

食品安全委員会有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ 第3回議事録

1. 日時 令和5年9月28日（木）14:00～15:46

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 有機フッ素化合物（PFAS）の健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

姫野座長、石塚専門委員、荻田専門委員、川村専門委員、澤田専門委員、
祖父江専門委員、田中専門委員、中山専門委員、松井専門委員

(専門参考人)

浅見専門参考人、池田専門参考人、岸専門参考人、黒田専門参考人、小池専門参考人、
龍田専門参考人、西浜専門参考人、長谷川専門参考人、広瀬専門参考人、
森田専門参考人

(食品安全委員会委員)

山本委員長、脇委員、松永委員、吉田委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、猪熊課長補佐、
松崎評価専門職、酒井評価専門職、藤田技術参与

5. 配布資料

議事次第、専門委員名簿

資料1 PFAS評価書（案）【背景、PFASの概要】

資料2 PFAS評価書（案）【体内動態】

資料3 PFAS評価書（案）【肝臓】

資料4 PFAS評価書（案）【代謝（コレステロール）・内分泌等】

資料5 PFAS評価書（案）【神経】

参考資料1 PFOS、PFOA等のリスク評価について

参考資料2 EPA IRISのPFHxSに関するDraft公表について

参考資料3 PFASに関する疫学研究（北海道スタディ）の公表文献一覧

6. 議事内容

○姫野座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第3回「有機フッ素化合物（PFAS）ワーキンググループ」を開催いたします。

座長は姫野が務めさせていただきます。

本日の会議につきましては、開催通知等で御連絡しましたように、会場傍聴者を受け入れ、また、動画配信も行っております。

議事録につきましては、後日、ホームページに掲載いたします。

それでは、まず本日の出席状況について、事務局からお願いします。

○猪熊課長補佐 本日は、専門委員、専門参考人の先生方19名に御出席いただいております。

渋谷専門委員、吉成専門委員からは御欠席の旨の御連絡をいただいております。

食品安全委員会からは山本委員長、脇委員、松永委員、吉田委員に御出席いただいております。

また、事務局におきまして人事異動がございましたので、御報告させていただきます。

7月4日付で事務局長の鋤柄が退任し、その後任として中が着任しております。

○中事務局長 事務局長を拝命いたしました中でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○猪熊課長補佐 また、中の後任の事務局次長として及川が着任しております。

○及川事務局次長 事務局次長となりました及川でございます。よろしく願いいたします。

○猪熊課長補佐 なお、冒頭のカメラ撮りにつきましてはここまでとさせていただきます。御協力よろしく願いいたします。

また、動画視聴時の録画、録音、画面撮影は御遠慮いただきますよう、併せてお願いいたします。

○姫野座長 それでは、事務局から配付資料の確認、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 本日の資料は、議事次第、専門委員名簿のほかに8点ございます。

まず、資料1といたしまして「PFAS評価書（案）【背景、PFASの概要】」。

資料2「PFAS評価書（案）【体内動態】」。

資料3、同じく【肝臓】。

資料4、同じく【代謝（コレステロール）・内分泌等】。

資料5、【神経】。

そして、参考資料が3つございます。

参考資料1「PFOS、PFOA等のリスク評価について」。

参考資料2「EPA IRISのPFHxSに関するDraft公表について」。

参考資料3「PFASに関する疫学研究（北海道スタディ）の公表文献一覧」でございます。

次に、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項につきまして御報告いたします。

議事（1）「有機フッ素化合物（PFAS）の健康影響評価について」に関する審議につきまして、評価対象である有機フッ素化合物（PFAS）については企業申請品目ではなく、本物質についての特定企業は存在いたしません。

また、この議事につきまして、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○姫野座長 既に御提出いただいている確認書につきまして、その後相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事に移ります。「有機フッ素化合物（PFAS）の健康影響評価について」です。まず、資料について事務局より説明をお願いします

○猪熊課長補佐 本日、資料が幾つかございますので、全体について少し御説明させていただきます。

前回ワーキンググループ以降これまで、前回の資料で示した関連文献につきまして、分野ごとに専門委員、専門参考人の先生方に文献の内容を精査いただきました。また、海外の評価書につきましても、その内容について御検討をいただいています。

それらを踏まえまして、分野ごとに御検討いただいた文献情報や御意見を踏まえて、専門委員、専門参考人の先生方には評価書の文案を作成いただいております。本日は、作成いただいた文案を事務局のほうで整理して、分野ごとの評価書案としてお配りしております。

本日は、これまでに情報や御意見の整理が進んでいる分野につきまして、資料1～5としてお配りしています。本日のワーキンググループでは、それぞれの資料に記載した事務局のコメントを中心に、評価書案について御意見をいただければと思います。

それでは、まず資料1につきまして御説明させていただきます。お手元に資料1をご準備ください。

まず、一番最初の、「Ⅰ. 背景」ですけれども、こちらには食品安全委員会において自ら評価として評価を行うこととなった経緯等について記載しております。

次のページから「Ⅱ. PFASの概要」が始まります。こちらでは、PFASの分子種の定義と範囲、特性と用途、主なPFASとして、PFOS、PFOA、PFHxSの物理化学的特性などを記載しています。

5ページ目の下から2行目、32行目からは3. 海外、国内におけるこれまでの規制の動向等について簡単に記載しております。

7ページ目12行目からは、評価対象の範囲と評価の基本的考え方について記載しております。ワーキンググループで御検討いただいている評価の進め方として、海外の評価機関等における評価結果を踏まえて検討していること、網羅的な文献検索により収集した学術論文やそのほかの重要文献について検討していること、評価対象物としてはPFOS、PFOA、PFHxSを中心としていることを記載しております。

御質問や御意見がありましたらお願いいたします。

○姫野座長 事務局から説明のありました背景、概要について、委員の先生から質問、コメント等ございますでしょうか。

森田先生、お願いします。

○森田専門参考人 ありがとうございます。

資料1の概要に関して、表1に主なPFAS分子種の物理化学的特性の概要という形でまとめられており、最後に溶解度が記載されています。これは基本的に水に対する溶解性を記載しているので、溶解度よりも水溶解性としたほうが良いと思います。

関連して、この数値を調べてみますと、推定値であったり、実測値だったりなのですが、その記載がないので、どのようなデータなのかを記載したほうが良いと思いました。

さらに、その対象物質がCASで規定された酸だけではなくて、様々な塩による数値の可能性もありますので、ここにある形状から水溶解性に関しての記述は、酸なのか、塩なのか、あるいは推定値なのか、実測値なのかが分かるようにまとめ直されるのが良いと思いました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

事務局のほう、いかがでしょうか。

○猪熊課長補佐 御指摘ありがとうございます。

修正させていただきます。

○姫野座長 森田先生、塩はカリウム塩とかいろいろありますが、表の3通りの分類は変えずに、溶解度のところだけ、もし塩なのか酸なのかが分かったら明確にしたほうがいいということでしょうか。

○森田専門参考人 おっしゃるとおりです。

○姫野座長 分かりました。

ほかに何か質問、コメント等ございますでしょうか。

森田先生、もう一つ。

○森田専門参考人 もう一点、ささいなことなのですが、5ページの7行目、PFOSの記述のところですが、「前述のとおり」とありますが、それまで記述で製造から撤退する旨という記述はないので、「前述のとおり」というのは削除するか、表現を検討くださればと思いました。

以上です。

○猪熊課長補佐 大変失礼いたしました。削除させていただきます。ありがとうございます。

○姫野座長 ほかに特によろしいでしょうか。

それでは、特にそれ以上の御意見がないようですので、また何か気がついた点がありましたら、事務局にメール等で御意見いただければと思います。

ただいまいただいた御意見を踏まえて事務局のほうで修正していただき、次回以降に御確認していただくこととします。

それでは背景と概要については以上のようにしたいと思います。よろしいでしょうか。

続きまして、次に資料2、体内動態について事務局より説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 資料2について御説明いたします。資料2をお手元に御準備ください。

体内動態については、化学物質の体内動態の評価として一般的に検討される、吸収、分布、排泄、代謝、消失半減期の項目に整理していただいております。

記載内容としましては、1ページ4行目、5行目に書いてありますように、海外の評価機関等の評価書の内容を中心に、これまでに得られている科学的知見について情報を整理していただいております。

記載内容の要点については、御担当いただいた委員の先生に御説明いただきたいと思います。

ます。

事務局からは以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、御担当いただきました委員の先生方のうち、吉成委員は本日欠席ですので、松井先生、概要を簡潔に御説明いただけますでしょうか。

○松井専門委員 分かりました。

松井でございます。よろしくお願いいたします。

この部分は吉成先生と私と、あと姫野先生にも御尽力いただきまして、3人で取りまとめたものです。私から説明させていただきます。

まず、今も説明がありましたが、1ページの4行目、海外の評価機関等による評価書がありますが、これはEFSAの2018年、ここではPFOS、PFOAが示されております。それから、2020年ではPFAS全体が示されております。あと、USEPAから2023年にPFOS、PFOA、PFHxSの評価書が、まだ最終決定ではなくて案という形で公開になっております。PFOSとPFOAについては、パブコメ用の原稿とされており、それからPFHxSについては、このドラフトは引用不可と書かれております。ですから、実際、USEPAのPFHxSについては、この中では引用しておりません。ただ、そこの記述内容を参考に、そこで引用されている論文を精査しまして、個々の論文としてここに記載しています。

先ほどこれも事務局からお話がありましたが、今回の評価対象としては、PFOS、PFOA、PFHxSが評価対象ですので、これ以外のPFASについては記載しておりません。

また、多くの論文でPFASには異なる分子種があるのですけれども、これらの明瞭な代謝の違いとかを示したものが多くないので、これも基本的に記載しておりません。

それが全体的な点です。

体内動態を、吸収、分布、排泄、代謝、消失半減期の小項目に分けて記載しております。

簡単に重要と思われる点を御説明させていただきますと、まず吸収、1ページの11行目ぐらいにバイオアベイラビリティの問題が指摘されています。このように、食事中的PFOAのバイオアベイラビリティは、対象は飲水中なのですが、相対バイオアベイラビリティが4.3~69%、かなりぶれているというようなところあります。

ただ、この試験はマウスを使った試験で、報告としては1つだけですので、どこまで重要視するかというのは検討する必要はあると思います。

次に分布ですが、分布は単に各臓器での蓄積だけではなくて、例えば2ページ目の2行目では、血中のPFOS、PFOA及びPFHxSの多くが血清に分布しているということ。それから、血清中では、これらは主にアルブミンと結合している、このようなことも記述しております。

さらには15行目を御覧ください。ここでは、母体血と臍帯血、母乳哺育の乳児における

血清中濃度と、その関連、母乳中の濃度とそれぞれのサンプル中の濃度の比較を書いております。どどのような形で胎児や乳児がばく露されているか、その程度が分かるような記述になっております。

2 ページ目の29行目にUSEPAのデータが示されておりますが、かなり範囲が広いので、ここではこれら報告の平均値である0.83をPODからばく露量を推計するための薬剤動態モデルのパラメータに採用しているという書き方をしております。ただ、今後、ADMEと並行して薬剤動態モデルのところでもこれらは非常に重要なので、書いていくこととなりますが、その書きぶりによってADMEから削除するとかを検討していく必要があると思います。

ADMEについては、このような形で取りまとめております。

以上です。

○姫野座長 排泄と消失速度についてはよろしいでしょうか。

○松井専門委員 排泄は特にラットの場合、ヒトとは違うので、そういう点も記載しておりますし、それを反映して半減期も大きく変わっている、このような書きぶりになっております。

あと、雌雄の差です。ヒトでも実は男女差がありそうなのですが、そういうことも半減期等では記載をしております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただいまの松井委員からの御説明に関して、ほかの委員から質問、コメント等ございますでしょうか。

私のほうから、4 ページの消失半減期のところで16～19行目ぐらいが恐らく非常に重要なところで、PFASというのは体の中から消失する半減期に非常に動物種差がある。それから、性差もあるということで、ラットではPF0AとPFHxSの消失半減期に非常に大きな性差がある。それから、PF0Aの消失半減期は、ラットでは、雌で2～4時間、雄では4～6日、PFHxSでも性差が非常に顕著、雌では1.5ないし2.3日、雄では15ないし32日というように大きな差があります。動物種差で言いますと、マウスではラットよりは少し長くて17～19日、ウサギでは5～7時間、20行目、ヒトにおける消失半減期は数年間と、著しい動物種差があるということになるかと思えます。

このところについて松井先生への質問なのですが、決め手は腎臓での排泄効率と、胆汁から排泄されたものの再吸収の辺りの差という理解でよろしいでしょうか。

○松井専門委員 ありがとうございます。

一番大きな差の要因は、腎臓での排泄がかなり違っているというところで、ラットの雌

雄差、それからヒトとラット、マウス等の違いの原因になっていると思います。

基本的に吸収率の場合は、ヒトの吸収率を明瞭に示した論文は今のところないのですが、水道水が汚染されていた場合、かなりPFAS濃度は上がってきますので、マウス、ラット等実験動物同様に、吸収率はかなり高いということから、消化管からの再吸収率も当然ヒトも実験動物も高いと考えられます。ですから、消化管からの吸収率や再吸収率に関しては、差の大きな要因にはならないと思います。

あと、ヒトの場合、性差があるのですが、論文によって、対象とする世代によって結果が違ってくるのですけれども、生殖可能な年齢ですと性差がきれいに出てくる。この原因は、経血からの排出がかなり大きな影響を及ぼすだろうというようなことが書かれています。それ以外にも、先ほどちらっと述べましたが、例えば母乳中にPFASは排泄されます。それから、臍帯血でも見られるということで、幼児や胎児にとってはこれらはばく露源なのですけれども、母親にとっては排泄経路、これらによっても男女差が生まれているとも考えられていると思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかに委員の先生方から何か体内動態について質問、コメント等ございますでしょうか。

特によろしいでしょうか。

浅見先生、お願いします。

○浅見専門参考人 ありがとうございます。

今の御説明で、性差ですとか、種差とかそういった傾向でクリアランスが違うというお話をいただいたのですけれども、もともとの物質自体はそれほど代謝をされずに、排出が主に一番半減期のところに効いているという理解でよろしいでしょうか。

○松井専門委員 ありがとうございます。

浅見先生がおっしゃるように、今回扱いましたこの3つのPFAS、PFOS、PFOA、PFHxS、これは基本的に体の中で代謝されないと考えられています。抱合体もつくらないというようなことが考えられていると思います。ですから、体の中のレベルが減るとするのは、全て排泄に依存していると言っていいと思います。

よろしいでしょうか。

○浅見専門参考人 ありがとうございます。

○姫野座長 ほかにありますか。

恐らくPFOSとPFOAについては、腎臓でのハンドリングといいますか、再吸収に関わるい

ろいろな輸送体がどのようにPFOSとPFOAの体内動態に関わるかという研究がなされたと思うのですが、PFHxSについては、これも構造的差があるのですが、それは具体的にここが原因というのは分かってきているのでしょうか。

○松井専門委員 ありがとうございます。

情報量が少ないのでこの辺は何とも言えないと思いますが、基本的に輸送は、有機アニオントランスポーターが行っている。ややこしいのは、実は尿細管から再吸収する場合と尿細管に分泌される場合があり両方向で起こっている可能性があるのですが、簡単にトランスポーターの発現だけ見ても、なかなか解釈は不確実性が高くなってくると思います。

ただ、少なくともヒトとラット等で発現している尿細管でのトランスポーターを調べると、そこには大きな差があるので、先ほどから申していますように、再吸収が実験動物では少ない、尿にたくさん出ていくというようなことになっていると思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

実験動物の場合には、PFASを一定期間与えて、その後、ばく露を中止した後に、継続的に血中濃度がどのぐらい減っていくかという実験的な測定が可能だと思うのですが、ヒトでの半減期という場合に、実験動物のように一定期間ばく露して、その後びたっとばく露を完全にストップしてという状況をつくり出すのはほとんど困難だと思うのです。ですから、かなり高濃度ばく露を受けていたような集団が、その後、ばく露が一応低くなったという集団を対象にして、継続的な測定値から半減期を測定したものが多と思うのです。値にもばらつきがあると思うのですが、その辺について、今のところ大体見解というのは一致している、ある程度収束しているのでしょうか。まだいろいろ議論があるところなのではないでしょうか。

○松井専門委員 ヒトにおける半減期の値自体は議論が多いところで、必ずしも収束しているとは言えないと思います。今、姫野先生からお話がありましたが、高濃度ばく露した人たちで主に水道水からなのですけれども、水道水の濃度が抑えられたとき、血中の濃度が減少している。これを用いて半減期を調べられているのですが、抑えられていると言ってもやはりばく露はあるのです。そのデータの扱いをどうするのかということで、半減期の値はかなり変わってきてしまうのです。その辺は議論があるところだと思いますが、各評価書とも、ここに書いてあるような半減期を一応出しています。

よろしいでしょうか。

○姫野座長 ありがとうございます。

これ以外のことについても、ほかの委員の先生から何か追加コメントとか質問とかござ

いますでしょうか。よろしいでしょうか。

体内動態のところについて、特にこの文言は修正したほうがいいのではないか等の御意見は一応出ていないようですが、恐らく体内動態については、このデータに基づいて今後、血中濃度から摂取量をどのように推測するか、逆もあるのですが、そのモデルの問題も残っております。そこまでまとめた段階で、もう一回体内動態のところを見直すと、このように修正したほうがいいのかもしいかなというものは出てくるかもしれないと思います。なので、その辺についてはまた継続的に議論していくことになるかと思えます。

それでは、以上で体内動態についてはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、次は肝臓について、資料3について事務局から説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 資料3について御説明いたします。資料3を御準備ください。

3行目から、安全性に係る知見の概要としております。こちらにつきましては、前回ワーキンググループでお示した関連文献について、海外評価機関の評価書の内容を参考に、分野ごとに御検討いただいております。今回、資料3、4、5ありますが、これ以降の資料につきましては、構成としてまず大きく実験動物と疫学に分けていただいております。そして、それぞれの中で文献情報、海外・国際機関の評価概要、ワーキンググループの見解という順で整理いただいております。ワーキンググループの見解等、記載内容の要点については、御担当いただいた委員の先生方から御説明いただきたいと思えます。

また、4ページ目、実験動物の「ワーキンググループの見解」のところに委員からいただいたコメント、10ページの13行目、「肝臓のまとめ」のところで御議論をお願いしたい旨のコメントをつけております。

事務局からの説明は以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

まず、実験動物を御担当いただきました石塚先生から、簡単に肝臓の実験動物について御説明をお願いできればと思えます。

石塚先生、よろしく申し上げます。

○石塚専門委員 承知しました。

申し訳ございません。通信状態が大変悪いために、ビデオをオフにして説明をさせていただきます。もし声とかが途切れておりましたら、お声がけいただければと思えます。

まず、肝臓のほうなのですけれども、1ページ目の16行目以降に文献情報を記載しております。御存じのとおり肝臓に関しては、非常に多くの実験動物を用いた研究が報告されております。今回の文献の精査に当たりましては、特に用量をきちんと取っているものか

どうか、統計処理を行っているかなど、データの信頼性に基づいて調査を行っております。中にはメカニズム解明のために非常に重要な文献等々もありましたので、そういったところも残しつつ、文献を精査させていただいております。

まず、PFOSのほうなのですけれども、26行目にラットの知見が載っております。いずれもラットの場合には肝肥大が非常に特徴的な肝毒性の表現系になっております。

31行目から2ページ目にかけて、カニクイザルについての論文が載っております。こちらはカニクイザル以外に幾つかの動物を交えた報告ではあったのですがすけれども、特にカニクイザルについては毒性の参考になろうということで記載をさせていただいております。

また、2ページ目の10行目からがPFOAになっております。11行目と18行目がマウスになっておりまして、肝毒性といたしましては、ラットと同じく、病理組織学的な変化を伴う肝毒性が認められたということで、こちらの報告が挙げられております。

27行目はラット、3ページ目の4行目がカニクイザルになっております。このほかにも多くの文献が報告をされていたのですがすけれども、期間、用量設定といったものを重視して、この論文を参考文献として記載を残させていただいております。

それから、PFHxSなのですけれども、ほかの毒性でも同じだと思っておりますが、引用できる論文はそれほど多くはないのですがすけれども、3ページ目の11行目、SDラットに関する知見を掲載しております。PFHxSに関しましては、肝重量の増加とともに、肝細胞の肥大、そういったものを認められたということで、この辺りはラット、マウスと同じような形態変化を遂げているということになります。

非常に多くの文献があった中で、かなりそぎ落として論文のほうを記載しておりますけれども、海外における評価といたしましては、PFOS、PFOA、PFHxSを3ページのほうに記載しております。Health CanadaとANSESの文献が掲載されております。Health Canadaのほうは、ラットの肝細胞肥大をPODとして掲載しておりますし、PFHxSのほうのANSESの論文を掲載させていただきました。

これらの文献を踏まえた上でのワーキンググループの見解なのですけれども、PFOS、PFOA、それからPFHxSなのですが、ラット及びマウスに投与した場合に、共通して肝重量の増加、肝肥大、そして恐らく後から議論になるかと思うのですがすけれども、血清バイオマーカーでALTが上昇するということが報告をされております。特に高用量の場合、肝細胞の空胞変性であったり、病理組織学的な明らかな変化が認められております。

また、一方で、サルの場合は、高用量のPFOSの場合に脂肪肝、肝肥大が認められております。

これはワーキンググループの見解ではなくて、これまでの論文をまとめた内容になっております。

これらの結果を用いますと、PFOS、PFOA、それからPFHxSは、肝障害を誘導することは間違いないということで、可能性が示されたという見解を掲載させていただいております。

このメカニズム的なところなのですけれども、PPAR α 、CAR、PXR、こういったものが関

与しているということが非常に多くの論文から報告されているのと、それから酸化ストレスの増加というのも肝障害の原因になっているということで、これは文献でも報告されておりますし、グループの見解としても残してはと考えております。

ただ、1つ問題といたしましては、先ほど体内動態のところでは姫野先生のほうからも御指摘があったのですが、実験動物の場合、非常に動態がヒトと異なっているところがありまして、実験動物の結果を用いてそのままヒトの肝毒性の影響を定量的に評価することはちょっと難しいのではないかというのを見解として記載をさせていただいております。

ただし、動物の実験データはPFASの毒性の作用機序の解明のほうには非常に参考になると思っておりますので、このような見解として記載をさせていただきました。

以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

この内容の議論については、疫学のデータの御紹介の後にまとめて議論させていただければと思います。

それでは、疫学を御担当いただきました川村先生に、疫学データとワーキンググループのまとめについて簡単に御説明をお願いいたします。

○川村専門委員 川村です。

肝機能につきまして、検討した結果を御報告いたします。

疫学的には、アメリカの健康栄養調査であるとか、世界的にも広い範囲で行われているC8健康プロジェクトのような高ばく露の人たちを含むような研究もありますけれども、その中で、肝機能としてALT、昔のGPTですが、それを中心に検討されています。

そのほか、肝機能にはいろいろな指標がありますけれども、ASTですと肝臓以外、腎などの障害も入りますし、 γ -GTPとかALPなどが胆道系の指標ではあるのですが、 γ -GTPであればお酒による刺激、ALPであれば骨代謝の影響を受けて、ピュアに肝臓の状況を表すとは言えないですし、障害というよりは酵素誘導などが起きるので、必ずしも高値が肝障害とは言えないということで、ストレートに肝細胞の障害を表すALTがよいかと思います。

ALTを中心に検討してまいりますと、一般市民を代表とした研究でも、それから高ばく露者を含むポピュレーションでやった研究でも、PFASのばく露量が多いと肝逸脱酵素が高値になるという傾向は全体に出ています。

ただ、NHANES、一般の人口で見たものでは、用量反応関係がちょっと不自然といえますか、最初の低ばく露のところから1段階上がると増えるのですが、その後、頭打ちになるというようなこともあります。

一番きれいなのがウエストバージニア州のC8のプロジェクトですが、これは十分位で検討されていて、比較的きれいな用量反応関係が出ておりますけれども、しかし、いろいろ

な研究が必ずしも一貫した用量反応関係を示していないというところもあります。

ALTは特に肝細胞障害を比較的ストレートに表すので重要視はされるのですが、多くの研究が横断研究であるということと、そうであると因果の逆転ということも十分にあり得る。すなわち、肝臓がよくないので排泄が遅れて、PFASが高値になるというような関係もあり得るということから、動物実験で因果関係が推認できるということでありましたけれども、ヒトの研究がストレートにそのままそれを裏づけているとはちょっと言いにくく、用量反応関係が現れにくいものも結構あったりしますので、総じて現時点では肝臓に影響を与え得るけれども、しかし、肝臓の機能の変動の範囲が正常範囲の中に収まってしまいうぐらいの変化で、肝疾患の発生を直接見たものはないということもあって、正常範囲内の変動が果たして臨床的に意味があるものかどうかという疑問も残る。すなわち、因果関係は推定しかねるということと、肝疾患のマーカーの変動の範囲が必ずしも病的なゾーンに入っていないということから、現時点ではそのままPODの導出に用いるにはちょっと根拠が不足するというような結論でございます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかに肝臓を御担当くださいました小池先生、広瀬先生、何か追加でコメント等ございますでしょうか。

小池先生、いかがでしょうか。

○小池専門参考人 小池です。ありがとうございます。

私も実験動物のところを担当させていただきましたけれども、説明いただいた内容については、先ほど石塚先生がおっしゃったとおりだと思います。

まとめのところにもありますけれども、PFASの毒性作用機序の解明というところに大きく寄与するということは、動物実験のデータも重要であるとは思いますが、やはりここも非常に高濃度のばく露が行われている実験条件においては、ヒトのメカニズムというところに関しても疑問が出てくるところもありますので、注意が必要かなということも考えております。

結論としては、実験動物のデータを用いた評価というのは、現状では肝毒性に関しては難しいのかなと、まとめに記載していただいているとおりです。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

広瀬先生、追加コメント等ございますでしょうか。

○広瀬専門参考人 川村先生からの解説について、特にコメントするところはありません。

主にコレステロール、ここには出ていませんけれども、あとはALTというのは割と共通して低用量で見られてはいるのですけれども、その解釈とか、用量反応性については不明確なところが多いかなと感じました。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかの先生から、肝臓について何か質問、コメント等ございますでしょうか。よろしいですか。

私のほうから幾つか気づいたことがあるのですが、例えば実験動物のデータで、1 ページ目の一番後ろから2 ページ目にかけてカニクイザルのデータが出ていますが、投与濃度が0.03、0.15、0.75 mg/kg 体重/日と3濃度設定されているのですが、0.75 mg/kg 体重/日ではカニクイザル6匹中2匹が死亡しています。ということは、残りの生き残った4匹で肝障害のいろいろなマーカーを測定して、肝障害が起こっているというデータなので、これはかなり高濃度での観察結果なのかなと思います。その点について、石塚先生も小池先生も高用量ということについてはコメントされていたと思います。

それから、酸化ストレスなのですが、2 ページの18行目からの論文でだけ出てきます。20行目に肝臓のマロンジアルデヒド濃度が増加しているということと、23行目に肝臓中過酸化水素濃度の増加ということです。たまたま私も原著を見たのですが、グラフを見ると1.5倍ぐらいの増加で、2倍も上がっていないなという実験データです。論文を書いた本人たちがタイトルに酸化ストレスという言葉を入れていて、強調したがついているような感じもあるので、ほかにも酸化ストレスが起こっているエビデンスがあるのかどうか、もう少し慎重に調べたほうがいいかなと思いました。なので、もしこの論文が唯一のエビデンスだとしたら、酸化ストレスという言葉ワーキンググループの見解に入れることについてはもう少し議論が必要かなと思いました。

実験動物に関して、お二人の先生、何か私のこの意見にコメント等ございますでしょうか。

○石塚専門委員 石塚です。

酸化ストレスのほうなのですが、申し訳ありません。こちらのほうに記載されていない肝毒性の論文で、割と酸化ストレスの論文があつて、最終的にはこちらに残らなかったのですけれども、それが頭にあつたので、つい載せてしまいました。先生がおっしゃるとおり、ここに掲載している論文の中でも酸化ストレスをメジャーに出しているところがそんなにないので、削る分には全く問題がないと考えております。実は修正過程で一度削ったのですけれども、その後復活させて残したという経緯がございますので、PPAR α 、CAR、PXRカスケードの活性化という形で記載をするのは全然異論はございません。ただ、メカニズム的にそれだけではないという論文が出ていますので、そのほかの要因という意味で酸化ストレスを追加させていただいたという経緯になります。

私のほうからは以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

小池先生、特に何かありますでしょうか。

○小池専門参考人 ありがとうございます。

今、石塚先生が言ってくくださったように、それ以外の機序として考えられることも書いておくということであれば、残したほうがいいのかと思いますし、その際に、ただ、この説明の中に酸化ストレスを示唆するような文献の表示が1文献しか出ていないという現状なので、そういった知見が他にもあるというようなことを追記した上で、酸化ストレスの増加も要因として考えられ得るというようなことを記載されてもいいのかなと思います。

あるいは、ここに書いていない文献、採用した文献に出ていないものとしては書かないということになれば、削除でもよろしいかと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

お二人の先生とも、その前のところで、4ページのワーキンググループの見解で、その機序としてという部分でPPAR α 、CAR、PXRカスケードの活性化が関与する可能性ということが言われていますけれども、それだけでは説明できないのではないかと。プラスアルファ別の要因もあるのではないかという観点から、酸化ストレスというのは一つの候補であるという位置づけであったと理解しました。

実は今出てきたPPAR α 、CARの関与についてなのですが、これはPFASに限らず、PPAR α を活性化するような化学物質というのは、ペルオキシソーム増殖剤とか、大体肝障害を起こすことが多く報告されています。なので、PFASに特異的な肝障害のメカニズムがあるのか、たまたまPFASはラットやマウスで非常に高く発現しているPPAR α の活性化を介して肝障害を起こしているのかという機序のところは、実は結構今後の評価の上で重要なところではないかと考えています。

今回、非常に限られた時間の中で文献調査を進めてきたので、機序に関する重要論文だからという観点での集め方よりは、ドーズレスポンスをきちんと押さえている論文を最優先でセレクトするという流れでやってきたと思います。なので、実際にはこの評価書の今までのたたき台もあまり機序については触れていない状態です。今日この後、コレステロールとか甲状腺とかいろいろ出てくると思うのですが、そこではとても動物種差が大事になってきて、なぜ動物種差があるのかというときに、機序としてPPAR α などの関与というのは非常に大事になってくると私は考えています。今回このような形でワーキンググループの見解というのを取りあえず一度まとめてみたわけですが、もう少しこの点については、

機序についても踏み込んで少し議論を進めていったほうがいいのではないかと私は考えております。

というのは、PPAR α はヒトでは非常に発現が低くて、ヒトのPPAR α を細胞に無理やり突っ込んでもあまりPFASにレスポンスしないという報告もあって、つまり、ヒトでは肝障害、肝臓のいろいろな変化というものにPPAR α に依存しない何か関わっているのではないかと。でも、ラットで実験するとPPAR α に依存する現象が前面に出てきているということが起こっているのかなという気がしています。そうすると今回、ヒトのデータでALTが上がるという疫学報告が出てきているわけで、肝障害に関しては、ラットだけでなくヒトでも肝障害はどうやら起こっていきそうだとということで、ほかのエンドポイントに比べると少し動物種差が小さいのかなとは思いますが。ただ、ALTの上昇後にこんな肝障害が起きたという臨床的なアウトカムはほとんど報告がないと川村先生からも御報告がありました。動物では解剖ができますので、病理的に見てこういう症状があったという、サルの場合には一部死亡例が出るぐらいまで濃度を上げて実験ができるという、そういうところがあるので、この辺について少しどうしたらいいかなとちょっと悩んでいるわけなのです。

いろいろ勝手にしゃべりましたけれども、先生方、何かこれらの点について御意見、コメント等ございましたらお願いします。

肝臓については、この文献調査を行ってきた過程で、さらにもう少し論文が見つかってきていまして、今回の肝臓のデータは、ほとんどが成熟動物へのPFASの投与なのですが、継代的なPFASばく露によって、次の世代の肝臓への影響はどうかというのを見ている論文も実は出てきているようですので、この辺も含めて、もう少し継続的な議論が必要かなと思っております。

それと、先ほどの酸化ストレスについても、もしエビデンスがあるのであれば、きちんと確認した上で、紹介するなら紹介するというところで、まだ作業半ばかなという印象を持っております。

広瀬先生、お願いします。

○広瀬専門参考人 今の姫野先生の肝障害という定性的なくくりからすると、共通のメカニズムがあるのかなというのは分かりますけれども、動物はいかんせんヒトに比べて4桁くらい高い用量域と、疫学データでそこまで高いものはないかもしれませんが、ヒトは肝障害に行くところまでは見られていないということもあって、評価書としては何か普遍的なメカニズムが共通するかもしれないということと、用量ではこうだったということの説明するためには必要だとは思いますが。これがないと、定性的には同じなのに、どうして評価しなかったのかという疑念を招くことになるので、量的な関係も含めてメカニズムと一緒に説明できるようなことがもし可能ならば、やったほうが良いとは思いますが。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかに先生方、何か。

動物の話に偏ってしまったのですが、疫学データについて、先生方、何かございますでしょうか。紹介された疫学データ、NHANESとかは一般的なアメリカ人でPFASのレベルが高い人と低い人を比べる研究だと思うのですが、6ページに、いわゆるC8健康プロジェクト、実際にかかなり高濃度のPFOAの汚染があった地域での調査が行われていて、ここでの肝障害というのは非常に重要な知見になるかなと思って見えています。一応統計的にはALTの有意な上昇が見られるようなのですが、例えば6ページの一番下を見ますと、ALTの高値のオッズ比がおよそ1.1倍~1.2倍ということで、なかなかこれは微妙なところかなと思ってます。いろいろな調査で肝障害のゴールドスタンダード的な指標であるALTが確かに数値としては上がっている、これは非常に多くのエビデンスがあるのですが、その具体的な上昇の程度はどうかというのを見たときに、有意に上がっているということと、肝障害の臨床的な懸念が出てくるレベルに行っているのかどうかという、そういう観点も必要かなと。川村先生の御説明だと、そういうアウトカムはまだエビデンスはないのではないのかというようなことでしたが、何か。

広瀬先生。

○広瀬専門参考人 もっと高い濃度の職業ばく露のデータでは、たしか出ていないのです。川村先生が解説している職業ばく露では、高濃度では変化がないというところで、用量相関がそこで、C8プロジェクトも高いと言われますけれども、ちょっと高いだけで、職業ばく露はもっと高いところで起きているので、そこに矛盾があるというのは、川村先生の解説のとおりです。

○姫野座長 僕が見落とししたかもしれないですけども、その情報は今回、この文献紹介の中にあっただほうがいいと思います。どうしても今回のような集め方ですと、ポジティブな影響があったドーズレスポンスが見られそうなものを優先的にセレクトしてきているのですが、ネガティブなデータも非常に、しかも高濃度汚染、あるいは職業ばく露があった場所では重要かという気もするので、もしここに載っていないのであれば、載せてもいいのかなと思います。もしワーキンググループとして、高濃度ばく露を受けた作業者でも肝障害がほとんど起きていないということを結論の中に述べるのであれば、その根拠となる文献を示したほうがいいかなとちょっと思いました。

川村先生、いかがでしょうか。

○川村専門委員 NHANESでも、それから高ばく露者を含む集団でも、用量反応関係があるというものでも、低用量でぼんと上がった後、横ばいしないし下がってきいたりするので、説明がしづらいのです。直線的とか、あるいは指数関数的に上がってくれると納得しやすいのですけれども、低用量の第1分位だけが低くて、そこから上は全部高いという

ようなパターンが多かったのです。上がったものでも、ALTが正常範囲内のやや高いというぐらいで、要するに明確な逸脱とか、あるいは肝臓の明確な病変を示したものはないので、しかも、先ほど姫野先生がおっしゃっていただいた高ALTになるオッズが1.1とか1.2というところ、ほかの交絡要因とかがちょっと悪さをすると、すぐそのくらいになってしまうので、胆管がんが大阪で出たときのように30倍とか、そんなものであれば交絡の調整を超えた影響が言えるとは思いますが、1.1とか1.2というのは何かちょっとあるとすぐ出てしまう数字なので、要するに説得力にちょっと欠けて、数学的には関連は出ているのだけれども、用量反応関係の形であるとか、その程度であるとかが大変おとなしいので、それをもって根拠にするのは難しいとか、それから、最初に言いましたように横断研究なので、直接因果が言えない。動物実験の裏づけがあって、これは明らかにPFASの影響で肝機能が悪くなるのだということが明確に言えていけば、ヒトにおいても、横断研究だけでも因果の関係はあるのかもしれないという推論ができるわけですが、その辺がよほど明確であればヒトの研究を使ってもいいと思いますが、何ぶん腑に落ちにくいパターンを示すことが多いので、二の足を踏むというところです。

○姫野座長 ありがとうございます。

いずれにしても、実験動物でも、疫学データでも、ALTという指標が上がるというエビデンスは広く浅く出ているけれども、その値の上がり方のパターンから、この辺までが安全とか、この辺からは危険とかというような定量的な議論をするには、今の情報はまだ厳しいのではないかと印象を持ちました。

それと、もう少し文献も追加したほうがよさそうなところがありますので、肝臓についてさらにもう少し作業を進めて、改めてまた確認をするというようなことにしたいと思います。

肝臓の御担当の先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、続きまして、代謝と内分泌、資料4について事務局から説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 資料4について御説明いたします。

資料4は、代謝（コレステロール）と内分泌等についてまとめております。

構成については、資料3と同じようになっております。

記載内容の要点については、先ほどと同様、御担当いただいた委員の先生方に御説明いただきたいと思います。

また、関連する情報として、参考資料2と参考資料3を御準備ください。

参考資料2は、EPA IRISが7月にPFHxSについてドラフトを公表した資料の概要をまとめております。1ページ目を御覧いただきますと、RfDを免疫で算出しているのですが、2

ページ目を御覧いただきますと、臓器／器官特異的なRfDを実験動物を用いた甲状腺への影響で算出しております。

また、参考資料3を御覧ください。こちらについては、前回のワーキンググループで一覧をお示しした関連文献のほかに、国内で実施されたPFASに関連する疫学研究である北海道スタディについても検討してはどうかとの御意見をいただきましたので、北海道スタディに関する公表文献の一覧をお配りしております。

また、資料4の7ページ目に、北海道スタディの研究全体の概要を記載しております。北海道スタディには札幌コホートと北海道コホートの2つのコホート研究があり、PFASとの関連についても検討されています。

事務局からは以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、代謝、内分泌につきまして、実験動物の文献に関して御担当いただきました石塚先生、御説明を簡潔にお願いいたします。

○石塚専門委員 こちらなのですけれども、肝臓とどのように切り離すのかというのがなかなか微妙なところかなと個人的には思っているのですけれども、まず、コレステロールなのですが、ほとんどの研究データが肝毒性として当初は扱っていたものにはなりません。こちらの記載のとおり、コレステロールに関しましては、PFOS、PFHxSのほうで記載がございまして、いずれもコレステロールはPFASにより低下の方向ということで報告がございました。

甲状腺ホルモンは、サルの方では増加しているといったようなことだとか、その下のPFHxSの方では、16行目ですけれども、甲状腺の上皮細胞の肥大あるいは過形成が報告されたといったようなことがございました。こちらは特に12行目のPFHxSのほうなのですが、もともと肝毒性や代謝のところに来た論文ではなくて、生殖・発生のほうの論文として取り扱っていたものが、実際にクリアに内分泌、コレステロールに関する記載があるということで、こちらのほうに掲載が行われているものであります。

海外・国際機関の評価基準といたしまして、先ほど事務局からの説明がございましたけれども、一旦そちらのほうは記載せずに、ATSDRの報告を記載しております。

こちらでも、ラット生殖・発生毒性試験のデータではあるのですけれども、23行目、甲状腺の濾胞上皮の肥大、これを一つの毒性として掲載をしているものになります。

それから、ワーキンググループの見解になりますけれども、1ページ28行目、まずコレステロールになります。PFASのばく露については、総コレステロールの低下というところで、先ほど申し上げましたとおりヒトの毒性の傾向として記載をしております。ただし、ここにヒトの話を載せていいのかが分からないのですけれども、動物とヒトでコレステロールの代謝が非常に異なるということで、あくまでも動物の場合、特にげっ歯類の

場合には、PFASばく露によるコレステロールの増減というのが、ヒトに当てはめるのがかなり難しいかなというようなことが考えられますので、そういったような見解を掲載しております。

それから、甲状腺について2ページ目の6行目以降になりますが、ラットにPFHxSを投与することによって、繰り返しになりますが、甲状腺濾胞上皮細胞が肥大する危険性の報告がされております。ここも少しヒトの話が入ってきてしまっているのですが、甲状腺の場合は、実はラットとヒトのほうで少し動態が異なるということが既に報告されておまして、甲状腺の感受性がヒトと特にげっ歯類、ラットとは異なるということが既に研究ベースで分かっておりますので、ラットでの減少をそのままヒトに外挿することはもちろん少し慎重になるべきかと考えておまして、そのような記載をここに残しております。

以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、続きまして疫学のほうで、特にコレステロールについて御担当いただきました川村先生、簡単に御説明をお願いいたします。

○川村専門委員 コレステロールについても御報告いたします。

今、石塚先生から大事な示唆があったのですが、コレステロールは肝機能と不可分であるというお話がありまして、1つ重要なポイントで、コレステロールというのは大半が肝臓で合成される。食事由来のコレステロールも少しあるのですが、大半は肝臓で合成されます。そういう意味では、アルブミンと並んで肝臓の産物であるので、むしろ低下するということが慢性肝疾患などでは問題になります。肝硬変になりますとアルブミンもコレステロールも低下してまいりますので、そういう意味で低下が問題になるということは、主に慢性の肝疾患では出てくるので、コレステロールが下がるということが病的になる場合もありますが、欧米の国際機関は全てコレステロールが上がることを問題視しているということから、この辺は論議の整合性をつける必要があるかとは思います。

それは置いておきまして、今の手に入る文献の範囲では、やはりNHANES、一般人口を対象とした検討がたくさんなされております。一般人口であって、昔は日本とアメリカを比べるとアメリカのほうがコレステロール値が高かったのですが、最近はもう逆転していて、日本人のほうが高いぐらいです。

アメリカのNHANESの結果を見ると、高コレステロール血症を総コレステロール値で170 mg/dL以上、それからLDLコレステロール値で110 mg/dL以上としており、日本の健康診断で高値に異常マークがつくのが120とか140 mg/dLですので、採用した論文では110 mg/dLという、日本人では全く平均値かそれ以下ぐらいのレベルのところから高コレステロールに入れてしまっているわけです。これでコレステロールが高いと言えるのかというレベルを

高コレステロールにしていたりするので、感覚が合わなくなってくるのですが、これで見ても用量反応関係はないわけではないのですけれども、例によって横断研究であるということも一つですし、先ほど言いましたように、コレステロールが上がるのがいけないのかどうかという根本的な問題に突き当たります。肝臓における合成能ということになると低値がいけないということになるし、高コレステロールを招来するというのであれば、動脈硬化性疾患を増やすのは確かだけれども、片方で、膜の必須成分であったり、ホルモンの必須成分であったりして、プロテクティブなファクターも十分にあるということで、欧米では主に右上がり、厳密に言うとJの字カーブを示して、高コレステロール領域が問題になるのだけれども、日本では先ほど言った極端に高い値を除けば右下がりになる。すなわち、動脈硬化性疾患では多少右上がりなのですが、がんであるとか、あるいは大動脈病変は右上がりですけれども細動脈の硬化は右下がりということで、脳卒中の脳出血であるとか、あるいは穿通枝系の脳梗塞であるとかは、コレステロールはむしろプロテクティブに作用するぐらいですので、そうすると、一体コレステロールはどういう状態がいいのかということが問題になってきます。高値と言っても、とんでもない高値であれば別ですけれども、ここで検討されているような一般人のレベルにおいては、少々高いことがいけないというわけではなくて、最近ではコレステロールについては、あまりストリクトな制限は求めない風潮になってきています。

そう考えると、そもそもコレステロールをアウトカムとして取り上げていいかどうかというかなり根源的な問題が起きてくるので、関連が見られるということは確かだとしても、それをもって国の規制につなげていくというのは少し無理があるかもしれないということで、今のところ、結果は見たけれども、これを国の食品安全を考える際の重要マーカーとするということには多少疑問が残るということになります。

さらに甲状腺については、ターゲットとなるフリートリヨードサイロニンとか、あるいはサイロキシンのレベルについてはあまり大きな影響がなさそうですし、あるいはTSH、下垂体から出る刺激ホルモンとの関係も不自然なところがあるので、これも少しターゲットとするには難しいところがあるという至って歯切れの悪い報告ですけれども、これで検討するのは難しいなというところになります。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

甲状腺ホルモンについては北海道スタディのデータが出てきておりますので、池田先生のほうから、そこをもう少し詳しく御説明いただけるとありがたいです。

○池田専門参考人 池田です。よろしくお願いいたします。

北海道スタディに関しましては、7ページの20行から、先ほど事務局から御説明いただきましたとおり、簡単にコホートを2つ、札幌と北海道に関して記載しております。

7ページの30行目からが札幌ポートに関するデータになっております。詳しくは書かれているとおりになりますけれども、PFOSが母親のTSHを下げて、子供のTSHを上げるという結果が認められております。

ページをめくりまして、8ページの14行目からが今度、北海道の大規模コホートに参加した母子ペアの結果となっております。こちらは結果のほうがちよっと込み入っております、甲状腺抗体を測定しております、甲状腺抗体の有無で層別化すると少し結果が逆転するという事と、男女で結果が逆向きになっているという事を報告しております。

10ページの甲状腺のところに見解としてまとめております。胎児期ばく露になりますので、胎児期ばく露の結果を代謝（コレステロール）、内分泌のほうに移したような形になっております。

まとめとしては、PFASと甲状腺ホルモンに関しては、母親のほうではTSHが下がって、子供のほうではTSHが上がるということもあるのだけれども、北海道スタディ、大規模のほうでは、抗甲状腺抗体の有無によって結果が変わるということになっていることと、先ほど川村先生からもお話がありましたとおり、標的ホルモンであるFT4に関してはあまり変化がなく、TSHが母親と児で逆方向に変化していたということが結果となっております。

メカニズムとしても非常に説明が難しいことから、最終的なまとめとしては、ばく露がヒトの甲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と記載させていただきました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

内分泌、代謝に関して、小池先生、広瀬先生も御参加いただいておりますが、何か追加コメント等ございますでしょうか。小池先生、いかがでしょうか。

○小池専門参考人 ありがとうございます。

特に追加はないのですが、今御説明いただいたように、実験動物のほうに関しましては、ヒトと代謝が異なるという問題があるので、こちらのデータを評価に用いるのは難しいと思いますし、知見においても、まだ明確な情報が公開されていないということかと思っておりますので、エンドポイントとして代謝、内分泌を設定するのは現状では難しいのかなと考えております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

広瀬先生、何か追加ございますでしょうか。

○広瀬専門参考人 私は疫学のほうで担当させていただきましたけれども、川村先生から

も説明がありましたし、あと、甲状腺のほうも説明があったとおり、用量反応関係を説明するにはまだ情報不足、あるいは用量関係が不明確という指標となるのかなと思っています。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、何か質問、コメント等ございますでしょうか。

松井先生、お願いします。

○松井専門委員 細かいことなのですけども、資料4の1ページの32行目で、げっ歯類ではほぼHDLコレステロールしか存在しないというのは言い過ぎだと思います。ヒトと違って確かにHDLコレステロールの割合は高いですけども、げっ歯類でもHDLコレステロールの半分か3分の1くらい、状態にもよるのですが、LDL、VLDLコレステロールは存在していて、それなりの量は血中にあるはずですので、この文章は再考いただけたらありがたいと思います。ほぼHDLコレステロールしか存在しないとまでは言い切れないということです。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

私も賛成で、私が読んだ文献で、低いなりにげっ歯類でVLDLへの影響を見ている論文もありましたので、この表現は書き過ぎかなと、修正が必要かなと思います。

ほかにどなたかございますでしょうか。よろしいですか。

私のほうから、まずコレステロールについて言いますと、ヒトでは川村先生御指摘のようにコレステロールの指標としての意義そのものをどう考えるべきかという問題もあるのですが、ただ、いろいろな報告で、ヒトではPFASばく露によってコレステロール値が上がっているという、このこと自体はたくさん報告があります。ところが、なぜだろうと思って実験動物のデータを見ると、ことごとくPFASばく露でコレステロールが下がっているという全く逆転しているわけです。甲状腺ホルモンの場合には、げっ歯類の特殊性ということがありますが、今回見ていただきますと、1ページ目の最初の文献、カニクイザルについても、血清コレステロールが下がっているのです。ということは、ヒトだけ上がる。サルも、ラットやマウスも血清コレステロールは下がるという全くの逆転が起こってしまっていて、どう考えたらいいだろうかと。

本来は実験動物というのは、ヒトで起こった現象のメカニズムを解明する上で有用なのですが、逆のことが起こっているので、動物のデータからの外挿ということももちろんできませんし、メカニズムを考える上でも、ちょっと考え物である。

ただ、結果は逆なのですが、ヒトでコレステロールが上がって動物では変化しないとい

うわけではなくて、ヒトでは上がり、動物では下がる。だから、何かが起こっていると。なぜこのような変化が起こるのかということに関しては、何か大事なPFASの作用というのが隠れている可能性はあるので、そういう知見はもう少しちゃんとフォローしていく必要があるかなと思います。

ただ、この状況ですので、コレステロールに関して、動物のデータから外挿して、ヒトへの安全性を評価するということはまず基本的に難しい。かつ、川村先生御指摘のように、コレステロールというサロゲートマーカーが上がっているということが、臨床的アウトカムに実際どのようにつながるのかということについて、まだほとんどエビデンスがない。ただ、コレステロール値が上がりましたという状況で、それだけで何らかの判断をするのは、まだちょっと情報があまりにも少ないのではないかという状況かなと思います。

川村先生。

○川村専門委員 7ページの10行目から、ヒトに投与した半ば実験的な研究があるのですが、英国の標準的な抗がん剤治療のところでは、これは進行性のがん患者という特殊な事例で、例数も50名足らずなので、あくまでも参考情報ですけれども、これではPFASの1種類を含む薬剤を投与して、ばく露量が多いほどコレステロールは減少したという結果になっていますので、基本的には量の問題、ヒトでも非常に多量に投与する、条件が違うので単純な比較はできませんけれども、量が多いとばく露量の増加に伴ってコレステロール値が減少するという事は認められていますので、量の問題が重要な意味を指すのは、どんな薬剤でもそうなのですが、PFASに限らないと思います。多量に投与すると何らかの直接、間接の影響で臓器の障害を起こして、コレステロールの合成を阻害してしまうという事はあるかもしれないので、その辺、ヒトにおいてどうなのかということと、日常生活レベルでのばく露でどうなのかということを見ると、動物実験のコンディション、あるいは人間でも人為的に特殊な状態で投与した条件と、日常生活レベルの条件に差があるということで、この辺りは整理して記載する必要があるかだと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

あと、甲状腺ホルモンなのですが、石塚先生からもコメントがございましたように、げっ歯類、ラットの甲状腺ホルモンの代謝というのは非常にヒトと異なっている。血液中で結合するたんぱく質、ヒトではTBG、サイロキシンバイディンググロブリンというたんぱく質が血中で甲状腺ホルモンを輸送するのですが、ラットにはそれが存在しないということで、非常に結合力の低いアルブミンやトランスサイレチンというのが代わりに運んでるので、甲状腺ホルモンが簡単に言えばすぐ足りなくなりやすいという状況があります。これは毒性学の教科書にも、甲状腺ホルモンへの影響というのをラットで調べるときには要注意であるということが指摘されております。

ただ、事務局から簡単に御報告がありましたように、EPA IRISのほうでPFHxSに関するドラフトが出て、その中で免疫に対する影響を最重視しているのですが、もう一つ重視している指標として甲状腺ホルモンへの影響があります。ただし、ヒトではなくて、ラットのデータに基づいて、甲状腺ホルモンに対して影響があるということで、何らかのPOD値まで出しているのです。ですから、海外の評価機関が実験動物での甲状腺ホルモンへの影響、具体的にはT4の値が下がる、血清中のサイロキシン濃度が下がるということについて、それなりに重視している状況があります。

それから、今回、資料4の1ページ目で、甲状腺ホルモンのデータが実はPFHxSの論文だけピックアップされているのですが、EPA IRISの報告もあって、きちんと調べ直すと、我々が最初にこの文献集めをしたときのリストの中にも、実はPFOSでも甲状腺ホルモンへの影響があるという、ラットあるいはカニクイザルの論文もありました。そういう論文が少し抜け落ちているようですので、海外の評価機関がこれだけ重視しているのであれば、そのところはもう少し丁寧に我々も見えていく必要があるかなと思っております。実際、論文を見ると、本当に濃度依存的にきれいに血清T4濃度が下がっていくのですが、もしかしてそれがラットでしか起こらない現象であったら、それをどう考えたらいいのかということをもう少しきちんと吟味する必要がある。

先ほど池田先生から報告がありましたように、ヒトではT4レベルそのものは下がっていないということでした。池田先生、それによろしいですか。周辺のいろいろな関連たんぱく質の濃度は上がったり下がったりするものがありますけれども、北海道スタディ、普通の日本人の血清中のレベルの話なのですが、そこでT4が下がったというデータはないわけですね。

○池田専門参考人 抗甲状腺抗体で層別化をすると、例えばPFOS、PFOA、PFHxSに関しては、T3、T4が動くというデータはないです。男児で、抗甲状腺抗体がマイナスのときに、PFOAでFT3が下がるということはヒトでも認められています。北海道スタディでも認められています、それだけです。子供に関してはこれだけになります。

○姫野座長 ありがとうございます。

ですから、ヒトでは、甲状腺ホルモンに関しては、微妙なデータということで、ラットやほかの動物、今回掲載されていないので追加が必要だと思うのですが、その論文を見ると、T4は下がるのですが、T3は変わらず、TSHも変わらない。普通の甲状腺機能低下症とはちょっとパターンが違う変なデータになっておりますので、もう少しこのところを今後、文献をもう一回集め直して、動物実験について慎重に調べて、かつ、動物種差の問題について、ある程度これもまた機序を考えなければいけないのですが、機序にも踏み込んでいかないと、どう評価するかという結論が出せないかなと感じております。

コレステロールに関しても、甲状腺ホルモンに関しても、非常に動物種差というのが大

きな要因になってきています。もう少し資料収集と吟味が必要かなという状況かと思えます。

先生方、ほかに何か追加でコメント等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、内分泌と代謝（コレステロール）については、さらにもう少し情報を収集しつつ、機序についても、なぜこのような動物種差が起こるのかということについても含めて検討をしていきたいと思えます。よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、続きまして、次に資料5、神経について事務局より説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 お手元に資料5を御準備ください。

資料5については、今まで御議論いただきました資料3及び資料4と同じ構成となっております。

記載内容の要点については、同じように御担当いただきました先生方に御説明いただきたいと思えます。

事務局からは以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

神経については私と渋谷先生が担当になっておりますが、本日、渋谷先生は御欠席ですので、私のほうから簡単に説明をしたいと思います。

資料5の1ページ目に2つの文献情報が出ておりますが、動物実験に関して、ほぼこれだけがセレクトされています。上の論文が、成熟マウスにPFOSを与えた場合、15行目からの下の論文は、母親マウスの母乳を介してPFOSを与えた場合です。神経への影響として、物体の認識能、一遍見せたものをちゃんと覚えていて、次に変えたときに識別できるかみたいないろいろな試験を行って、何らかの影響が出たと。それは記憶、学習につながるころなので、脳の中の海馬が大事な場所になるわけですが、その海馬で、上の論文でも下の論文でも、何らかの生化学的な変化、あるいはアポトーシスなどの形態的な変化が観察されたという論文が出ております。

これに関しては一度、EPAの2021年のドラフトでは神経への注目すべき論文として、特に母親の母乳を介してPFOSを与えた際の子供マウスへの影響を見たときのデータからPODを出しているのですが、EPAはその後の改定版の2023年のドラフトでは、なぜかこれについてはもう扱っていない。引用はしているのですが、それをサポートするようなさらなる他の研究報告がまだない、エビデンスがちょっと少ないのではないかという評価でした。

ワーキンググループの評価といたしましても、2ページ目の7行目に書きましたが、PFASばく露によって神経系への影響が示唆されるものの、知見が限られており、同様のエビデンスが追加されていない、ちょっと少ないということで、評価エンドポイントとして取り上げないこととしました。ヒトに関しては神経への影響というものが今回のワーキンググ

ループの作業ではほとんどピックアップされておりましたので、実験動物の知見についてのみということになります。

以上なのですが、これについて先生方、何か質問、コメント等ございますでしょうか。

追加いたしますと、母乳を介して生後1日目から14日目までの子供のマウスにPFASを与えたという実験については、その時期に海馬が非常に急成長する、非常に感受性の高い時期であるはずだということで、この時期に投与したということになっております。いかなせんこの2つの論文しかないという状況です。

何かございますでしょうか。

浅見先生、お願いします。

○浅見専門参考人 ありがとうございます。

あまり詳しくなくて教えていただきたいのですけれども、神経関係のエンドポイントとしましては、このような記述のあるようなものが一般的でしょうかというのが1つと、あと、疫学的なデータのようなものは特に今回は当たらなかったという理解でよろしいでしょうか。

2点お願いします。

○姫野座長 神経について、これが一般的かどうかというのは、私も神経の専門家ではないのですが、脳を解剖して見るのではなくて、いろいろな行動試験をして、学習機能が低下したとか、よく迷路試験とかが行われるかと思いますが、迷路試験のほうが一般的かと思いますが、恐らくいろいろな試験を実際にはやった上で、有意な差が出たのが物体識別試験で、それを論文化したのではないかと、憶測ですが、そういう気がしております。2つの論文がそこに変化があったと言っているのもので、一度、EPAは2021年では2つの論文が出ているということを最初は重視したのですが、2023年の次のバージョンでは重視してないです。

疫学に関しては、恐らく欧米はPFASに限らず環境化学物質が子供の神経・発達に影響を与えている可能性ということに関して非常に敏感な印象を持っています。なので、いろいろな論文が出ているのですが、PFASについても検討していないわけではないと思います。今回ドーズレスポンスがある程度明確になっている論文を探すという作業の中ではピックアップされなかったと思います。PFAS以外にも、いろいろな環境汚染物質によって、子供の神経・発達に影響が出るのではないかという研究は山のように行われていると思います。よろしいでしょうか。

○浅見専門参考人 ありがとうございます。

一度スコープには入れていただいたところ、顕著なものはなかったということで、理解いたしました。ありがとうございます。

○姫野座長 ほかに何かございますでしょうか。

それでは、神経については特に御意見がなければ、全体としては最終的に実験動物のデータと疫学データを合わせて何らかの最終的なコメントをしていく形になると思うのですが、神経についてはちょっとどうしたらいいかなと困っているわけですが、御担当の渋谷先生とも意見交換をして、先に進めて、何らかの変更があった場合には、また先生方に御確認をお願いしたいと思います。

それでは、議題（１）は以上で終わりになります。

議題（２）その他について、事務局からお願いいたします。

○猪熊課長補佐 御審議ありがとうございました。

今後の作業の御依頼につきましては、追って事務局より御連絡させていただきます。

○姫野座長 これについて、特に先生方から質問等ございませんか。

全体で何か一言コメントしたいとか、先生方、ございますでしょうか。

浅見先生。

○浅見専門参考人 申し訳ありません。

一番最初のところで物性の表記があったのですが、その中でLogオクタノール／水分配係数の関係のものはなかったのですが、物性の挙動を見るときに重要な指標かなと思いますので、Log Dの値を入れていただくとありがたいと思うのです。恐らく溶解度まで溶かすことはない物質だと思いますので、むしろ微量の挙動を見るときには、そちらのほうが重要な物性かなと思いました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

森田先生からも、水への溶解性についての情報をもう少し詳しくという御指摘があったと思います。PFASは水にも油にも溶けるというのが一般的な理解かと思いますが、そこについて具体的な数値、実測値があれば実測値をもっときちんと出してほしいという御指摘かと思いました。

ほかに何かございますでしょうか。

個人的には、何せヒトで起こっていることと実験動物で起こっていることが逆転していたり、なかなか困ったなという印象を持っております。

それでは、先生方、これで終わりにしたいと思いますので、どうもありがとうございます。