

1 結果から、ヒトで報告された PFOS 濃度で影響を示す免疫毒性プロファイルと
2 PFOS の潜在的標的部位が B 細胞であることが示唆された (Peden-Adams et
3 al. 2008)。

4
5 PFOS (カリウム塩：純度 98%以上) を 8~10 週齢の雄 C57BL/6 マウスに
6 60 日間経口投与 (0、0.5、5、25、50、125 mg/kg ~~総投与量 (TAD)~~) した結
7 果、肝臓重量は、5 mg/kg TAD で用量依存的に有意な増加を示した。雄マウス
8 では、リンパ球増殖及び NK 細胞活性の増加、並びにプラーク形成細胞反応は
9 5 mg/kg TAD 以上で抑制された。肝臓重量および PFC 反応に基づき、PFOS
10 を 60 日間ばく露した雄マウスの NOAEL は 0.5 mg/kg TAD、LOAEL は 5
11 mg/kg TAD と算出された。これらの用量での血清中 PFOS 濃度は、それぞれ
12 0.674 ± 0.166 及び 7.132 ± 1.039 mg/L であった。これらの結果は、高ばく露
13 ヒト集団の約 50 倍量で PFOS ばく露すると、マウスの免疫機能に影響を及ぼ
14 す可能性があることを示している (Dong et al. 2009)。

15
16 また、Dong ら (2009) の同条件の実験において、炎症性サイトカインであ
17 る 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、
18 PFOS を雄 C57BL/6 マウスに、60 日間経口投与 (0、0.0083、0.0167、
19 0.0833、0.4167、0.8333、2.0833 mg/kg 体重/日 (0、0.5、1、5、25、50、
20 125 mg/kg TAD) した。その結果、1 mg/kg TAD 以上で腹腔マクロファージ
21 比率の増加、5 mg/kg TAD 以上で腹腔マクロファージの IL-1 β 産生 (*ex.*
22 *vivo*) の増加がみられた。さらに、腹腔マクロファージ (25 又は 50 mg/kg
23 TAD 以上) 及び脾臓マクロファージ (50 又は 125 mg/kg TAD 以上) における
24 *in vitro* のリポ多糖 (LPS) 刺激の有無にかかわらず炎症性サイトカイン
25 (TNF α 、IL-1 β 、IL-6) 産生の有意な増加がみられ、*in vivo* の LPS 刺激でも
26 類似の傾向がみられた。25 又は 50 mg/kg TAD 以上では、脾臓の炎症性サイ
27 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、LPS に
28 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 mg/kg
29 TAD の PFOS ばく露によって大幅に上昇した。これらの結果から、PFOS ば
30 く露によって炎症反応が調節されることが示唆された (Dong et al. 2012)。

31
32 PFOS (カリウム塩：純度 98%以上) を妊娠 1~17 日の母親マウスに経口投
33 与 (0.1、1.0、5.0 mg/kg 体重/日) し、8~10 週齢の雌雄 C57BL/6 マウスを

1 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
2 投与した児マウスにおいて、雄は雌より血清中 TH1/TH2 型サイトカイン、テ
3 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
4 ン (IL-4) が過剰となる TH1/TH2 サイトカインのアンバランス (4 週齢の雄
5 雌及び 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
6 清テストステロンの有意な減少が観察された。加えて脾臓 (5.0 mg/kg 体重/日
7 投与群、4 週齢の雄雌) と胸腺 (5.0 mg/kg 体重/日投与群、4 週齢及び 8 週齢
8 の雄) の細胞数減少、脾リンパ細胞増殖低下 (5.0 mg/kg 体重/日投与群の雄
9 雌)、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
10 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
11 る 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/
12 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
13 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
14 TH1/TH2 の不均衡に部分的に関与している可能性があり、これらの欠損は、
15 若齢及び成体マウスの両方で検出可能であるが、雌よりも雄に対しより強い影
16 響を及ぼす可能性があることが示唆された (Zhong et al. 2016)。

17

18 PFOS (純度 96%以上) を 6~8 週齢の雌雄 SD ラットに 28 日間強制経口投
19 与 (0, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg/kg 体重/日) した結果、雌雄ラットで
20 肝臓重量増加、PPAR α 関連遺伝子 (Cyp4a1, Acox1)、CAR 関連遺伝子
21 (Cyp2b1, Cyp2b2) 発現量増加、網状赤血球減少、肝由来酵素活性・総胆汁
22 酸・直接ビリルビン濃度増加、コレステロール・TG 濃度減少、肝細胞肥大及
23 び/又は細胞質変性、骨髄細胞密度低下及び甲状腺ホルモン低下 (TSH 上昇な
24 し) が観察され、雄のみで肝 acyl-CoA オキシダーゼ活性増加及びグロブリン
25 減少が認められた。用量依存的な骨髄の低細胞化及び脾臓の髄外造血の発生率
26 の増加が観察された。骨髄の低細胞化は、雄で 1.25 mg/kg 体重/日群から、雌
27 で 2.5 mg/kg 体重/日群から、脾臓の髄外造血は、雌雄ともに 1.25 mg/kg 体重
28 /日群から有意差が認められた (NTP 2019)。

29 同様に、PFHxS (カリウム塩：純度 98%以上) を 6~8 週齢の雌雄 SD ラッ
30 トに 28 日間経口投与 (雄は 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 mg/kg 体重/日, 雌
31 は 0, 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/kg 体重/日) した結果、雌雄ラットで肝
32 臓重量増加、CAR 関連遺伝子 (Cyp2b1, Cyp2b2) 発現量増加及び甲状腺ホル
33 モンの低下 (TSH 上昇なし) が観察され、雄のみで肝臓 PPAR α 関連遺伝子

1 (Cyp4a1、Acox1) 発現量増加、肝 acyl-CoA オキシダーゼ活性増加、網状赤
2 血球数減少、グロブリン・コレステロール・TG 濃度減少及び肝細胞肥大等が
3 認められた。以上の結果から、PFOS 及び PFHxS の共通する標的臓器は肝臓
4 及び甲状腺であり、肝臓への影響は PPAR α の他 CAR を介した関与も否定で
5 きないこと、PFHxS 投与群では、全般的に雄より雌の反応が鈍く、性差の可
6 能性が示唆された (NTP 2019)。

7
8 直鎖 APFO (~~PFOAPFOS~~ アンモニウム塩：純度不明) を雄 Crl:CD-
9 1(ICR)BR マウス及び雄 Crl:CD(SD)IGS BR ラットに 29 日間経口投与 (0、
10 0.3、1、10、30 mg/kg 体重/日) し結果、ラットでは、10 mg/kg 体重/日以上
11 で、体重増加率の減少、血清コルチコステロンの濃度増加という全身毒性を示
12 したが、抗 SRBC 抗体の産生には影響を与えなかった。同様に、マウスでは、
13 10 mg/kg 体重/日以上で、体重減少、肝臓重量の増加、血清コルチコステロン
14 濃度の増加、末梢血好中球と単球数の増加及びそれに伴うリンパ球数の減少と
15 いう著しい全身毒性とストレスが観察された。また、10 mg/kg 体重/日以上で
16 は、IgM 抗体産生の減少、脾臓および胸腺の重量と細胞数の減少、胸腺及び脾
17 臓のリンパ組織の減少や萎縮が観察されたが、これらの免疫所見は、全身毒性
18 及びストレスに対する二次反応であると考えられた。以上の結果から、ラット
19 では、全身毒性を示す用量であっても免疫に関連する変化は生じないが、マウ
20 スでは、免疫に関連する変化は重大で深刻な全身毒性およびストレスを引き起
21 こす用量でのみ発生することが明らかとなった (Loveless et al. 2008)。

22
23 PFOA (アンモニウム塩：純度 98%以上) を 6~8 週齢の雌 C57BL/6J マウ
24 スに、回復試験として 10~15 日間強制経口投与 (0、30 mg/kg 体重/日) した
25 後、半数は水、半数は継続して 5 日間投与した。また、用量反応試験として、
26 6~7 週齢の雌 C57BL/6N マウスに 15 日間飲水投与 (0、3.75、7.5、15、30
27 mg/kg 体重/日) した。その結果、IgM 合成は、飲水投与での 3.75 mg/kg 体
28 重/日以上で用量依存的抑制、強制経口投与での 30 mg/kg 体重/日の用量で抑
29 制が見られたが、IgG 力価は影響が少なく、3.75 mg/kg 体重/日と 7.5 mg/kg
30 体重/日の用量では増加した。また、3.75 mg/kg 体重/日投与群の血清中 PFOA
31 濃度は、ばく露終了 1 日後に 74,000 ng/mL で、PFOA 製造施設の近隣住民の
32 報告値の約 150 倍に相当した。2 次多項式モデルを用いた解析の結果、BMD

1 は 3.06 mg/kg 体重/日、BMDL は 1.75 mg/kg 体重/日と算出された (Dewitt
2 et al. 2008)。

3
4 PFOA (アンモニウム塩：純度 98%以上) を雄 ICR マウスに 21 日間飲水投
5 与 (0、2、10、50、250 mg/L) した結果、脾臓では、すべての用量で CD81
6 リンパ球の減少、50 mg/L 以上で CD41 リンパ球の増加が観察された。また、
7 250 mg/L で白脾髄のリンパ球の過形成は増加したが、赤脾髄に大きな変化は
8 みられなかった。一方、胸腺では、250 mg/L で CD81 リンパ球が増加し、皮
9 質と髄質の厚みは減少したが、リンパ球はより密に配列されていた。さらに、
10 脾臓では炎症性サイトカインである TNF α 、IL-1b、IL-6 の発現量、脾臓と胸
11 腺では、がん原遺伝子 c-myc の発現量が増加した。脾臓における IL-18 遺伝子
12 発現と CD4⁺CD8⁻ T 細胞数の増加は 50、250 mg/L 群で、TNF- α 、IL-6 及び
13 c-myc の発現増加は 250 mg/L 群で、胸腺における c-myc の発現増加は 50、
14 250 mg/L 群でそれぞれ有意であった。以上の結果から、PFOA は、T リンパ
15 球の表現型と炎症性サイトカインの遺伝子発現を変化させることによる免疫調
16 節作用を有することが示唆された (Son et al. 2009)。

17
18 毒性試験として、PFOA (純度 96%以上) を雌 BALB/c マウスに 4 日間経皮
19 投与 (耳介塗布) (0、0.01、0.1、0.25、0.5、1、1.5% (0~50 mg/kg))、過敏
20 症試験として、PFOA を雌 BALB/c マウスに 4 日間経皮投与 (0、0.5、0.75、
21 1.0、1.5% (0~50 mg/kg)) し、1 日目と 10 日目に 7.5 μ g の卵アルブミン
22 (OVA) と 2.0 mg のカリウムミョウバン (ALUM) を腹腔内注射した。さら
23 に、気道過敏性評価では、上記過敏症試験のマウスに対して、19 日目と 26 日
24 目に咽頭吸引によって 250 μ g の OVA で感作した。その結果、OVA のみの対
25 照群と比較して、脾臓細胞充実度減少 (0.5%以上) 及び脾臓重量減少 (0.5%
26 以上)、胸腺細胞充実度減少 (1.0%以上) 及び胸腺重量減少 (0.75%以上)、血
27 清総 IgE 濃度増加 (0.75%以上) 及び血清 OVA 特異的 IgE 濃度増加 (0.75%
28 以上) が有意に観察された。また、気道過敏性評価では、B220⁺脾臓細胞減少
29 (1.0%以上)、血清総 IgE と OVA 特異的 IgE の増加傾向が認められ、間質、
30 気管支周囲、血管周囲への好酸球とマクロファージの大量浸潤、気道分泌細胞
31 の肥大と壊死など多面的な炎症細胞応答が用量依存的に確認された。以上の結
32 果から、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
33 が示唆された (Fairley et al. 2007)。

1

2 ②海外・国際機関の評価概要

3 実験動物の免疫への影響をもとに評価値を算出している機関はなかった。

4

5 ③ワーキンググループの見解（実験動物の免疫）

6 ヒトにおいて PFAS ばく露と破傷風やジフテリア毒素に対する抗体価の低下
7 との関連性が報告されている。そのため、複数の海外評価機関が実験動物の免疫
8 系に及ぼす PFOS、PFOA の影響を精査してきた。

9

10 a. 免疫抑制

【事務局より】

EPA (2023, Draft) は、最終的な RfD の評価はヒトのデータのみで行っています。
先生方に記載いただいた EPA (2023, Draft) の評価のうち、実験動物の RfD を引用
している箇所はワーキンググループの見解に記載しています。

11 EPA (2023, Draft) は、PFOS について、Zhong ら (2016) の生後 4 週齢
12 の雄児仔の SRBC に対する PFC 反応低下の BMDL (3.3 mg/L) から PFOS の
13 POD_{HED} を求め (5.32×10^{-4} mg/kg 体重/日)、このデータから Candidate RfD
14 を算出された (2×10^{-5} mg/kg 体重/日)。複数の研究から一貫した免疫抑制
15 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
16 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
17 していることを理由に POD 候補に選択している。

18 また、EPA (2023, Draft) は PFOA について、Dewitt ら (2008) のデータ
19 の BMDL (18.2 mg/L) から PFOA の POD_{HED} を求め (2.18×10^{-3} mg/kg 体重
20 /日)、Candidate RfD を算出した (7×10^{-6} mg/kg 体重/日)。Loveless ら (2008)
21 のデータの BMDL (57.6 mg/L) からは POD_{HED} を求めた (6.91×10^{-3} mg/kg/day)。
22 EPA では、Dewitt ら (2008) と Loveless ら (2008) の IgM 抗体産生の低下は
23 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
24 POD 候補として選択している。

25 (1) ①と上記に提示した情報から、PFOS、PFOA をマウスに投与すると、
26 免疫応答の低下が認められた。PFOS の LOEL は 0.05 mg/kg TAD (0.0017
27 mg/kg 体重/日 (0.05 mg TAD/kg) (Peden-Adams ら 2008)、PFOA の BMDL
28 は 18.2 mg/L (Dewitt ら 2008) であった。また、PFOS の妊娠マウスへの投与
29 による児仔の免疫応答低下の BMDL は 3.3 mg/L であった (Zhong ら 2016)。

1

2 b. 炎症の亢進（免疫促進）

3 (1) ①から、PFOS、PFOA をマウスに経口投与又は経皮投与すると、炎症
4 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。経口投与に
5 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）の LOAEL は
6 5 mg/kg TAD (0.0833 mg/kg 体重/日) (Dong ら 2012)、PFOA の免疫促進（脾
7 臓 IL-1 β 遺伝子発現の増加）の LOAEL は 50 mg/L (Son ら 2009) であった。

8

9 c. リンパ組織の変化

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

17 (1) ①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、脾臓
18 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 2.27 mg/L
19 であった (NTP 2019)。ラット、マウスにおける免疫組織の障害は、(1) ①+
20 に提示した文献も含め複数の研究から報告されている。

21

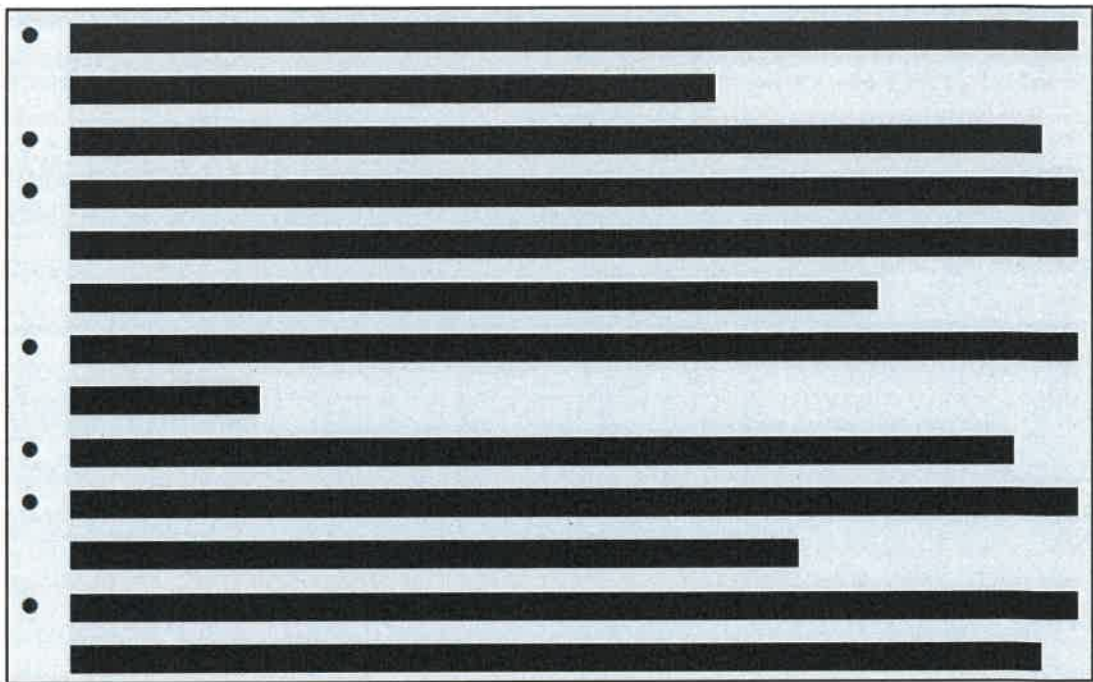
22 d. 実験動物の免疫影響のまとめ

23 PFOS、PFOA ともに、経口投与により SRBC に対する IgM 抗体産生や PFC
24 反応など免疫応答の低下を認めたと示された。これらの免疫抑制を示唆する同
25 様の報告は複数認められた。あることから、エビデンスの強さは高いと考えられ
26 る。一方で、PFOS、PFOA の経口投与による炎症性サイトカインの増加や PFOA
27 の経皮投与によるアレルギー反応・病態の亢進といった免疫促進の影響も報告
28 されている。また免疫組織における細胞構成や病理組織学的な変化も観察され
29 ている。これより、PFOS、PFOA は、免疫系に作用し免疫抑制及び免疫促進い
30 ずれの反応も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
31 果の低下と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
32 する報告がもあることから、実験動物の知見はこれらのサポートデータになる
33 可能性もあるとなり得る。しかしながら、全身毒性やコルチコステロンの上昇を

- 1 伴うストレスを引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
- 2 ことから、実験動物データの評価には注意が必要である。現時点では、実験動物
- 3 からヒトに外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
- 4 響が検出されるかどうかの検証やメカニズムの解析はまだ十分ではないためな
- 5 ど、実験的研究の進展によるさらなる検討が求められる。
- 6

打合せ会でのコメント：

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]



1

2

3 (2) 疫学

4 ①文献情報

5 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、Grandjean ら
6 (2012) は、妊婦及び子どもの5歳及び7歳時の血清PFOS、PFOA、
7 PFHxS、PFNA及びPFDA濃度と破傷風及びジフテリアの抗体価の低下を調
8 査した。その結果、PFOSは5歳時の抗体濃度と最も強い負の相関を示し、ば
9 く露濃度が2倍になると、ジフテリア抗体濃度の差は-39% (95%CI: -55~
10 17%)であったこと、5歳時のPFOS及びPFOA濃度が2倍になると、7歳時
11 に破傷風抗体及びジフテリア抗体の臨床的保護レベル0.1IU/mLを下回るオッ
12 ズ比が2.38 (95%CI: 0.89~6.35) ~4.20 (95%CI: 1.54~11.44)であった
13 こと、5歳時の子どもの血清中のPFASは、抗体濃度、特に7歳時の抗体濃度
14 と一様に負の相関を示すこと、などが明らかとなり、PFASばく露量の増加
15 は、5歳及び7歳の小児における定期予防接種に対する液性免疫応答の低下と
16 相関すると報告した (Grandjean et al. 2012)。

17 また、Grandjean ら (2017a) は、血清PFOS、PFOA、PFNA及びPFDA
18 に関して、13歳のPFASの血清中濃度及びジフテリアと破傷風に対する抗体
19 濃度を7歳時のデータと比較し、重回帰分析及び構造方程式モデルを適用して
20 調べた結果、PFASと抗体の血清濃度は7歳時から13歳時まで概ね減少した

1 こと、ジフテリア抗体濃度は、13歳及び7歳のPFAS濃度が高い場合に低下
2 したこと、7歳のPFDAと13歳のPFOAに関して、いずれもばく露量が2倍
3 になるごとに約25%低下すること、5種類のPFASに関しては、7歳でPFAS
4 ばく露量が2倍になると、13歳のジフテリア抗体濃度が10~30%低下する一
5 方、破傷風抗体濃度については、ほとんど相関がないことを明らかにし、これ
6 らの結果が従来の免疫毒性の知見と一致したと報告している (Grandjean et
7 al. 2017a)。

8 さらに、Grandjeanら(2017b)は、子どもの出生時、18か月及び5歳児の
9 血清PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA及びPFDA濃度と5歳時の破傷風及び
10 ジフテリアの抗体価を調査した結果、出生前ばく露は5年後の抗体濃度と逆相
11 関を示し、ばく露量が2倍増えるごとに最大約20%減少したこと、生後3か月
12 と6か月で推定された濃度は、5歳時の抗体濃度と最も強い逆相関を示し、特
13 に破傷風の濃度が高かったこと、また乳幼児期のPFASばく露量が2倍になる
14 ごとに、5歳時の破傷風抗体濃度が19%から29%と統計的に有意に減少すること
15 などを確認した。その結果、発達中の適応免疫系では、免疫毒性に対して乳幼
16 児期に特に脆弱であることが示唆されたと報告している (Grandjean et al.
17 2017b)。

18 また、Budtz-JørgensenとGrandjean(2018)は、これらの研究結果に基
19 づき、5歳及び7歳における破傷風とジフテリア抗体濃度に関するPFOS、
20 PFOA、PFHxS、PFNAおよびPFDA濃度のBMDとBMDLを算出した
21 (Budtz-Jørgensen and Grandjean 2018)。

22

23 ドイツの1歳児を対象とした横断研究において、血清PFOS及びPFOA濃度
24 と各種抗体価について調査した結果、血清中PFOA濃度とインフルエンザ菌b
25 型 ($r = 0.32$)、破傷風 ($r = 0.25$)、ジフテリア ($r = 0.23$) に対するワクチン抗
26 体濃度との間には、有意な負の相関があることが明らかとなった (Abraham et
27 al. 2020)。

28

29 グリーンランドの7~12歳の子どもを対象とした横断研究では、血清中
30 PFOS、PFHxS、PFNA及びPFDA濃度とジフテリア抗体濃度を調査した結
31 果、PFHxS及びPFOSの血清濃度が1 ng/mL増加するごとに、ジフテリア抗
32 体濃度はそれぞれ78% (95%CI: 25~94) 及び9% (95% CI: 2~16) 減少す
33 ることが示され、これら4種類のPFASばく露とジフテリア抗体濃度の保護レ

1 ベル以下になる確率の上昇とが相関することが明らかとなった (Timmerman
2 et al. 2021)。

3

4 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、出生時の胎児臍
5 帯血中の PFAS 濃度と子どものアトピー性皮膚炎リスクについて生後 6 か月、
6 12 か月、24 か月追跡調査し、多重ロジスティック回帰を用いて解析した結
7 果、女兒では PFOA 及び PFNA の自然対数変換後の単位濃度増加は、アトピー
8 性皮膚炎のリスクと相関し、その対応リスクの AOR は、それぞれ 2.07
9 (95%CI : 1.13~3.80) 及び 2.22 (95%CI : 1.07~4.58) であり、また、
10 PFDA と PFHxS では、最低四分位と比較した最高四分位がアトピー性皮膚炎
11 と有意に相関し、その AOR が、それぞれ 2.14 (95%CI : 1.00~4.57) 及び
12 2.30 (95%CI : 1.03~5.15) であることを確認した。しかし、男児では、有意
13 な相関はみられなかったと報告している (Chen et al. 2018)。

14

15 台湾で行われた 10~15 歳の子ども (喘息患者 231 名、非喘息者 225 名) を
16 対象とした症例対照研究において、血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFBS、
17 PFDA、PFDoA、PFHxA、PFHxS、PFNA、PFTA) 濃度と喘息リスクにつ
18 いて重回帰モデルを用いて解析を行ったところ、PFOS (Q1 vs Q4 Adjusted
19 OR 2.63 (95%CI : 1.48~4.69))、PFOA (Q1 vs Q4 Adjusted OR 4.05
20 (95%CI : 2.21~7.42))、PFBS (Q1 vs Q4 Adjusted OR 1.90 (95%CI : 1.08
21 ~3.37))、PFDA (Q1 vs Q4 Adjusted OR 3.22 (95%CI : 1.75~5.94))、
22 PFDoA (Q1 vs Q4 Adjusted OR 1.81 (95%CI : 1.02~3.23))、PFHxS (Q1
23 vs Q4 Adjusted OR 3.83 (95%CI : 2.11~6.93)) 及び PFNA (Q1 vs Q4
24 Adjusted OR 2.56 (95%CI : 1.41~4.65)) において喘息リスクとの間に正の
25 相関がみられたとされている。また、PFOS (p for trend = 0.045)、PFDA (p
26 for trend = 0.005)、PFDoA (p for trend = 0.024) 及び PFTA (p for trend =
27 0.050) では喘息重症度スコアと正の相関がみられたと報告している (Dong et
28 al. 2013)。

29

30 国内で行われている環境と子どもの健康に関するモニタリング調査 (北海道
31 スタディ) へ 2002~2005 年に参加した者のうち、出産 18 か月後の追跡調査
32 に同意した妊婦 (343 名) を対象とした出生コホート研究において、妊婦の血
33 清 PFAS (PFOS 及び PFOA) 濃度と臍帯血血清 IgE 濃度 (n=231) について

1 3次多項式回帰により解析した結果、女兒 (n=128) において血清 PFOA 濃度
2 と臍帯血血清 IgE 濃度の低下の間に相関が見られた (Cubic : Estimate = -
3 3.078 (95%CI : -5.431~-0.726)) と報告されている。また、妊婦の血清
4 PFAS 濃度と子どもの生後 18 か月までにおけるアレルギーリスク (食物アレ
5 ルギー、湿疹及び喘息) 及び感染症リスク (中耳炎) についてロジスティック
6 回帰解析した結果、いずれも明確な相関はみられなかったと報告されている
7 (Okada et al. 2012)。

8 2003~2009 年に北海道スタディへ参加した者のうち、子どもに小児感染症
9 例があった母子 (1,558 ペア、うち男児 793 名、女兒 765 名) を対象とした出
10 生コホート研究において、母親の妊娠時血漿 PFAS (PFOS、PFOA、
11 PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA) 濃度と子どもの 4
12 歳までにおける感染症 (中耳炎、肺炎、RS ウイルス感染症、水痘のいずれか
13 の発症) リスクについて解析した結果、PFOS と感染症リスクの間に正の相関
14 (p for trend = 0.008) がみられ、その傾向は男児 (p for trend = 0.071) より
15 も女兒 (p for trend = 0.036) においてより強くみられたとされている。ま
16 た、PFHxS と女兒における感染症リスクの間に正の相関 (p for trend =
17 0.045) がみられたが、男児における相関性はみられなかったと報告されてい
18 る (Okada et al. 2012)。

19 2003 年 2 月~2012 年 3 月に北海道スタディへ参加した者のうち、母親の妊
20 婦時血清 PFAS 濃度測定と子ども (7 歳時点) へのアンケートに協力した母子
21 (2,689 ペア) を対象とした出生コホート研究において、妊娠時血漿 PFAS
22 (PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、
23 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い
24 て一般化推定方程式 (GEE) モデルを用いて解析した結果、PFNA (RR 0.83
25 (95%CI : 0.69~0.99、p=0.037)) 及び PFDA (RR 0.82 (95%CI : 0.72~
26 0.94、p=0.004)) と鼻結膜炎、並びに PFOA (RR 0.85 (95%CI : 0.77~
27 0.94、p=0.001))、PFUnDA (RR 0.86 (95%CI : 0.78~0.95、p=0.003))
28 PFDoA (RR 0.88 (95%CI : 0.78~0.98、p=0.021))、PFTrDA (RR 0.89
29 (95%CI : 0.80~0.99、p=0.030)) 及び PFOS (RR 0.86 (95%CI : 0.76~
30 0.98、p=0.020)) と湿疹の間に負の相関がみられたと報告している。四分位ご
31 との相関性を解析した結果、非分類解析でみられなかった傾向として、
32 PFUnDA の第 4 四分位濃度で鼻結膜炎との間に負の相関 (p for trend<0.01)
33 がみられたとしている。また、妊娠時血漿 PFAS 濃度と子の 7 歳までにおける

1 感染症の発症リスクについてロジスティック回帰解析を行った結果、PFOA
2 (OR 1.17 (95%CI : 1.01~1.37、p=0.043)) と肺炎の間に正の相関が、
3 PFDoA と水疱瘡 (OR 0.85 (95%CI : 0.72~1.00、p=0.046))、PFTrDA と中
4 耳炎 (OR 0.84 (95%CI : 0.72~0.98、p=0.030)) 及びPFOS とRS ウイルス
5 感染症 (OR 0.72 (95%CI : 0.56~0.91、p=0.007)) の間に負の相関がみられ
6 たと報告している。一方、四分位ごとの相関性を解析した結果、非分類解析で
7 みられなかった傾向として、兄弟のいない子どものみでPFDA と肺炎 (p
8 trend=0.009) 及びPFOA とRS ウイルス感染症 (p trend=0.038) の間でそれ
9 ぞれ正の相関がみられたとしている (Ait Bamai et al. 2020)。

10

11 ②海外・国際機関の評価概要

12 EPA (2021, Draft) は、Grandjean ら (2012、2017a、2017b) 及び
13 Jørgensen と Grandjean (2018) の報告から、PFOS の子どもの血清抗ジフテ
14 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
15 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 と算出して
16 いる。

17 その後、EPA (2023, Draft) は、BMR の変更 (2021年 : 5%、2023年 :
18 1/2 SD) により POD (mg/L) が変更され、また、薬物動態パラメータの追加
19 (半減期及び分布容積) により POD (mg/L) から POD_{HED} (mg/kg 体重/
20 日) への換算も変更された。その結果、PFOS の子どもの血清抗破傷風及び血
21 清抗ジフテリア抗体濃度の低下に関する $BMDL_{0.5SD}$ を、Jørgensen と
22 Grandjean (2018) の報告から 18.5 ng/mL 及び 12.5 ng/mL、Timmerman
23 ら (2021) の報告から 9.66 ng/mL 及び 5.61 ng/mL と算出している。また、
24 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低下に関する
25 $BMDL_{0.5SD}$ を、Jørgensen と Grandjean (2018) の報告から 3.47 ng/mL 及
26 び 3.32 ng/mL、Timmerman ら (2021) の報告から 2.26 ng/mL 及び 1.49
27 ng/mL と算出している。

28

29 EFSA (2018) は、Grandjean ら (2012) の報告から、PFOS の子どもへの
30 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 $BMDL_5$ を 10.5 ng/mL
31 と算出している。その後、EFSA (2020) は、Abraham ら (2020) の PFOS
32 及び PFOA のワクチン接種に対する免疫系の反応の低下に関する報告をもと

1 に、PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA の合計として BMDL₁₀ を 17.5 ng/mL
2 と算出している。

3

4 FSANZ (2021) は、PFAS の血中濃度とワクチン反応低下、感染症に対す
5 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が
6 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 の
7 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れな
8 いとしている。

9

10 ③ワーキンググループの見解（疫学の免疫）

【事務局より】
打合せ会において、
[REDACTED]
[REDACTED]」
「[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]」
とのご意見をいただきました。
文献選定いただき、全体的に追記・修正をお願いいたします。

11 PFAS（主に PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA）は、実験動物では免疫毒性の
12 中でも特に免疫抑制に関して多数の報告があり、ヒトを対象とした疫学調査で
13 は幼児におけるワクチン抗体の産生が低下していることが報告されている。エ
14 ンドポイントには、主に、破傷風・ジフテリアトキソイドに対する血中特異的
15 IgG 抗体を用いることと、医師や保護者によるアレルギー症状や感染症への既
16 往歴を用いることが提案されている。前者の方がより客観的な指標であること
17 及び海外評価機関でもエンドポイントとした研究に限定して採用していること
18 から、これをエンドポイントとするのが適当と判断した。その一方で、重要なポ
19 イントはアレルギーや感染症に罹患するか、発症するかという点であると捉え、
20 信頼性・妥当性を確認した質問票を使用して臨床的アウトカムを評価した場合
21 も我が国においては次点のエンドポイントとして採用することを提案したい。

22

23 a. 抗体濃度

24 妊娠中の血中 PFAS 濃度及び検査時の児の血中 PFAS 濃度と、児の抗体濃度

1 との関連を調べた研究によると、児の年齢にかかわらず一貫して逆相関の関係
2 にあることが報告されている (Abraham et al. 2020、Jørgensen and Grandjean
3 2018、Grandjean et al. 2017a、2017b、2012、Timmermann et al. 2021)。た
4 だし PFOS ではその関連がみられなかったとする報告 (Abraham et al. 2020)
5 や PFOA では関連がみられなかったとする報告 (Timmermann et al. 2021) も
6 ある。

7 EPA の評価で用いられた論文はすべて Faroe 諸島で得られた研究成果に関す
8 るものであり、EFSA の評価で用いられた論文はドイツでの研究に関するもの
9 である。Faroe 諸島の住民のばく露レベルは日本人と比較し、大きく異なる。ド
10 イツではばく露源が特定されていないものの、Faroe 諸島では鯨などの摂食が
11 ばく露源とされており、日本人のばく露状況とは大きく異なる可能性があるこ
12 とに注意が必要である。また、Faroe 諸島の研究は共変量が性別と検査時の月齢
13 のみであり、その点も十分に配慮が必要である。

14

15 b. 医師や保護者による評価：

16 我が国で進められている北海道コホートでは、これまでに 3 本の論文が発表
17 されており、対象児が 18 ヶ月 (Okada et al. 2012)、4 歳 (Goudarzi et al. 2017)、
18 7 歳 (Ait Bamai et al. 2020) の時点で評価をしている。18 か月ではアレルギー
19 及び感染症と胎児期 PFAS ばく露には関連性が認められなかったものの、4 歳
20 と 7 歳では胎児期 PFOS ばく露が感染症のリスクを上昇させることがわかって
21 いる。いずれも諸外国のばく露レベルと比較すると日本人のばく露レベルは低
22 い傾向にある。

23 中国でも北海道コホートと同じようにアレルギー疾患を評価する質問票
24 (ISAAC) により児の症状を評価している (Chen et al. 2018)。ここでは 2 名
25 の医師が症状を評価しており、ISAAC などを用いた場合の客観性が一定程度担
26 保されている。臍帯血中 PFOA、PFHxS などはアトピー性皮膚炎のリスクを上
27 昇させることが指摘されており、Chen らは女児のみでその関連性を指摘してい
28 る。女児のみで関連性を検出した報告も散見されるが (Chen et al. 2018、
29 Goudarzi et al. 2017、Okada et al. 2012)、現状では男女別に解析した研究は
30 限定的である。

31

32 f. 疫学研究の免疫のまとめ

33 海外の評価機関では、アウトカムを血中抗体濃度としたものを採用しており、

- 1 医師や保護者による評価を用いた研究は採用されていない。
- 2 エンドポイントは、海外評価機関と同じ血中抗体濃度とすることが妥当と考
3 えられ、日本でもそれを採用する。さらに、我が国においては、標準化された質
4 問票を用いている場合に限り医師や保護者による評価、つまり臨床的アウトカ
5 ムもエンドポイントに採用することを提案する。
- 6 同様の結果を示す複数の報告があり、エビデンスの強さは高いと考えられる。
7 ただし、日本人と諸外国では PFAS のばく露源が異なること、ばく露レベルが
8 異なること、食事や社会経済状況が異なることもあり、海外の評価を日本人にそ
9 のまま当てはめることが可能かについては十分な知見があるとは言えない。こ
10 のことから、日本人のためには、日本での研究が必要と考える。
- 11

打合せ会でのコメント：

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

● [Redacted]
[Redacted]
● [Redacted]
[Redacted]

1

2

3

(3) 免疫のまとめ

打合せ会でのコメント（実験動物及びヒトにまたがる意見）：

● [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
● [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
● [Redacted]
[Redacted]
● [Redacted]
[Redacted]
● [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
● [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

4

5