

PFAS 評価書（案）【免疫】

●. 免疫

(1) 動物試験

① 免疫抑制

a. 文献情報

(a) PFOS

C57BL/6 マウス（雌）の妊娠 1～17 日に PFOS（カリウム塩：純度 98% 以上）を経口投与（0.1、1.0、5.0 mg/kg 体重/日）し、生後 4 及び 8 週齢の児マウス（雌雄、各投与群・各週齢 12 匹）を用いて発生免疫毒性を評価した。その結果、PFOS を 5.0 mg/kg 体重/日以上投与した児マウスにおいて、雄は雌よりも血清中 TH1/TH2 型サイトカイン、テストステロン及びエストラジオールの濃度増加が鋭敏であり、TH2 サイトカイン（IL-4）が過剰となる TH1/TH2 サイトカインの不均衡（4 週齢の雌雄及び 8 週齢の雄）、1.0 mg/kg 体重/日以上投与した雄の児マウスにおける血清テストステロンの減少が観察された。加えて脾臓（5.0 mg/kg 体重/日投与群、4 週齢の雌雄）と胸腺（5.0 mg/kg 体重/日投与群、4 週齢及び 8 週齢の雄）の細胞数減少、脾リンパ細胞増殖低下（5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄）、脾臓 NK 細胞活性の低下（ ≥ 1.0 mg/kg 体重/日投与群の 8 週齢の雄、5.0 mg/kg 体重/日投与群の 4 週齢の雄及び 8 週齢の雌）、4 週齢の児マウスにおけるヒツジ赤血球（SRBC）に対するプラーク形成細胞（PFC）反応の低下（ ≥ 1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌）を認めた。以上の結果から、テストステロンを介した内分泌機能は、PFOS によって誘発される TH1/TH2 の不均衡に部分的に関与している可能性があり、これらの影響は、若齢及び成体マウスの両方で検出されたが、雌よりも雄の方が PFOS に対する感受性が高いことが示唆された（Zhong et al. 2016）（参照 1）。

B6C3F1 マウス（7～8 週齢の雌雄各群 5 匹）に PFOS（カリウム塩：純度 98%以上）を 28 日間経口投与（0、0.005、0.05、0.1、0.5、1、5 mg/kg 総投与量（TAD））した結果、雄マウスでは、0.5 mg/kg TAD 以上の用量で NK 細胞活性が増加したが、雌マウスでは変化しなかった。また、脾臓 T 細胞の免疫表現型は、雌では最小限の変化であったが、雄では 0.1 mg/kg TAD

1 以上で T 細胞サブポピュレーションが変化した。SRBC に対する PFC 反応
2 は、雄マウスでは 0.05 mg/kg TAD 以上、雌マウスでは 0.5 mg/kg TAD 以
3 上で抑制された。血清トリニトロフェニル (TNP) 特異的 IgM 力価は、TNP-
4 LPS (リポ多糖) 感作後の PFOS ばく露 (21 日間投与、0.334 mg/kg 体重
5 /日) によって 62%低下した。T 細胞依存的 SRBC と T 細胞非依存的 TNP-
6 LPS の両方の抗原で IgM 産生が抑制された。PFC 反応抑制に基づく NOEL
7 は、雄で 0.00464 mg/kg TAD ($ED_{50} = 0.021$ mg/kg TAD)、雌で 0.0927
8 mg/kg TAD ($ED_{50} = 0.59$ mg/kg TAD) と算出された (Peden-Adams et al.
9 2008) (参照 2)。

10
11 C57BL/6 マウス (8~10 週齢の雄、各群 10 匹) に PFOS (カリウム塩 :
12 純度 98%以上) を 60 日間経口投与 (0、0.5、5、25、50、125 mg/kg TAD)
13 した結果、リンパ球増殖の抑制 (50 mg/kg TAD 以上) 及び NK 細胞活性の
14 非線形の変化がみられたほか、プラーク形成細胞 (PFC) 反応は 5 mg/kg
15 TAD 以上で抑制された。PFC 反応抑制に基づき、PFOS を 60 日間ばく露
16 した雄マウスの NOAEL は 0.5 mg/kg TAD と算出された。これらの用量で
17 の血清 PFOS 濃度は、それぞれ 0.674 ± 0.166 及び 7.132 ± 1.039 mg/L で
18 あった (Dong et al. 2009) (参照 3)。

19 20 (b) PFOA

21 C57BL/6N マウス (6~7 週齢の雌、各群 8 匹) に PFOA (アンモニウム
22 塩 : 純度 98%以上) を 15 日間飲水投与 (0、3.75、7.5、15、30 mg/kg 体
23 重/日) した。その結果、IgM 合成は 3.75 mg/kg 体重/日以上で用量依存的
24 抑制がみられたが、IgG 力価への影響は小さく、3.75 mg/kg 体重/日と 7.5
25 mg/kg 体重/日の用量では増加した。二次多項式モデルを用いた解析の結果、
26 BMD_{1SD} は 3.06 mg/kg 体重/日、 $BMDL_{1SD}$ は 1.75 mg/kg 体重/日と算出さ
27 れた (Dewitt et al. 2008) (参照 4)。

28
29 Crl:CD-1(ICR)BR マウス (雄、各群 20 匹) 及び Crl:CD(SD)IGS BR ラ
30 ット (雄、各群 10 匹) に直鎖 APFO (PFOA アンモニウム塩) を 29 日間
31 経口投与 (0、0.3、1、10、30 mg/kg 体重/日) した結果、ラットでは、SRBC
32 抗体産生への影響は認められなかったが、10 mg/kg 体重/日以上で、体重増
33 加率の減少、血清コルチコステロンの濃度増加という全身毒性が観察され

1 た。マウスでは、10 mg/kg 体重/日以上で、末梢血中の好中球と単球数の増
2 加及びそれに伴うリンパ球数の減少、加えて体重減少、肝臓重量の増加、血
3 清コルチコステロン濃度の増加という著しい全身毒性とストレスが観察さ
4 れた。また、10 mg/kg 体重/日以上では、IgM 抗体産生の減少、脾臓及び胸
5 腺の重量と細胞数の減少、胸腺及び脾臓のリンパ組織の減少や萎縮が観察
6 されたが、これらの免疫所見は、全身毒性及びストレスに対する二次反応で
7 あると考えられた。本結果及び他の知見から、著者らは免疫応答低下の
8 NOAEL を 1~2 mg/kg 体重/日と示している (Loveless et al. 2008) (参照
9 5)。

10 ② 炎症の亢進 (免疫促進)

11 a. 文献情報

12 (a) PFOS

13 Dong ら (2009) と同条件の試験において、炎症性サイトカインである
14 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 の反応に対する PFOS の影響を評価するために、
15 C57BL/6 マウス (雄、各群 6 匹) に PFOS を、60 日間経口投与した (0、
16 0.0083、0.0167、0.0833、0.4167、0.8333、2.0833 mg/kg 体重/日 (0、0.5、
17 1、5、25、50、125 mg/kg TAD)。その結果、1 mg/kg TAD 以上で腹腔マ
18 クロファージ比率の増加、5 mg/kg TAD 以上で腹腔マクロファージの IL-1
19 β 産生 (*ex vivo*) の増加がみられた。さらに、腹腔マクロファージ (25 又
20 は 50 mg/kg TAD 以上) 及び脾臓マクロファージ (50 又は 125 mg/kg TAD
21 以上) は、*in vitro* のリポ多糖 (LPS) 刺激の有無に関わらず炎症性サイト
22 カイン (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 産生の増加を示し、*in vivo* の LPS 刺激
23 でも類似の傾向がみられた。25 又は 50 mg/kg TAD 以上では、脾臓の炎症
24 性サイトカイン遺伝子及びがん原遺伝子 *c-myc* の発現増加を認めた。また、
25 LPS による刺激応答で観察された炎症性サイトカインの血清中濃度は、125
26 mg/kg TAD の PFOS ばく露によって大幅に上昇した (Dong et al. 2012)
27 (参照 6)。
28

29 (b) PFOA

30 ICR マウス (雄、各群 10 匹) に PFOA (アンモニウム塩：純度 98%以
31 上) を 21 日間飲水投与 (0、2、10、50、250 mg/L) した結果、脾臓では、
32 すべての用量で CD81 リンパ球の減少、50 mg/L 以上で CD41 リンパ球の
33

1 増加が観察された。また、250 mg/L で白脾髄のリンパ球の過形成は増加し
2 たが、赤脾髄に大きな変化はみられなかった。一方、胸腺では、250 mg/L
3 で CD81 リンパ球が増加し、皮質と髄質の厚みは減少したが、リンパ球は
4 より密に配列されていた。さらに、脾臓では炎症性サイトカイン遺伝子
5 *TNF- α* 、*IL-1 β* 、*IL-6*の発現量、脾臓と胸腺では、がん原遺伝子 *c-myc* の
6 発現量が増加した。脾臓における *IL-1 β* 遺伝子発現と CD4⁺CD8⁻ T 細胞数
7 の増加は 50、250 mg/L 群で、*TNF- α* 遺伝子、*IL-6* 遺伝子及び *c-myc* 遺伝
8 子の発現増加は 250 mg/L 群で、胸腺における *c-myc* 遺伝子の発現増加は
9 50、250 mg/L 群でそれぞれ統計学的に有意であった (Son et al. 2009) (参
10 照 7)。

11
12 毒性試験として、BALB/c マウス (雌、各 5~15 群) に PFOA (純度 96%
13 以上) を 4 日間経皮投与 (耳介塗布) (0、0.01、0.1、0.25、0.5、1、1.5%
14 (0~50 mg/kg)) し、過敏症試験として、BALB/c マウス (雌、各群 5 匹)
15 に PFOA を 4 日間経皮投与 (0、0.5、0.75、1.0、1.5% (0~50 mg/kg))
16 した。過敏症試験では、さらに、1 日目と 10 日目にアレルゲンの卵白アル
17 ブミン (OVA、7.5 μ g) とのカリウムミョウバン (ALUM、2.0 mg) を腹腔
18 内投与することにより免疫 (感作) し、19 日目と 26 日目に咽頭吸引により
19 OVA (250 μ g) を経気道投与して気道過敏性を誘発した。その結果、OVA
20 のみの対照群と比較して、脾臓細胞充実度 (Spleen cellularity) 減少 (0.5%
21 以上) 及び脾臓重量減少 (0.5%以上)、胸腺重量減少 (0.75%以上) 及び胸
22 腺細胞充実度 (Thymus cellularity) 減少 (1.0%以上)、血清総 IgE 濃度増
23 加 (0.75%以上) 及び血清 OVA 特異的 IgE 濃度増加 (0.75%以上) が観察
24 された。また、気道過敏性評価では、B220⁺脾臓細胞減少 (1.0%以上)、血
25 清総 IgE と OVA 特異的 IgE の増加傾向が認められ、間質、気管支周囲、血
26 管周囲への好酸球とマクロファージの浸潤の亢進、気道分泌細胞の肥大と
27 壊死など多面的な炎症反応が用量依存的に確認された。以上の結果から、
28 PFOA ばく露は、環境アレルゲンに対する IgE 反応を増強する可能性が示
29 唆された (Fairley et al. 2007) (参照 8)。

30

③ リンパ組織変化

a. 文献情報

(a) PFOS

SD ラット (6~8 週齢の雌雄、各群 10 匹) に PFOS (純度 96%以上) を 28 日間強制経口投与 (0, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg/kg 体重/日) した結果、用量依存的な骨髄の細胞減少及び脾臓の髓外造血の発生率の増加が観察され、骨髄の細胞減少は雄で 1.25 mg/kg 体重/日群から、雌で 2.5 mg/kg 体重/日群から、脾臓の髓外造血は雌雄ともに 1.25 mg/kg 体重/日群から有意差が認められた (NTP 2022) (参照 9)。

(b) PFOA

取り上げるべき知見はなかった。

④ 免疫 (動物試験) のまとめ

a. 免疫抑制

EPA (2023, Draft) は、PFOS について、Zhong ら (2016) の生後 4 週齢の雄仔の SRBC に対する PFC 反応低下の BMDL (3.3 mg/L) から PFOS の POD_{HED} を求め (5.32×10^{-4} mg/kg 体重/日)、このデータから Candidate RfD を算出した (2×10^{-5} mg/kg 体重/日)。複数の研究から一貫した免疫抑制の知見が得られているが、EPA では、Zhong ら (2016) の文献が免疫抑制を示す文献の中で比較的低い用量設定かつ感受性の高い時期 (生後 4 週齢) で評価していることを理由に POD 候補に選択している (EPA 2023a, Draft) (参照 10)。

また、EPA (2023, Draft) は、PFOA について、Dewitt ら (2008) のデータの BMDL (18.2 mg/L) から PFOA の POD_{HED} を求め (2.18×10^{-3} mg/kg 体重/日)、Candidate RfD を算出し (7×10^{-6} mg/kg 体重/日)、合わせて、Loveless ら (2008) のデータの BMDL (57.6 mg/L) から POD_{HED} を求めた (6.91×10^{-3} mg/kg/day)。EPA では、Dewitt ら (2008) と Loveless ら (2008) の IgM 抗体産生の低下はワクチン接種に対する免疫応答の低下という疫学的知見と一致すると評価し POD 候補として選択している (EPA 2023b, Draft) (参照 11)。

(1) ① a と上記に提示した情報から、PFOS 及び PFOA をマウスに投与すると、免疫応答の低下が認められた。PFOS の NOEL は 0.00464 mg/kg

1 TAD (0.000166 mg/kg 体重/日) (Peden-Adams et al. 2008) (参照 2)、PFOA
2 の BMDL_{1SD} は 18.2 mg/L (Dewitt et al. 2008) (参照 4)であった。また、
3 PFOS の妊娠マウスへの投与による仔の免疫応答低下の BMDL は 3.3 mg/L
4 であった (Zhong et al. 2016) (参照 1)。

5 6 b. 炎症の亢進 (免疫促進)

7 (1) ② a から、PFOS 及び PFOA をマウスに経口投与又は経皮投与する
8 と、炎症性サイトカインの発現やアレルギー反応・病態の亢進が認められた。
9 経口投与による PFOS の免疫促進 (腹腔マクロファージ IL-1 β 産生の増加)
10 の LOAEL は 5 mg/kg TAD (0.0833 mg/kg 体重/日) (Dong et al. 2012) (参
11 照 6)、PFOA の免疫促進 (脾臓 IL-1 β 遺伝子発現の増加) の LOAEL は 50
12 mg/L (Son et al. 2009) (参照 7)であった。

13 14 c. リンパ組織変化

15 EPA (2023, Draft) は、PFOS について、NTP (2019) のラット脾臓髓外
16 造血の BMDL (雄 9.59 mg/L、雌 2.27 mg/L) から PFOS の POD_{HED} を求め
17 た (雄 1.23×10^{-3} mg/kg 体重/日、雌 2.91×10^{-4} mg/kg 体重/日)。雌のデー
18 タから算出された Candidate RfD は 1×10^{-6} mg/kg 体重/日であった。また、
19 雌雄ともに病理組織学的変化が確認されており、骨髓細胞減少の証拠を伴っ
20 ていること、免疫細胞の変化を報告した他の文献とも一致することから POD
21 候補に選択している (EPA 2023a, Draft) (参照 10)。

22 (1) ③ a と上記に提示した情報から、PFOS をラットに経口投与すると、
23 脾臓の髓外造血の発生率の増加など免疫組織の障害が認められ、BMDL は
24 2.27 mg/L であった (NTP 2022) (参照 9)。ラット、マウスにおける免疫組織
25 の障害は、(1) ③ a に提示した文献も含め複数の研究から報告されている。

26
27 上述の(1)④ a ~ c から、PFOS 及び PFOA ともに、経口投与により SRBC
28 に対する IgM 抗体産生や PFC 反応など免疫応答の低下が示された。これら
29 の免疫抑制を示唆する報告は複数認められた。一方で、PFOS 及び PFOA の
30 経口投与による炎症性サイトカインの増加や PFOA の経皮投与によるアレル
31 ギー反応・病態の亢進といった免疫促進の影響も報告されている。また免疫組
32 織における細胞構成や病理組織学的な変化も観察されている。これより、
33 PFOS 及び PFOA は、免疫系に作用し免疫抑制及び免疫促進いずれの反応も

1 修飾する可能性があると考えられる。ヒトにおいてもワクチン効果の低下と
2 いった免疫抑制の報告のみならずアレルギー疾患との関連性を示唆する報告
3 があることから、動物試験の知見はこれらのサポートデータになる可能性も
4 ある。しかしながら、全身毒性やコルチコステロンの上昇を伴うストレスを引
5 き起こす高用量群のみで影響が検出されているケースもあることから、動物
6 試験データの評価には注意が必要である。現時点では、動物試験からヒトに外
7 挿するだけのデータが揃っていないことから、より低用量でも影響が検出さ
8 れるかどうかの検証やメカニズム解析など、試験的研究の進展が求められる。
9 PFHxS については動物試験における免疫影響に関する知見が不足しており、
10 今後の研究が必要であると考えられる。

11 12 (2) 疫学

13 ① 文献情報

14 フェロー諸島で行われた前向き出生コホート研究において、1997～2000 年
15 に子どもが生まれた 587 組の母子ペアを対象に、妊婦及び子どもの 5 歳時の
16 血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDA) 濃度と子どもの 5
17 歳及び 7 歳時の破傷風及びジフテリアの抗体価の関連について調査された。
18 妊婦の血液は妊娠 32 週目に、子どもの血液は 5 歳時のワクチン接種前に採取
19 され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の幾何平均値 (25%ile 値、75%ile
20 値) は、妊婦については PFOS で 27.3 (23.2、33.1) ng/mL、PFOA で 3.20
21 (2.56、4.01) ng/mL、PFHxS で 4.41 (2.56、8.43) ng/mL、5 歳児につい
22 ては PFOS で 16.7 (13.5、21.1) ng/mL、PFOA で 4.06 (3.33、4.96) ng/mL、
23 PFHxS で 0.63 (0.45、0.88) ng/mL であった。血清 PFAS 濃度及び抗体価を
24 Log で変換した重回帰モデルによる解析 (年齢及び性別で調整) の結果、妊婦
25 の血清 PFOS 濃度は子どもの 5 歳時ワクチン接種前のジフテリア抗体濃度と
26 強い負の関連を示し、妊婦の血清 PFOS 濃度が 2 倍になると子どもの 5 歳時
27 ワクチン接種前のジフテリア抗体濃度の差は -39% (95%CI : -55～-17%) で
28 あった。また、子どもの 5 歳時の PFOS 及び PFOA 濃度と 7 歳時 (386 名)
29 における破傷風抗体及びジフテリア抗体との関連について、PFOS 及び PFOA
30 が 2 倍になった場合に抗体価が臨床的保護レベル 0.1 IU/mL を下回るオッズ
31 比 (年齢、性別、7 歳時のワクチンの種類で調整) を算出したところ、破傷風
32 抗体の臨床的保護レベルを下回るオッズ比は PFOS で 2.61 (95%CI : 0.77～
33 8.92、p=0.1245)、PFOA で 4.20 (95%CI : 1.54～11.44、p=0.0065)、ジフテ

1 リア抗体の臨床的保護レベルを下回るオッズ比は PFOS で 2.38 (95%CI:0.89
2 ~6.35、p=0.0820)、PFOA で 3.27 (95%CI : 1.43~7.51、p=0.0057) であっ
3 た (Grandjean et al. 2012) (参照 12)。

4
5 また、上述の Grandjean ら (2012) と同じコホートにおいて、1997~2000
6 年に生まれた 587 名の子どもを対象に、生後 18 か月目、5 歳時、7 歳時及び
7 13 歳時の血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA 及び PFDA) 濃度とジフテリア
8 及び破傷風に対する抗体濃度の関連について調査された。13 歳時点の抗体濃
9 度についての重回帰分析 (年齢及び性別で調整) の結果、ジフテリア抗体濃度
10 は、13 歳及び 7 歳の PFAS 濃度が高いと低下する傾向がみられ、統計学的に
11 有意差がみられたものとしては、ワクチン接種なし又は救急外来歴のない集
12 団 (519 名) において、PFOA へのばく露量が 2 倍になると抗体濃度差は
13 -25.3% (95% CI : -42.5~-3.0、p=0.029) であった。また、間接影響 (Indirect
14 effect) 及び全体影響 (Total effect) について構造方程式モデルで解析 (年齢
15 及び性別で調整) した場合も同様の傾向がみられ、特に救急外来歴のない集団
16 (519 名) においては、減少傾向がみられた (PFOS Indirect : -38.2% (95%
17 CI : -47.9~-13.3、p=0.002)、PFOA Indirect : -19.8% (95% CI : -35.4~
18 -0.5、p=0.045)、PFHxS Indirect : -16.2% (95% CI : -29.3~-0.6、p=0.042))。
19 一方、破傷風抗体濃度については、明確な関連はみられなかった (Grandjean
20 et al. 2017a) (参照 13)。

21
22 さらに、同じコホート研究において 2007~2009 年 (Cohort 5) に子どもが
23 生まれた 490 名の母子ペア (母親の妊娠時年齢中央値 : 30.6 歳) を対象に、
24 子どもの出生時 (At birth)、18 か月目及び 5 歳時の血清 PFAS (PFOS、PFOA、
25 PFHxS、PFNA 及び PFDA) 濃度と 5 歳時の破傷風及びジフテリアの抗体価
26 の関連について調査された。子どもの出生時血清 PFAS 濃度は、出産予定日
27 約 2 週間後 (about two weeks after the expected term date) に採取された
28 母親の血液の血清 PFAS 濃度 (487 名) で代替され、血清 PFOS、PFOA 及
29 び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 8.26 (6.22、10.71)
30 ng/mL、PFOA で 1.40 (0.95、1.95) ng/mL、PFHxS で 0.20 (0.13、0.31)
31 ng/mL であった (Timmermann et al. 2017 より引用)。子どもの 5 歳時の血
32 液はワクチン接種前に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央
33 値 (25%ile、75%ile) は、18 か月時点 (275 名) では PFOS で 7.1 (4.5、10.0)

1 ng/mL、PFOA で 4.7 (3.5、6.3) ng/mL、PFHxS で 0.2 (0.1、0.4) ng/mL、
2 5 歳時点 (349 名) では PFOS で 4.7 (3.5、6.3) ng/mL、PFOA で 2.2 (1.8、
3 2.8) ng/mL、PFHxS で 0.3 (0.2、0.4) ng/mL であった。血清 PFAS 及び抗
4 体の濃度を Log2 で変換した重回帰分析 (年齢及び性別で調整) の結果、出生
5 時 PFOA 濃度と 5 年後の抗体濃度の間に負の関連がみられ、出生時の PFOA
6 ばく露量が 2 倍増えるごとに抗体濃度は破傷風で -22.25 (95%CI : -35.25 ~
7 -2.64) %、ジフテリアで -18.93 (95%CI : -33.16 ~ -1.66) % 減少した。破傷
8 風においては 18 か月時及び 5 歳時の PFOA 濃度でも同様に減少傾向がみら
9 れたほか、有意差はみられなかったものの PFOS 及び PFHxS でも抗体の減
10 少傾向がみられた。また、Cohort 5 と 1997~2000 年に子どもが生まれた母
11 子ペア (Cohort 3、コホートの詳細及び血清 PFAS 濃度の記載なし) のデー
12 タを融合して同様の解析を行ったところ、出生時の PFOA ばく露量が 2 倍増
13 えるごとに抗体濃度は破傷風で -17.59 (95%CI : -28.28 ~ -5.17) %、ジフテ
14 リアで -17.28 (95%CI : -29.11 ~ -4.74) % 減少した。PFOS 及び PFHxS で
15 も同様の減少傾向がみられ、破傷風については PFHxS (-8.24 (-15.05 ~
16 -0.89) %) で、ジフテリアについては PFOS (-24.47 (-36.90 ~ -9.60) %)
17 でも、減少がみられた。(Grandjean et al. 2017b) (参照 14)。

18
19 また、これらの研究結果に基づき、5 歳及び 7 歳における破傷風とジフテリア
20 抗体濃度に関する血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDA)
21 濃度の BMD と BMDL が算出された。(Grandjean and Budtz-Jørgensen
22 2013) (参照 15)。

23
24 ドイツの 1 歳児 101 名 (乳児用粉ミルク哺育児 : 21 名、母乳哺育児 : 80 名)
25 を対象とした横断研究において、血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、
26 PFBS、PFHxA、PFDA、PFDoDA 及び ADONA) 濃度と各種抗体価の関連
27 について調査された。血漿の PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の平均値 (±標
28 準偏差、濃度範囲) は、乳児用粉ミルク哺育児では PFOS で 6.8 (±3.4、2.8
29 ~19.3) µg/L、PFOA で 3.8 (±1.1、1.6~6.4) µg/L、PFHxS で 1.7 (±1.1、
30 <0.25~0.6) µg/L、母乳哺育児では PFOS で 15.2 (±6.9、1.9~34.8) µg/L、
31 PFOA で 16.8 (±6.6、2.6~36.7) µg/L、PFHxS で 2.1 (±1.3、0.3~7.1)
32 µg/L であった。直線モデルにより解析したところ、血漿 PFOA 濃度とインフ
33 ルエンザ菌 b 型 (r = 0.32)、破傷風 (r = 0.25)、ジフテリア (r = 0.23) に対

1 するワクチン抗体濃度との間には、負の関連がみられたが PFOS については
2 有意な関連はみられなかった。また、ワクチン抗原特異的な T 細胞からの IFN-
3 γ 低下がみられた (Abraham et al. 2020) (参照 16)。

4
5 グリーンランドで行われた 2 種類のコホート研究 (INUENDO cohort study
6 及び IVAAQ cohort study) の片方又は両方に参加している 7~12 歳の子ども
7 338 名を対象とした横断研究において、血清 PFAS (PFHxS、PFHpS、PFOS、
8 PFOA、PFNA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度と破傷風及びジフテリアの抗体
9 濃度の関連が調査された。血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値
10 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 8.68 (6.52、12.23) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、PFOA で 2.28
11 (1.89、2.88) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、PFHxS で 0.69 (0.54、0.93) $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。交絡
12 因子 (授乳期間及び居住地) の情報が得られた 314 名のデータについて、血
13 清 PFAS 濃度を Log10 で変換した線形回帰モデル (上記の交絡因子で調整)
14 による分析の結果、血清の PFAS 濃度とジフテリア及び破傷風の抗体濃度の
15 間に負の関連の傾向がみられたが、有意差はみられなかった。破傷風及びジフ
16 テリアの予防接種歴が不明な子どもを除外した 169 名について解析を行った
17 ところ、PFHxS 及び PFOS の血清濃度が 1 ng/mL 増加するごとに、ジフテ
18 リア抗体濃度はそれぞれ 78 (95%CI : 25~94) %及び 9 (95% CI : 2~16) %
19 減少することが示された。破傷風抗体については有意な関連はみられなかつ
20 た (Timmerman et al. 2022) (参照 17)。

21
22 中国の上海市で行われた前向き出生コホート研究において、初産かつ最低 2
23 年間上海市に居住予定である 687 組の母子ペア (母親の平均妊娠時年齢 : 29.3
24 ± 3.8 歳) を対象に、出生時の胎児臍帯血血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA、
25 PFDA、PFUA、PFDoA、PFHxS 及び PFBS) 濃度と子どものアトピー性皮
26 膚炎リスクの関連について調査された。生後 6 か月目はオンライン、12 か月
27 及び 24 か月目は対面により、食事、住環境及び喫煙環境について調査された。
28 臍帯血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (範囲) は、PFOS で 2.48
29 (0.39~65.61) ng/mL 、PFOA で 6.98 (<0.09~29.97) ng/mL 、PFHxS で
30 0.16 (0.05~0.85) ng/mL であった。自然対数に変換した多重ロジスティック
31 回帰分析 (母親の年齢、妊娠前 BMI、妊娠週数、子どもの出生体重、両親の
32 教育歴、出産数、分娩様式、家族のアレルギーの有無、子どもの性別、家庭収
33 入、母親の民族性、父親の喫煙の有無及び授乳の有無で調整) の結果、女兒で

1 は PFOA の濃度増加は、アトピー性皮膚炎のリスクと関連し、その対応リス
2 クの Adjusted OR は 2.07 (95%CI : 1.13~3.80) であり、また、PFHxS で
3 は、最低四分位と比較した最高四分位がアトピー性皮膚炎と関連し、その
4 Adjusted OR は 2.30 (95%CI : 1.03~5.15) であった。一方、男児では有意
5 な関連はみられなかった (Chen et al. 2018) (参照 18)。

6
7 台湾で行われた 10~15 歳の子ども 456 名を対象とした症例対照研究 (喘
8 息患者 231 名、非喘息患者 225 名) において、血清 PFAS (PFOS、PFOA、
9 PFBS、PFDA、PFDoA、PFHxA、PFHxS、PFNA、PFTA) 濃度と喘息リス
10 クについて調査された。血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、
11 75%ile) は PFOS で 28.9 (14.1、43.0) ng/mL、PFOA で 0.5 (0.4、1.3)
12 ng/mL、PFHxS で 1.3 (0.6、2.8) ng/mL であった。重回帰分析 (年齢、性
13 別、BMI、両親の教育歴、間接喫煙 (Environmental Tobacco Smoke : ETS)
14 の有無及び調査月で調整) の結果、PFOS (Q1 vs Q4 Adjusted OR 2.63
15 (95%CI : 1.48~4.69))、PFOA (Q1 vs Q4 Adjusted OR 4.05 (95%CI : 2.21
16 ~7.42))、及び PFHxS (Q1 vs Q4 Adjusted OR 3.83 (95%CI : 2.11~6.93))
17 において喘息リスクとの間に正の関連がみられた。また、PFOS では喘息重症
18 度スコアと正の関連 (p for trend = 0.045) がみられた (Dong et al. 2013)
19 (参照 19)。

20
21 北海道スタディにおける札幌コホートに参加した 343 名の母子ペア (母親
22 の平均妊娠時年齢 : 31.3±4.4 歳) を対象に、妊婦の血清 PFAS (PFOS 及び
23 PFOA) 濃度と臍帯血血清 IgE 濃度 (n=231)、生後 18 か月までにおけるアレ
24 ルギーリスク (食物アレルギー、湿疹及び喘鳴) 及び感染症リスク (中耳炎)
25 との関連が調査された。母親の血液は妊娠 28~30 週目に採取され、血清 PFOS
26 及び PFOA 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は PFOS で 5.2 (3.4、7.2) ng/mL、
27 PFOA で 1.3 (0.8、1.7) ng/mL であった。子どものアレルギーについては母
28 親への自記式アンケートや ISSAC (International Study of Asthma and
29 Allergies in Childhood) 質問票を用いて調査し、子どもの感染症の既往歴は
30 母親へのアンケートにより調査した。1 次、2 次及び 3 次多項式回帰による分
31 析 (母親の妊娠時年齢、アレルギー歴、家から高速道路までの距離、子どもの
32 性別 (男女別の解析では除外)、出産歴、出産季節、血液採取時期で調整) の
33 結果、3 次多項式解析では女兒 (128 名) において血清 PFOA 濃度と臍帯血

1 血清 IgE 濃度との間に負の関連がみられた (Cubic : Estimate =-3.078
2 (95%CI : -5.431~-0.726)) が、男児においては有意な関連はみられなかつ
3 た。また、妊婦の血清 PFAS 濃度と子どもの生後 18 か月までにおけるアレ
4 ルギーリスク (食物アレルギー、湿疹及び喘鳴) 及び感染症リスク (中耳炎) に
5 ついてのロジスティック回帰分析 (母親の妊娠時年齢・教育歴・妊娠前 BMI
6 (アレルギーリスクのみ)、出産歴、両親のアレルギー歴 (アレルギーリス
7 クのみのみ)、子どもの性別、母乳哺育期間、間接喫煙の有無、血液採取時期で調整)
8 の結果、いずれも明確な関連はみられなかった (Okada et al. 2012) (参照 20)。

9
10 北海道スタディにおける北海道コホートにおいて、2003~2009 年に参加し
11 た者のうち 2,063 組の母子ペアを対象に、母親の血漿 PFAS (PFHxS、PFHxA、
12 PFHpA、PFOS、PFOA、PFNA、PNDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、
13 PFTeDA) 濃度と 12 か月及び 24 か月目のアレルギー疾患 (湿疹、喘鳴及び
14 アレルギー性鼻結膜炎) の関連について調査された。母親の血液は妊娠 28~
15 30 週目に採取され、血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、
16 75%ile) は、PFOS で 5.02 (3.71、6.83) ng/mL、PFOA で 2.01 (1.31、3.26)
17 ng/mL、PFHxS で 0.296 (0.222、0.395) ng/mL であった。ロジスティック
18 回帰分析 (母親の妊娠時年齢・教育歴、父親のアレルギー歴、子どもの性別 (男
19 女別解析では除外)、母乳哺育期間、出産回数で調整) の結果、女兒において
20 母親の血漿 PFOA 濃度の第 1 四分位群 (<0.2~1.31 ng/mL) に対する第 4 四
21 分位群 (3.26~24.9 ng/mL) でアレルギー発症リスクのオッズ比が減少 (OR
22 0.64 (95%CI : 0.42~0.97)) したが、男児では明確な関連はみられなかった。
23 また、PFOS 及び PFHxS については明確な関連はみられなかった。 (Okada
24 et al. 2014) (参照 21)。

25
26 また、上述の Okada ら (2014) と同じ北海道コホートにおいて、参加した
27 1,558 組の母子ペア (うち男児 793 名、女兒 765 名、母親の平均妊娠時年齢 :
28 31.1±4.4 歳) を対象に、母親の妊娠中血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、
29 PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA) 濃度と子どもの 4 歳までに
30 におけるアレルギー (喘鳴、湿疹、鼻結膜炎) リスクの関連について調査された。
31 母親の血液は妊娠 28~32 週目に採取され、血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS
32 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 4.925 (3.667、6.654) ng/mL、
33 PFOA で 2.013 (1.314、3.346) ng/mL、PFHxS で 0.296 (0.221、0.395)

1 ng/mL であった。アレルギー疾患は International Study of Asthma and
2 Allergies in Childhood (ISAAC) フェーズ 3 質問票にて評価された。ロジス
3 ティック回帰分析 (母親の妊娠中年齢・教育歴、両親のアレルギー歴、出産回
4 数、母乳哺育期間、保育所の利用有無、間接喫煙の有無及び子どもの性別 (男
5 女別の解析では除外) で調整) の結果、母親の血清 PFHxS 濃度の第 1 四分位
6 群 (<0.2~0.221 ng/mL) に対する第 4 四分位群 (0.395~3.386 ng/mL) の喘
7 鳴リスクのオッズ比が減少した (Q4 vs. Q1 OR 0.728 (95%CI: 0.497~1.06)、
8 p for trend = 0.038)。PFHxS とその他のアレルギー及びアレルギー全体との
9 明確な関連はみられなかった。PFOS 及び PFOA についてはアレルギーとの
10 明確な関連はみられなかった (Goudarzi et al. 2016) (参照 22)。

11

12 上述の Goudarzi ら (2016) と同じ 1,558 組の母子ペアを対象に、母親の妊
13 娠中血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、
14 PFTrDA) 濃度と子どもの 4 歳までにおける感染症 (中耳炎、肺炎、RS ウイ
15 ルス感染症、水痘のいずれかの発症) リスクの関連について調査された。ロジ
16 スティック回帰分析 (母親の妊娠中年齢・妊娠中喫煙の有無・教育歴、子ども
17 の性別 (男女別の解析では除外)、母乳哺育期間、出産回数、保育所の利用有
18 無及び間接喫煙の有無で調整) の結果、PFOS と感染症リスクの間に正の関連
19 (Q1 vs Q4 OR 1.61 (95%CI : 1.18~2.21)、p for trend = 0.008) がみられ、
20 その傾向は男児 (p for trend = 0.071) よりも女児 (p for trend = 0.036) に
21 おいてより強くみられたとされている。また、PFHxS と女児における感染症
22 リスクの間に正の関連 (p for trend = 0.045) がみられたが、男児では有意な
23 関連はみられなかった (Goudarzi et al. 2017) (参照 23)。

24

25 2003 年 2 月~2012 年 3 月に北海道コホートへ参加した者のうち、母親の
26 妊婦中の血液と子ども (7 歳時点) へのアンケートのデータが揃った 2,689 組
27 の母子ペア (母親の平均出産年齢 : 31.0±4.4 歳) を対象に、妊娠中の母親の
28 血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、
29 PFHxS) 濃度と子どもの 7 歳までにおけるアレルギー症状の発症リスクにつ
30 いて調査された。母親の血液は妊娠 28~32 週目に採取され、血漿 PFOS、
31 PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 5.12 (3.75、
32 7.02) ng/mL、PFOA で 1.94 (1.30、2.95) ng/mL、PFHxS で 0.30 (0.22、
33 0.41) ng/mL であった。一般化推定方程式 (GEE) モデルを用いて解析 (子

1 どもの性別、出産回数、母親の出産年齢・妊娠中喫煙の有無・妊娠前 BMI、
2 妊娠中の年間家計収入で調整)の結果、PFOA (RR 0.85 (95%CI: 0.77~0.94、
3 p=0.001)) 及び PFOS (RR 0.86 (95%CI : 0.76~0.98、p=0.020)) と湿疹の
4 間に負の関連がみられた。また、妊娠中血漿 PFAS 濃度と子の 7 歳までにお
5 ける感染症の発症リスクについてのロジスティック回帰分析 (性別、出産年齢、
6 出産歴、妊娠前 BMI、妊娠中の年間家計収入、授乳期間、兄弟の有無 (兄弟
7 有無別の解析では除外) で調整) の結果、PFOA (OR 1.17 (95%CI : 1.01~
8 1.37、p=0.043)) と肺炎の間に正の関連が、PFOS と RS ウイルス感染症 (OR
9 0.72 (95%CI : 0.56~0.91、p=0.007)) の間に負の関連がみられた。一方、四
10 分位ごとの解析の結果、非分類解析でみられなかった傾向として、兄弟のいな
11 い子どものみで PFOA と RS ウイルス感染症 (p trend=0.038) の間で正の関
12 連がみられたとしている (Ait Bamai et al. 2020) (参照 24)。

13
14 また、海外の機関での評価後に発表された (2021 年以降に公表された) 文
15 献について以下に示す。

16
17 米国にて、PFOS、PFOA、及び PFHxS を製造していた施設で働く従業員
18 と退職者 (415 名) を対象に、血清中 PFSA (PFOS、PFOA、PFHxS、PFBA、
19 PFBS、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFNA、MeFOSAA、EtFOSAA、PFOSA)
20 濃度と SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価 (S 抗原に対する IgG 抗体価と
21 中和抗体価) の関連について調査された。採血は登録時と登録後 5~6 週の 2
22 時点で行っており、血清 PFAS 濃度の測定は登録時のサンプルで行われ、
23 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 7.46
24 (3.53~18.00) ng/mL、PFOA で 1.63 (0.95~4.54) ng/mL、PFHxS で 2.20
25 (1.07~6.09) ng/mL であった。血清抗体濃度は両時点のサンプルについて
26 測定されたが、ワクチン接種後の経過時間が様々であったため、接種後経過時
27 間を説明変数に含む線形混合効果モデル (年齢、性別、種族、BMI、勤務場所、
28 喫煙頻度、免疫不全の有無、コルチコステロイドの使用有無、最近の抗原刺激
29 までの日数及び抗原刺激の種類 (ワクチンの種類及び接種回数並びに COVID-
30 19 への感染の有無で分類) で調整) による評価を行った。登録時の血清で測
31 定した PFOS 濃度が 14.5 ng/mL (四分位範囲) 増加するごとに、ワクチン接
32 種後の IgG 抗体価は 3.45 (95%CI : -7.03~0.26) %低下したが、統計学的に
33 有意ではなかった。中和抗体価についても同じ傾向 (% Δ -3.18 (95% CI : -

1 6.51~0.26))であった。血清中 PFOA 及び PFHxS 濃度との関連については、
2 PFOS と同様の結果であったが、抗体価低下の程度はより小さかった (Porter
3 et al. 2022) (参照 25)。

4
5 スウェーデンの Ronneby Biomarker Cohort に参加していた 20~60 歳の
6 309 名を対象として、SARS-CoV-2 ワクチン 2 回目接種の 5 週間後及び 6 か月
7 後の抗体価 (S 抗原に対する IgG 抗体価) と、接種前の血清で測定した PFAS
8 (PFHxS、PFHpS、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度と
9 の関連が調査された。血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (5%ile
10 ~95%ile) は、PFOS で 36 (3~200) ng/mL、PFOA で 2 (0.4~7) ng/mL、
11 PFHxS で 34 (0.6~236) ng/mL であった。抗体価を自然対数で変換した線
12 形回帰解析の結果、PFAS ばく露と、SARS-CoV-2 ワクチン接種後抗体価との
13 間に関連は観察されなかった (Andersson et al. 2023) (参照 26)。

14
15 米国にて、PFAS 混入飲料水のばく露を受けた地域で実施中のコホート研究
16 (the Michigan PFAS Exposure and Health Study) をベースに、mRNA
17 SARS-CoV-2 ワクチン接種者 226 名 (12~90 歳) を対象に、血清 PFAS (39
18 種類) 濃度と接種後抗体価 (S 抗原に対する IgG 抗体価) の関連について調
19 査された。血液はベースライン時 (ワクチン接種前) に採取され、血清 PFAS
20 濃度が測定された結果、11 種類 (PFOS、PFOA、PFHxS、PFHpS、PFNA、
21 MeFOSAA、PFDA、PFPeS、PFUNA、PFecHS 及び PFHpA) が対象者の
22 60%以上から検出されたため、この 11 種類を分析対象とした。対象者におけ
23 る血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の幾何平均値 (標準偏差) は、PFOS
24 で 10.49 (3.22) µg/L、PFOA で 3.90 (4.90) µg/L、PFHxS で 1.53 (3.72)
25 µg/L であった。ワクチン接種後抗体価の初期上昇フェーズ (ベースライン時
26 から visit 3 まで (visit 3 は 1 回目接種後 42~68 日、2 回目接種後 16~42 日
27 に相当)) と減衰フェーズ (visit 3 から visit 4 まで (visit 4 は 1 回目接種後
28 70~103 日、2 回目接種後 44~77 日に相当)) の各期間について、血清 PFAS
29 濃度と抗体価の動態との関連を評価した。PFOS、PFOA を個別のばく露因子
30 として扱った重回帰モデルと一般化推定方程式モデルに加え、複数の PFAS
31 混合効果を Weighted quantile sum 回帰及び Bayesian kernel machine 回帰
32 で分析した結果、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度いずれも、接種後ピー
33 ク時の抗体価、初期上昇フェーズの抗体価、減衰フェーズの抗体価のいずれと

1 も関連しなかった。11種類のPFASへの混合ばく露の寄与を評価した解析に
2 においても関連を認めなかった (Bailey et al. 2023) (参照 27)。

3
4 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
5 ートに参加した母子のうち235組 (母親の平均妊娠時年齢: 28.31 ± 3.95 歳)
6 を対象に、母親の血清中PFAS (PFOA、PFOS、PFNA、PFDA、PFUnA、
7 PFHxS、PFDoA、PFBS、PFOSA及びPFHpA) 濃度と、子どもが1歳の時
8 点で質問票により情報収集した過去1年間の感染症の症状 (感冒、気管支炎/
9 肺炎、下痢) の有無との関連について調査された。血清中のPFOS、PFOA及
10 びPFHxS濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOSで4.58 (3.31~6.14)
11 ng/mL、PFOAで45.82 (28.72~77.34) ng/mL、PFHxSで0.33 (0.27~0.39)
12 ng/mLであった。感染症の症状は、後に診療録で確認した。血清中PFAS濃
13 度を常用対数変換したロジスティック回帰解析及びポアソン回帰解析 (いず
14 れも母親の妊娠時年齢、妊娠前BMI、妊娠中の喫煙有無、教育歴、出産歴で
15 調整) の結果、PFOA濃度が常用対数単位増加するごとに、下痢のリスクが
16 4.99 (95%CI: 1.86~13.39) 増加し、PFOA濃度が10倍増加するごとに、
17 下痢の頻度は97%増加した。さらに、子どもが完全母乳で育てられた期間 (4
18 か月未満又は4か月以上) で層別すると、下痢に対するPFASばく露の悪影
19 響は、4か月以上母乳で育てられた子どもにおいてより顕著であった。出生前
20 PFASばく露と感冒又は気管支炎/肺炎との間には関連は認められなかった
21 (Wang et al. 2022) (参照 28)。

22
23 デンマークのthe Odense Child Cohort (OCC)に参加した母子のうち1,503
24 組 (平均出産年齢: 30.7 ± 4.5 歳) を対象として、母親の血清中PFAS (PFOS、
25 PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA) 濃度と子どもの4歳までの感染症による入
26 院との関連が調査された。母親の血液は妊娠8~16週目に採取され、血清
27 PFOS、PFOA及びPFHxS濃度の中央値 (最小値~最大値) は、PFOSで7.52
28 (0.49~27.5) ng/mL、PFOAで1.68 (0.27~12.5) ng/mL、PFHxSで0.36
29 (0.02~7.3) ng/mLであった。子どもの入院に関するデータは、国が運営す
30 る患者レジストリのICD-10コードにより特定した。感染症による入院を経験
31 した子どもは全体の26%であった。Andersen-Gill Cox 比例ハザードモデル
32 による解析 (母親の出産年齢・出産歴・教育歴、子どもの性別及び年齢で調整)
33 の結果、血清中PFAS濃度が2倍になると、感染症による入院のリスクが23%

1 上昇することが示された (HR 1.23 (95%CI : 1.05~1.44))。血清中 PFOA 又
2 は PFOS 濃度が 2 倍になると、下気道感染症の発症リスクがそれぞれ 27%
3 (HR 1.27 (95%CI : 1.01~1.59) 及び 54% (HR 1.54 (95%CI : 1.11~2.15))
4 増加した。同様の傾向が、上気道感染症及び他の感染症でも観察された。一方、
5 胃腸感染症による入院リスクは、血清中 PFOA 濃度との間に負の関連が観察
6 された (HR 0.55 (95%CI : 0.32~0.95)) (Dalsager et al. 2021) (参照 29)。
7

8 デンマークの COPSAC2010 コホートに参加した母子 738 組 (うち 700 組
9 における妊娠 24 週目時点の母親の平均年齢 (SD) : 32 (4) 歳) を対象に、妊
10 娠中の母体の血漿中 PFOS 及び PFOA 濃度 (グラフで記載されており、詳細
11 な数値の記載なし) と、子どもが 6 か月、1 歳 6 か月、6 歳時に調査した感染
12 症、喘息、アレルギー感作、アトピー性皮膚炎、肺機能測定との関連が評価さ
13 れた。妊娠中 PFOS 及び PFOA 濃度が高い場合に非アトピー性喘息表現型と
14 なり、感作に対する防御効果があることが示された。しかし、アトピー性喘息
15 や肺機能、又はアトピー性皮膚炎には影響がなかった。本文献では感染症への
16 影響も検証しているが、胎児期における PFOS 及び PFOA ばく露と感染症と
17 の間にも関連は観察されなかった (Sevelsted et al. 2023) (参照 30)。
18

19 米国の大規模横断調査 (NHANES) のデータを用いた研究では、12~19 歳
20 の青少年 2,189 名 (うち健常者群 1,903 名、喘息患者群 263 名) を対象に、
21 血清 PFAS 濃度と喘息、喘鳴、喘息発作、救急受診の既往との関連が調査さ
22 れた。血清 PFAS の濃度は四分位で分類され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS
23 濃度の平均値±標準偏差は、健常者群では PFOS で 13.39±0.48 ng/mL、
24 PFOA で 3.54±0.099 ng/mL、PFHxS で 3.54±0.16 ng/mL、喘息患者群で
25 は PFOS で 11.61±0.70 ng/mL、PFOA で 3.53±0.15 ng/mL、PFHxS で 3.50
26 ±0.38 ng/mL であった。ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、種族、BMI、
27 貧困所得比率及び健康保険の有無で調整) の結果、喘息、喘鳴、喘息発作、救
28 急受診の既往との間には関連は観察されなかった。性別で層別すると、男性で
29 は、第 2 四分位の血清 PFOS 濃度群 (6.90~12.40 ng/mL) で、現在の喘息
30 (OR 0.49 (95%CI : 0.27~0.91))、喘鳴 (OR 0.50 (95%CI : 0.29~0.86))、
31 及びこれまでの喘息歴 (OR 0.47 (95%CI : 0.26~0.87)) と負の関連があつ
32 た。第 3 四分位群と第 4 四分位群では有意な関連は観察されなかった。また、
33 血清 PFHxS 濃度では、第 1 四分位群 (<1.10ng/mL) と比較して、第 3 四分

1 位群 (1.50~3.00 ng/mL) で、喘鳴のリスクが高まった (OR 2.35 (95%CI :
2 1.31~4.21))。女性については、第 2 四分位群の PFOA 濃度群 (2.43~3.60
3 ng/mL) で喘鳴のリスクが低下した (OR 0.41 (95%CI : 0.19~0.87))。喘息
4 の者だけでみると、男性において血清 PFOA が第 3 四分位群 (3.75~5.07
5 ng/mL) で第 1 四分位群と比較して喘息のリスクを低下させ (OR 0.27
6 (95%CI : 0.10~0.72))、血清 PFHxS 濃度の第 4 四分位群 (> 3.90 ng/mL)
7 で喘息のリスクが低下することが示された (OR 0.21 (95%CI : 0.060~0.78))。
8 さらに、女性では血清 PFNA 濃度の第 2 四分位群 (0.60~0.90 ng/mL) は、
9 喘息 (OR 0.10 (95%CI : 0.021~0.51)) 及び救急受診 (OR 0.0077 (95%CI :
10 0.0012~0.51)) と負の関連が観察された (Pan et al. 2023) (参照 31)。

11
12 中国の公務員 7,051 名を対象としたコホートの参加者のうち、ベースライ
13 ン調査時に蕁麻疹ではなかった人を追跡し、1 年後に皮膚専門医によって蕁
14 疹の有無の評価を行い、蕁麻疹の確定診断がされた 70 名の症例と、蕁麻疹を
15 発症しなかった 70 名の対照 (年齢と性別でマッチング) を対象者 (平均年齢 :
16 36.3±8.6 歳) として、蕁麻疹発症リスクとベースライン時に測定した血清中
17 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA、PFHxS、PFHpA、PFBA、PFDA 及び PFUnDA)
18 濃度の関連について調査された。Bayesian kernel machin 回帰分析の結果、
19 PFAS 混合物は蕁麻疹発症と正の関連を示し、その中でも PFBA 及び PFHpA
20 が蕁麻疹発症に関連すると報告された (Shen et al. 2022) (参照 32)。

21 22 ② 海外・国際機関の評価概要

23 EPA (2023, Draft) は、(EPA 2021, Draft) の結果¹から BMR を変更 (2021
24 年 : 5%、2023 年 : 1/2 SD) し、血清濃度としての POD (mg/L) を変更した。
25 その結果、PFOA の子どもの血清抗破傷風及び血清抗ジフテリア抗体濃度の
26 低下に関する BMDL_{0.5SD} を、Budtz-Jørgensen と Grandjean (2018) の報告
27 から 3.47 ng/mL 及び 3.32 ng/mL を POD として算出している (EPA 2023b,
28 Draft) (参照 11)。

29 EFSA (2018) は、Grandjean ら (2012) の報告から、PFOS の子どもへ

¹ Grandjean ら (2012、2017a、2017b) 及び Budtz-Jørgensen と Grandjean (2018) の
報告から、PFOS の子どもの血清抗ジフテリア抗体濃度の低下に関する BMDL_{5RD} を 5.4×10^{-4} mg/L、PFOA の子どもの血清抗破傷風抗体濃度の低下に関する BMDL_{5RD} を 1.7×10^{-4} mg/L と算出。

1 の影響としてワクチン接種による抗体濃度の低下に関する BMDL₅ を 10.5
2 ng/mL と算出している (EFSA 2018) (参照 33)。その後、EFSA (2020) は、
3 Abraham ら (2020) の PFOS 及び PFOA のワクチン接種に対する免疫系の
4 反応の低下に関する報告をもとに、PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA の合
5 計として BMDL₁₀ を 17.5 ng/mL と算出している (EFSA 2020) (参照 34)。

6 FSANZ (2021) は、PFAS の血中濃度とワクチン反応低下、感染症に対す
7 る感受性の増加及び過敏症反応については、因果関係を確立するにはデータ
8 が不十分であり、エビデンスの不確実性と限界に基づいて、免疫調節は PFAS
9 の定量的リスク評価における critical endpoint として適切であるとは考えら
10 れないとしている (FSANZ 2021a) (参照 35)。

11 12 ③ 免疫 (疫学) のまとめ

13 PFAS の免疫機能に対する影響について、海外・国際機関における評価に用
14 いられた文献を中心に検討したところ、機関によりエビデンスの評価が一致
15 しておらず、確立された見解は示されていない。一方、免疫機能に対する影響
16 から POD を算出している場合には、多くがジフテリアや破傷風の抗体価がエ
17 ンドポイントとして用いられている。そこで、主な海外・国際機関の評価書 (案
18 を含む) の公表後 (2021 年以降) に報告された文献についても検討した (Porter
19 et al. 2022、Andersson et al. 2023、Wang et al. 2022 等)。

20 また、海外・国際機関の評価で採用された文献は、フェロー諸島における疫
21 学研究に偏っており、日本とは食文化、社会経済状況等が異なる地域における
22 結果であるため、日本で実施された疫学研究について、追加で評価することと
23 した。

24 25 a. ワクチン接種後の抗体価

26 PFAS ばく露量の増加がジフテリアワクチン接種後の免疫応答の低下を示
27 すという疫学的知見が蓄積されている。その一方で、エンドポイントとして採
28 用するための課題も浮かび上がった。

29 まず、過去の文献を含め、ジフテリア抗体価をエンドポイントとした文献の
30 多くは横断研究であり、因果関係を推論することは困難である。

31 次に、海外の評価機関で採用された文献のほとんどがフェロー諸島で進め
32 られた研究であり、PFAS を含む化学物質のばく露状況が特殊な集団を対象と
33 している。フェロー諸島では PFAS の主なばく露源として鯨肉の摂食が考え

1 られているが、鯨肉の摂食により PCB やダイオキシン類等の残留性有機汚染
2 物質にもばく露されることがわかっており、これらのばく露レベルは我が国
3 と比較しても高い(例:フェロー諸島臍帯血総 PCB の中央値 1.020 $\mu\text{g/g}$ (lipid)
4 (435 名) (Grandjean et al. 2001) (参照 36)、日本の都市部臍帯血総 PCB の
5 中央値 0.0458 $\mu\text{g/g}$ (lipid) (518 名) (Tatsuta et al. 2018) (参照 37))。フ
6 ェロー諸島の研究グループは、母親の血清中 PCB の濃度が高いと破傷風/ジ
7 フテリアの抗体価が低下することを報告しているが (Heilmann et al. 2006、
8 Heilmann et al. 2010) (参照 38, 39)、その後に表示された PFAS ばく露の影響
9 を検証した研究において、Grandjean ら (2017) は「PCB を共変量に加えた
10 解析において、目立った影響が観察されなかったことから以降の解析では
11 PCB を共変量から除外した」と報告しており、その詳細は示されていない
12 (Grandjean et al. 2017) (参照 14)。すなわち、ワクチン接種後の抗体価をエ
13 ンドポイントとした場合の PFAS ばく露の影響とその他の残留性有機汚染物
14 質ばく露の影響を切り分けた検証が必要と考える。

15 さらに、海外の評価機関では、ジフテリアや破傷風の抗体価に限定して評価
16 を進めているが、新たな文献を検討したところ、近年は SARS-CoV-2 ワクチ
17 ン接種後の抗体価への影響に関する知見も蓄積されていることがわかった
18 (Porter et al. 2022、Andersson et al. 2023、Bailey et al. 2023) (参照 25-
19 27)。SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価への影響については、PFAS の濃
20 度が高い場合に SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価の低下傾向を示す報告
21 があるものの、いずれも統計学的に有意な影響ではなかったことから、ジフテ
22 リアや破傷風と SARS-CoV-2 の抗体価では一貫した結果が得られていない。
23 その理由として、2 点が考えられる。まず 1 点目はジフテリアや破傷風の抗体
24 価をエンドポイントとした調査では対象が小児である一方、SARS-CoV-2 ワ
25 クチン接種後の抗体価をエンドポイントとした調査では成人や青少年が対象
26 であった。最近、成人と小児の免疫応答の違いについて SARS-CoV-2 に感染
27 した成人と小児の臨床検体を用いた解析が行われており (Yoshida et al.
28 2022) (参照 40)、成人はこれまでに感染した病原体に対する記憶免疫が存在
29 するため、獲得免疫が優位に機能するのに対し、小児は新たな病原体に対応す
30 るための自然免疫が優位に機能することが報告されている。このような成人
31 と小児の免疫応答の違いが PFAS に対する影響の違いとして現れている可能
32 性がある。2 点目として、ワクチンのモダリティの違いが考えられる。ジフテ
33 リアや破傷風のワクチンはトキシイドワクチンであり、SARS-CoV-2 のワク

1 チンは mRNA ワクチンである。トキシイドワクチンには、免疫活性化剤（ア
2 ジュバント）としてアルミニウム塩が添加されているが、mRNA ワクチンで
3 は mRNA やそれを封入した脂質ナノ粒子がアジュバントとして機能すると
4 考えられており、両者の間では免疫学的メカニズムが大きく異なると考えら
5 れる。

6 7 **b. 易感染性**

8 中国の調査（Wang et al. 2022）（参照 28）では、235 組の親子を対象に母親
9 の血清中 PFOA、PFNA 及び PFDA 濃度が増加すると下痢の頻度が高まるこ
10 とが報告された。デンマークの調査（Dalsager et al. 2021）（参照 29）では、
11 1,503 組の親子を対象に、母親の血清中 PFOA 又は PFOS 濃度が高い場合に
12 4 歳児の下気道感染症、上気道感染症及び他の感染症の発症リスクが増加し
13 た。一方、血清中 PFOA 濃度が増加すると、胃腸感染症による入院リスクは
14 低下した。

15 PFAS のばく露レベルが高くなると易感染性のリスクが高まる傾向を示す
16 報告がある一方、関連がないとする報告もあり、知見は一貫していない。研究
17 間で異なる感染症をエンドポイントとしていること、サンプルサイズが大きく
18 異なっていること、調整されていない交絡要因が影響している可能性がある
19 こと、さらに、ばく露レベルの違い等が影響している可能性などがその理由
20 と考えられる。

21 22 **c. アレルギー疾患**

23 デンマークの調査（Sevelsted et al. 2023）（参照 30）では対象が小児（1 歳
24 半～6 歳）であり、PFOS 及び PFOA はアトピー性喘息や肺機能、アトピー
25 性皮膚炎との間に関連は観察されなかった。NHANES では対象が 12～19 歳
26 の青年を対象に血清 PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA 濃度と喘息、喘鳴、喘
27 息発作、救急受診の既往との関連を検討したが有意な関連は観察されなかつ
28 た（Pan et al. 2023）（参照 31）。中国の調査（Shen et al. 2022）（参照 32）で
29 は平均 36 歳の成人を対象に PFBA 及び PFHpA が蕁麻疹のリスク要因にな
30 ることを報告している。また、同じく中国の調査では、女兒において PFOA、
31 PFDA、PFDoA 及び PFHxS の濃度増加に伴いアトピー性皮膚炎のリスクが
32 高まることが示されている（Chen et al. 2018）（参照 18）。

33 血中 PFAS 濃度とアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息等の発症との関連

1 について、一貫した影響は観察されておらず、相反した結果も報告されている。
2 この理由として、対象集団の年齢構成の違い、PFAS の測定物質の違い、エン
3 ドポイントの違いなどが考えられた。

4 5 **d. 我が国の疫学研究による知見**

6 我が国における疫学研究の知見として、アレルギー疾患をエンドポイント
7 とした文献が 5 編発表されている。いずれも北海道で進められている前向き
8 出生コホート研究である「環境と子どもの健康に関するモニタリング調査（北
9 海道スタディ）」の結果であり、これらは我が国における貴重な知見である。
10 北海道スタディでは、札幌コホート（対象者 514 名）と北海道コホート（対
11 象者 20926 名）の二つの出生コホート調査から構成されており、5 編のうち
12 1 編は札幌コホート（Okada et al. 2012）（参照 20）、4 編は北海道コホート
13 （Okada et al. 2014、Goudarzi et al. 2016、2017、Ait Bamai et al. 2020）
14 （参照 21-24）からの研究成果である。札幌コホートの研究（Okada et al. 2012）
15 （参照 20）では、PCB 及びダイオキシン類濃度と PFOS 及び PFOA との間に
16 正の関連性が観察されたことから、PCB やダイオキシン類濃度を調整変数と
17 した解析も実施している。PCB やダイオキシン類濃度で調整しても調整しな
18 くても PFOS 及び PFOA 濃度と生後 18 か月のアレルギー及び感染症との間
19 には関連は観察されなかった。しかしながら、北海道コホートの 4 文献では
20 PCB やダイオキシン類で調整した解析は行われていない。また、北海道スタ
21 ディの結果では、児の性別による影響の違いが観察されており、特に女兒は
22 PFAS ばく露によるアレルギーや感染症の影響を受けやすい可能性を示唆し
23 た。男女別の解析を展開している文献はまだ数が少ないものの、中国の調査で
24 は女兒において PFOA 等の濃度増加に伴いアトピー性皮膚炎のリスクが高ま
25 ることが示されている。性差に関するエビデンスの蓄積が重要と考える。加え
26 て、北海道スタディでのエンドポイントの取扱いとして、複数の感染症を統合
27 した場合に PFAS の影響が観察されているが、個別の疾患でみると PFAS の
28 影響が観察されていない。

29 また、わが国において、ワクチン接種後の抗体価との関連を検討した報告は
30 確認されなかった。

31
32 上述の a～d から、PFAS は免疫機能低下に関連している可能性があり、科
33 学的な根拠が蓄積されているものの、これらは、免疫機能の多様なフェノタイ

1 プをそれぞれ観察した研究結果であり、適切な BMD/POD 等を選定、設定す
2 るためには、十分な知見があるとは言いがたい。

3

4 (3) 免疫のまとめ

【事務局より】

当日の議論をお願いいたします。

5

6

1 <参照>

- 2 1. Zhong S Q, Chen Z X, Kong M L, Xie Y Q, Zhou Y, Qin X D et al.: Testosterone-
3 Mediated Endocrine Function and TH1/TH2 Cytokine Balance after Prenatal
4 Exposure to Perfluorooctane Sulfonate: By Sex Status. *Int J Mol Sci* 2016; 17
- 5 2. Peden-Adams M M, Keller J M, Eudaly J G, Berger J, Gilkeson G S, and Keil D
6 E: Suppression of humoral immunity in mice following exposure to
7 perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 2008; 104: 144-54
- 8 3. Dong G H, Zhang Y H, Zheng L, Liu W, Jin Y H, and He Q C: Chronic effects of
9 perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6
10 mice. *Arch Toxicol* 2009; 83: 805-15
- 11 4. Dewitt J C, Copeland C B, Strynar M J, and Luebke R W: Perfluorooctanoic acid-
12 induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice.
13 *Environ Health Perspect* 2008; 116: 644-50
- 14 5. Loveless S E, Hoban D, Sykes G, Frame S R, and Everds N E: Evaluation of the
15 immune system in rats and mice administered linear ammonium
16 perfluorooctanoate. *Toxicol Sci* 2008; 105: 86-96
- 17 6. Dong G H, Zhang Y H, Zheng L, Liang Z F, Jin Y H, and He Q C: Subchronic
18 effects of perfluorooctanesulfonate exposure on inflammation in adult male
19 C57BL/6 mice. *Environ Toxicol* 2012; 27: 285-96
- 20 7. Son H Y, Lee S, Tak E N, Cho H S, Shin H I, Kim S H et al.: Perfluorooctanoic
21 acid alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in mice. *Environ*
22 *Toxicol* 2009; 24: 580-8
- 23 8. Fairley K J, Purdy R, Kearns S, Anderson S E, and Meade B: Exposure to the
24 immunosuppressant, perfluorooctanoic acid, enhances the murine IgE and
25 airway hyperreactivity response to ovalbumin. *Toxicol Sci* 2007; 97: 375-83
- 26 9. NTP: (National Toxicology Program). NTP Technical Report on the Toxicity
27 Studies of Perfluoroalkyl Sulfonates (Perfluorobutane Sulfonic Acid,
28 Perfluorohexane Sulfonate Potassium Salt, and Perfluorooctane Sulfonic Acid)
29 Administered by Gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD)
30 Rats (Revised) 2022
- 31 10. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC
32 COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant
33 Level Goal for Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking Water 2023a

- 1 11. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC
2 COMMENT DRAFT Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant
3 Level Goal for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Drinking Water 2023b
- 4 12. Grandjean P, Andersen E W, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P
5 et al.: Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to
6 perfluorinated compounds. *Jama* 2012; 307: 391-7
- 7 13. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen U B, and Budtz-
8 Jørgensen E: Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to
9 Perfluorinated Compounds. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 077018
- 10 14. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen U B, Timmermann A et
11 al.: Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict
12 attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *J Immunotoxicol*
13 2017; 14: 188-95
- 14 15. Grandjean P and Budtz-Jørgensen E: Immunotoxicity of perfluorinated
15 alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in
16 children. *Environ Health* 2013; 12: 35
- 17 16. Abraham K, Mielke H, Fromme H, Völkel W, Menzel J, Peiser M et al.: Internal
18 exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological markers in 101
19 healthy 1-year-old children: associations between levels of perfluorooctanoic acid
20 (PFOA) and vaccine response. *Arch Toxicol* 2020; 94: 2131-47
- 21 17. Timmermann C A G, Pedersen H S, Weihe P, Bjerregaard P, Nielsen F, Heilmann
22 C et al.: Concentrations of tetanus and diphtheria antibodies in vaccinated
23 Greenlandic children aged 7-12 years exposed to marine pollutants, a cross
24 sectional study. *Environ Res* 2022; 203: 111712
- 25 18. Chen Q, Huang R, Hua L, Guo Y, Huang L, Zhao Y et al.: Prenatal exposure to
26 perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a
27 prospective birth cohort study. *Environ Health* 2018; 17: 8
- 28 19. Dong G H, Tung K Y, Tsai C H, Liu M M, Wang D, Liu W et al.: Serum
29 polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in
30 a case-control study of Taiwanese children. *Environ Health Perspect* 2013; 121:
31 507-13
- 32 20. Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S et al.: Prenatal
33 exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and

- 1 infectious diseases in infants. *Environ Res* 2012; 112: 118-25
- 2 21. Okada E, Sasaki S, Kashino I, Matsuura H, Miyashita C, Kobayashi S et al.:
3 Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood.
4 *Environ Int* 2014; 65: 127-34
- 5 22. Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Kobayashi S, Chen C J et al.:
6 Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic
7 diseases among 4-year-old children. *Environ Int* 2016; 94: 124-32
- 8 23. Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Chen C J, Ito S et al.: Prenatal
9 exposure to perfluoroalkyl acids and prevalence of infectious diseases up to
10 4years of age. *Environ Int* 2017; 104: 132-38
- 11 24. Ait Bamai Y, Goudarzi H, Araki A, Okada E, Kashino I, Miyashita C et al.: Effect
12 of prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances on childhood allergies
13 and common infectious diseases in children up to age 7 years: The Hokkaido
14 study on environment and children's health. *Environ Int* 2020; 143: 105979
- 15 25. Porter A K, Kleinschmidt S E, Andres K L, Reusch C N, Krisko R M, Taiwo O A
16 et al.: Antibody response to COVID-19 vaccines among workers with a wide range
17 of exposure to per- and polyfluoroalkyl substances. *Environ Int* 2022; 169: 107537
- 18 26. Andersson A G, Lundgren A, Xu Y, Nielsen C, Lindh C H, Pineda D et al.: High
19 Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Antibody Responses to SARS-CoV-2
20 mRNA Vaccine-an Observational Study in Adults from Ronneby, Sweden.
21 *Environ Health Perspect* 2023; 131: 87007
- 22 27. Bailey J M, Wang L, McDonald J M, Gray J S, Petrie J G, Martin E T et al.:
23 Immune response to COVID-19 vaccination in a population with a history of
24 elevated exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) through
25 drinking water. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2023; 33: 725-36
- 26 28. Wang Z, Shi R, Ding G, Yao Q, Pan C, Gao Y et al.: Association between maternal
27 serum concentration of perfluoroalkyl substances (PFASs) at delivery and acute
28 infectious diseases in infancy. *Chemosphere* 2022; 289: 133235
- 29 29. Dalsager L, Christensen N, Halekoh U, Timmermann C A G, Nielsen F, Kyhl H
30 B et al.: Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and
31 hospitalization for infectious disease in childhood: A study among 1,503 children
32 from the Odense Child Cohort. *Environ Int* 2021; 149: 106395
- 33 30. Sevelsted A, Pedersen C T, Gürdeniz G, Rasmussen M A, Schullehner J,

- 1 Sdougkou K et al.: Exposures to perfluoroalkyl substances and asthma
2 phenotypes in childhood: an investigation of the COPSAC2010 cohort.
3 *EBioMedicine* 2023; 94: 104699
- 4 31. Pan Z, Guo Y, Zhou Q, Wang Q, Pan S, Xu S et al.: Perfluoroalkyl substance
5 exposure is associated with asthma and innate immune cell count in US
6 adolescents stratified by sex. *Environ Sci Pollut Res Int* 2023; 30: 52535-48
- 7 32. Shen M, Xiao Y, Huang Y, Jing D, Su J, Luo D et al.: Perfluoroalkyl substances
8 are linked to incident chronic spontaneous urticaria: A nested case-control study.
9 *Chemosphere* 2022; 287: 132358
- 10 33. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the
11 presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food 2018;
12 (2018)16(12):5194
- 13 34. EFSA: (European Food Safety Authority). Risk to human health related to the
14 presence of perfluoroalkyl substances in food 2020; (2020)18(9):6223
- 15 35. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). PFAS and
16 Immunomodulation Review and Update 2021a
- 17 36. Grandjean P, Weihe P, Burse V W, Needham L L, Storr-Hansen E, Heinzow B et
18 al.: Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children
19 prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 305-
20 17
- 21 37. Tatsuta N, Nakai K, Sakamoto M, Murata K, and Satoh H: Methylmercury
22 Exposure and Developmental Outcomes in Tohoku Study of Child Development
23 at 18 Months of Age. *Toxics* 2018; 6
- 24 38. Heilmann C, Grandjean P, Weihe P, Nielsen F, and Budtz-Jørgensen E: Reduced
25 antibody responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated
26 biphenyls. *PLoS Med* 2006; 3: e311
- 27 39. Heilmann C, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Heinzow B, Weihe P, and Grandjean
28 P: Serum concentrations of antibodies against vaccine toxoids in children exposed
29 perinatally to immunotoxicants. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1434-8
- 30 40. Yoshida M, Worlock K B, Huang N, Lindeboom R G H, Butler C R, Kumasaka N
31 et al.: Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and
32 adults. *Nature* 2022; 602: 321-27
- 33