFOA 濃度が 0.05 ng/mL 以
32 上の汚染地域を対象として、2005~2006 年に少なくとも 1 年以上居住、勤
33 務または通学していた 18 歳以上の 46,294 名 (男性 21,326 名、女性 24,968

1 名) を対象に、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と TC、HDL、LDL、非 HDL 及
2 び TG との関連について調査された。血清濃度の中央値 (範囲) は、PFOS
3 で 19.6 (0.25~759.2) 及び PFOA で 26.6 (0.25~17,556.6) ng/mL であつ
4 た。血清 PFOS 及び PFOA 濃度で 4 群に分け、ロジスティック回帰分析
5 (共変量: 年齢、性別、BMI、教育、喫煙、身体活動及び飲酒で調整) を行
6 った結果、第 1 四分位群 (PFOS 0~13.2 ng/mL、PFOA 0~13.1 ng/mL) に
7 対する第 2 四分位群 (PFOS 13.3~19.5 ng/mL、PFOA 13.2~26.5 ng/mL)
8 以上で、高コレステロール血症 (総コレステロールが >240 mg/dL) となるオ
9 ッズ比が上昇した (PFOS: (第 2 四分位群: 1.14 (95%CI: 1.05~1.23)、
10 第 3 四分位群: 1.28 (95%CI: 1.19~1.39)、第 4 四分位群: 1.51 (95%CI:
11 1.40~1.64)、PFOA: (第 2 四分位群: 1.21 (95%CI: 1.12~1.31)、第 3 四
12 分位群: 1.33 (95%CI: 1.23~1.43)、第 4 四分位群: 1.38 (95%CI: 1.28~
13 1.50)) (Steenland et al. 2009) (参照 9)。

14
15 米国の糖尿病進展防止のランダム化試験 (Diabetes Prevention Program
16 Outcomes Study; DPPOS) に参加した、2 型糖尿病及び高脂血症を発症する
17 リスクが高い前糖尿病段階の患者で、偽薬又は生活指導に割り付けられた 25
18 歳以上の成人 888 名 (男性 303 名、女性 585 名、40~59 歳が 65.9%) を対
19 象に、baseline 時 (1996~1999 年) の血漿 PFOS、PFOA、PFHxS、
20 EtFOSAA、MeFOSAA 及び PFNA 濃度と TC、TG、HDL、LDL) 及び
21 VLDL 濃度との関連が調査された。血清濃度の中央値 (四分位範囲) は、
22 PFOS (直鎖型及び分岐型異性体) 27.2 (18.0, 40.4) (18.8 (11.9, 29.0) 及
23 び 7.6 (4.9, 11.4))、PFOA (直鎖型及び分岐型異性体) 4.9 (3.5, 6.7) (4.3
24 (3.1, 6.0) 及び 0.5 (0.3, 0.9))、並びに PFHxS 2.3 (1.4, 3.8) ng/mL であ
25 った。baseline 時の血漿濃度と高コレステロール血症 (総コレステロールが
26 >240 mg/dL、LDL コレステロール >160 mg/dL (糖尿病がある場合は >130
27 mg/dL)、高脂血症治療薬開始のいずれか) との関連についてロジスティック
28 回帰分析 (年齢、性別、人種、教育、婚姻状態、飲酒、喫煙、身体活動、脂
29 質摂取割合、食物繊維摂取量及び胴囲で調整) を行った結果、PFOA のみオ
30 ッズ比が上昇したが (1.29 (95%CI: 1.05~1.57)、15 年 follow up した後の
31 Cox 比例ハザード分析 (ロジスティック回帰分析と同じ変量で調整) ではハ
32 ザード比は有意ではなかった。高トリグリセリド血症 (TG >200 mg/dL) で
33 も同様の解析を行った結果、baseline 時のロジスティック回帰分析では、

1 PFOS 及び PFOA のオッズ比が上昇し（それぞれ 1.23（95%CI：1.03～
2 1.46）及び 1.48（95%CI：1.21～1.81））、15 年 follow up した後の Cox 比例
3 ハザード分析では、偽薬群のハザード比は上昇したが、生活指導群では有意
4 ではなかった（Lin et al. 2019）（参照 10）。

5
6 北スウェーデン健康疾病調査（Northern Sweden Health and Disease
7 Study）のサブコホートであるヴェステルボッテン介入プログラム
8（Västerbotten Intervention Programme）の内、1990～2003 年（baseline）
9 と 2001～2013 年（follow up）の 10 年間に 40 歳、50 歳、60 歳になった 187
10 名（女性 46%）を対象に、コホート内症例対照研究の対照群で行った縦断的研
11 究において、血漿 PFOA、PFOS、PFNA、PFHxS、PFDA 及び PFUnDA 濃
12 度の反復測定値と TC、TG 及び高血圧との関連が調査された。統計的検出力
13 を向上させ、PFAS ばく露とアウトカムに時間依存変数を考慮できるようにす
14 るため、サンプリング時の測定値に基づいて、反復測定分析を行った。血漿濃
15 度の baseline 時及び follow up の中央値（四分位範囲）は、PFOS で 20（15,
16 26）及び 15（9.7, 21）、PFOA で 2.9（2.2, 4.2）及び 2.7（1.9, 3.6）、並びに
17 PFHxS で 1.0（0.74, 1.4）及び 1.2（0.82, 1.5）ng/mL であった。血漿濃度で
18 3 群に分け、TC 及び TG との関連を調査した結果、有意な関連はみられなか
19 った（Donat-Vargas et al. 2019）（参照 11）。

20
21 デンマークの食事、がん及び健康コホート研究（prospective Danish Diet,
22 Cancer and Health (DCH) cohort）において 1993～1997 年に参加した 753
23 名（男性 663 名、女性 90 名、50～65 歳）を対象に、血漿 PFOA 及び
24 PFOS 濃度と TC との関連が調査された。血漿 PFOA 及び PFOS 濃度の平均
25 値は 7.1 ng/mL 及び 36.1 ng/mL であった。

26 性別、教育、年齢及び生活習慣（BMI、喫煙、飲酒、卵及び動物性脂肪の
27 摂取量及び身体活動）で調整し解析した結果、血漿 PFOA 及び PFOS 濃度
28 が 4 分位中 1 分位増加するごとに TC は、それぞれ 4.4（95% CI：1.1～
29 7.8）mg/dL 及び 4.6（95% CI：0.8～8.5）mg/dL 増加した（Eriksen et al.
30 2013）（参照 12）。

31
32 1968～2018 年にイタリアの PFAS 生産工場で労働していた男性 232 名
33（平均年齢：57.32±10.57 歳）を対象に、血清 PFOS、PFOA、PFHxS 及

1 び PFNA 濃度と TC、HDL-C、LDL-C 濃度及び血圧（収縮期血圧（SBP）、
2 拡張期血圧（DBP））との関連について調査された。血清濃度の中央値（範
3 囲）は、PFOA で 80.75（0.35～13033.3）ng/mL、PFOS で 8.55（0.35～
4 343）ng/mL、並びに PFHxS で 6.8（0.35～597.5）ng/mL であった。

5 血清 PFOA 及び PFOS 濃度で四分位群に分けて解析（年齢、喫煙、飲
6 酒、教育及び脂質異常症で調整）した結果、第 1 四分位群に対する第 4 四分
7 位群の PFOS と TC 及び LDL-C に正の関連がみられ、PFOA と SBP に正の
8 関連がみられた（Batzella et al. 2022）（参照 13）。

9
10 英国の標準的な抗がん剤治療に抵抗性あるいは標準的な治療法が存在しな
11 い、組織学的又は細胞学的に確認された進行性固形がん患者で、18 歳以上で
12 余命 3 カ月以上かつ血液学的機能が十分ながん患者 49 名（平均年齢±標準
13 偏差：61.04±9.08）を対象に、50～1200 mg/kg/週の ammonium salt of
14 perfluorooctanoate（APFO）を単回又は 6 週間投与した。一般集団で観察さ
15 れるレベルよりも 4 桁以上高い血漿 PFOA 濃度において、PK/PD モデルで
16 は、TC は減少したが、HDL に変化はみられなかった。また、FT4 は増加し
17 たが、甲状腺刺激ホルモン（TSH）に変化はみられなかった（Convertino et
18 al. 2018）（参照 14）。

19
20 北海道スタディは、札幌コホートと北海道コホートの 2 つからなる現在進
21 行中の疫学研究である。札幌コホートは札幌市内の 1 つの病院に通う妊娠 23
22 ～35 週の妊婦 514 名（募集期間：2002 年 7 月～2005 年 10 月）と生まれた
23 子どもを対象とされている。また、北海道コホートは、北海道の 37 か所の
24 病院及びクリニックに通う妊娠 13 週未満の妊婦 20,926 名（募集期間：2003
25 年 2 月～2012 年 3 月）と生まれた子どもを対象とされている。環境化学物
26 質への出生前ばく露による、出生児の出生サイズ、アレルギー疾患、神経発
27 達等への影響を調査することを目的とされている（Kishi et al. 2011、
28 2013、2017、2021）（参照 15-18）。

29
30 札幌コホートに参加した 392 組の母子ペア（母親の平均出産年齢：31.1±
31 7.1 歳）を対象に、血清 PFOS 及び PFOA 濃度と甲状腺指標（甲状腺刺激ホ
32 ルモン（TSH）、遊離チロキシン（FT4））との関連が調査された。血清
33 PFOS 及び PFOA 濃度は妊娠中期～後期、又は出産 1 週間以内に採血したサ

1 サンプルで測定し、血清濃度の中央値（95%CI）は、PFOS で 5.2（95%CI：
2 1.6～12.3） ng/mL、PFOA で 1.2（LOD～3.4） ng/mL であった。甲状腺指
3 標の濃度は妊娠初期（中央値 11.1 週）の母親、及び生後 4～7 日目の乳児か
4 ら採血したサンプルで測定された。対数変換した値で直線回帰分析（母親の
5 出産年齢、妊娠前の BMI、出産回数、教育、甲状腺抗体、海藻の摂取量、並
6 びに PFOS、PFOA、TSH 及び FT4 測定の採血時期で調整）を行った結
7 果、母親の血清 PFOS 濃度と TSH に負の関連がみられたが、乳児では逆の
8 関連がみられた。母親の血清 PFOS 濃度で 4 群に分け、重回帰分析（直線回
9 帰分析と同様の変数で調整）を行った結果、第 1 四分位群（1.5～3.5
10 ng/mL）に対する第 4 四分位群（7.0～16.2 ng/mL）の TSH の有意な低値
11 （ $p < 0.01$ ）及び有意な減少傾向（ p for trend < 0.001 ）がみられ、乳児では傾
12 向のみ有意に増加した（ p for trend = 0.024）（Kato et al. 2016）（参照 19）。

13
14 北海道コホートに参加した 701 組の母子ペア（母親の平均出産年齢：30.7
15 ±4.4 歳）を対象に、11 種の血漿 PFAS 濃度（PFHxS、PFOS、PFHxA、
16 PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTTrDA、及び
17 PFTeDA）と血清甲状腺指標（TSH、遊離トリヨードサイロニン（FT3）、
18 FT4、抗甲状腺抗体（TAs）、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）、抗
19 サイログロブリン抗体（TgAb））との関連が調査された。血漿 PFOS、
20 PFOA 及び PFHxS 濃度は妊娠中期～後期（28～32 週）に採血したサンプル
21 で測定し、血漿濃度の中央値（範囲）は、PFOS で 6.21（1.15～30.28）
22 ng/mL、PFOA で 2.00（<0.2～12.37） ng/mL、及び PFHxS で 0.31（<0.2
23 ～1.77） ng/mL であった。甲状腺指標の濃度は妊娠初期（中央値（範囲）11
24 （9～13） 週）に採血したサンプル、及び臍帯血サンプルで測定された。自
25 然対数に変換して直線回帰分析（出産年齢、出産回数、妊娠前の BMI、教
26 育、並びに妊娠中の飲酒及び喫煙で調整）を行った結果、血漿 PFOA 濃度と
27 母の TPOAb に負の関連がみられた。TAs で層別化すると、陰性群では血漿
28 PFHxS 濃度と FT3 に正の関連がみられたが、TAs 陽性群では関連はみられ
29 なかった。臍帯血の甲状腺との関連を男女に分けて解析を行った結果、男児
30 では母親の TAs 陰性群では血漿 PFOS 濃度と TSH に正の関連、血漿 PFOA
31 濃度と TgAb に負の関連がみられたが、TAs 陽性群では関連はみられなかつ
32 た。女児では、母親の TAs 陽性群では血漿 PFOA 濃度と TgAb に正の関連

1 がみられたが、TAs 陰性群では関連はみられなかった (Itoh et al. 2019) (参
2 照 20)。

3 4 ②海外・国際機関の評価概要

5 EPA (2023, Draft) は、PFAS と血清コレステロール値との関連について
6 多数の研究を対象者の特性 (小児、妊婦、一般成人、職業性ばく露者) によ
7 って分けて検討し、職業性ばく露者を除いて PFOS と総コレステロールには
8 おおむね一貫して正の関連が得られているが、PFOA について結果が必ずし
9 も一貫していないとしている。最終的には、PFOS について、血清総コレス
10 テロールの上昇に関する BMDL_{5RD} を Dong ら (2019) の報告から 9.34
11 ng/mL、及び Steenland ら (2009) の報告から 9.52 ng/mL と算出してい
12 る。また、PFOA について、同様の 2 報から BMDL_{5RD} を 2.29 ng/mL 及び
13 4.25 ng/mL と算出している (EPA 2023a、2023b) (参照 21, 22)。

14
15 EFSA における評価では、多数の研究で血漿中の PFOS や PFOA の濃度
16 と血清コレステロール値の関連が認められたとして EFSA (2018) において
17 は TWI の根拠としたものの、EFSA (2020) においては、PFAS 分子種と胆
18 汁酸が正と負の両方向の関連性を示す新たな知見を引用し、腸肝循環の影響
19 により因果関係の不確実性が増したとして TWI の根拠とはしていない。

20 PFOS 及び PFOA 以外の PFAS 分子種について、心血管系疾患 (リスクフ
21 ァクターとして血清コレステロールを含む) と PFAS 分子種ばく露に関連を
22 示唆する知見が報告されているものの、結果を再現する追従する知見がな
23 い、データが集団のみで個人のものがない等、知見ごとに不確実性を有して
24 いるため HBGV の根拠とするには不十分であるとしている (EFSA 2020)
25 (参照 23)。

26
27 WHO (2022) は、PFOS や PFOA へのばく露と総コレステロールや LDL
28 コレステロールの増加との関連は認められるが、個人差の影響が大きいこ
29 と、PFAS とコレステロールの用量反応関係には不明な点が多く、PFOA で
30 は血清レベルが 25 ng/mL のレベルでは総コレステロールとの関連が最大で
31 あるがそれ以上のレベルでは関連は増加せず、PFAS ばく露とコレステロー
32 ル増加の関連を裏付けるメカニズムは不明確としている (WHO 2022) (参照
33 24)。

1
2 **③ワーキンググループの見解**

3 **a. 代謝（コレステロール）**

4 ヒトの血中 PFOS 及び PFOA 濃度と総コレステロール値の上昇、血中 PFOS
5 濃度と LDL コレステロール値の上昇の上昇、血中 PFOA 濃度と収縮期血圧の
6 上昇との関連が報告されているが、関連がみられなかったとされる報告もある。
7 コレステロール値の変動について報告されている知見は多いが、心血管障害等
8 の疾患につながる影響であるかどうかは不明である。また、低用量ばく露によ
9 ってコレステロール値の上昇が報告されているが、介入的に高用量ばく露され
10 たヒトではコレステロール値の上昇はみられていないため、用量-反応関係も
11 不明確である。

12 また、コレステロール値の変動を我が国の社会的規制の根拠として用いるに
13 は、コレステロール値上昇の臨床的意義、心血管疾患を予防するための代理指
14 標であって、それ自体は重要な転帰ではない点、血中脂質レベルに及ぼす
15 PFAS の寄与度、多くの研究が横断研究である点、など吟味すべき問題点が残
16 されている。

17 以上のことから、PFOS 及び PFOA ばく露はヒトの脂質代謝に影響を与え
18 うるが、因果関係や用量-反応関係が不明確であり、血清脂質値を POD の導
19 出に用いることには慎重であるべきと考える。ただし、PFAS へのばく露に
20 よってなぜコレステロール値が増加するのかは不明であり、その機構を解明
21 する必要がある。

22
23 **b. 甲状腺**

24 我が国で行われた北海道スタディでは、血中 PFOS 濃度と甲状腺刺激ホル
25 モン（TSH）への影響、血中 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度と抗甲状腺ペル
26 オキシダーゼ抗体（TPOAb）、抗サイログロブリン抗体（TgAb）への影響へ
27 の関連が報告されている。しかし、TSH との関連は母親と乳児で逆の結果で
28 あり、TPOAb や TgAb への影響は母親の抗甲状腺抗体の有無、生まれた子ど
29 もの性別で結果が異なっていた。遊離トリヨードサイロニン（FT3）や遊離チ
30 ロキシニン（FT4）の減少はみられなかった。

31 今回の結果は、いわゆる標的ホルモンとされている FT4 のレベルに変化は
32 なく、TSH のみが母親と出生児で逆方向に変化していた。メカニズムも明ら

1 かになっていないことから、PFOS、PFOA 及び PFHxS ばく露がヒトの甲
2 状腺機能に与える影響を評価するには現時点では情報が不十分である。

3

4 (3) 代謝 (コレステロール)・内分泌等のまとめ

【事務局より】

実験動物と疫学のまとめについて、ご議論をお願いいたします。

5

6

1 <参照>

- 2 1. Seacat A M, Thomford P J, Hansen K J, Olsen G W, Case M T, and Butenhoff J
3 L: Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in
4 cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 2002; 68: 249-64
- 5 2. Butenhoff J L, Chang S C, Ehresman D J, and York R G: Evaluation of potential
6 reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate
7 in Sprague Dawley rats. *Reprod Toxicol* 2009; 27: 331-41
- 8 3. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological
9 Profile for Perfluoroalkyls. Released May 2021. Last Updated March 2020. 2021
- 10 4. Geiger S D, Xiao J, Ducatman A, Frisbee S, Innes K, and Shankar A: The
11 association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents.
12 *Chemosphere* 2014; 98: 78-83
- 13 5. Jain R B and Ducatman A: Associations between lipid/lipoprotein levels and
14 perfluoroalkyl substances among US children aged 6-11 years. *Environ Pollut*
15 2018; 243: 1-8
- 16 6. Nelson J W, Hatch E E, and Webster T F: Exposure to polyfluoroalkyl chemicals
17 and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S.
18 population. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 197-202
- 19 7. Dong Z, Wang H, Yu Y Y, Li Y B, Naidu R, and Liu Y: Using 2003-2014 U.S.
20 NHANES data to determine the associations between per- and polyfluoroalkyl
21 substances and cholesterol: Trend and implications. *Ecotoxicol Environ Saf*
22 2019; 173: 461-68
- 23 8. Fan Y, Li X, Xu Q, Zhang Y, Yang X, Han X et al.: Serum albumin mediates the
24 effect of multiple per- and polyfluoroalkyl substances on serum lipid levels.
25 *Environ Pollut* 2020; 266: 115138
- 26 9. Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, and Vaccarino V: Association of
27 perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among
28 adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1268-78
- 29 10. Lin P D, Cardenas A, Hauser R, Gold D R, Kleinman K P, Hivert M F et al.: Per-
30 and polyfluoroalkyl substances and blood lipid levels in pre-diabetic adults-
31 longitudinal analysis of the diabetes prevention program outcomes study.
32 *Environ Int* 2019; 129: 343-53
- 33 11. Donat-Vargas C, Bergdahl I A, Tornevi A, Wennberg M, Sommar J, Koponen J

- 1 et al.: Associations between repeated measure of plasma perfluoroalkyl
2 substances and cardiometabolic risk factors. *Environ Int* 2019; 124: 58-65
- 3 12. Eriksen K T, Raaschou-Nielsen O, McLaughlin J K, Lipworth L, Tjønneland A,
4 Overvad K et al.: Association between plasma PFOA and PFOS levels and total
5 cholesterol in a middle-aged Danish population. *PLoS One* 2013; 8: e56969
- 6 13. Batzella E, Girardi P, Russo F, Pitter G, Da Re F, Fletcher T et al.:
7 Perfluoroalkyl substance mixtures and cardio-metabolic outcomes in highly
8 exposed male workers in the Veneto Region: A mixture-based approach. *Environ*
9 *Res* 2022; 212: 113225
- 10 14. Convertino M, Church T R, Olsen G W, Liu Y, Doyle E, Elcombe C R et al.:
11 Stochastic Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling for Assessing the
12 Systemic Health Risk of Perfluorooctanoate (PFOA). *Toxicol Sci* 2018; 163: 293-
13 306
- 14 15. Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y et al.: Cohort profile:
15 the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. *Int J*
16 *Epidemiol* 2011; 40: 611-8
- 17 16. Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, Araki A, Miyashita C, Itoh S et al.: Ten years of
18 progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's
19 health: cohort profile--updated 2013. *Environ Health Prev Med* 2013; 18: 429-50
- 20 17. Kishi R, Araki A, Minatoya M, Hanaoka T, Miyashita C, Itoh S et al.: The
21 Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: cohort
22 profile--updated 2017. *Environ Health Prev Med* 2017; 22: 46
- 23 18. Kishi R, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Itoh S, Kobayashi S, Ait Bamai Y et al.:
24 Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort
25 profile 2021. *Environ Health Prev Med* 2021; 26: 59
- 26 19. Kato S, Itoh S, Yuasa M, Baba T, Miyashita C, Sasaki S et al.: Association of
27 perfluorinated chemical exposure in utero with maternal and infant thyroid
28 hormone levels in the Sapporo cohort of Hokkaido Study on the Environment
29 and Children's Health. *Environ Health Prev Med* 2016; 21: 334-44
- 30 20. Itoh S, Araki A, Miyashita C, Yamazaki K, Goudarzi H, Minatoya M et al.:
31 Association between perfluoroalkyl substance exposure and thyroid
32 hormone/thyroid antibody levels in maternal and cord blood: The Hokkaido
33 Study. *Environ Int* 2019; 133: 105139

- 1 21. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC
2 COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant
3 Level Goal for Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking Water 2023a
4 22. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC
5 COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant
6 Level Goal for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Drinking Water 2023b
7 23. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the
8 presence of perfluoroalkyl substances in food 2020; (2020)18(9):6223
9 24. WHO: (World Health Organization). PFOS and PFOA in Drinking-water
10 Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water
11 Quality 29 September 2022 Version for public review 2022
12